

原子力委員会 2021/4/6

於 中央合同庁舎8号館, 東京都、日本

第11回原子力委員会
資料第1号

加速器による α 線薬剤等の 生成の現状と展望について

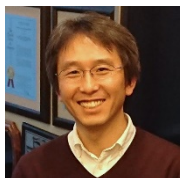


公立大学法人

福島県立医科大学

福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター
鷺山 幸信 (WASHIYAMA Kohshin)

はじめに：自己紹介



鷺山幸信 (WASHIYAMA Kohshin)
福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター
〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

E-mail : kwashi@fmu.ac.jp



学歴

平成 4 年	3 月	福井県立藤島高等学校卒業
平成 9 年	3 月	金沢大学理学部化学科卒業 学士（理学）坂本 浩 教授師事
平成 11 年	3 月	金沢大学大学院自然科学研究科物質化学専攻博士前期課程修了 修士（理学）坂本 浩 教授師事
平成 17 年	3 月	金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程修了 博士（保健学）天野 良平 教授師事

軽核生成光核反応の放射化学的研究(核化学, 放射化学)



ラジオアイソトープ、特にアルファ放射体の医学応用(核医学, 放射科学)

職歴

平成 11 年	4 月	金沢大学医学部保健学科 助手
平成 20 年	4 月	金沢大学医薬保健研究域保健学系 助教（配置換）
平成 24 年 1 月		Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien, Avd för radiofysik (Sverige) Forskare（～4ヶ月）
平成 28 年 4 月		放射線医学総合研究所 客員研究員（現在まで）
平成 28 年 1 月		Duke University Medical Center (USA) Visiting Assistant Professor（～6ヶ月）
平成 29 年 1 月		福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター 准教授（現職）
平成 30 年 6 月		Duke University Medical Center (USA) Visiting Associate Professor（～6ヶ月）
平成 30 年 1 月		京都大学複合原子力科学研究所 客員准教授（～1年）
令和 2 年 1 月		IAEA/RCA RAS6097 National Project Coordinator（外務省依頼）
令和 2 年 8 月		IAEA/RCA国内対応委員会委員（外務省委嘱）

本日の予定

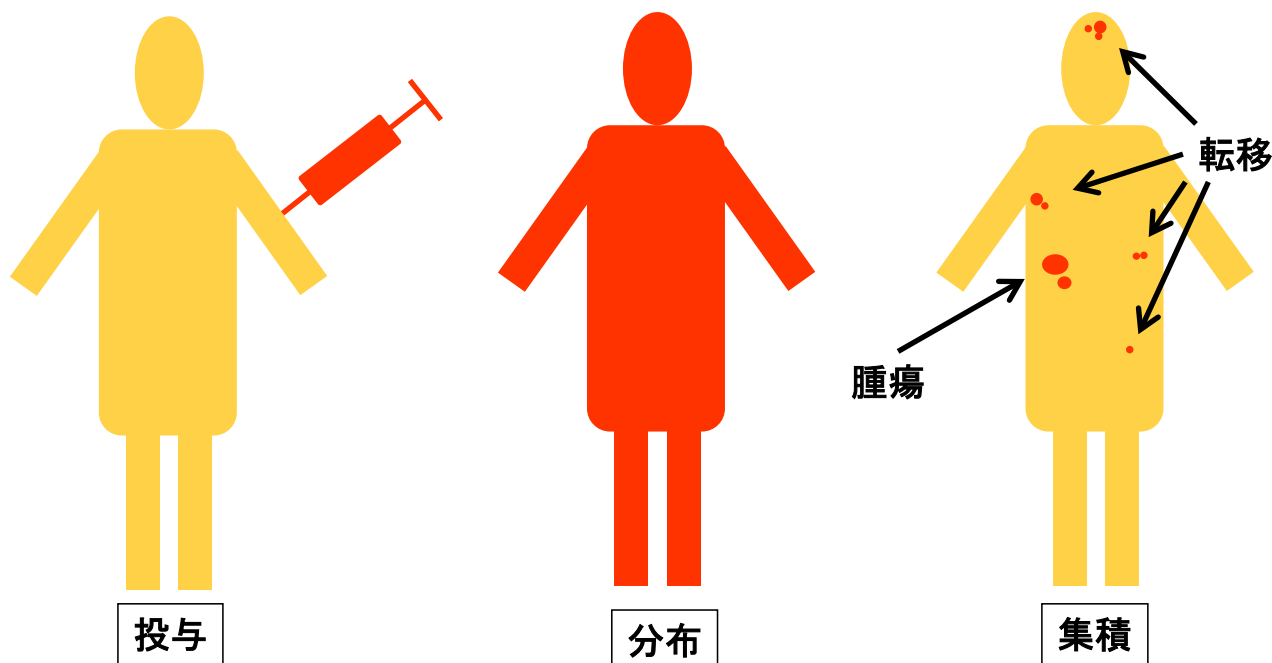
1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. おわりに

本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. おわりに

セラノスティックス (Theranostics)

核医学: RIを標識した薬剤を体内に投与し、臓器の機能を映像化し、診断・治療を行なう医療



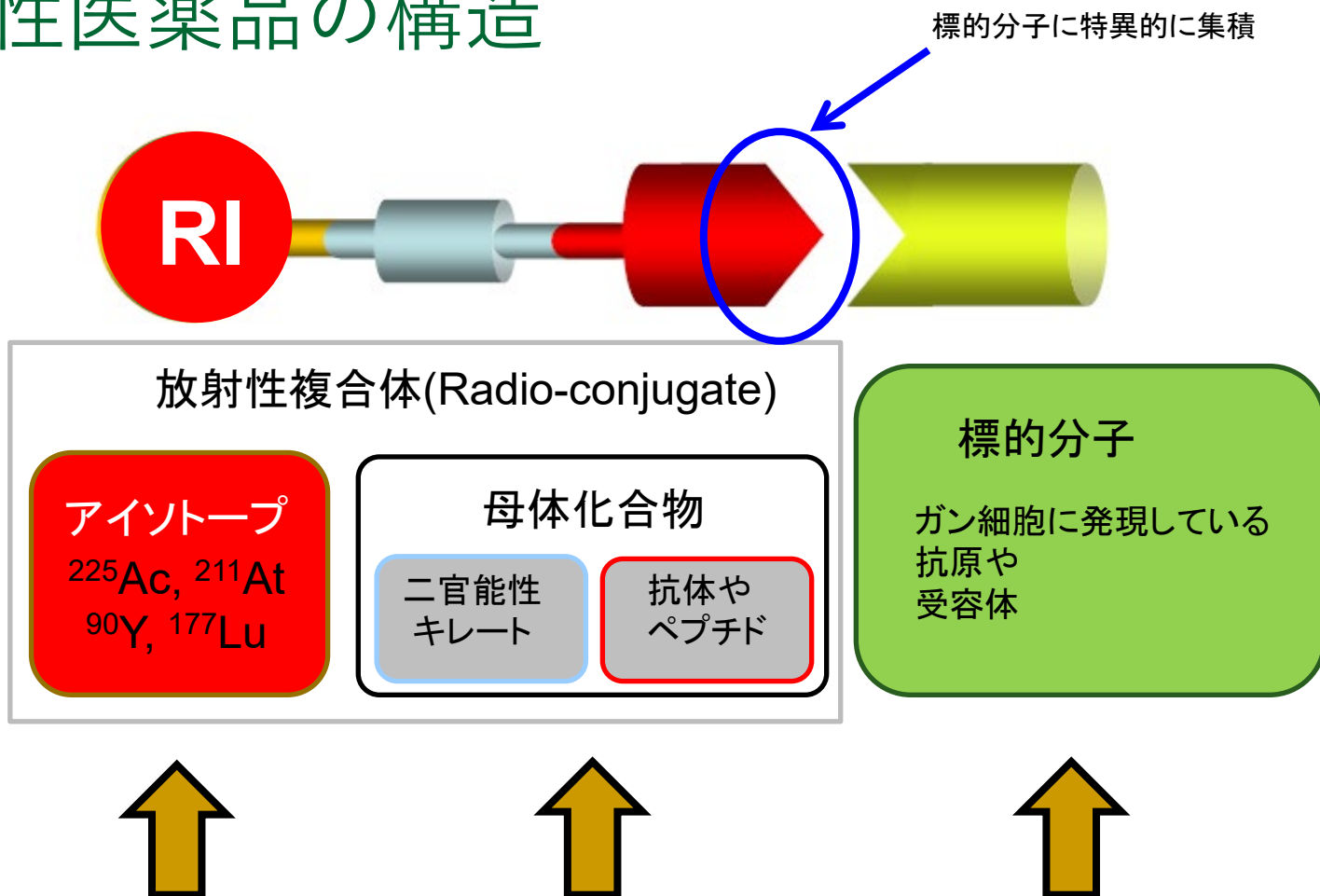
- 薬剤に対する組織の機能・代謝の情報を取得
- 副作用を事前に診断
- 線量予測
- 安全かつ効果的な治療

診断用RI	治療用RI
^{124}I , ^{131}I	^{131}I , ^{211}At
^{64}Cu	^{67}Cu
^{76}Br	^{77}Br
^{68}Ga	^{177}Lu , ^{225}Ac

セラノスティックス: 治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を組み合わせた概念
患者の身体に害が出ないように、且つ、治療効果がきちんと出るように治療薬と同一または類似の診断薬を用いて患者毎に個別化医療を行なうという概念

核医学で取り扱うPET, SPECT画像: 機能画像
cf. CTやMRIで取得できる画像: 形態画像

放射性医薬品の構造



課題	製造・分離(入手性)	薬剤開発、動態評価	治療戦略、法整備
分野	原子力 放射化学	有機合成、 放射性薬品学	核医学、医学物理、 安全管理

Next Generation...

Journal of Nuclear Medicine, published on July 28, 2016 as doi:10.2967/jnumed.116.178673

²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Clemens Kratochwil^{*1}, Frank Bruchertseifer^{*2}, Frederik L. Giesel¹, Mirjam Weis², Frederik A. Verburg³, Felix Mottaghy³, Klaus Kopka⁴, Christos Apostolidis², Uwe Haberkorn¹, and Alfred Morgenstern²

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²European Commission, Joint Research Centre, Institute for Transuranium Elements, Karlsruhe, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Germany; and ⁴Division of Radiopharmaceutical Chemistry, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

TABLE 1

¹⁷⁷Lu, ²²⁵Ac治療前に処方された治療

Patient A	Patient B
Leuprorelin	Radical prostatectomy
Zoledronate	Radiotherapy of lymph node metastasis
Docetaxel (50 cycles)	Leuprorelin
Carmustine/epirubicin in hyperthermia	Leuprorelin plus bicalutamide, 150 mg/d
Abiraterone	Docetaxel (11 cycles)
Enzalutamide	Cabazitaxel (10 cycles)
²²³ Ra (6 cycles)	Abiraterone
Abiraterone reexposition	Enzalutamide (not tolerated)
Estramustine	

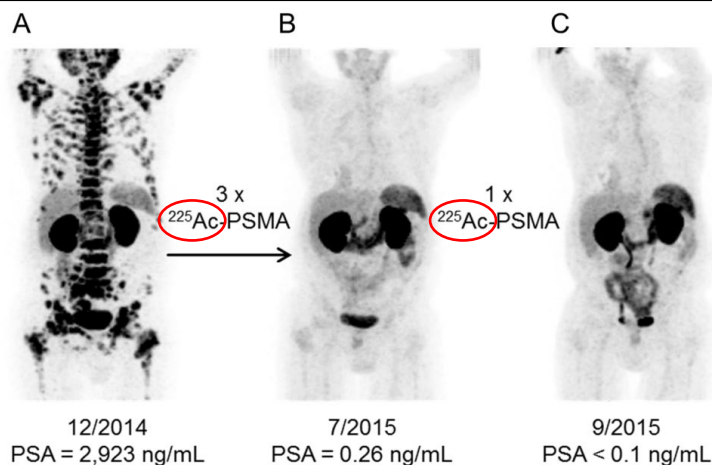


Figure 1: ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-scans of patient A. Pre-therapeutic tumor spread (A), restaging 2 months after the third cycle of ²²⁵Ac-PSMA-617 (B) and 2 months after one additional consolidation therapy (C).

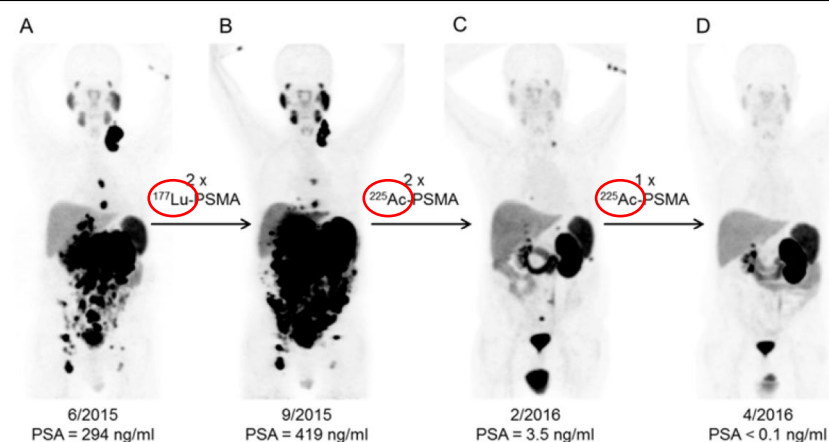
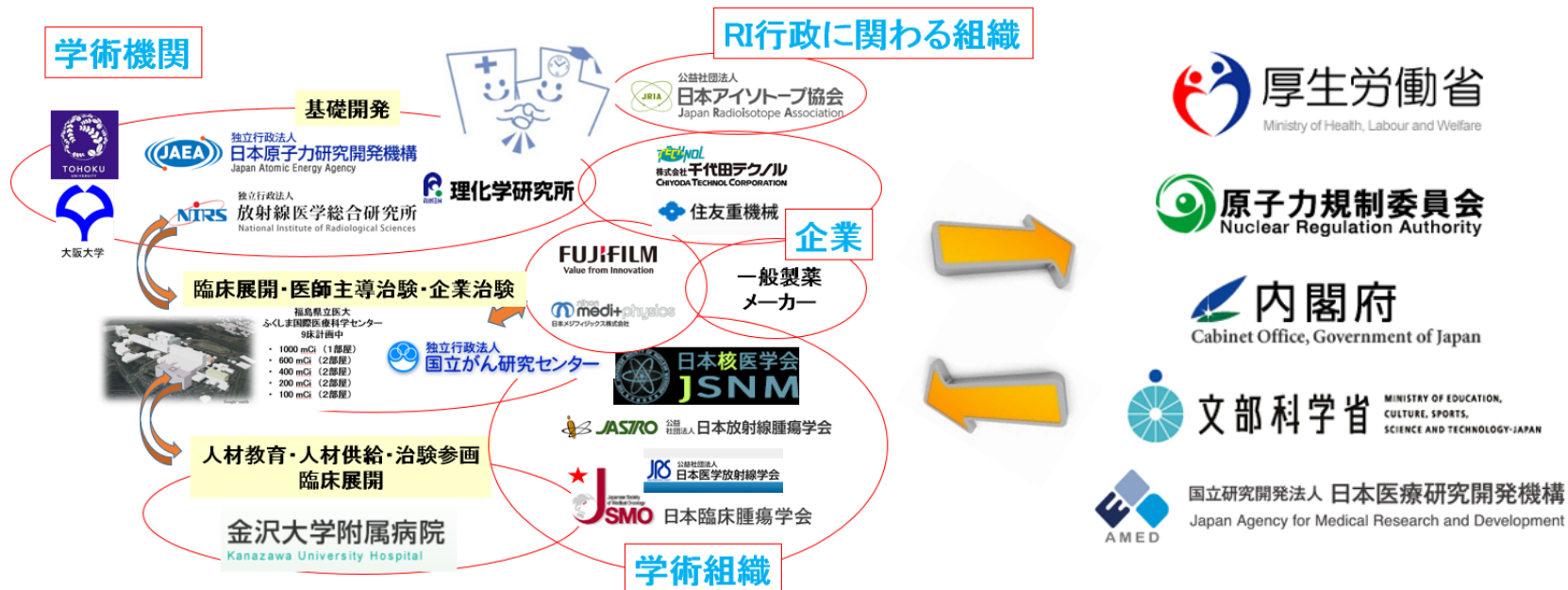


Figure 3: ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-scans of patient B. In comparison to the initial tumor spread (A), restaging after 2 cycles of beta-emitting ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 presented progression (B). In contrast, restaging after 2nd (C) and 3rd (D) cycle of alpha-emitting ²²⁵Ac-PSMA-617 presented impressive response.

放射性セラノスティックスの現状

	Ligand	Therapeutic isotope	Imaging isotope	Target	Manufacturer	Disease	Clinical trial phase or approval date
Iodine	None	¹³¹ I	¹²⁴ I, ¹³¹ I	Nal symporter	Curium, GE Healthcare	Thyroid cancer	NA
Dotatate (Lutathera)	Peptide	¹⁷⁷ Lu	⁶⁸ Ga, ¹¹¹ In	SS2R	Adacap (Novartis)	Neuroendocrine tumours	Approved, 2018
Satoreotide tetraxetan	Peptide	¹⁷⁷ Lu	⁶⁸ Ga	SS2R	Ipsen	Neuroendocrine tumours, small-cell lung cancer, and breast cancer	Phase 1 and 2
PSMA-617	Small molecule	¹⁷⁷ Lu	⁶⁸ Ga, ¹⁸ F	PSMA	Adacap (Novartis)	Castration-resistant prostate cancer	Phase 3
Lexidronam (Quadramet)	None	¹⁵³ Sm	⁹⁹ Tc, ¹⁸ NaF	New bone formation	Lantheus	Bone metastases	Approved, 1997
Radium223 (Xofigo)	None	²²³ Ra	⁹⁹ Tc, ¹⁸ NaF	Calcimimetic	Bayer	Prostate cancer and bone metastases	Approved, 2013
Strontium89 (Metastron)	None	⁸⁹ Sr	¹⁸ NaF	New bone formation	GE Healthcare	Bone pain	Approved, 1993
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	Antibody	⁹⁰ Y	None	CD20	Spectrum Pharmaceuticals	Relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin lymphoma	Approved, 2002
Tositumomab (Bexxar)	Antibody	¹³¹ I	¹²⁴ I, ¹³¹ I	CD20	GlaxoSmithKline	Low-grade, transformed low-grade, or follicular large-cell lymphoma	Approved, 2003; withdrawn, 2014
Iobenguane (Azedra)	Antibody	¹³¹ I	¹²³ I, ¹²⁴ I	Norepinephrine transporter	Progenics	Pheochromocytoma and Paraganglioma	Approved, 2018
Apamistamab (Iomab-B)	Antibody	¹³¹ I	None	CD45	Actinium Pharmaceuticals	Bone marrow ablation	Phase 3
Lilotomab satetraxetan (Betalutin)	Antibody	¹⁷⁷ Lu	None	CD37	Nordic Nanovector	Indolent non-Hodgkin lymphoma, follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma	Phase 1 and 2
Omburtamab	Antibody	¹³¹ I	None	CD276	Ymabs Therapeutics	Neuroblastoma, CNS metastases, and small-round-cell tumour	Phase 2 and 3
3BP-227	Small molecule	¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lu	NTSR1	Ipsen	Pancreatic ductal adenocarcinoma, colorectal cancer, and gastric cancer	Phase 1
FAPI	Small molecule	⁹⁰ Y, ²³¹ Bi, or ²¹² Pb	⁶⁸ Ga, ¹⁸ F	FAP	Sofie Biosciences	Pancreatic ductal adenocarcinoma, colorectal cancer, and head and neck cancer	Compassionate use (Germany)
Pentixather	Peptide	¹⁷⁷ Lu or ⁹⁰ Y	⁶⁸ Ga	CXCR-4	Pentixapharm	Multiple myeloma and lymphoma	Compassionate use
Glass microspheres	None	⁹⁰ Y	None	Tumour vessels (angiogenesis)	BTG (Boston Scientific)	Hepatocellular carcinoma	Approved, 2000
Resin microspheres	None	⁹⁰ Y	None	Tumour vessels (angiogenesis)	SirTex	Hepatocellular carcinoma and liver metastases	Approved, 1998
Microspheres	None	¹⁶⁶ Ho	¹⁶⁶ Ho	Tumour vessels (angiogenesis)	Terumo	Hepatocellular carcinoma and liver metastases	Phase 2

Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, Solomon SB, McNeil BJ, Baumann M, Gambhir SS, Hricak H, Weissleder R. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):e146-e156.

産官学+ α （患者団体）のネットワーク

2018年3月9日、閣議決定された第3期がん対策推進基本計画において核医学治療（RI内用療法）を推進するための体制整備と検討の必要性が明記

金沢大学核医学講座絹谷清剛教授よりスライドを拝借、一部追加

核医学治療（RI内用療法）推進の追い風

第3期がん対策推進基本計画において核医学治療（RI内用療法）を推進するための体制整備と検討の必要性が明記（平成30年3月9日閣議決定）

- ・ **現状・課題** 核医学治療（RI内用療法）の体制については、近年、有効ながん種が拡大されつつあるが、全国的な放射線治療病室の不足など、体制面が不十分との指摘がある。
- ・ **取り組むべき施策** 国は、関係団体と連携しながら、核医学治療について、当該治療を実施するために必要な施設数、人材等を考慮した上で、核医学治療を推進するための体制整備について総合的に検討を進める。

標的アイソトープ治療に関する検討会 2019年報告書：QSTが2017年度より開始した、「標的アイソトープ治療」若しくは「Targeted Radioisotope Therapy (TRT)」と称する先端的ながん治療法の開発に関する有識者検討会の活動記録を元に、TRT関係分野の有識者によるTRT研究開発推進のための提言（令和元年12月10日）

- TRT開発研究の現状、進捗についての報告、検討、提言
 - 医用アイソトープ供給体制の構築
 - ^{211}At 安定的製造、供給体制整備
 - ^{225}Ac 安定的製造、供給体制整備
- TRT開発研究の推進に必要な課題についての検討、提言
 - 動物実験施設などの施設・拠点整備・人材確保
 - 非臨床試験などのガイドライン・レギュレーションの国内整備
- TRTの臨床展開に必要な課題についての検討、提言
 - 放射性廃棄物問題
 - 臨床応用の社会的認知
 - TRTに関連する法整備

アスタチン化ナトリウム注射液を用いる核医学治療の試験適正使用マニュアル（第1版）として日本核医学会承認（令和3年2月8日）

- 令和2年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」において α 線核医学治療薬アスタチン化ナトリウム（ ^{211}At NaAt）注射液による分化型甲状腺がん患者を対象とした第Ⅰ相医師主導型試験の開始に向けて、退出基準に関する検討を実施
- 本治療を行なうための取りまとめた留意点：（1）施設管理の指針 （2）被ばく防護 （3）医療用放射性汚染物の保管廃棄について

短寿命の非密封放射性同位元素利用における安全確保のための使用許可の評価・信頼性担保・教育訓練等に関するガイドラインの公開（令和3年3月10日 原子力規制庁ならびに関連学協会）

- 原子力規制委員会による短寿命核種の安全規制研究事業を原資とする研究
- RI規制法に基づき、非密封RIの使用の許可を受けた放射線事業所が対象である。ガイドラインは、RI規制法に基づく規制を受ける範囲内に適用される。
- 非密封RIの使用許可使用者以外の者による下限数量以下の短寿命の非密封線源の使用において、ガイドラインが規定する短寿命RIのうち、「その数量が下限数量以下に減衰したものを使用する場合は、ガイドラインが適用される。
- ガイドラインの適用対象となるRIは、半減期が15日以内とする。

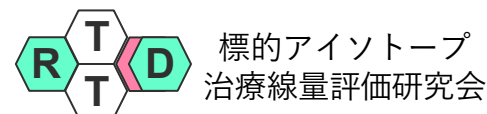
アイソトープ協会や標的アイソトープ治療線量評価研究会の取り組み ～新しいユーザーの獲得や放射線防護との繋がりによる相互作用を生み出す取り組み～



- RI利用推進専門委員会(羽場 宏光 委員長, 理化学研究所)によるRI製造・利用調査: 国内外における研究用RIの利用状況を把握するため、2018年から2019年度に開催された学術会議の講演予稿集を調査
- 実験希望者とRI施設がつながるきっかけとして全国のRI施設一覧を掲載。また、核医学研究用 α 線放出核種 (At-211、Ra-223、Ac-225) の許可のある施設 (使用可能な核種及び大まかな 1 日の最大使用数量) をホームページで紹介



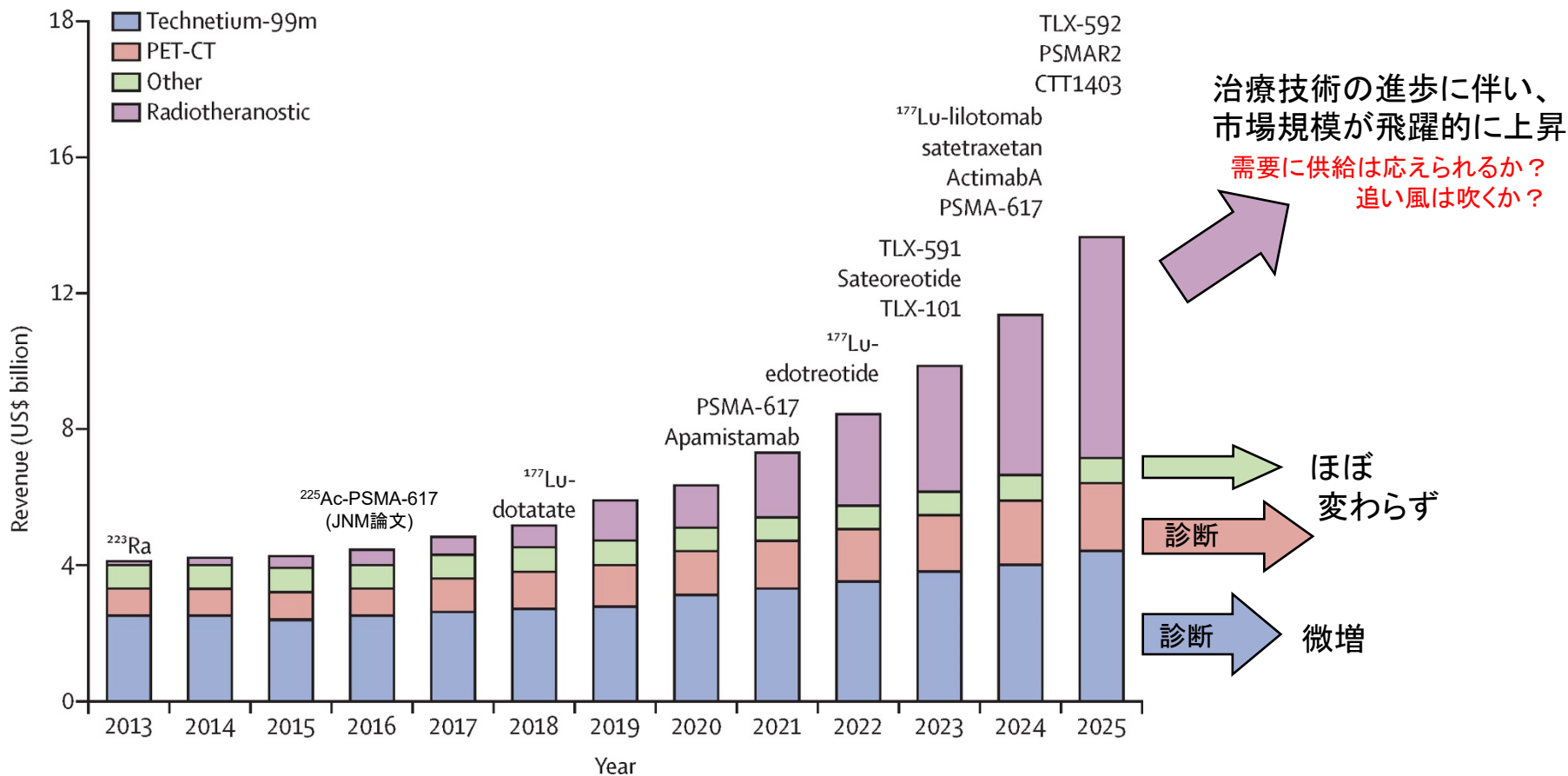
<https://j-ram.org/>



- 革新的な線量評価の基盤技術や方法を深化・拡張させると共に、国際標準となる線量評価方法との融合発展を図ることにより、標的アイソトープ治療研究の新たな線量評価研究の国内における連携基盤を確立する事を目指す。また線量評価に関わる研究と情報交換を促進し、標的アイソトープ治療の発展に寄与することを目的とする。
2020年発足。
- 第1回標的アイソトープ治療線量評価研究会Web大会を実施し、東達也大会長(QST)講演、被ばく線量計算に関わるシステム開発の国内第一人者の佐藤達彦氏(JAEA, 阪大)、海外からはTRTとDosimetryの融合を機器開発の側から捉えるDr. Brian Miller氏(コロラド大)の計3講演を企画



放射性セラノスティックスの市場予測

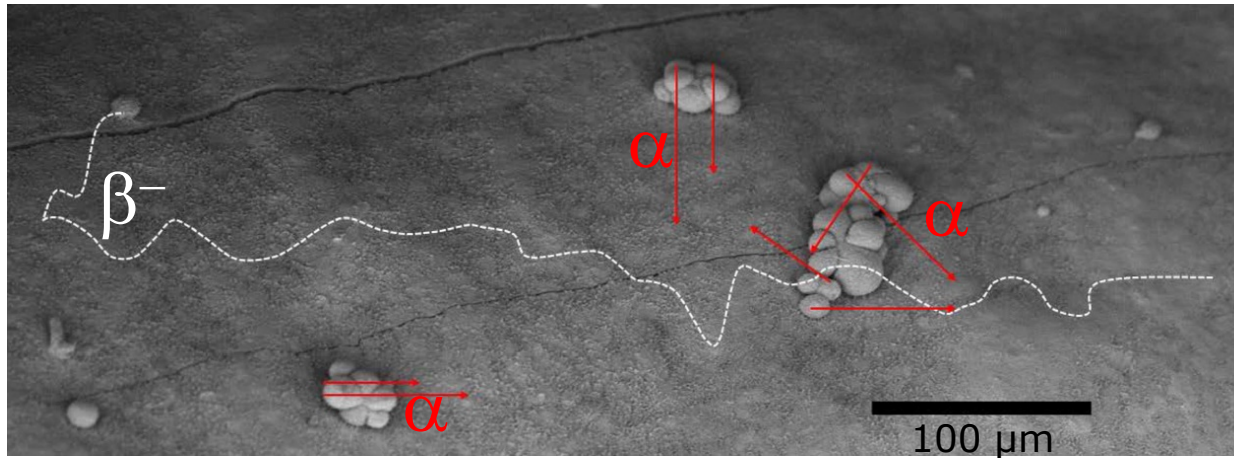


本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. **アルファ線・アルファ放射体の特徴**
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. おわりに

なぜ α 線(α -particle)か?

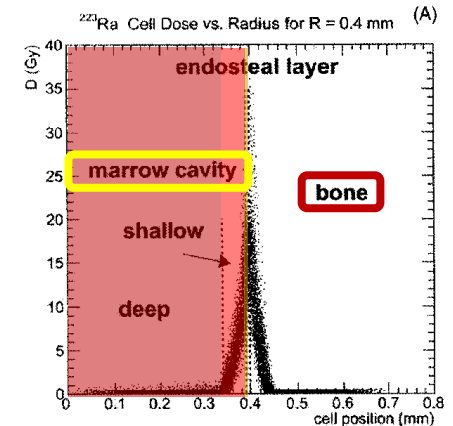
マウスの腹膜に播種した卵巣がんの電子顕微鏡写真



modified from Elgqvist et al Front Oncol 2014

- 短飛程(< 80 μm)
- 高LET($\sim 200\text{keV}/\mu\text{m}$)
- 生物学的効果比が高い
- DNA二重鎖を破壊しやすい
- 正常組織の被ばくが相対的に少ない

モンテカルロシミュレーションによる
骨周辺の被ばく線量評価



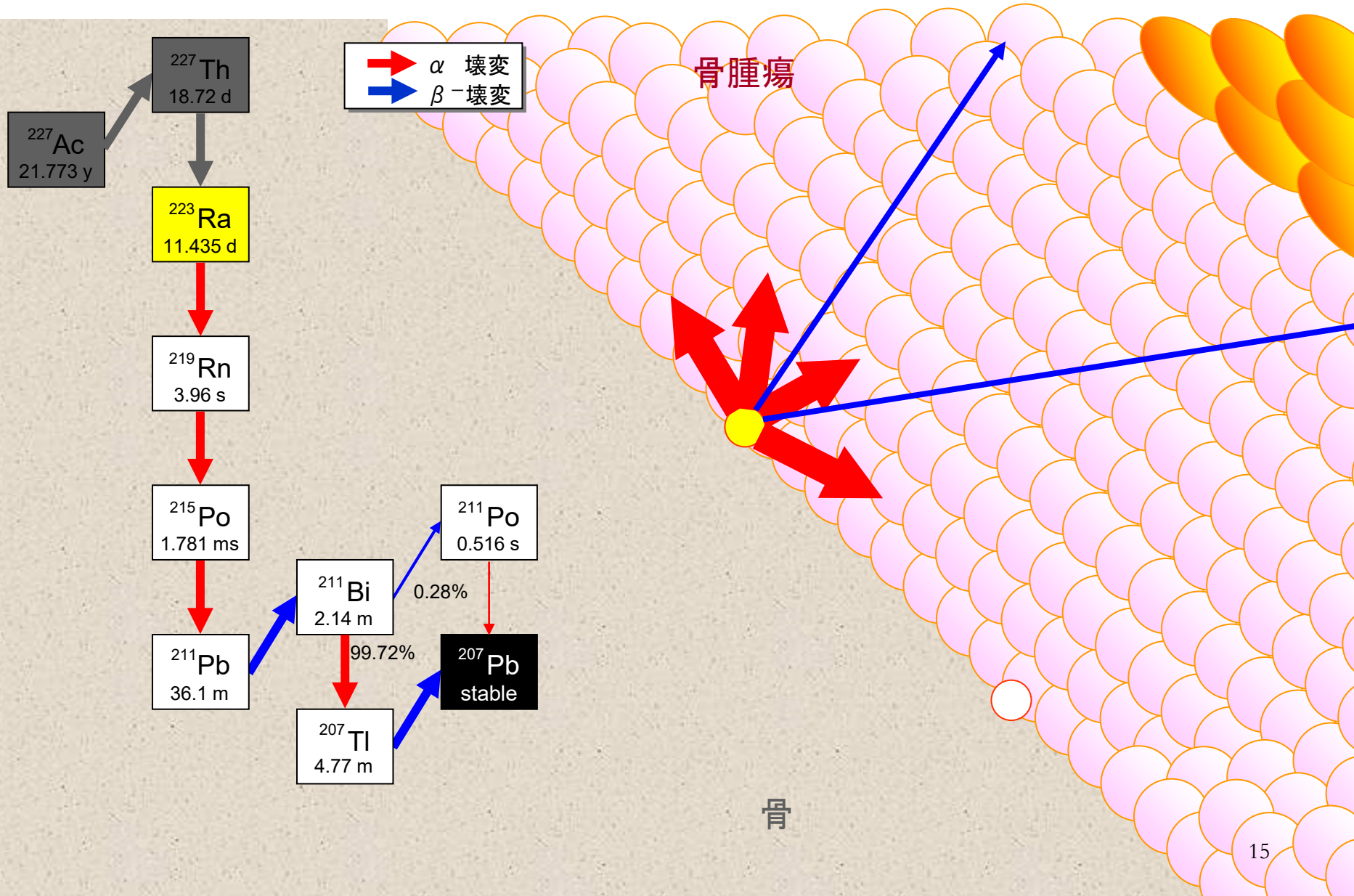
RF Hobbs et al. Phys.Med.Biol.57 (2012) 3207-22.

²²³Raは骨表面上の腫瘍に有効に効く上に、飛程の短さが、骨髓細胞への被ばくを相対的に低くしているため、骨髓抑制が起こりにくい



This slide is reproduced by the courtesy of John L. Humm

アルファ放射体(α 線放出核種)の特徴



臨床応用が期待されるアルファ放射体(9核種)

Radionuclide	Half-life	Energy _{ave.} [MeV]	Range _{ave.} [μm]	Phase Study
¹⁴⁹Tb	4.12 h	3.968	26.7	Not yet
²¹¹At	7.21 h	5.867	48.1	3 Groups P1
²¹²Pb/²¹²Bi	60.6 m	6.050	50.4	P1
²²⁷Th	18.7 d	5.883	48.3	P1
²²³Ra	11.4 d	5.667	45.6	Approved [Xofigo]
²²⁵Ac	10.0 d	5.787	47.1	P2
²¹³Bi	45.6 m	5.846	47.8	P2
²³⁰U	20.8 d	5.864	48.0	Not yet
²²⁶Th	30.6 m	6.308	53.8	Not yet

アイソトープの入手法

- 一般的なユーザーなら
 - 購入(アイソトープ協会から)
- 放射化学研究者なら
 - 購入(アイソトープ協会から)
 - 加速器施設や原子炉施設で製造 又は 親核種を持っている施設から分離精製して入手(譲渡譲受)

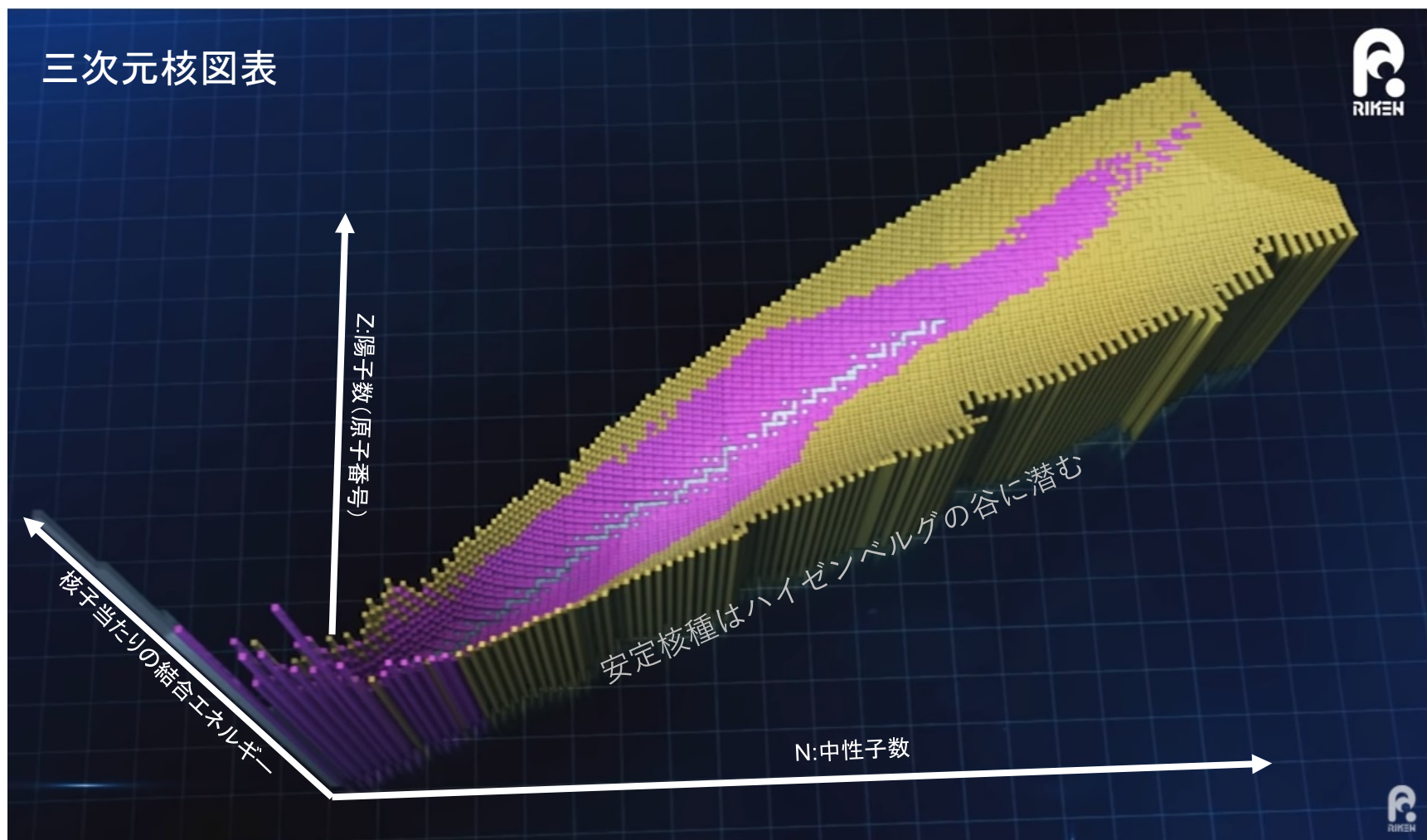
アイソトープを製造するために必要なモノは？

- 親核種
- 加速器(加速粒子)、原子炉(中性子) & ターゲット材料

本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. おわりに

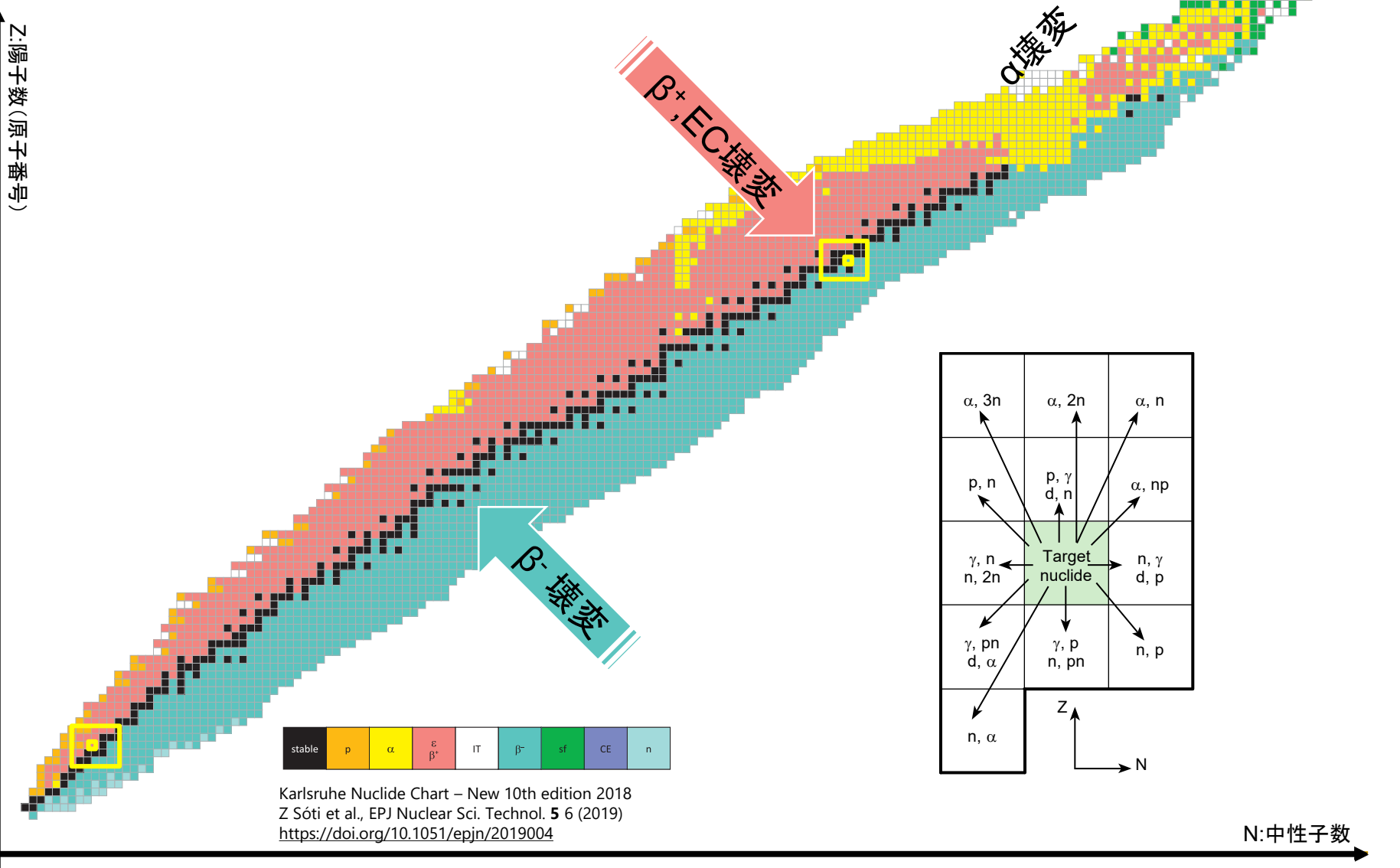
加速器と原子炉で作るアイソトープ



Rikenchannel 科学のフロンティア16 元素の起源を探る ～理研RIビームファクトリー～より
https://www.youtube.com/watch?v=rskUa_qGa8s

加速器と原子炉で作るアイソトープ

Z: 陽子数 (原子番号)



加速器と原子炉で作るアイソトープ

F-18の場合

Na-18 1.3x10 ⁻²¹ s	Na-19 >1x10 ⁻¹⁸ s	Na-20 447.9ms	Na-21 22.49s	Na-22 2.6018y	Na-23 100%
Ne-17 109.2ms	Ne-18 1.6654s	Ne-19 17.254s	Ne-20 90.48%	Ne-21 0.27%	Ne-22 9.25%
F-16 1.1x10 ⁻²¹ s	F-17 64.49s	F-18 109.728m	F-19 100%	F-20 11.0s	F-21 4.158s
O-15 122.24s	O-16 99.757%	O-17 0.038%	O-18 0.205%	O-19 26.476s	O-20 13.5s
N-14 99.636%	N-15 0.364%	N-16 5.25us 7.13s	N-17 4.173s	N-18 0.619ms	N-19 336ms



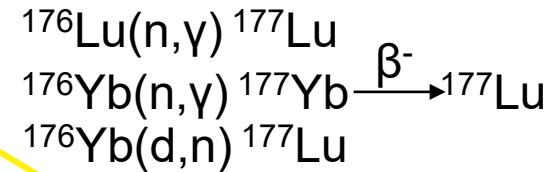
β^+ , EC壊変

α 壊変

β^- 壊変

stable	p	α	ϵ β^+	IT	β^-	sf	CE	n
--------	---	----------	-------------------------	----	-----------	----	----	---

Karlsruhe Nuclide Chart – New 10th edition 2018
Z Söti et al., EPJ Nuclear Sci. Technol. **5** 6 (2019)
<https://doi.org/10.1051/epjn/2019004>



Lu-177の場合

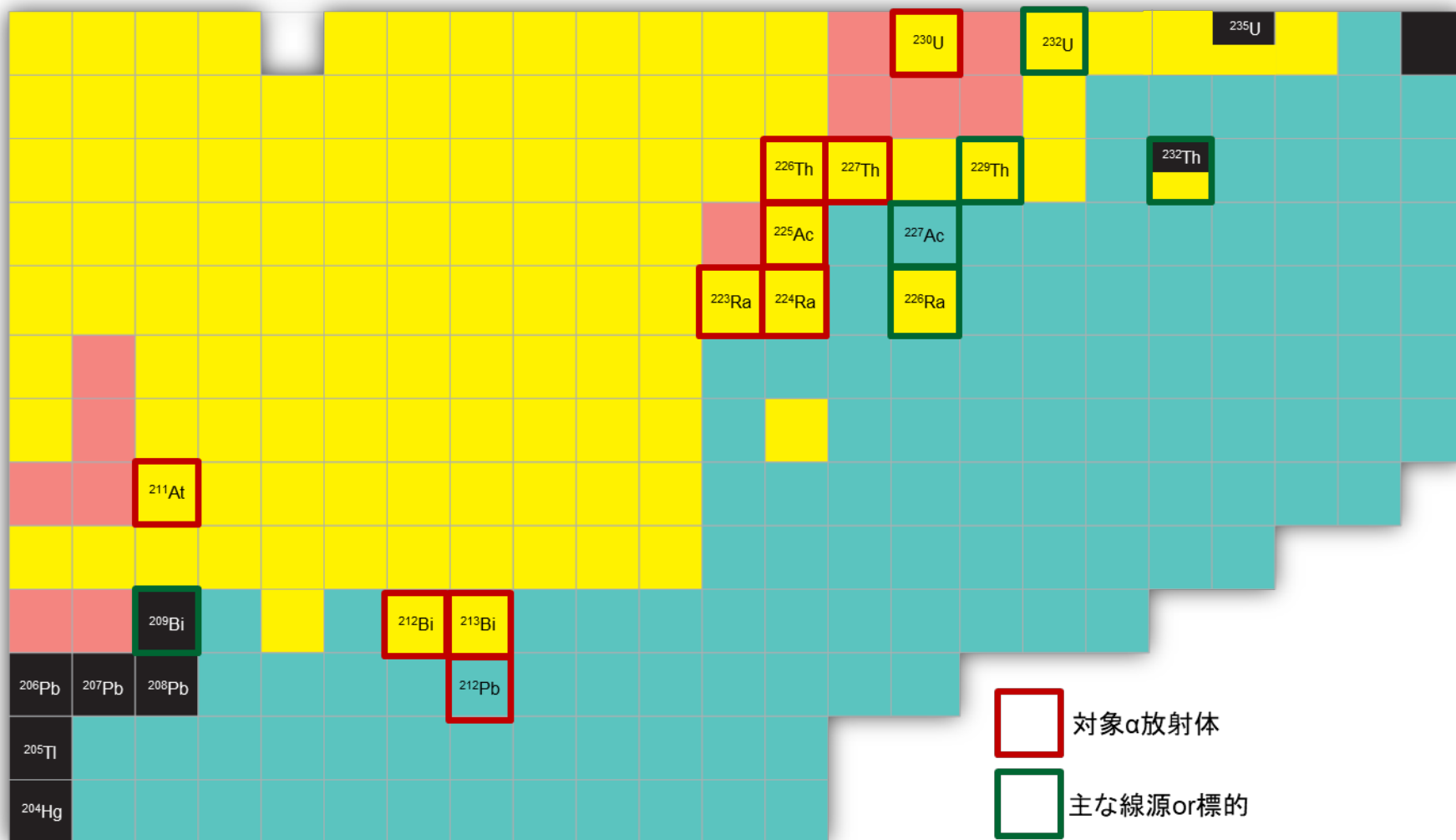
Ta-176 8.1h	Ta-177 56.6h	Ta-178 9.25m 2.45h	Ta-179 665d	Ta-180 0.01201%	Ta-181 99.98799%
Hf-175 70.0d	Hf-176 5.26%	Hf-177 51.4m 18.60%	Hf-178 31y 27.28%	Hf-179 25.05d 13.62%	Hf-180 5.53h 35.08%
Lu-174 142d 3.31y	Lu-175 97.401%	Lu-176 70.48%	Lu-177 160.44d 6.647d	Lu-178 22.7m 13.62%	Lu-179 4.6h
Yb-173 16.103%	Yb-174 32.025%	Yb-175 4.185d	Yb-176 11.4s 12.995%	Yb-177 6.41s 1.911h	Yb-178 74m
Tm-172 63.6h	Tm-173 8.24h	Tm-174 2.29s 5.4m	Tm-175 15.2m	Tm-176 1.9m	Tm-177 85s

N:中性子数

加速器： β^+ , EC壊変核種の製造が得意(制動放射線は β^- 壊変核種の製造も可能)
原子炉： β^- 壊変核種の製造が得意

アルファ放射体の製造法

Z: 陽子数 (原子番号)



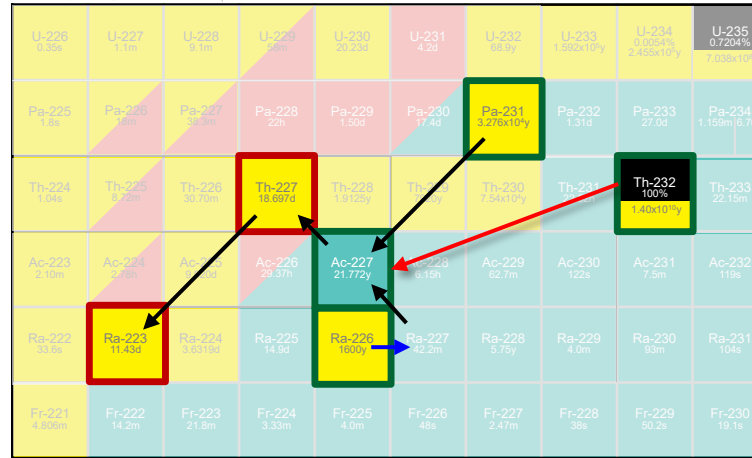
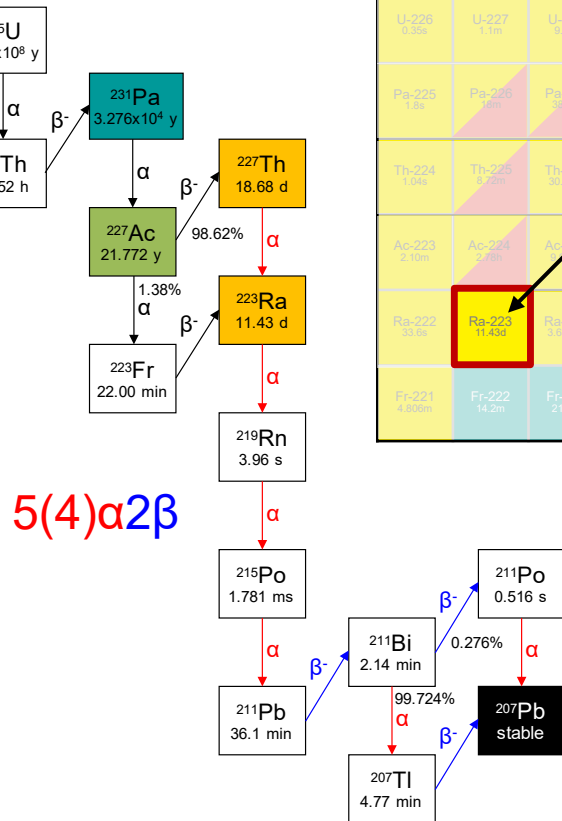
 対象α放射体

 主な線源or標的

N: 中性子数

トリウム-227(^{227}Th) ラジウム-223(^{223}Ra)

製造ルート



(対象α放射体, 主な線源or標的)



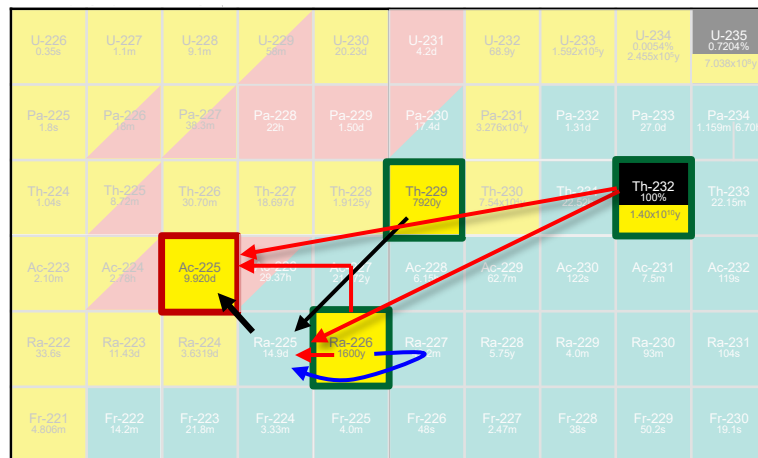
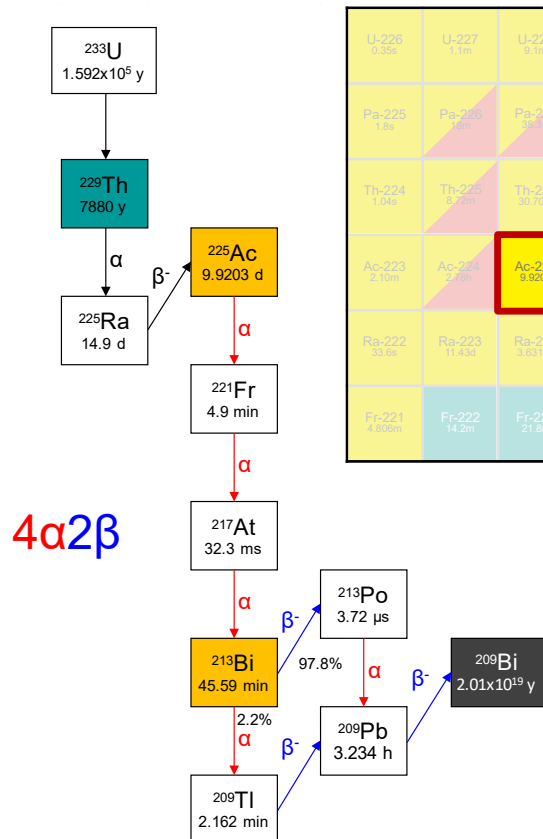
Infra.	Projectile	Production Route
貯蔵資源	^{231}Pa 壊変	^{227}Ac milking \longrightarrow ^{227}Th
貯蔵資源	$^{227}\text{AcBe}$ 線源	^{227}Ac milking \longrightarrow ^{227}Th
原子炉	熱中性子	$^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ra} \xrightarrow{\beta^-} ^{227}\text{Ac}$
加速器	$p > 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p,\text{spall})^{225}\text{Ac}$

- ^{223}Ra は前立腺がん骨転移治療薬としてFDA (2013年認可), EC (2013), 日本(2016)等53カ国以上で流通
- ^{223}Ra は11.43日の半減期のため、製造拠点に依存しない国際供給が可能
- ^{226}Ra の中性子核分裂は $>1\text{MeV}$ のため効率よく ^{227}Ac を製造可能
- ^{226}Ra の娘核の ^{222}Rn の取扱に注意
- ^{232}Th の核破碎でも製造可能 (収量は決して多くない)
- ^{227}Th , ^{223}Ra 共にNIDC(ORNL), PNNL, Rosatom, Bayerが所有
- 現状 ^{227}Th , ^{223}Ra の供給は充分対応できているが、将来の需要増加を見込んだ ^{227}Ac の製造がNIDC(ORNL),で進んでいる。

Decay scheme of $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$

アクチニウム-225(^{225}Ac) ビスマス-213(^{213}Bi)

製造ルート



(対象α放射体, 主な線源or標的)

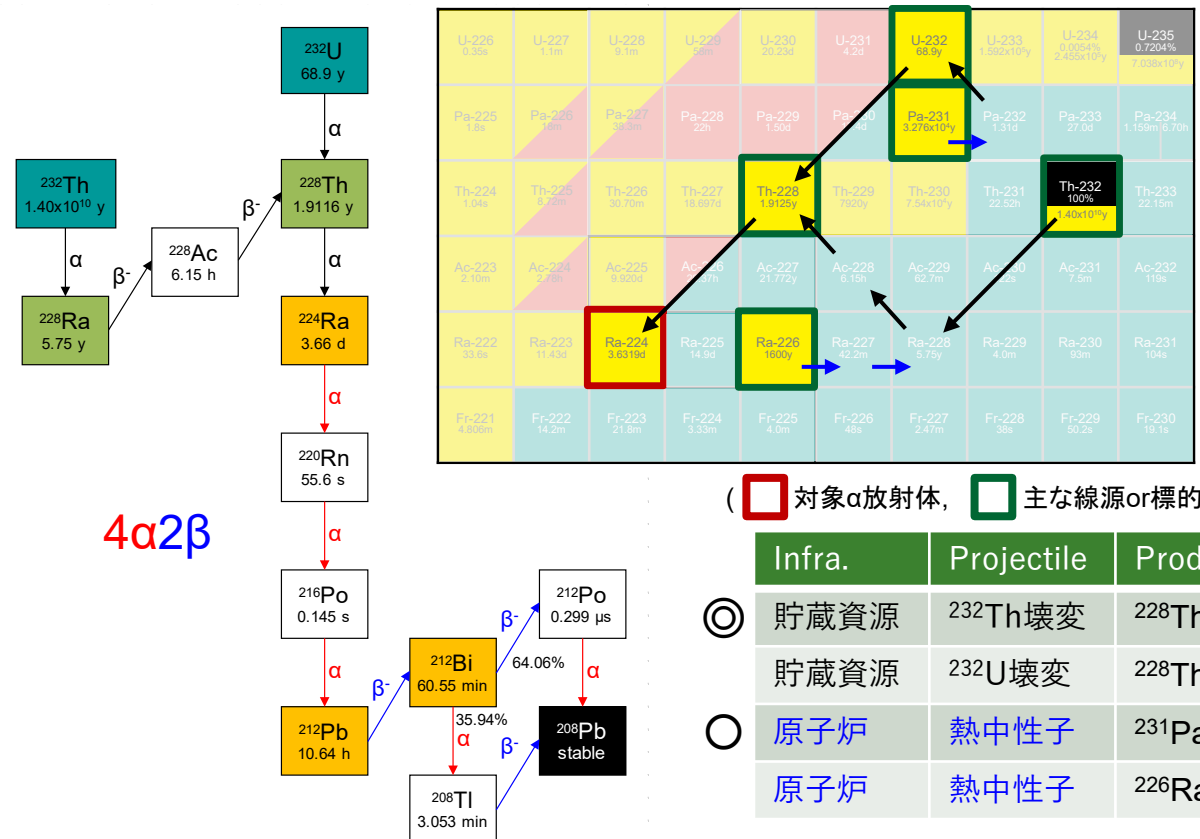
Decay scheme of $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$

- 世界(JRC, ORNL, IPPE, CNL)が保有している ^{229}Th は**12.9GBq**(約1.6g)
- 2016年発表の ^{225}Ac -PSMA-617による前立腺がん骨転移患者の完全寛解の論文発表以降需要が急増
- 30-90日毎に ^{229}Th から ^{225}Ac を分離
- ^{226}Ra で ^{225}Ac を製造する場合は、娘核の ^{222}Rn の取扱に注意
- 米国は大型加速器を使って ^{232}Th の核破砕で製造する方法と ^{229}Th を ^{229}U から回収する方法を採用
- ^{232}Th 由来の ^{225}Ac には ^{227}Ac も混入するため、米国では ^{225}Ac 中の ^{227}Ac 安全性評価が進められている
- ^{225}Ac -PSMA-617による転移がんの治療効果のインパクトが高く、2016年以降の需要が急増している

	Infra.	Projectile	Production Route
◎	貯蔵資源	^{233}U 壊変	^{229}Th milking \longrightarrow ^{225}Ac
○	加速器	$p < 25\text{MeV}$	$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$
	原子炉	速中性子	$^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra} \xrightarrow{\beta^-} ^{225}\text{Ac}$
	加速器	e (制動放射)	$^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \xrightarrow{\beta^-} ^{225}\text{Ac}$
◎	加速器	$p > 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{225}\text{Ac}$
○	加速器	$p > 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{225}\text{Ra} \xrightarrow{\beta^-} ^{225}\text{Ac}$

ラジウム-224(^{224}Ra), 鉛-212(^{212}Pb), ビスマス-212(^{212}Bi)

製造ルート



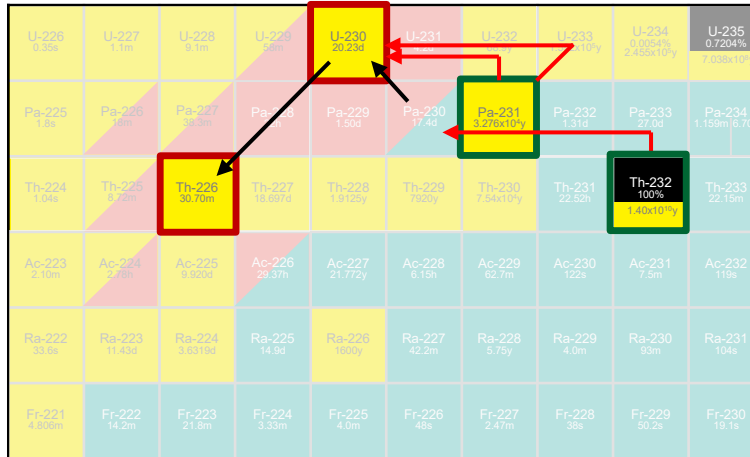
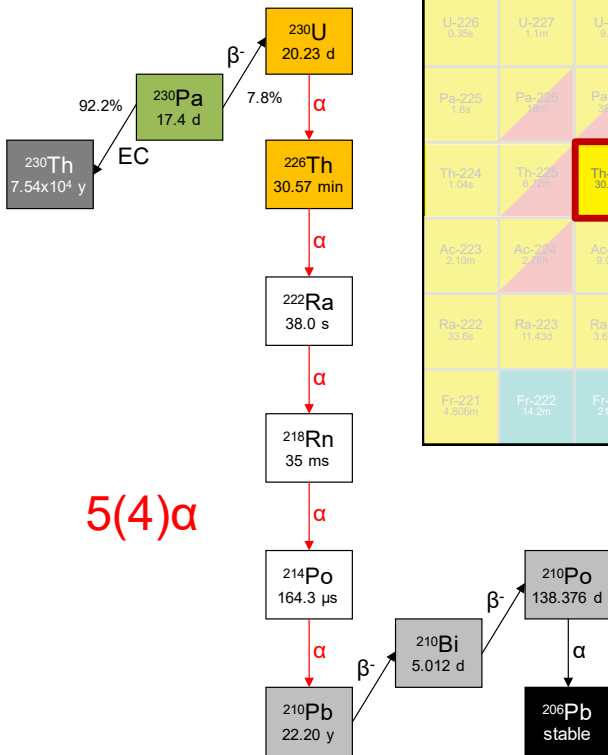
- ^{212}Pb は β 核種だが娘の ^{212}Bi と放射平衡状態をとるため、 ^{212}Pb の半減期で α 線を放出できると見なせる
- ^{212}Pb と ^{224}Ra は ^{228}Th をジェネレータとして分離する
- 35年以上経過した1 kgの ^{232}Th でも3.7MBqの ^{228}Ra しか回収出来ない。(収量は決して多くない)
- 370MBqの $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ ジェネレータがNIDC(ANL)で購入可能

	Infra.	Projectile	Production Route
◎ 貯蔵資源		^{232}Th 壊変	^{228}Th milking \longrightarrow ^{224}Ra , ^{212}Pb
◎ 貯蔵資源		^{232}U 壊変	^{228}Th milking \longrightarrow ^{224}Ra , ^{212}Pb
○ 原子炉	熱中性子		$^{231}\text{Pa}(n, \gamma)^{232}\text{Pa} \xrightarrow{\beta^-} ^{232}\text{U}$
○ 原子炉	熱中性子		$^{226}\text{Ra}(n, \gamma)^{227}\text{Ra}(n, \gamma)^{228}\text{Ra} \xrightarrow{\beta^- \beta^-} ^{228}\text{Th}$

Decay scheme of $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}(^{212}\text{Bi})$

ウラン-230 (^{230}U) トリウム-226 (^{226}Th)

製造ルート



(対象 α 放射体, 主な線源or標的)

◎

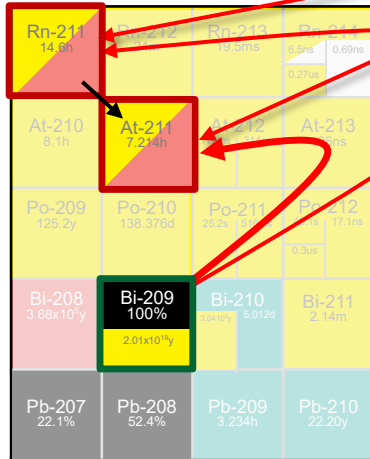
Infra.	Projectile	Production Route
加速器	$p < 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa} \xrightarrow{\beta^-} ^{230}\text{U}$
加速器	$p < 70\text{MeV}$	$^{231}\text{Pa}(p, 2n)^{230}\text{U}$
加速器	$d < 70\text{MeV}$	$^{231}\text{Pa}(d, 3n)^{230}\text{U}$

- ^{232}Th で製造可能だが、 ^{230}Pa から壊変して生成するのは7.8%のみで、残りは長半減期の ^{230}Th ($7.54 \times 10^4\text{y}$) に壊変する。
- ^{226}Th の半減期が約30分と短いため臨床応用されている ^{225}Ac の娘核種の ^{213}Bi (46分)よりも迅速な分離と標識・精製が薬物合成では求められる。
- ^{230}U は適度な半減期を持っているが、キレート技術が開発されていないため、現時点で標識技術の開発が求められている。

Decay scheme of $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$

アスタチン-211(^{211}At)

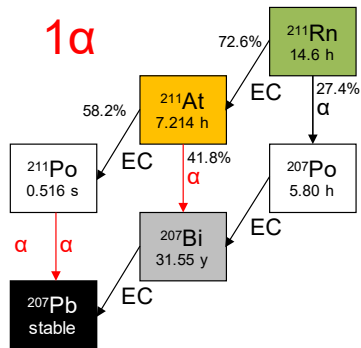
製造ルート



^{232}Th
100%

(対象 α 放射体, 主な線源or標的)

- $E=29\text{MeV}$ 以上では ^{210}Po の親核種の ^{210}At が生成
- Liビームを使うと14.6時間の半減期を持つ ^{211}Rn が生成するため $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータを作ることが出来る。
- ターゲット材料は安価に入手が可能なBi金属
- Biは融点が高い(271.4°C)なので照射中の融解を防ぐ技術が重要
- これまでにデューク大学、ヨーテボリ大学、ワシントン大学(シアトル)で ^{211}At を標識した薬剤の第1相臨床試験が実施され、重篤な有害事象は認められていない。



Decay scheme of
 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$

	Infra.	Projectile	Production Route
◎	加速器	$\alpha < 29\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$
○	加速器	$^7\text{Li} > 60\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$
○	加速器	$^6\text{Li} > 50\text{MeV}$	$^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$
	加速器	$p > 70\text{MeV}$	$^{232}\text{Th}(p, \text{spall})^{211}\text{Rn} \xrightarrow{\text{EC}} ^{211}\text{At}$

テルビウム-149(^{149}Tb)

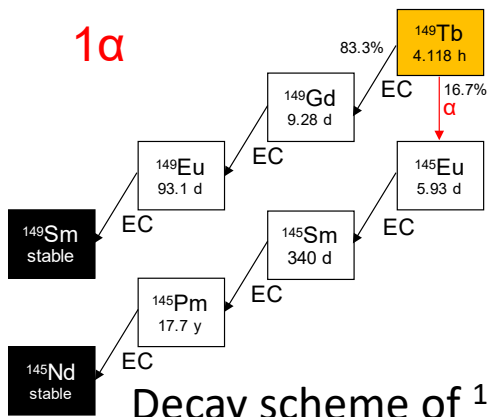
Ta-181
99.9%

製造ルート



(対象 α 放射体, 主な線源or標的)

- 高エネルギー核反応
- 大型加速器でのみ製造が可能
- オンライン同位体分離装置 (ISOL) を用いた分離
- 欧州原子核研究機構 (CERN) 以外で取り組んでいる様子はない
- ISOLではその他のTb同位体(^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb)も捕集→セラノスティックス利用



	Infra.	Projectile	Production Route
○	加速器	$P > 50\text{-}200\text{MeV}$	$^{152}\text{Gd}(p, 4n)^{149}\text{Tb}$
○	加速器	$^{12}\text{C} > 70\text{MeV}$	$^{142}\text{Nb}(^{12}\text{C}, 5n)^{149}\text{Dy} \xrightarrow{\text{EC}} ^{149}\text{Tb}$
○	加速器	$^{12}\text{C} > 60\text{MeV}$	$^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C}, 5n)^{149}\text{Tb}$
	加速器	$p > 1\text{GeV}$	$\text{natTa}(p, \text{spall})^{149}\text{Tb}$

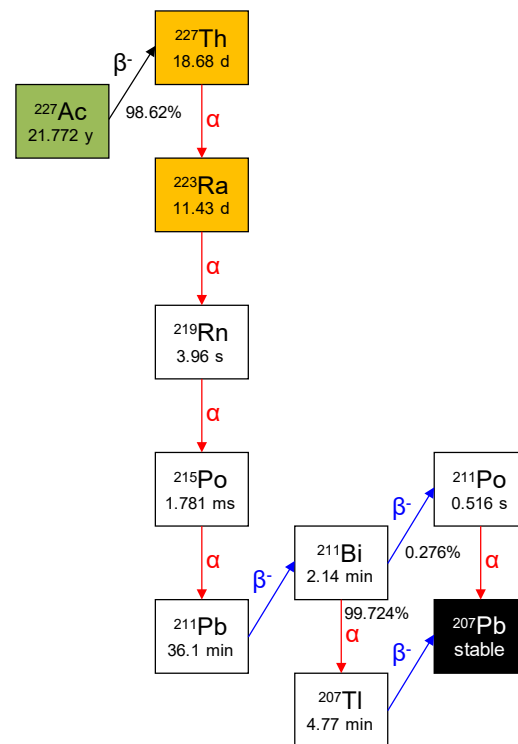
本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. **世界におけるアルファ放射体製造の動き**
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. おわりに

^{223}Ra の供給量の試算

^{223}Ra (11.435d) は定期的に ^{227}Ac (22.7y) ジェネレータから分離する

- 患者(ホルモン療法抵抗性前立腺癌骨転移)への投与量:
50kBq/kg 体重に4週間毎に6回 → 60kgの男性なら
3MBq/1回
- **13.8MBq**がバイアルに封入されてノルウェーから世界各国へ供給→検定時に6MBq/6mL/1バイアルとなる。
- 親核種 ^{227}Ac (22.7yr) からミルキング後に再びミルキング可能なのは ^{223}Ra の3半減期($3 \times 11.435\text{d}$)後の約1か月後
- 毎週世界で100人に対して処方すると、約15MBq \times 100人 = **1.5GBq**必要。(ただし特定の100人に対して最大半年(約25週)確保する必要がある。)逆に25週 \times 1.5GBqの ^{227}Ac がないと毎週の治療へ供給できないため、**約37GBq**が必要になる。
- つまり、年間5000(100人/週 \times 25週 \times 2サイクル)人への処方に対して、**37GBq**の ^{227}Ac 必要。

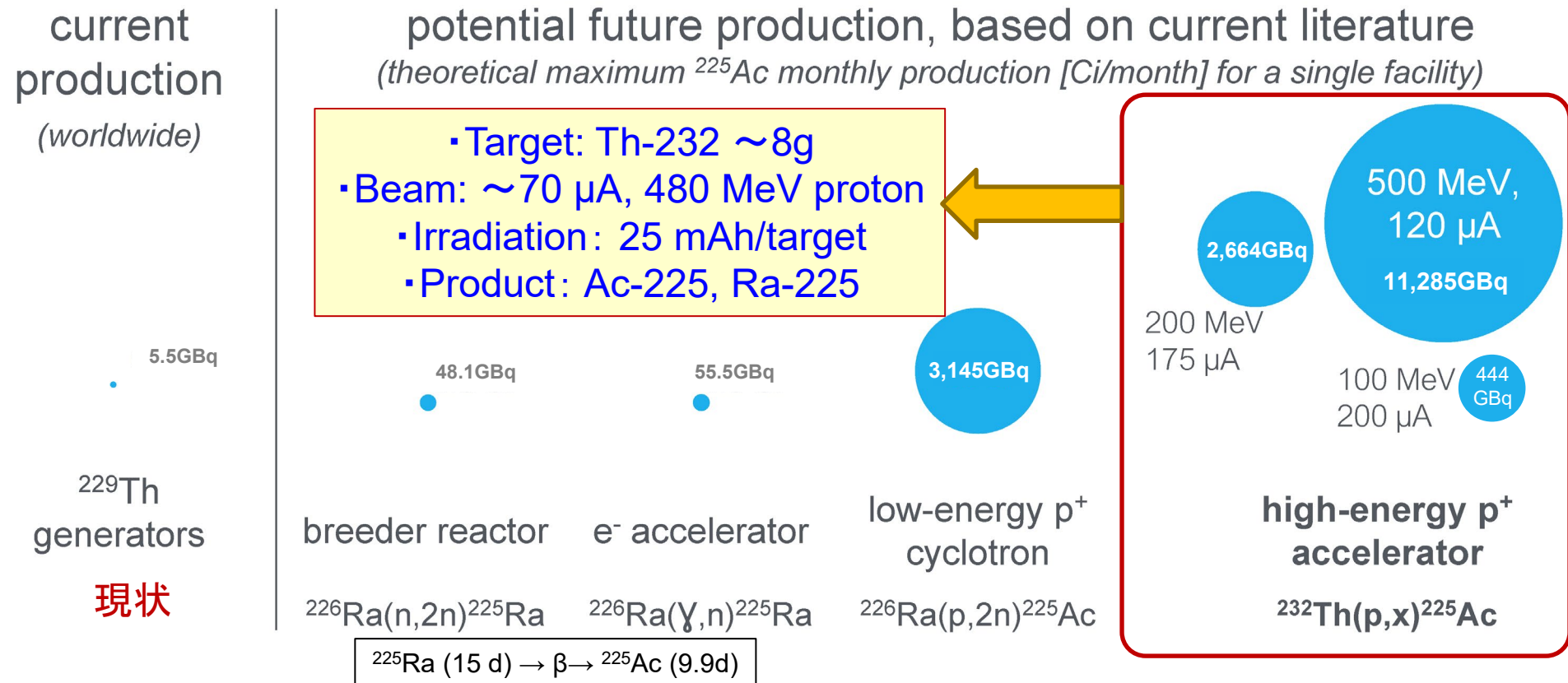


PNNL@Hanford site: 44GBq&5GBqの ^{227}Ac /Be中性子源を
化学分離→Algeta (Bayer Norway)に売却

In the United States, around 350,000 people die each year from bone metastasis (Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK.
Cancer to bone: a fatal attraction. Nat Rev Cancer 2011;11:411-25).

^{225}Ac の生産に関するTIRUMFの見積もり

Alternative production methods will rely on proton accelerators



Robertson et al., "Development of ^{225}Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences," *Curr. Radiopharm.* 11, Apr. 2018.

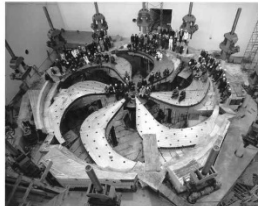
This slide is reproduced and slightly modified by the courtesy of Dr. P Schaffer and Prof. H Fukuda, and Prof. T Nakano

TRIUMF & CNL

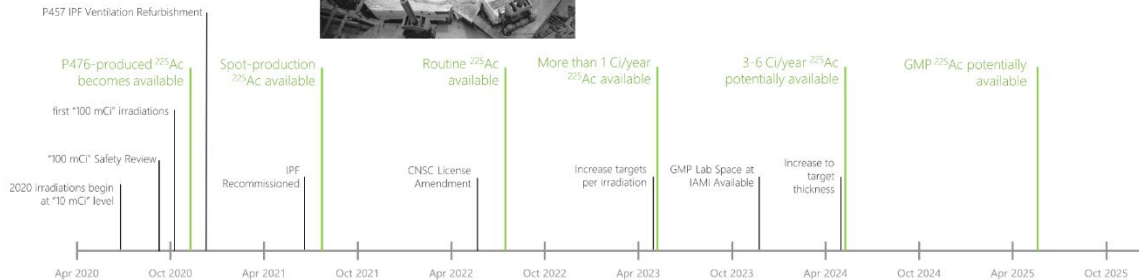
TRIUMF: トライアンフ研究所 (国立素粒子原子核物理研究所)
CNL (Canadian Nuclear Laboratories): カナダ国立原子力研究所



Institute for Advanced Medical Isotopes (IAM)

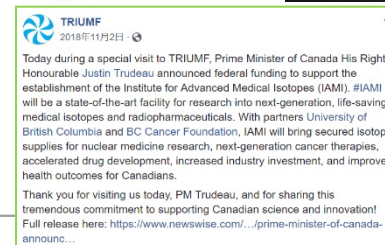


^{225}Ac Production Milestones



Year	2020	2021	2022	2023	2024	2025
$^{225}\text{Ac}^*$ produced (Ci)	0.05	<0.15	0.5	Up to 3-6 Ci, depending on demand and revenue milestones		
$^{227,225}\text{Ac}^\dagger$ produced (Ci)	0.2	<0.6	2.0	Up to 12-24 Ci, depending on demand and revenue milestones		

22



$^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ ジェネレータ
148-185MBq(4-5mCi)/month

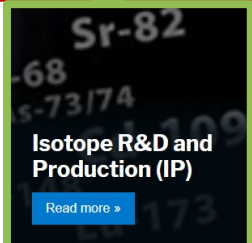
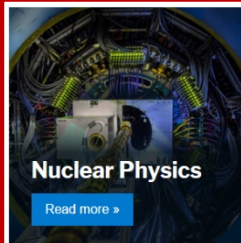
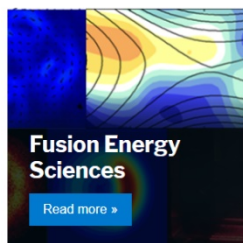
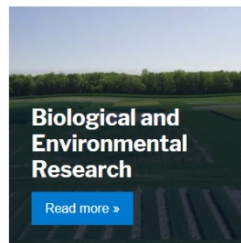
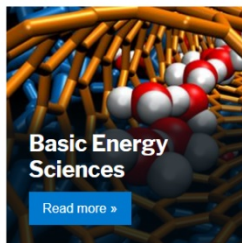
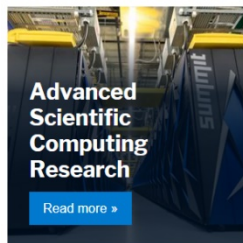


TRIUMFのツイッターコメントより
カナダ首相ジャスティン・トルドー氏が TRIUMF に 訪問 (2018/11/2) し、Institute for Advanced Medical Isotopes (IAM) の設立を国家的に支援すると宣言。IAMではTc-99mやAc-225を製造。

This slide is reproduced and slightly modified by the courtesy of Dr. P Schaffer and Prof. H Fukuda, and Prof. T Nakano



- 科学部門が推進するプログラム:



<https://science.osti.gov/Programs>

Isotope Program

U.S. Department of Energy

- 2009年に原子力エネルギー局 (Office of Nuclear Energy) から核物理局に移管
- Isotope Development and Production for Research and Application (IDPRA) として2009年に科学部核物理局が推進するプログラムの一つと位置づけ
- 核科学諮問委員会 Nuclear Science Advisory Committee (NSAC) の下部組織として **NSAC Isotope Subcommittee** が結成され、Isotope Program の改善に向けた3つの作業を要請

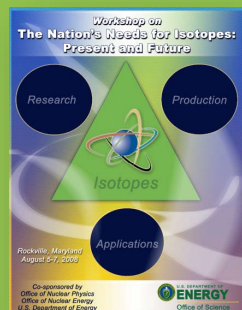
要
請

- 同位体を使用した**魅力的な研究を特定し、優先順位を付けること**

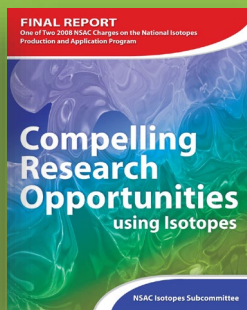
- 誰がなぜアイソトープを使うのか？
- 誰がどこでアイソトープを製造するか？
- アイソトープの供給状況はどうか？
- 現在と将来に必要なアイソトープは何か？
- 入手性の改善や関連技術の問題解決の方策は何か？

20の連邦機関、10国立研究所、19大学、18企業、1国際機関、1財団からヒアリング

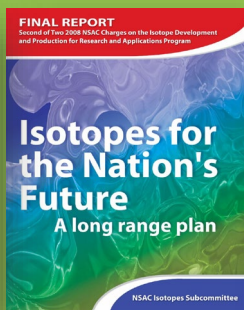
- 同位体の生産と開発のための**強力な国家プログラムが確実なものとなるような研究と優先順位を調査すること**
- IDPRAを**確実に履行するためのフレームワークを提供する長期戦略計画の策定**



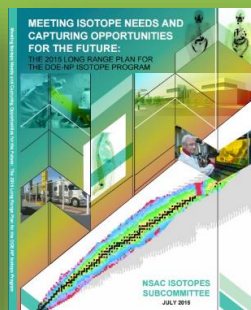
2008年ワークショップ



2009年レポートA



2009年レポートB



2015年レポート

^{225}Ac is the isotope that should be produced with the highest priority, followed by **^{211}At** .

Isotope Program

U.S. Department of Energy

使命：真に国家に重要な同位体の提供

製造
配布

国内で不足しているラジオアイソトープや安定濃縮同位体を製造・配布

維持

優先度の高い同位体および関連するサービスの生産と供給に必要なインフラの維持

R&D
実施

優先度の高い同位体の新規・改良製造法および分離処理技術に関する研究開発の実施

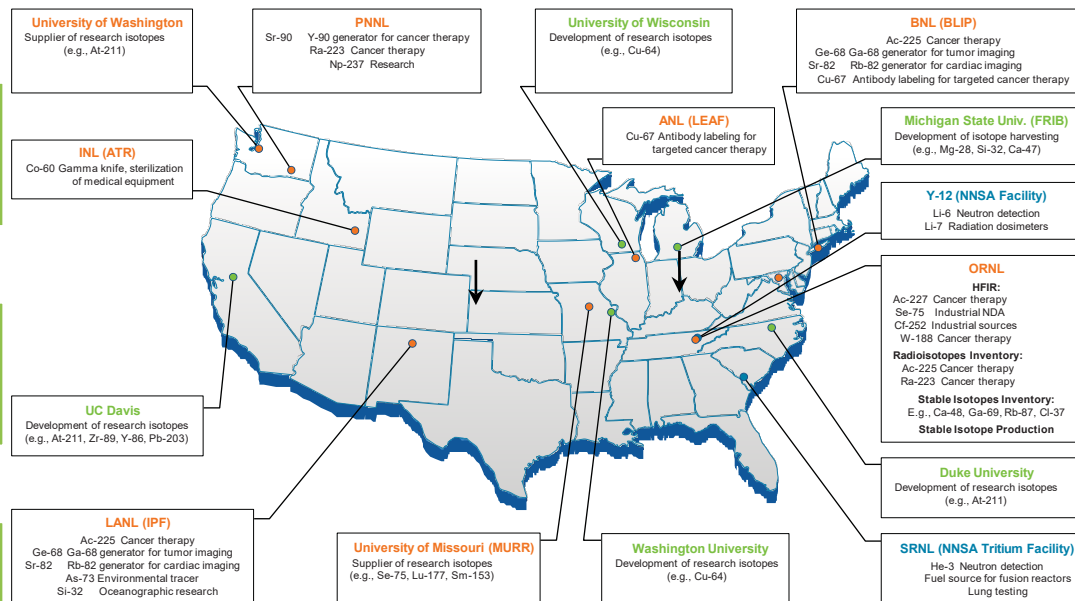
自給

国内のラジオアイソトープや安定濃縮同位体自給率の向上と海外供給への依存を低減

新規同位体の商業市場が形成されるには、数十年かかる場合もある。DOE IPは業界と緊密に連携して技術を商業化し、供給を中断したり研究を禁止したりすることのないスムーズな移行で国内のRI製造業を促進します。その後、DOE IPは国内産業と競合しないように、生産を停止

- DOEアイソトーププログラム (DOE IP) は、DOE内で唯一販売および配布用の*アイソトープを作成する権限を持つ→**権利行使部門の明確化**
- DOE IPは、Mo-99 (NNSA: 国家核安全保障局)、Pu-238 (NE: 原子力エネルギー局)、および防衛プログラムの目的で製造された特殊核物質 (NNSA) については責任を負わない→**責任範囲の明確化**

*ここでいうアイソトープとは放射性アイソトープ (RI) と安定濃縮同位体 (SEI) の両方を指す



米国エネルギー省のDOE IPは、ブルックヘブン国立研究所 (BNL) のブルックヘブン線形同位体生産施設 (BLIP) やロスアラモス国立研究所 (LANL) の同位体製造施設 (IPF)、さらにオークリッジ国立研究所 (ORNL) やBNLおよびLANLで同位体を処理するためのホットセル施設を管理している。加えて、このプログラムは、ORNLの高中性子束同位体原子炉 (HFIR)、アイダホ国立研究所 (INL) の高度試験原子炉 (ATR)、サバンナ川国立研究所のトリチウム施設 (SRNL)、アルゴン国立研究所 (ANL) の低エネルギー加速器施設 (LEAF)、Y-12国立セキュリティコンプレックス (Y-12)、およびパシフィックノースウェスト国立研究所 (PNNL) など、多くの施設での同位体の製造をサポートしている。

DOEは、国立研究所での同位体生産と技術開発に加えて、大学と提携して研究開発に投資し、生産能力の開発を実施。参加大学は、独自のインフラストラクチャ機能と専門知識を提供するだけでなく、米国全体での労働力開発 (教育育成) にも不可欠。ワシントン大学とミズーリ大学研究炉センター (MURR) が、DOE IP大学同位体ネットワークの最初のメンバーになり、次いでDuke大学やテキサスA&M、ペンシルベニア大学、カリフォルニア大学デービス校なども加わることが検討されている。

Isotope Program

U.S. Department of Energy

使命：真に国家に重要な同位体の提供

製造 配布

国内で不足しているラジオアイソトープや安定濃縮同位体を製造・配布

維持

優先度の高い同位体および関連するサービスの生産と供給に必要なインフラの維持

R&D 実施

優先度の高い同位体の新規・改良製造法および分離処理技術に関する研究開発の実施

自給

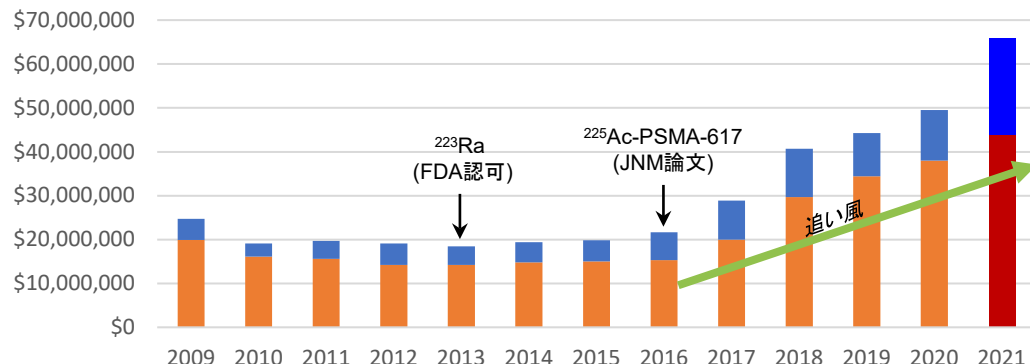
国内のラジオアイソトープや安定濃縮同位体自給率の向上と海外供給への依存を低減

新規同位体の商業市場が形成されるには、数十年かかる場合もある。DOE IPは業界と緊密に連携して技術を商業化し、供給を中断したり研究を禁止したりすることのないスムーズな移行で国内のRI製造業を促進します。その後、DOE IPは国内産業と競合しないように、生産を停止

- DOEアイソトーププログラム (DOE IP) は、DOE内で唯一販売および配布用の*アイソトープを作成する権限を持つ→**権利行使部門の明確化**
- DOE IPは、Mo-99 (NNSA: 国家核安全保障局)、Pu-238 (NE: 原子力エネルギー局)、および防衛プログラムの目的で製造された特殊核物質 (NNSA) については責任を負わない→**責任範囲の明確化**

*ここでいうアイソトープとは放射性アイソトープ (RI) と安定濃縮同位体 (SEI) の両方を指す

IDPRA Budget (2009-2021) 2021のみ予算額 その他は決算額



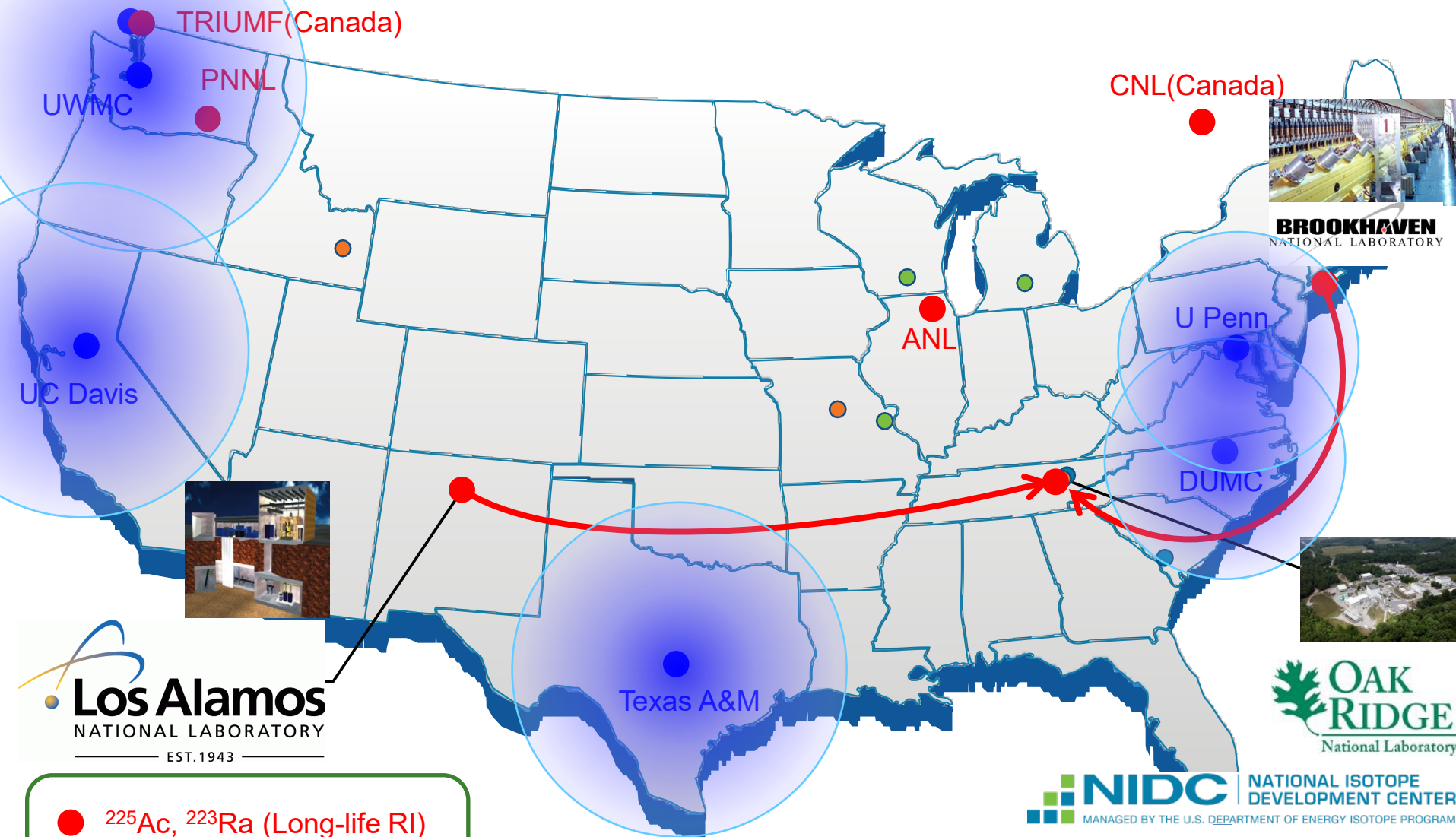
OoNP比 [%]	4.9	3.7	3.7	3.6	3.6	3.4	3.3	3.5	4.6	6.0	6.4	6.9	10.1
OoS比 [%]	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7	0.7	0.7	1.1

■ Operation(同位体製造に関わる運転・維持経費) ■ Research(開発費)

米国エネルギー省のDOE IPは、ブルックヘブン国立研究所 (BNL) のブルックヘブン線形同位体生産施設 (BLIP) やロスアラモス国立研究所 (LANL) の同位体製造施設 (IPF)、さらにオークリッジ国立研究所 (ORNL) やBNLおよびLANLで同位体を処理するためのホットセル施設を管理している。加えて、このプログラムは、ORNLの高中性子束同位体原子炉 (HFIR)、アイダホ国立研究所 (INL) の高度試験原子炉 (ATR)、サバンナ川国立研究所のトリチウム施設 (SRNL)、アルゴンヌ国立研究所 (ANL) の低エネルギー加速器施設 (LEAF)、Y-12国立セキュリティコンプレックス (Y-12)、およびパシフィックノースウェスト国立研究所 (PNNL) など、多くの施設での同位体の製造をサポートしている。

DOEは、国立研究所での同位体生産と技術開発に加えて、大学と提携して研究開発に投資し、生産能力の開発を実施。参加大学は、独自のインフラストラクチャ機能と専門知識を提供するだけでなく、米国全体での労働力開発 (教育育成) にも不可欠。ワシントン大学とミズーリ大学研究炉センター (MURR) が、DOE IP大学同位体ネットワークの最初のメンバーになり、次いでDuke大学やテキサスA&M、ペンシルベニア大学、カリフォルニア大学デービス校なども加わることが検討されている。

Production facilities of α -emitter in the US



● ^{225}Ac , ^{223}Ra (Long-life RI)

● ^{211}At (Short-life RI)

アメリカに広がる追い風

^{225}Ac (^{229}Th 起源) がFDAの
ドラッグマスターファイルに公式に登録

規制当局同士がワークショップを開催
(日本の原子力規制委員会とPMDAに相当)



U.S. DEPARTMENT OF
ENERGY

Office of
Science



**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**



U.S. NRC

United States Nuclear Regulatory Commission

Protecting People and the Environment

^{225}Ac

FDA受付状況

^{229}Th の壊変由来

2021/3/26 **登録**

^{232}Th (p,spall)由来

2020/2/11 申請受理



NIDC | NATIONAL ISOTOPE
DEVELOPMENT CENTER
MANAGED BY THE U.S. DEPARTMENT OF ENERGY ISOTOPE PROGRAM

^{225}Ac は米国アイソトープ開発センターを通じて配布される。
日本ではアイソトープ協会を通じて購入可能だが、 ^{229}Th の壊変由来の ^{225}Ac が購入可能。
しかし、加速器由来の ^{225}Ac に比べて多い世界的需要と、DMF登録により、今後の国内への供給は困難を伴うと予想される。

DMFとは？

- 製薬業者がFDA（米国食品医薬品局）に医薬品の申請や許可・認可を求める場合、医薬品情報に加えて、関連データ（原材料、この場合標識用アイソトープそのもの）の提出が必要になる。そのため、製薬メーカーはアイソトープ購入元に各種データの提供を求めるが、データの提供を断られる場合がある。
- DMFは原材料の供給元が企業情報や製品ノウハウ等の重要機密を製薬業者に提供することなく、予めFDAに申請し登録することで、原材料の機密を保持しながら、その原材料で製造した医薬品の申請をサポートすることを可能にする制度。

An official website of the United States government [Here's how you know](#)

FDA

IN THIS SECTION: News & Events For Human Drugs

← News & Events for Human Drugs

WORKSHOP

FDA-NRC Workshop Enhancing Development of Novel Technologies: Radiopharmaceuticals and Radiological Devices

OCTOBER 14, 2020

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [E Email](#) [P Print](#)

On This Page

- Meeting Information
- Event Materials

開催目的

1. 深刻で生命を脅かす状態に対する満たされていない医療ニーズに対処することに重点を置いて、新薬製品およびデバイスの開発における利害関係者間の協力的アプローチを開発する。
2. 規制の見直しを促進し、開発プロセスの全体的な効率を高めて、患者が新しい治療法にタイムリーにアクセスできるようにする。

Date: October 14, 2020
Time: 8:00 AM - 5:00 PM ET

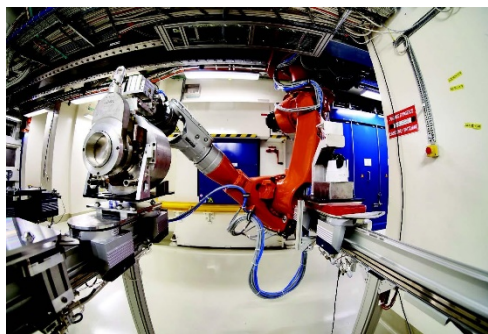
Recorded Webcast: <https://nrc.rev.vbrick.com/#/videos/16b33d7a-1480-4500-a074-03e7a6c8a257> [ビデオ録画・発表スライドは誰でも視聴・入手可能](#)

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-nrc-workshop-enhancing-development-novel-technologies-radiopharmaceuticals-and-radiological#event-information>

CERN-MEDICIS(Medical Isotopes Collected from ISOLDE)



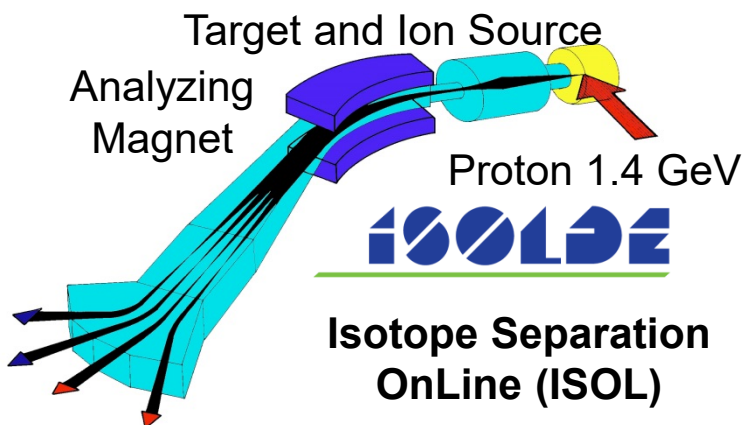
CERN-MEDICIS全景



MEDICISターゲットを運ぶロボットアーム

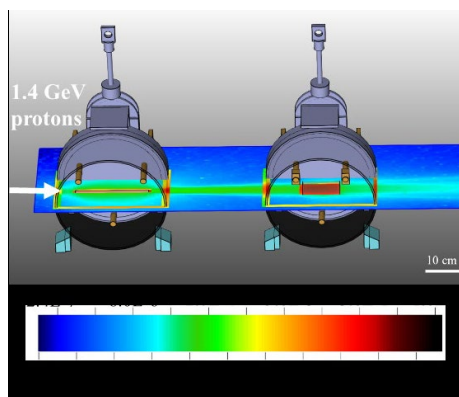
CERN-MEDICIS (ISOLDEから収集された医療用RI) は、患者の診断と治療の両方の精度を高めるために適切な特性を備えた特殊なRIを製造するように設計された独自の施設

医学研究に利用できるRIの範囲を拡大し(その一部はCERNでしか製造できない)、スイスやヨーロッパ中の病院や研究センターに送って研究に供される



オンラインRI分離装置

*(MEDICISはオフラインの質量分離装置を使用)



ビーム軸上に配置された
ISOLDEターゲット(L)と
MEDICISターゲット(R)

Radio-nuclide	Decay Mode	Half-life
Tb-149	Alpha, EC	4.1 h
Tb-152	Beta+, EC	17.5 h
Tb-155	EC	5.32 d
Tb-161	Beta-, Auger	6.89 d
Tm-165	Beta+, EC	30.06 h
Er-169	Beta-	9.392 d
Yb-175	Beta-	4.185 d

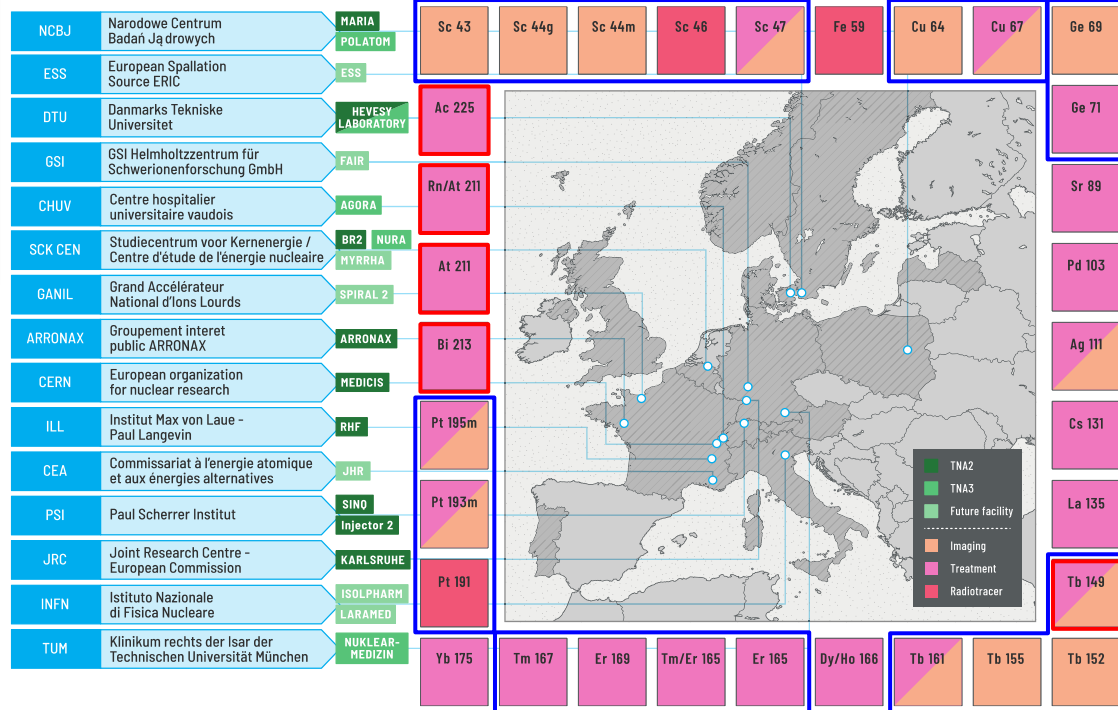
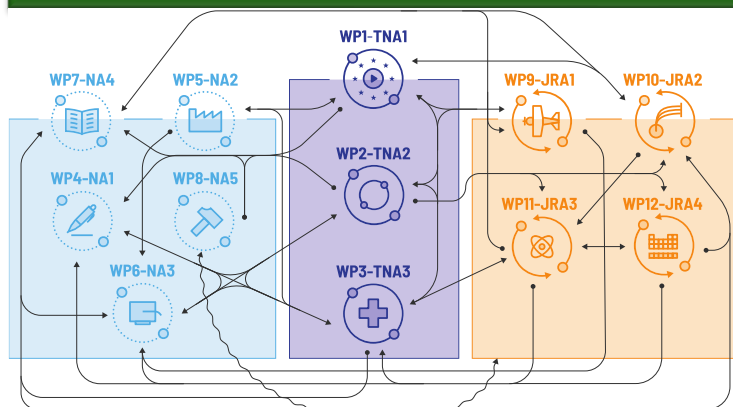
CERN-MEDICISで製造したRI

PRISMAP: The European medical isotope programme

INFRA-2-2020
H2020 No. 101008571

PRoduction of high purity
Isotopes by mass
Separation for
Medical
Application

- ・ 欧州の新しい取り組み
- ・ 大学、研究センター、業界、病院など分散し断片化されたユーザーコミュニティに対する単一アクセス窓口を作成 (US DOE参照)
- ・ 13ヶ国23施設の研究機関がネットワークを形成しEANMやIAEAが支援
- ・ 物理的手法 (ISOLDE) を使ったRI分離
- ・ テラノスティックスRIや α 放射体の製造



NETWORKING ACCESS ENABLING RESEARCH

1. 医学研究のために高純度の(新規)テラノスティックスRIの提供
2. 新規コミュニティの研究開始をサポートする標準化された共通の窓口とウェブサイトの設立
3. 核医学(放射性医薬品)研究を促進するための明確性と規制手順の強化
4. 生物・医学研究の推進、RI輸送に関する技術開発と規制改革
5. PRISMAPの長期的な持続可能性の確保

COST Action (CA19114): 2020/10/22 – 2024/10/21, 4yrs Network for Optimized **Astatine** labeled Radiopharmaceuticals

Action Chair: Dr. Jean-François GESTIN (GIP ARRONAX)

Action Vice Chair: Dr Emma ANEHEIM (University of Gothenburg)

参加国

ベルギー
ボスニア・ヘルツェゴビナ
デンマーク
フランス
ドイツ
ギリシア
イスラエル
オランダ
ノルウェー
ポーランド
ポルトガル
北マケドニア
ルーマニア
セルビア
スロベニア
スペイン
スウェーデン
トルコ

合計18ヶ国

目的: ^{211}At を使用したTATが欧州における特定のがんの標準的な治療になることの実証

1. ^{211}At の標的デザイン、製造、輸送
2. 薬剤標識のための ^{211}At の化学的性質、化学系の理解
3. ^{211}At 標識用ベクターの設計と標識技術開発
4. ^{211}At や ^{211}At 標識薬剤製造の自動化
5. 標的 α 線治療の為に ^{211}At 被ばく線量評価
6. 標的 α 線治療における ^{211}At 標識薬剤の規制上の負担の軽減
7. 標的 α 線治療における ^{211}At 標識薬剤の経済的状況の改善
8. ^{211}At を用いた標的 α 線治療に対するネットワーク参加メンバーや患者のコミュニケーション向上

目的を達成するための5つのワーキンググループ

WG1 - ^{211}At の標的デザイン、製造、輸送
(Sture Lindegren, HJ Jensen, R Mikołajczak, F Haddad, MR Zalutsky, S Zoltán, JM Geets, J Choinski, G Montavon, N Galland, and K Washiyama)

WG2 – 放射性医薬品:
開発および非臨床試験でのPOC取得
(Joelle Gaschet)

WG3 – ^{211}At を用いた標的 α 線治療の最適化のための線量評価 (Stig Palm)

WG4 – 核医学での臨床応用
(Jose Reinaldo Chicharo de Freitas)

WG5 – プロジェクトの結果の評価: 開発、普及、コミュニケーション (Danna Niculae)

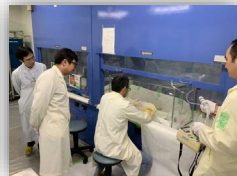
本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. **日本におけるアルファ放射体製造の動き**
6. おわりに

225Ac製造に関する取り組み

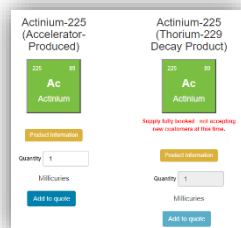
• 229Th→225Ac：東北大学金属材料研究所

- Th-229 (3.5MBq & 0.5MBq)
- U-233 cooperation project between JAEA and the Inter-University Cooperative Research Program



• NIDC(USDOE)からの購入(アイストープ協会経由)

- 国内は229Th由来のみ購入可
- しかし配布時期は未定



NIDCのカatalogより

• 226Ra(p,2n) 225Ac:

量研機構・放射線医学総合研究所
約1.5mCiのRa-226から約6μCiのAc-225を得た (3uAx2h)

<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/iinkai/teirei/siryo2019/siryo221.pdf>

日本メジフィジックス(株)は千葉県袖ヶ浦市にCRADLE (クレイドル) 棟を設立し、Ac-225製剤開発を含む抗体等標識治療薬(アルファ線)とコンパニオン診断薬の開発研究を推進



https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/public/en/press_release/Press%20Release_191011_Theranostics.pdf

• 226Ra(γ,n) 225Ra→225Ac：東京大学, 日立製作所

Proceedings of the 17th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan
September 2 - 4, 2020, Online

PASJ2020 THOO01

電子線形加速器を利用した Ra-225/Ac-225 製造の基礎検討 STUDY OF RA-225 / AC-225 PRODUCTION USING AN ELECTRON LINAC

尾関政文*, 三好邦博, 上坂充
Masafumi Ozeki*, Kunihiro Miyoshi, Mitsuru Uesaka
University of Tokyo

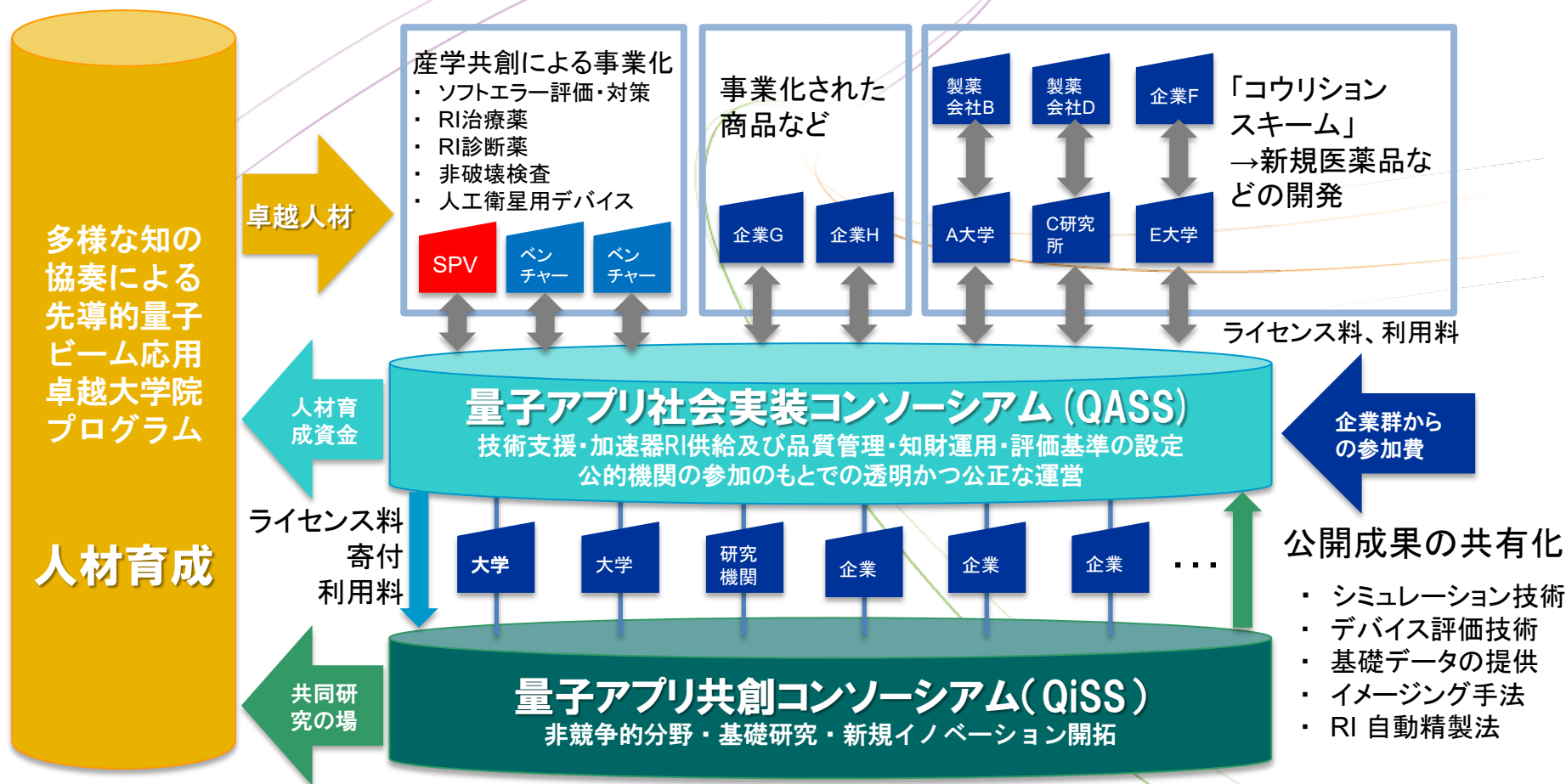
Abstract

School of Engineering, the University of Tokyo is considering domestic production of Ac-225 using an electron linear accelerator. In order to promote domestic clinical research on radiopharmaceuticals, it is important to establish a self-contained production system. The production method is based on the idea of irradiating the Ra-226 target with γ-rays to generate Ra-225 in the 226Ra(γ, n)225Ra reaction, and then Ac-225 that spontaneously decays from Ra-225 is chemically extracted. The energy / power of an electron linac was assumed 35MeV / 35kW, and the Ra-226 which has a melting point 696 °C, melts at high power irradiation, so it is necessary to devise a target design. We will report Ra-225 / Ac-225 production amount study and thermal design calculation with various engineering conditions.

https://www.pasj.jp/web_publish/pasj2020/proceedings/PDF/THOO01.pdf

Infra.	Projectile	Production Route
貯蔵資源	233U壊変	229Th milking → 225Ac
加速器	p<25MeV	226Ra(p,2n)225Ac
原子炉	速中性子	226Ra(n,2n)225Ra $\xrightarrow{\beta^-}$ 225Ac
加速器	e(制動放射)	226Ra(γ,n)225Ra $\xrightarrow{\beta^-}$ 225Ac
加速器	p>70MeV	232Th(p,spall)225Ac
加速器	p>70MeV	232Th(p,spall)225Ra $\xrightarrow{\beta^-}$ 225Ac

TRIUMFからのAc-225輸入と国内供給に向けた体制作り



- ・ R3年度に QASSが窓口となり、日本アイソトープ協会及び阪大RCNPとの連携の下で輸入
- ・ QASSはすでにRI販売業の許可を取得済み
- ・ Ac-225供給のために2021年4月よりTRIUMFの阪大分室にクロアポで技術職員を雇用
- ・ 卓越大学院PQBAの学生がAc-225の製造にも関与し、人材育成も推進

標的と入射粒子の側から見た α 放射体製造

Target	ビーム	Product	装置
²⁰⁹ Bi stable (2.01×10^{19} y)	⁴ He	²¹¹ At	加速器(アルファ)
	⁶ Li	²¹¹ Rn \rightarrow ²¹¹ At	加速器(軽イオン)
	⁷ Li	²¹¹ Rn \rightarrow ²¹¹ At	加速器(軽イオン)
²²⁶ Ra 1600 y	e	²²⁵ Ra \rightarrow ²²⁵ Ac	加速器(電子)
	n (熱)	²²⁷ Ac, ²²⁸ Th, ²²⁹ Th	原子炉
	n (速)	²²⁵ Ra \rightarrow ²²⁵ Ac	原子炉
	p (低)	²²⁵ Ac	加速器(陽子)
	d	²²⁵ Ac	加速器(重陽子)
²³⁰ Th 7.54 $\times 10^4$ y 入手困難	e	²²⁹ Th	加速器(電子)
	n (速)	²²⁹ Th	原子炉
	p (低)	²²⁹ Pa \rightarrow ²²⁹ Th, ²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U	加速器(陽子)
	³ He	²³⁰ U	加速器(³ He)
²³¹ Pa 3.276 $\times 10^4$ y 入手困難	n (速)	²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U	原子炉
	p (低)	²³⁰ U	加速器(陽子)
	d	²³⁰ U	加速器(重陽子)
²³² Th 1.40 $\times 10^{10}$ y	e (高)	²¹¹ At, ²¹¹ Rn, ²²³ Ra, ²²⁵ Ac, ²²⁷ Th, ²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U	加速器(電子)
	p (低)	²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U, ²²⁹ Pa \rightarrow ²²⁹ Th	加速器(陽子)
	p (高)	²¹¹ At, ²¹¹ Rn, ²²³ Ra, ²²⁵ Ac, ²²⁷ Th, ²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U	加速器(陽子)
	d	²³⁰ Pa \rightarrow ²³⁰ U, ²²⁹ Pa \rightarrow ²²⁹ Th	加速器(重陽子)

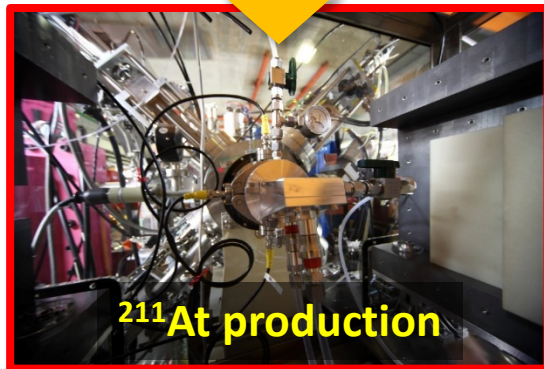
^{211}At 製造に関する取り組み

Production sites of α -emitter ^{211}At in Japan

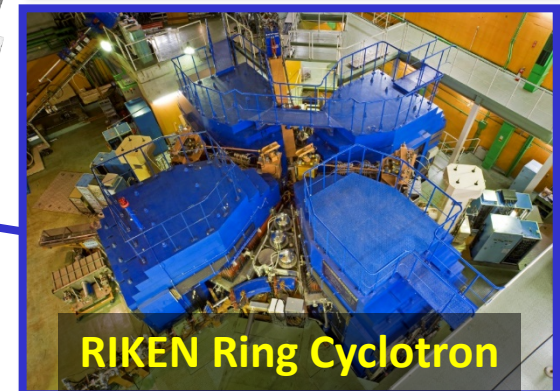
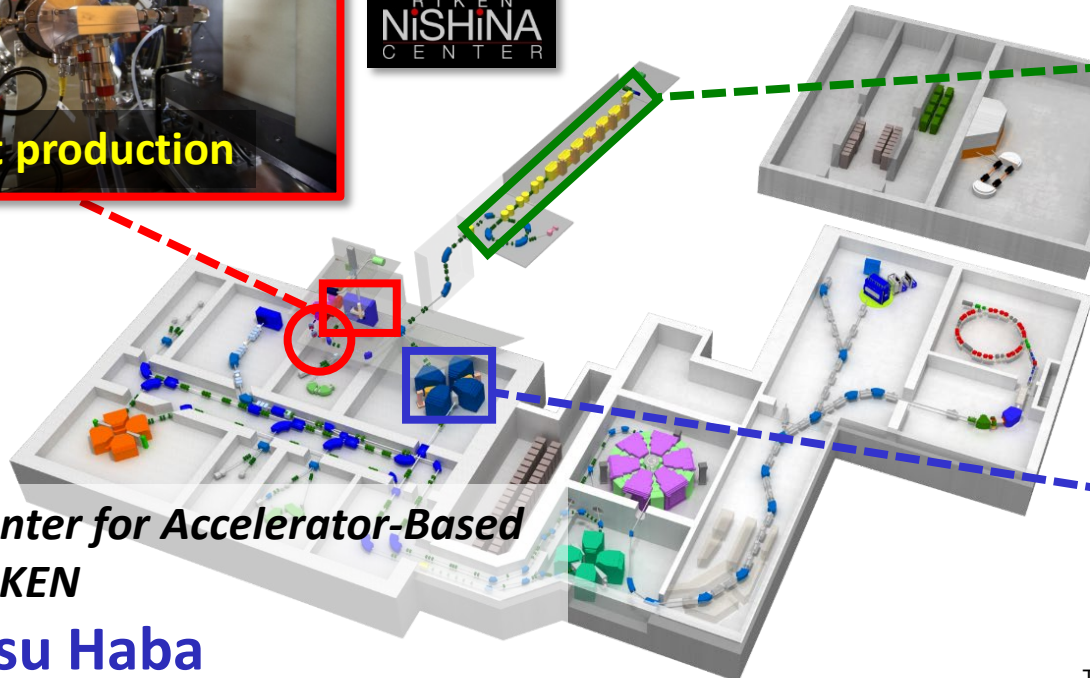
- ^{211}At production facilities (5 sites)
- ^{211}Rn production facility (1 site)
- End-users including production (more than 18 users)



Present Status and Perspectives of ^{211}At Production at RIBF



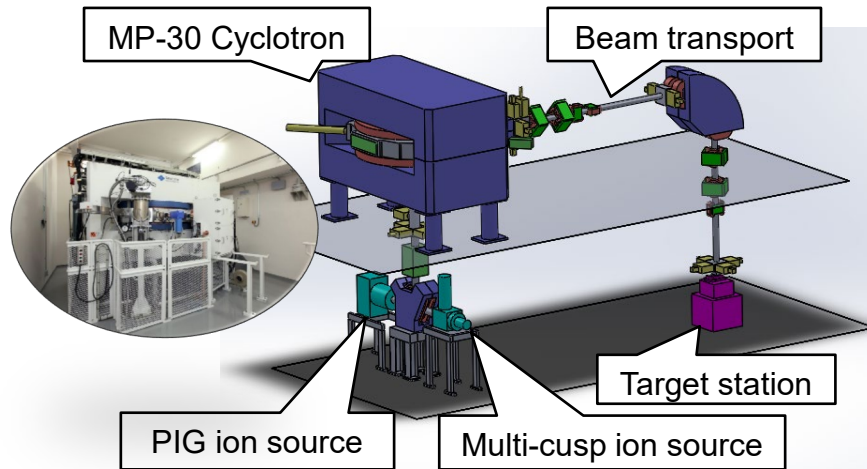
- Production of >100 RIs of ^7Be to ^{266}Bh for application studies with AVF, RRC, and RILAC
- Present status of ^{211}At production at AVF
 $40\ \mu\text{A} \times 1\ \text{h} \rightarrow 1.3\ \text{GBq}$ at EOB
Distribution of ^{211}At to 16 groups in Japan



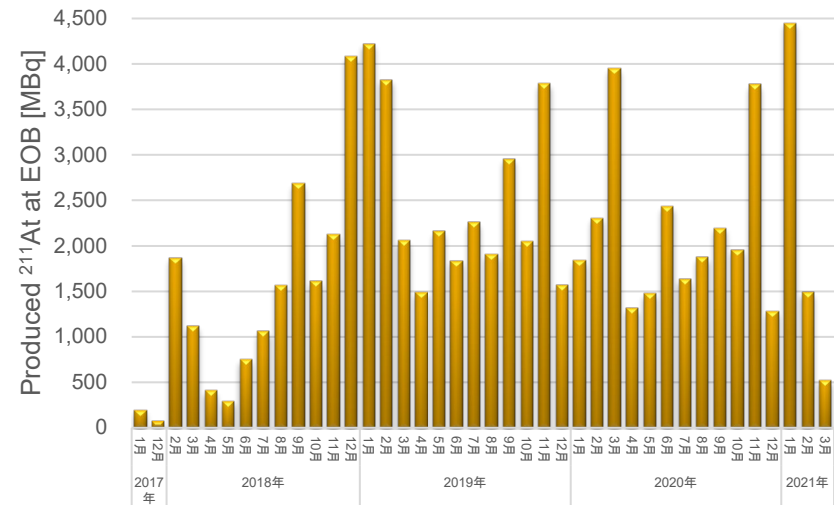
Nishina Center for Accelerator-Based
Science, RIKEN

Hiromitsu Haba

福島県立医科大学 先端臨床研究センターの ^{211}At 製造とR&D



住友重機械工業(株)製加速器MP-30と照射系



福島医大における ^{211}At 製造記録

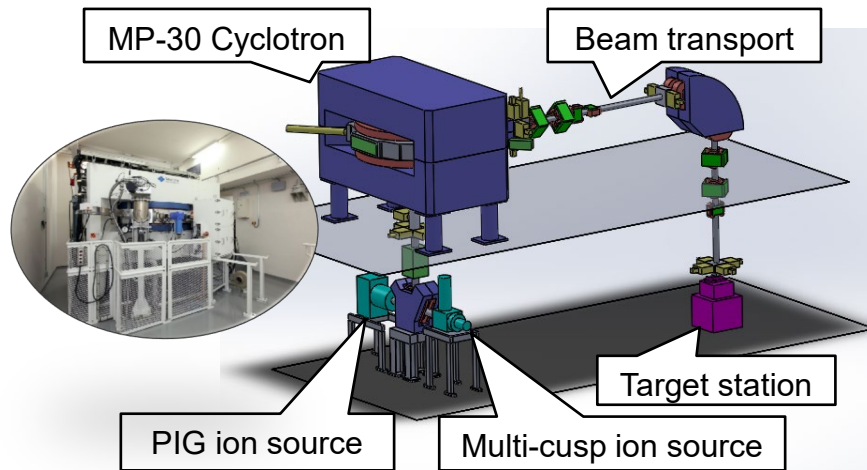
- 2017年末から本格運用
- 2018年2月からは毎月製造
- ターゲット形状の改良により20e.μAでの安定的照射を維持
- サイクロトロンをRI製造専用に変化することで、研究者のニーズに沿った製造体制を維持
- 照射終了時で最大1.2GBqを達成
- 金沢大学や国立がん研究センター、QST高崎等にも供給



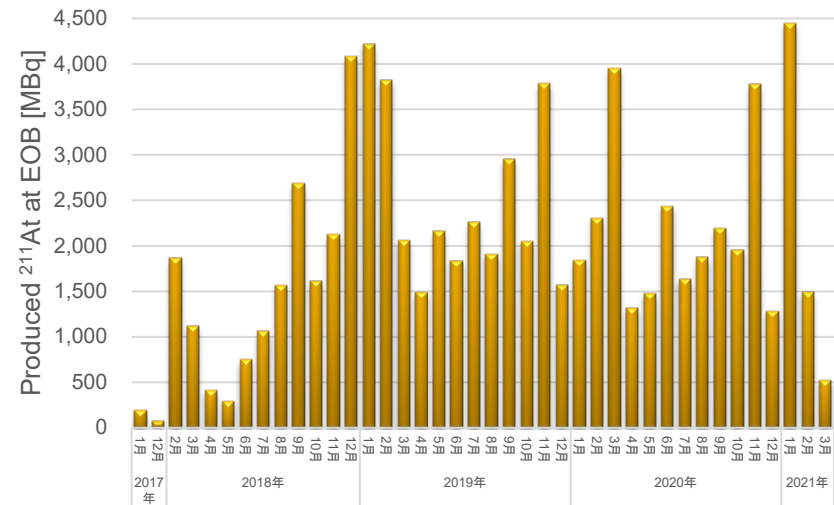
設立目的

- PET/MRIやPET/CTの画像診断用医療機器を用いた各種疾病の早期診断等を実施するための拠点として設立。
- 薬剤の製造から非臨床および臨床研究・治験までが一気通貫で実施可能な環境を整備することで医療・研究水準の向上を図る。且つ、
- 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所との連携による環境中放射性物質の調査・解析に取り組み、福島県民の将来にわたる健康維持・増進に貢献。

福島県立医科大学 先端臨床研究センターの ^{211}At 製造とR&D



住友重機械工業(株)製加速器MP-30と照射系



福島医大における ^{211}At 製造記録

- 2017年末から本格運用
- 2018年2月からは毎月製造
- ターゲット形状の改良により $20\text{e}\cdot\mu\text{A}$ での安定的照射を維持
- サイクロトロンをRI製造専用に変化することで、研究者のニーズに沿った製造体制を維持
- 照射終了時で最大 1.2GBq を達成
- 金沢大学や国立がん研究センター、QST高崎等にも供給



研究応用例

- MABG薬剤の臨床応用(QSTとの共同研究)
 - Ukon et al. EJNMMI Physics 7, 58 (2020).
- 難治性がんに対する低免疫原性ストレプトアビジン複合体と改変イミノビオチン誘導体を用いたプレターゲットングの開発 (UTokyoとの共同研究)
 - Washiyama et al., JNM 61 (suppl1) 1212 (2020).
- ^{211}At 標識Bombesin誘導体の開発
 - Aoki et al., Chem. Pharm. Bull. 68, 538–545 (2020).
- ^{211}At 標識CXCR4抗体を用いたがん幹細胞標的治療の開発
 - Oriuchi et al., Sci Rep 10, 6810 (2020).

短寿命RI供給プラットフォーム(FY2016~FY2021)

平成28年度「新学術領域研究(研究領域提案型)」
『学術研究支援基盤形成』リソース支援プログラム

短寿命RI

供給プラットフォーム

科研費
KAKENHI

量子科学技術
研究開発機構
高崎量子応用研究所

大阪大学
核物理研究センター

東北大学

サイクロترون・
ラジオアイソトープセンター
電子光物理学研究センター

量子科学技術
研究開発機構
放射線医学総合研究所

理化学研究所
仁科加速器研究センター

科研費を獲得している研究課題に対し、年間を通じた短寿命RIの安定供給とRIの安全な取り扱いのための技術的な支援を行なう。

1. 日本アイソトープ協会などから購入でない短寿命RIの供給
2. 世界最高レベルの加速器施設の連合体による速やかで安定な供給
3. 共同利用・共同研究拠点である大阪大学核物理研究センター(RCNP)を窓口として一元化し、利便性を改善、利用者の拡大を行なう
4. 幅広い分野の基礎研究の推進を支援
 1. 次世代用PETプローブの開発
 2. 次世代RI治療薬の開発
 3. 生体微量元素の代謝研究 ほか

${}^7\text{Be}$, ${}^{11}\text{C}$, ${}^{18}\text{F}$, ${}^{15}\text{O}$, ${}^{24}\text{Na}$, ${}^{28}\text{Mg}$, ${}^{38,39}\text{Cl}$, ${}^{38,42,43}\text{K}$, ${}^{43,46,47}\text{Sc}$, ${}^{44}\text{Ti}$, ${}^{48}\text{V}$, ${}^{55}\text{Fe}$, ${}^{56,57,58}\text{Co}$, ${}^{57}\text{Ni}$, ${}^{61,64,67}\text{Cu}$, ${}^{74}\text{As}$, ${}^{83,84,86}\text{Rb}$, ${}^{86,87,90}\text{Y}$, ${}^{88,89,89\text{m},95}\text{Zr}$, ..., ${}^{207}\text{Bi}$, ${}^{207,210,211}\text{At}$, ${}^{213}\text{Fr}$, ${}^{238}\text{Np}$, ${}^{255}\text{Md}$

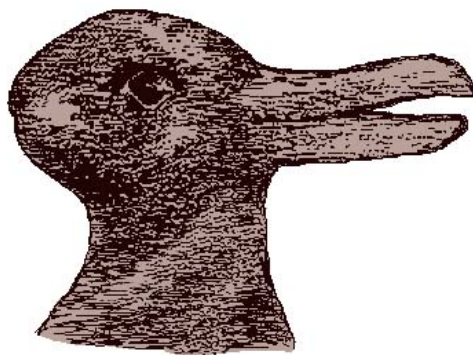
本日の予定

1. アイソトープを用いたセラノスティックス
2. アルファ線・アルファ放射体の特徴
3. 核図表にみるアルファ放射体製造の特徴
4. 世界におけるアルファ放射体製造の動き
5. 日本におけるアルファ放射体製造の動き
6. **おわりに**

How to choose the appropriate alpha emitters for Japanese TAT?

Nuclear Physician

- Therapeutic evidence-based perspective
- Suitable pharmacokinetics for labelled compound



Radiochemist

- Target availability
- Modality or stockpile availability
- Easy handling
- Well-understood chemical characteristics

立場が違うと見方は変わるが、RIやRI標識薬剤は“それ自体”は依然として存在し、両者に求められていることに変わりはない。次にすべきは違う見方があることを理解すること、そして“対立”ではなく、“問題”を両者共に対処すること。

おわりのはじまり

- TAT（標的アルファ線治療）は治療効果の高さから、多くの国において、研究者や企業が取り組みたい対象となっている。
- 閣議決定された第3期がん対策推進基本計画において核医学治療（RI内用療法）を推進するための体制整備と検討の必要性が明記されたことから、産官学の取り組みが進み、 ^{223}Ra , ^{211}At , ^{225}Ac 等の医療応用に向けた整備が進んできた。
- しかし、 ^{223}Ra を除く多くのアルファ放射体の入手性（availability）は他の診断・治療用RIよりも深刻であり、そのことがこれまでの研究の開始・進展を妨げてきた。
- アルファ放射体の中でも ^{223}Ra , ^{211}At , ^{225}Ac は治療効果による社会的需要の増加に伴い、それに対応出きる供給体制が求められている。
- カナダはTRIUMFとNRCが協同で ^{225}Ac の製造に取り組んでいる。米国はDOEのIsotope Programの下、Tri-lab(BNL, LANL, ORNL)により ^{225}Ac 製造着実に開発を進め、1) ^{229}Th 由来、2) ^{232}Th 核破碎由来の両方で供給量の増加を進めている。またFDAのDMFに登録することで製薬企業の活動促進を後押ししている。
- 日本における ^{225}Ac 製造は東北大学、JAEA、大阪大学等の合同グループが ^{233}U から ^{229}Th を分離する取り組みを実施。QSTや日本メジフィジックスなどが $^{226}\text{Ra}(p,2n)$ 反応の製造研究を、他方、東大や日立などは $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)$ $^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ 反応での製造研究を進めている。
- ^{225}Ac は各国の組織や企業、研究機関が重要RIとして積極的に製造研究を進めている。しかし、供給が依然として需要を満たしている状況ではない。特に海外での研究活動はより多くなっていくことから、**日本は国内での自給自足が出来る環境や推進体制が求められる。**
- ^{211}At は加速器で製造できることから、研究者レベルでの取り組みが増えている。それに呼応して米国はDOEのIsotope Programの下、大学間ネットワークを形成し5大学による ^{211}At 製造と近隣研究施設への供給を実施。他方、欧州ではCOST Actionの下、各国の研究者が ^{211}At 製造と供給のネットワークを形成した。
- 日本では、科研費の枠組みの中で短寿命RIを複数加速器施設で供給する取り組み“短寿命供給RIプラットフォーム”を運用し、RI利用研究のハードルを下げ、RI製造や取扱の教育を行い、RI利用研究の底上げに取り組んでいる。
- 5つの施設が ^{211}At を製造し供給している環境は日本と米国のみであり、特に日本は加速器技術が他の国よりもはるかに進んでいることが、研究を後押ししてきた。今後は各施設が製造した ^{211}At の標準化や増産への体制強化が臨床試験やその後の治療薬としての供給を見据えた場合重要となってくる。他方、ターゲットとなる材料では、 ^{232}Th 、 ^{209}Bi 等は充分にあるものの、その他については十分に確保できているとは言えない。特に ^{226}Ra は希ガス元素の娘核種を含む取扱等で高度な技術を要することから、引き続きR&Dを進めていくことが重要。
- 日本は診断用RI薬では世界を牽引する立場にあったが、治療用RIやセラノスティックスで用いる他の診断用金属RIの製造・供給については、世界に伍する段階にも到っていない。アルファ放射体を持続可能な量で供給する体制は、今後のRI薬のR&Dを支えるためにもますます重要である。
- **6-7年に一度の範囲で長期的に調査・評価・（公共に公開できる）提言を持続可能な状態で行なう省庁にも対等な実行力を伴った組織が必要。医学利用のみに留まらず木（各分野の研究）と森（国全体でのRI利用研究）の両方を診ることができる有識者からなる組織。10, 20, 50年先のインフラと教育を見据えた植林（フレームワーク）ができる組織の存在が重要である。**



Acknowledgment to

Prof. Seigo Kinuya
Prof. Takashi Nakano
Prof. Mitsuhiro Fukuda
Prof. Tomoo Yamamura
Dr. Paul Schafer
Dr. Hiromitsu Haba
Dr. Kotaro Nagatsu
Dr. Kenji Shirasaki

Special Thanks to

Prof. Koh Sakamoto
Prof. Ichiro Fujiwara
Prof. Ryohei Amano
Members of Amano Lab.
Prof. Sture Lindegren
Prof. Seigo Kinuya
Prof. Michael R. Zalutsky
Pres. Seichi Takenoshita
Prof. Kazuhiro Takahashi
Members of ACRC, FMU

