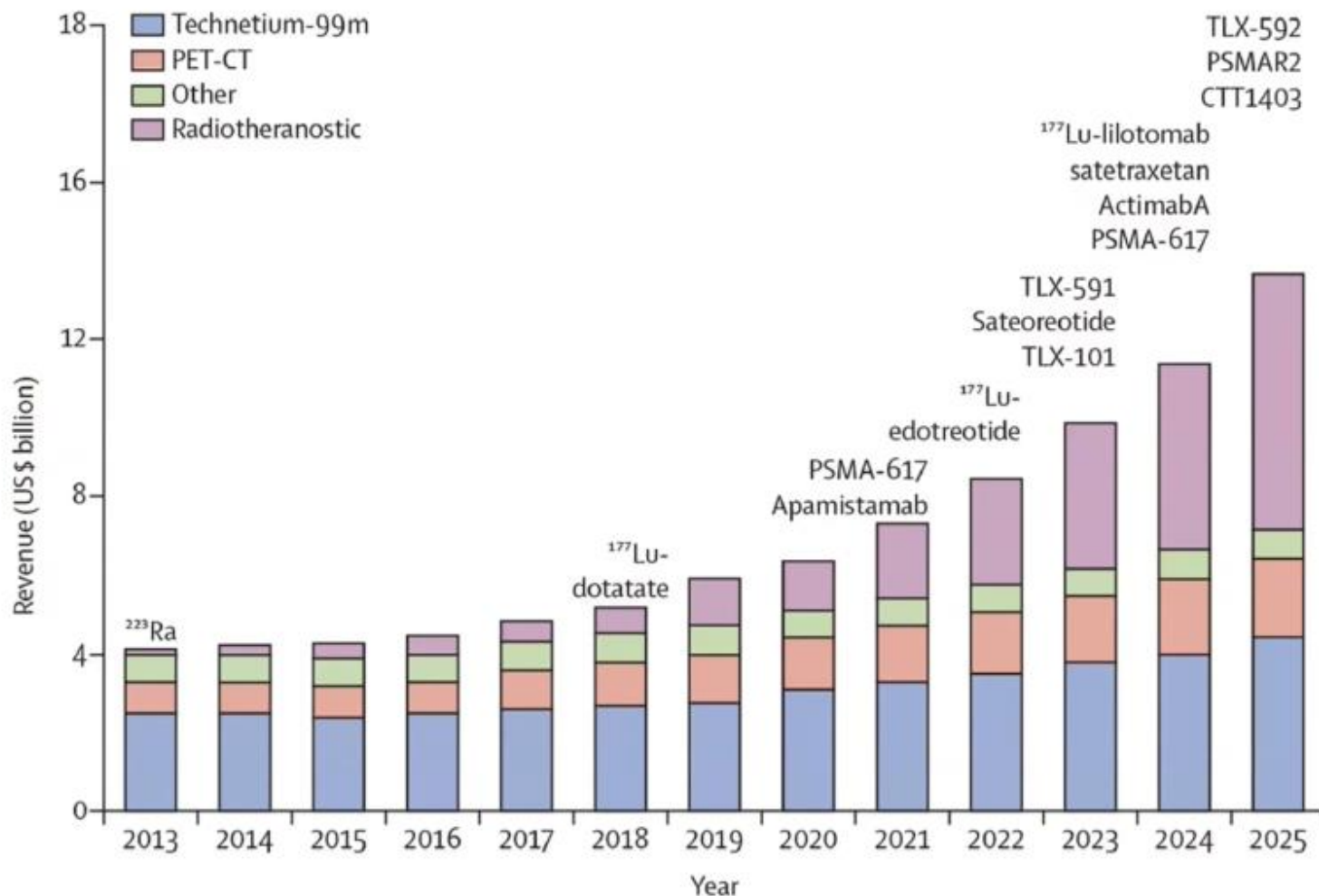


(3) アクチニウム-225の製造実証、研究開発の推進について

量研機構における、アクチニウム-225の製造に向けた取組

量子科学技術研究開発機構 QST

放射性医薬品全般とラジオセラノスティクスの将来像



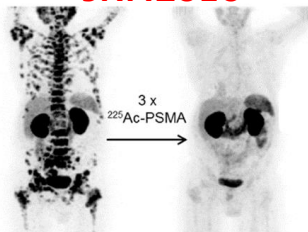
市場規模
：2030年
には1兆円
規模

US billion \$:
1桁1,000億円

Lancet Oncol 2020, 21(3), e146-e156

注目のアルファ核種アクチニウム Ac-225: 核種の製造法に問題点

JNM2016



従来法① ^{229}Th ジェネレーターからの抽出法のみが実用化：世界的な供給不足

- ・ 原材料：核燃料由来の ^{229}Th （米国やロシアでは保有、日本では入手困難、炉規法にて輸出入制限）



Ac-225 代替製法の開発状況

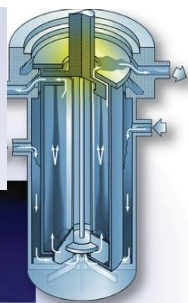


製造法①

① ^{229}Th ジェネレーター

核燃料 ^{233}U の壊変で生じた ^{229}Th を使用

A U.S. Department of Energy
National Laboratory



製造法②

反応	国・施設	仕様・実績・計画値	Pros/ Cons
$^{232}\text{Th}(p,f)^{225}\text{Ac}$ $\text{nat}(^{238}\text{U})(p,f)^{225}\text{Ac}$	Inst. Nucl. Res. LANL BNL	135 MeV x 5 μA 100 MeV x 275 μA 200 MeV x 165 μA	高エネルギー陽子ビームが必要 ^{227}Ac 混入 ($\sim 0.2\%$ ^{225}Ac @EOB) 生体影響はないとされるが許可・廃棄物の扱いが未解決
$^{232}\text{Th}(p,f)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	TRIUMF	500 MeV x ~ 70 μA	^{227}Ac フリーの製造が可能
$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$	JRC DKFZ NPICAS CNEA KIRAMS SCK・CEN QST+NMP	Ra-30 mg, 28MeVx20-50 μA (N/A) (50 mg, 15.5 MeV x 50 μA) (60 mg, 24 MeV x 50 μA) (N/A) (N/A) Ra-1 mg, 15.6 MeV x 20 μA	^{226}Ac 混入 ^{226}Ra に由来する ^{222}Rn の扱い 低エネルギープロトンビームで製造可能
$^{226}\text{Ra}(d,3n)^{225}\text{Ac}$	JRC	(18.5 MeV+)	$^{226}\text{Ac}/^{225}\text{Ac}$ が増加（対陽子法）
$^{226}\text{Ra}(\gamma,n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ (electron beam)	JRC JINR Illawarra Cancer C. Hitachi+KURNS+ELPH U.Tokyo+QST+ELPH	Ra-1 mg, 52 MeV (N/A) (N/A) Ra-50 kBq, 44 MeV x 160 μA Ra-140 kBq, 27 MeV x 61 μA	^{225}Ra に由来するため、化学処理により高純度 ^{225}Ac が得られる グラムオーダーの ^{226}Ra があると き効率の良い製造が可能

2018年IAEA主催Ac-225 国際ワークショップで代替製造法が討議（17カ国・65名の参加）

黒、仕様・実績値
灰、計画もしくはデータなし

A. et al. *Seminars in Nucl. Med.* 50 (2020) 119;
H. et al. *Inorg. Chem.* 59 (2020) 12156; Abergel, R. et al. *J Med Imaging Radiat Sci.* 50 (2019) S23;
at IAEA-JRC workshop "supply of actinium-225" (2018); 日本原子力学会 2021 年春の年会

13/ 31

米国の ^{225}Ac 製造開発：エネルギー省DOEの強力なサポート体制

ビルゲイツ氏率いるTerraPower社がDOEと提携し、
 $^{233}\text{U} \rightarrow ^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
 ジェネレーター方式で大規模供給へ

製造法①：従来法のジェネレータ方式

TerraPower looks to turn DOE's waste uranium into actinium-225

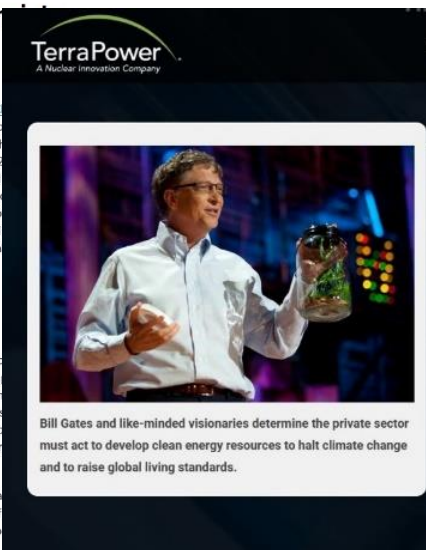
Thu, Aug 6, 2020, 12:12AM | Around the Web



An article recently published in C... News describes TerraPower's effort to produce actinium-225, a radioisotope with a half-life of 10 days, from highly radioactive uranium-233. The Department of Energy and others are working to ramp up production using a linear accelerator or cyclotron to harvest between 200,000 and 1 million Ci from U-233 to increase the global supply.

Disease-fighting potential: Ac-225, with a half-life of 10 days, is currently being studied in clinical trials for treatment that make use of the alpha particles emitted from its radioactive decay. Because alpha particles travel a short distance through the body—about the diameter of two or three human cells—there's minimizing damage to healthy tissues beyond the target. And attaching Ac-225 to drugs or antibodies that target diseased cells allows radiation to where it is needed. No actinium-based drugs have yet been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Currently, Ac-225 is produced in small amounts at Oak Ridge National Laboratory, and Los Alamos National Laboratory.

Milking the thorium cow: Isotek has been contracted by the DOE to eliminate the nation's remaining stockpile of radioactive U-233, which has a half-life of 160,000 years and decays to thorium-229, which itself has a half-life of 7,000 years, decaying to Ac-225. Isotek isolates Th-229 and ships it to TerraPower. TerraPower plans to use a developed method of producing Ac-225 called "milking the thorium cow."



製薬メーカーPOINT Biopharma社と ^{225}Ac 供給契約

テラパワー社：Th-229量として45g, 10Ci (370GBq)保有(2018年時の情報)

米国：1 tの精製済U-233が存在（約7 USD/mg（1 kgあたり7.7億円）が相場）（2018年時の情報）。（U-233: Th-229の親, Ra-226, 並びにRa-228の原料）

DOE主導「Tri-Lab Team」結成（Oak Ridge, Brookhaven, Los Alamos）
 大規模サイクロトロンによるAc-225製造



製造法②：超大型加速器
 (100MeV, 100uA)長時間照射による製造・供給
 High energy beam :
 $^{232}\text{Th} (p, x) ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$

Accelerator Production via $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$:

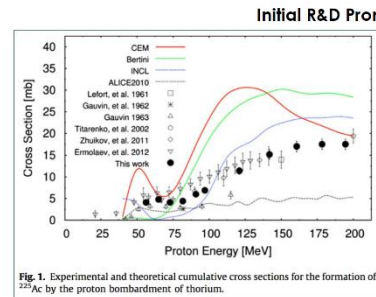


Fig. 1. Experimental and theoretical cumulative cross sections for the formation of ^{225}Ac by the proton bombardment of thorium.

Initial R&D Promised Significant Impact

Facility	Anticipated Single Target Ac-225 Yields (10 day irradiation)
LANL (100 MeV, 250-450 μA)	1.3-2.3* Ci
BNL (200 MeV, 165 μA)	2.2 Ci

* Theoretical maximum value assumed for production with 450 μA on target resulting from recent facility investments.

J.W. Weidner et al. Appl. Radiat. Isot. 70 (2012) 2602

J.W. Engle et al. Phys. Rev. C. 88 (2013) 014604

J.W. Engle et al. Radiochim. Acta 102 (2014) 569

J.R. Griswold et al. Appl. Radiat. Isot. 118 (2016) 366

Facility investments at IPF and BLIP have increased our projected production capacity

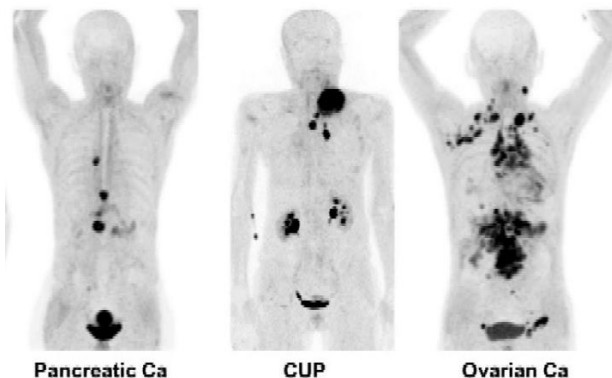
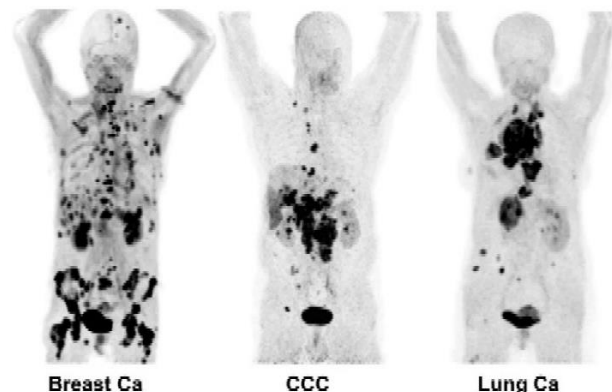


Fibroblast Activation Protein (FAP)関連 Imaging TRT製剤の開発

FAP or FAPI : がんそのものではなく、がん組織中に存在する癌関連線維芽細胞 **Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs)**に発現する表面タンパク

肺がん:罹患者12万人、死亡者8万人

CAFs : 正常線維芽細胞、骨髄由来mesenchymal stem cells や骨髄由来hematopoietic stem cells、上皮細胞や血管内皮細胞等、**多様な起源を持つ heterogeneous な集団**



PET with ⁶⁸Ga-labeled FAPI-tracers

Lindner, et al. Cancers 2021

²²⁵Ac-FAPI-04 : 膵臓がん →

Watabe T, et al. J Nucl Med 2019
ハイデルベルグ大、大阪大学

Selected radiopharmaceuticals targeting FAP

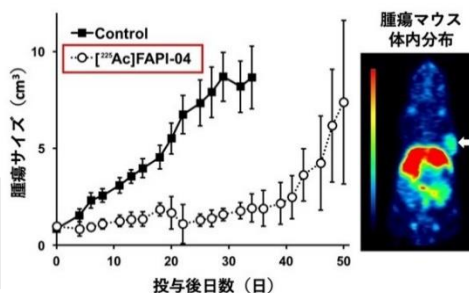
Company	Project	Target	Radioisotope	Emits	Status
Clovis	FAP-2286	FAP	Lutetium-177	Beta	Solid tumor, Phase 1/2
Novartis	FAPI-46	FAP	?	?	Preclinical (ph1 tracer study)
Novartis	FAPI-74	FAP	?	?	Preclinical
Point Biopharma	PNT2004	FAP- alpha	Lu-177 or Ac-225	Beta or alpha	Preclinical
Lantheus Holdings	NTI-1309	FAP	?	?	Preclinical
Boehringer Ingelheim	BIBH1	FAP	Iodine-131	Beta	Discontinued

Source: company statements.

Fusion FPI-1434 Ac-225 Solid tumor Phase 1/2

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/deals/radiotherapeutics-remain-deal-making-frame>

Evaluate Vantage Websiteより改変



Ga-68 標識PET製剤の治験も続々と進行中
その他にも類似製剤が続々と海外で治験準備中

国内へのFAP関連TRT
製剤の導入に期待

国内で必要とされる核種の総量の目安 ～前立腺がんの例～

世界：前立腺がん死亡者数:年間約13万人 x 半数が治療対象として **7万人**

国内：前立腺がん死亡者数:年間約1.5万人 x 半数が治療対象として **0.7万人**

ベータ線核種Lu-177製剤について

- Lu-177 PSMA-617: **PLUVICTO®** : ノバルティス:FDA承認、国内治験中
- **7.4GBq x 3回 x 患者数**

アルファ線核種Ac-225製剤について

- Ac-225 PSMA-617前立腺がん治療: ノバルティス : 海外で治験 (PhaseI) 、国内治験中
- Ac-225 抗PSMA抗体J591前立腺がん治療 : **POINT Biopharma**
- Ac-225 抗hK2抗体JNJ-69086420前立腺がん治療 : **Janssen Research & Development (ジョンソン&ジョンソン参下)** 、国内治験準備中
- **約7.5MBq(100kBq/kg) x 3回 x 患者数**

世界：前立腺がんとして**7万人**
約1500 TBq / 年

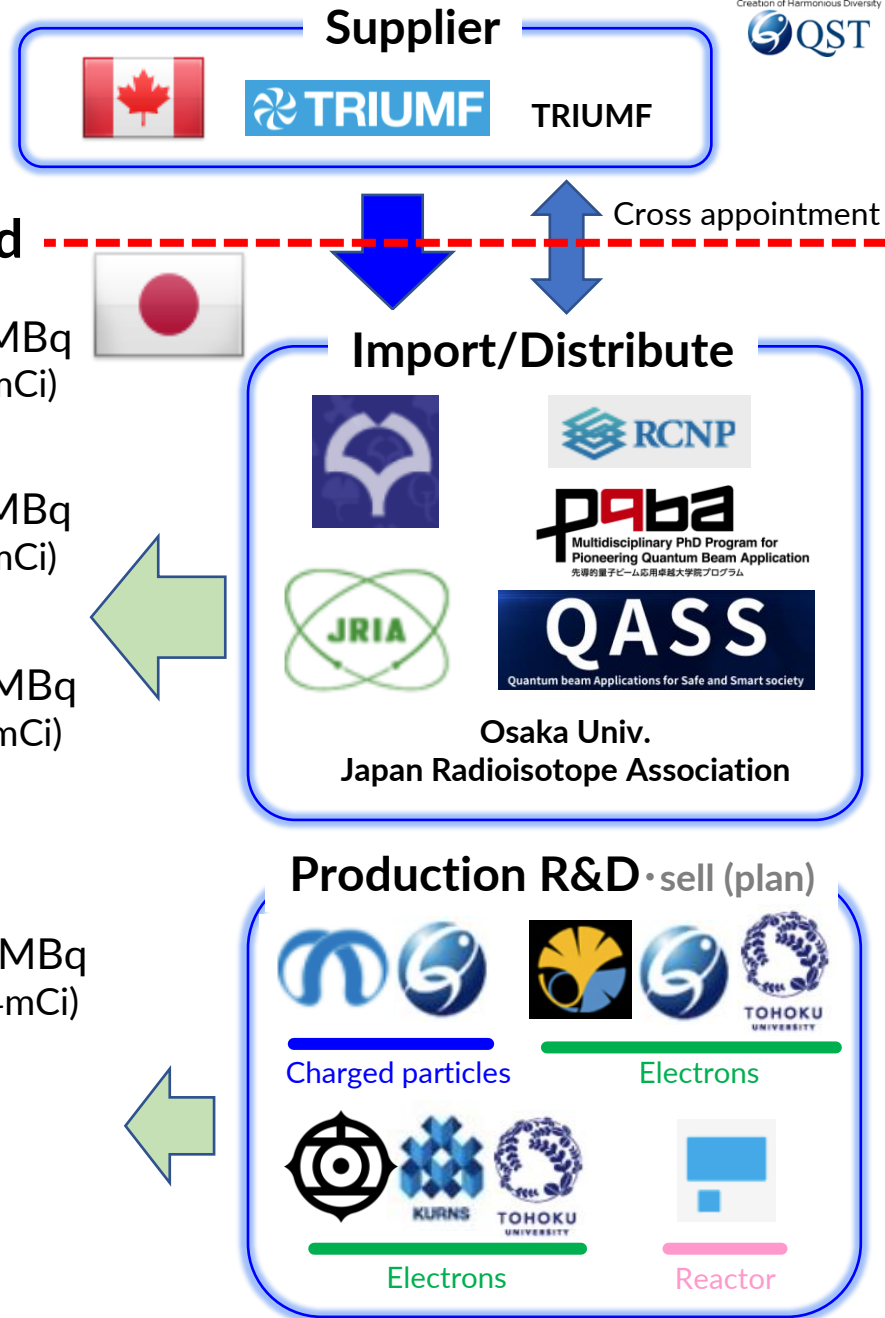
国内：前立腺がんとして**0.7万人**
約150 TBq / 年

世界：前立腺がんとして**7万人**
約1.5 TBq / 年

国内：前立腺がんとして**0.7万人**
約0.15 TBq / 年

Higashi, Nagatsu, et al. Processes 2022

²²⁵Ac Production R&D/ Import/ Distribution status in Japan



Supplier

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

GMP
GLOBAL MORPHO PHARMA
GMP FOR LIFE

IPPE
ФЭИ РОСАТОМ

Kitaoka A. Supply and demand status of medical isotopes (2021) in Japanese (modified). Available at <http://www.aec.go.jp/jicst/NC/iinkai/teir ei/siryo2021/siryo18/index.htm>

内閣府原子力委員会 医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会

医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進
アクションプラン

2022年5月31日
原子力委員会

医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン

アクションプラン策定の経緯

2022年5月31日原子力委員会決定

核医学治療への期待

- 「セラノステクス」
(診断と治療を合わせて行う考え方
やその手法) への注目の高まり

国内の動き・課題

- ラジオアイソトープの大量製造を可能とする研究炉の再稼働の動き
- 一方、核医学治療を行う病床数の不足
- ラジオアイソトープ製造・利用を推進する人材不足

海外の状況

- 製造・研究に多額の投資
- 研究炉・加速器のネットワーク形成を推進
- ラジオアイソトープ及びその原料について獲得競争の様相

最先端の原子力科学技術により医療体制を充実し、国民の福祉向上に貢献するとともに、
医療サービスの観点から経済安全保障の確保に寄与すべく、
国産ラジオアイソトープを患者のもとへ届けるためのアクションプランを策定

10年の間に実現すべき目標

- ①モリブデン-99/テクネチウム-99mの一部国産化による安定的な核医学診断体制の構築
- ②国産ラジオアイソトープによる核医学治療の患者への提供
- ③核医学治療の医療現場での普及
- ④核医学分野を中心としたラジオアイソトープ関連分野を我が国の「強み」へ

アクションプラン

(1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進

- JRR-3・加速器を用いたモリブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給 (可能な限り2027年度末に国内需要の約3割を製造し、国内へ供給)
- 「常陽」・加速器を用いたアクチニウム-225大量製造のための研究開発強化 (「常陽」において2026年度までに製造実証)
- アスタチン-211実用化に向けた取組強化 (2028年度を目途に医薬品としての有用性を示す) 等

(2) 医療現場でのアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備

- 核医学治療を行える病室の整備 (特別措置病室等) (核医学治療実施までの平均待機月数について、3.8か月 (2018年) → 平均2か月 (2030年))
- トリウム-227・ガリウム-68等、新たな放射性医薬品への対応 等

(3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進

- 研究炉・加速器による製造のための技術開発支援
- 福島国際研究教育機構による取組推進
- 新たな核医学治療薬の活用促進に向けた制度・体制の整備 等

(4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

- 人材育成の強化 (研究人材、医療現場における人材等)
- 国産化を踏まえたサプライチェーン強化
- 廃棄物の処理・処分に係る仕組みの検討 等

○ 科学技術・イノベーション政策、健康・医療政策、がん対策の観点からも重要であるため、関係する政府戦略の方向性とも軌を一にして取り組む

添付1

原子炉、加速器でのラジオアイソトープ（RI）製造の比較

※原子炉でも加速器でも製造可能な核種に限った整理

原子炉

- 加速器に比べ、単位時間当たりの**生成スピードが速い**ことに加え、**原材料の照射物の体積や炉心の体積を大きくできる**ため、**大量製造が可能**

※加速器の場合、大量製造にはビーム強度増強や稼働率向上が必要

- **RIは副産物として製造可能**であり、追加的な電気代等の**運転経費も比較的抑えられる**

※加速器の場合は専用施設としての整備が必要であることに加え、専門技術者の常駐が必須

- 設備（気送管等）があれば**短半減期**（半減期 1 日未満）**から長半減期まで製造目的にあった照射が容易**

加速器

- 原子炉に比べ、**照射後の取扱いの効率**（取出し等のハンドリングに要する時間）**が良い**

- 加速器は**比放射能の高いRI**が製造可能

- 原子炉に比べ、一般に**定期検査の期間が短く、稼働率が比較的高い**

※原子炉は炉規法に縛られるため、定期検査などの長期停止期間がある

- **施設を比較的コンパクト**にできる。（病院隣接も可能）。短半減期（半減期 1 日未満）アイソトープ製造に向いている。

- 目的に応じた**粒子や反応の選択肢が多い**。

※原子炉の場合は中性子に限られる

原子炉及び加速器それぞれの強み・弱みを踏まえた上で、相補的な利用及び国内外での分担・協力を通じたベストミックスの実現が医療安全保障の観点からも重要。

加速器製造でよいのか、原子炉製造が必要か

肺がん：世界死亡者160万人、
国内死亡者8万人

なにをめざすのか？

基礎研究用？海外依存を脱して、国内
自給体制を目指す？海外輸出まで？

225Ac-PSMA-617で100kBq/kg 程度 =5~10MBq/
50~100kg患者 程度と推定：1クール3-4回投与



世界：前立腺がんとして7万人
約1.5 TBq / 年

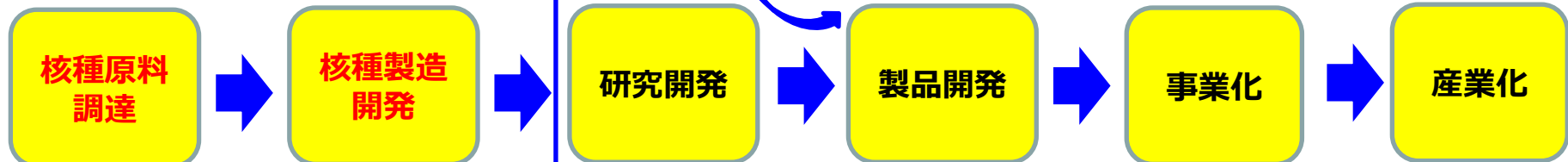
国内：前立腺がんとして0.7万人
約0.15 TBq / 年

- 我が国の225Ac供給体制「製造量」：どのレベルを目指すのか？
 - 基礎研究レベル：GBq 以下の試験製造レベル
 - 臨床試験・治験レベル：一回製造で100名～：GBqレベル
 - 承認薬剤への供給・海外輸出レベル：TBqレベル
- 我が国の225Ac供給体制「品質」：どのレベルを目指すのか？
 - 基礎研究レベル：GMP対応不要
 - 臨床試験・治験レベル：治験薬GMP対応を要す
 - 承認薬剤への供給・海外輸出レベル：承認薬GMP対応・Drug Master Fileを要す

QSTでの医薬品開発：RI医薬品特有の原料確保、RI管理にも対応

RI医薬品ではこの全体で

RI管理の課題：
国産RI医薬品はこれまで
治験も薬事承認もなし



医薬品開発：一般医薬品での課題：

医薬品開発の課題：一般に
1,000億円規模の開発費

海外製
品輸入

国内：海外輸入
RI製剤に依存

魔の川

死の谷

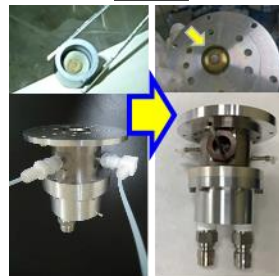
ダーウィンの海

医療廃棄物(ラジウム
針)からの ^{226}Ra の回
収技術開発



Ra線源

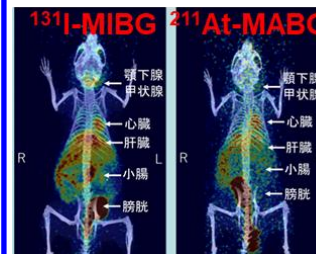
^{226}Ra ターゲット調
製・照射技術の
開発



沈殿法

電着法

動物での
イメージング実験



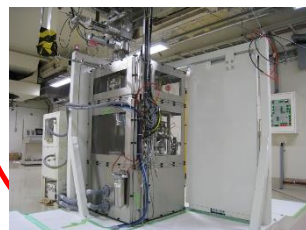
薬剤合成装置
開発



治験薬GMP製造



製薬ベンチャー企業
起業

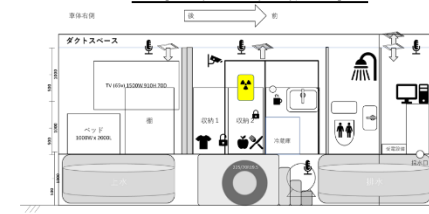


金属ターゲットへの
垂直照射法シス
テム開発

担がん動物での治療効果の検証



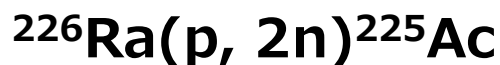
トレーラーハウス型RI施設
の開発・実用化



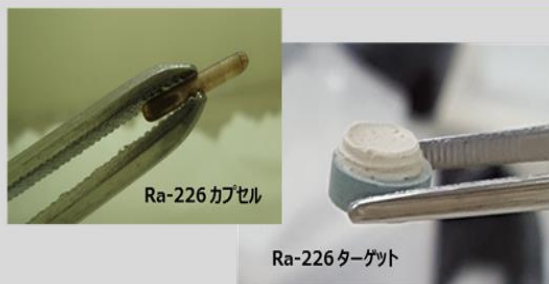
次世代α線放出核種 (^{225}Ac) の製造研究

- ^{225}Ac は現行のジェネレータ製造は供給不足
- ^{225}Ac の別法による製造開発競争が世界的激化
- 加速器による製造法に注目：原材料 (^{226}Ra)
- ^{226}Ra (かつて密封小線源、廃棄物扱い)

**加速器による ^{225}Ac 製造・供給：
QST が国内初の試験製造に成功**



廃棄物 ^{226}Ra を
原材料として確保！



廃棄物の ^{226}Ra を精製し、
加速器用のターゲットに加工

技術導出



メジ社と共同で複数知財を
確立：
Ac-225製造関連＋
原料Ra-226から精製RI
を得る過程

Nagatsu, Suzuki, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021

**Ra-226: 半減期1600年
Ac-225: 半減期10日**

日本メジフィジックス、「セラノスティクス」の早期実現に向け千葉事業所内に「CRADLE (クレイドル) 棟」建設着工

**AMED 平成29年度事業「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)」
「セラノスティクス概念を具現化するための創薬拠点整備を伴う、
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」**

日本メジフィジックス (株) は、放射線を利用した「治療と診断の融合 (セラノスティクス)」実現のため、放射線の一つであるアルファ線¹⁾を放出するラジオアイソトープ (RI: 放射性同位元素) を用いた治療薬とコンパニオン診断薬²⁾の同時開発を目指している。同社ではこの研究開発課題を「プロジェクト CRADLE (Consortium for Radiolabeled Drug Leadership)」とし、新薬創出へ向けて全社を挙げて取り組んでいる。

同社は、プロジェクトCRADLEを推進していく創薬拠点「CRADLE (クレイドル) 棟」の建設に着工した。

名称: 「CRADLE棟」

開設地: 千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 日本メジフィジックス千葉事業所内

規模: 建築面積 約980m² 延床面積 約1900m² (構造: 1階RC造 2階鉄骨造)



創薬拠点「CRADLE 棟」の建設
開設地: 千葉県袖ヶ浦市
竣工時期: 2019 年 9 月
総投資額: 33 億円



2022年4月世界初の
GBqレベルのAc-225
加速器製造を実現

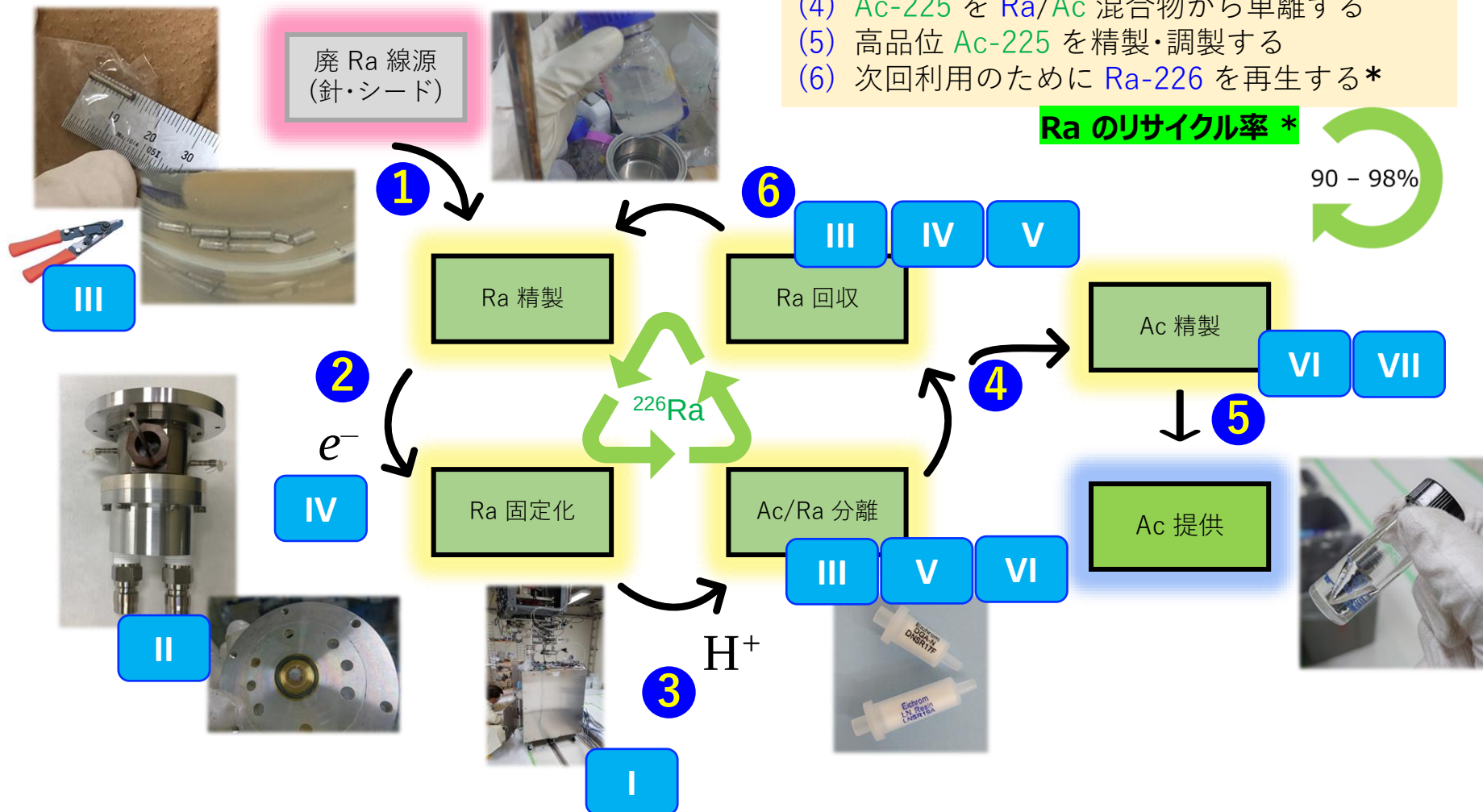


当施設 : Ra-226 許可量 4 mCi (mg)/d

- (1) 廃線源から Ra-226 を単離・回収する
- (2) 電着により Ra-226 ターゲットを調製する
- (3) Ra-226 ターゲットを照射する
- (4) Ac-225 を Ra/Ac 混合物から単離する
- (5) 高品位 Ac-225 を精製・調製する
- (6) 次回利用のために Ra-226 を再生する*

Ra のリサイクル率 *

90 - 98%





名称		出願日	発明者
[I] 移動式放射性核種製造用照射装置	特願 2015-021963 特許 6450211	2015/2/6 2018/12/14	鈴木寿，永津弘太郎，張明榮 
[II] 加速器を用いた放射性核種の製造装置，製造方法，および放射性核種製造用容器	特願2020-510822 特許7190200	2019/3/25 2022/12/7	永津弘太郎，鈴木寿，石津秀剛，松本幹雄  
[III] Ra-226の回収方法，Ra-226溶液の製造方法及びAc-225溶液の製造方法	特願2021-002432	2021/1/8	本田芳雄，伊藤拓，市瀬潤，永津弘太郎，鈴木寿  
[IV] 226Raターゲットの製造方法、225Acの製造方法及び226Raターゲット製造用電着液	PCT/JP2020/023971	2020/6/18	梶白育男，矢納慎也，市瀬潤 
[V] 226Raターゲット含有溶液の精製方法、226Raターゲットの製造方法および 225Acの製造方法	PCT/JP2020/025059	2020/6/25	本田芳雄，矢納慎也 
[VI] 225Ac溶液の製造方法	PCT/JP2021/26222	2021/7/13	本田芳雄，夏迫雅志，朝生俊一 
[VII] Ac-225溶液の製造方法，Ac-225溶液を用いた医薬の製造方法	特願2021-002437 特許7154465	2021/1/8 2022/10/6	本田芳雄，伊藤拓，市瀬潤，市川浩章，今井智之，永津弘太郎，鈴木寿  

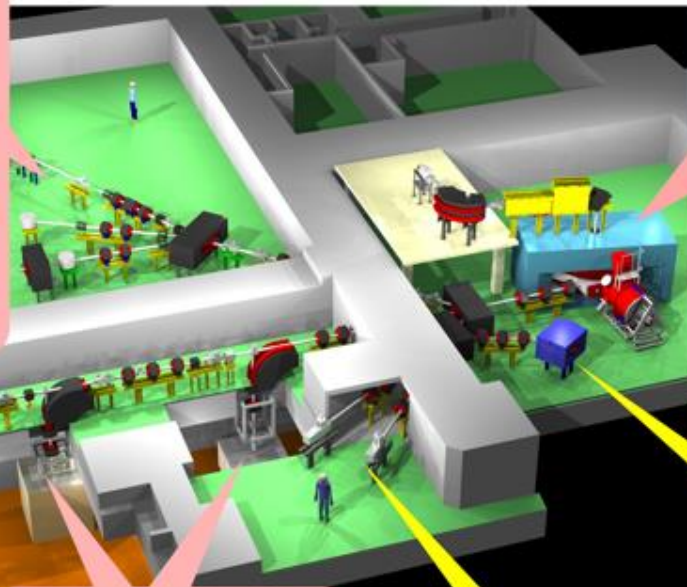
医療用ラジオアイソトープの国産化が長らく望まれてきたが、
日本発の技術として、国内外の ^{225}Ac 需要に応える製造基盤を確立した

サイクロトン加速器施設概要



汎用照射室

C6, C8, C10コース
宇宙用電子機器の放射線耐性試験
物理・生物研究



大型サイクロトン(1973~)

p : 12~80MeV, α : 27~100MeV



直線照射室

C4コース
 ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{62}Zn , ^{28}Mg 等の
放射性核種の製造



垂直照射室(地下)

C3, C9コース
 ^{225}Ac , ^{211}At , ^{191}Pt 等の
放射性核種の製造



RI生産照射室

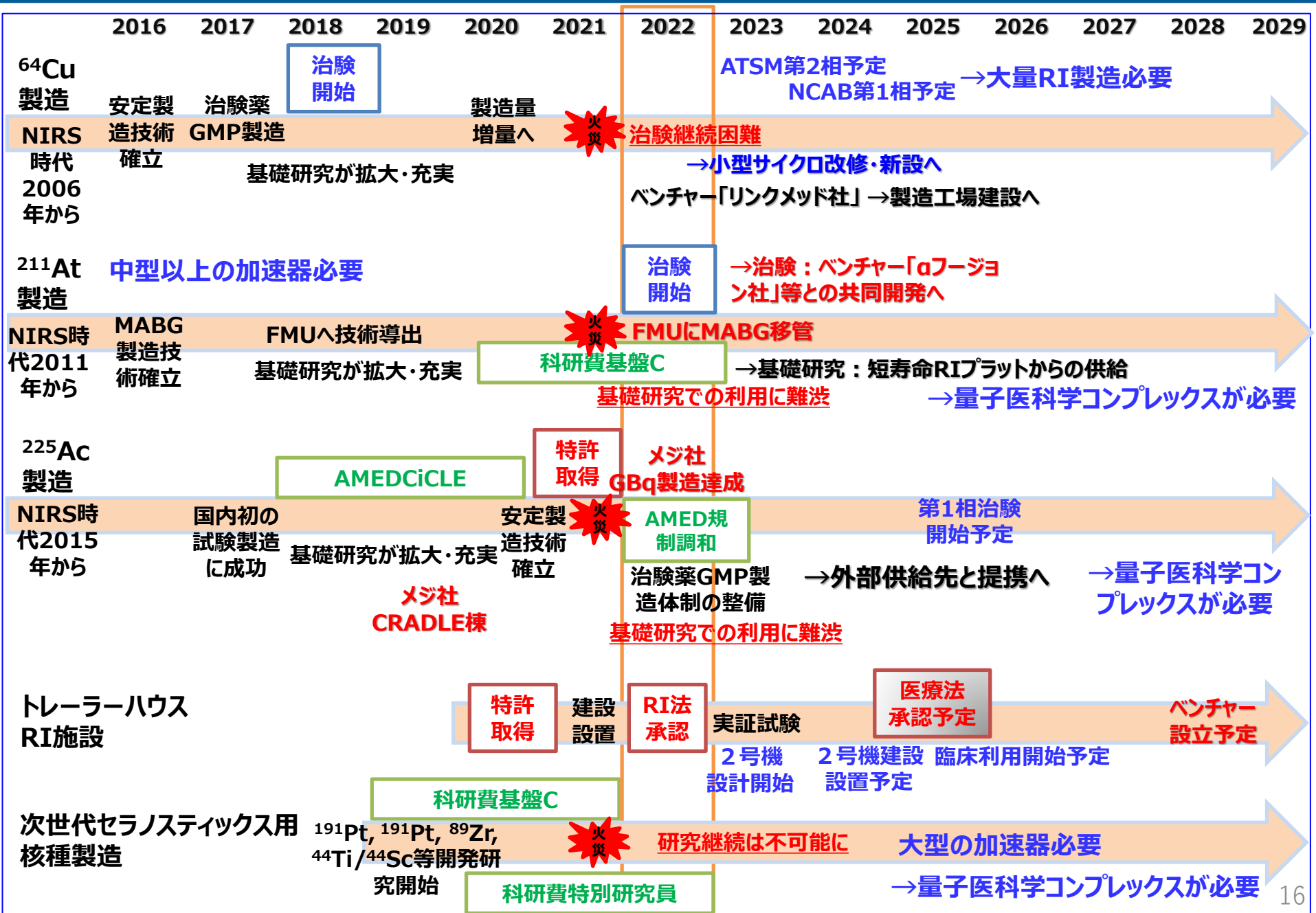
C1, C2コース
 ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F 等のPET放射性薬剤の製造



小型サイクロトン(1994~)

p : 18MeV, d : 9MeV

小型サイクロトン施設：黄色のエリア。火災の被害は軽微
大型サイクロトン施設：桃色のエリア。火災により、電源の大半が焼失、本体も一部被害



サイクロترون棟火災に伴う支出と治験中止

小型サイクロترونのみの運用・外部調達では、治験や非臨床試験には対応できない

- 小型サイクロترونでもAc-225製造は可能だが、治験対応可能な必要量製造には長時間照射が必要で、マシンタイムを圧迫、診断薬製造にも大きく圧迫・影響（At-211製造は不可能）

項目	外部調達先	状況
精製Ac-225①	米国エネルギー省 DOE 米国NIDC	治験対応不可。少量のみで基礎研究のみ可能。昨今のAc需要の高騰により、入手機会が制限（年1－2回）、予約待ち長期化
精製Ac-225②	米国民間企業 Niowave等	治験対応不可。現状では少量のみで基礎研究のみ可能。現在Niowaveと交渉中だが、2倍程度の割高で、現在Drug Master Fileの取得はなく、治験に利用不可。
精製Ac-225③	日本メジフィジックス	現状は治験対応不可。基礎研究にも対応不可。 千葉県袖ヶ浦のCRADLE棟もAc-225製造は現在休止、他核種に注力中とのこと

→ Ac-225需要の世界的増大に伴い、調達状況は少量不安定であり、新規、複数の調達先の確保が急務

標的アイソトープ治療研究開発の実施においては、特に、一部のアルファ線放出核種やオージェ電子放出核種の製造のため、また、臨床研究の実施のために、**大型サイクロトンの復旧が必須**と考えている。

火災保険による補償金の査定がようやく固まりつつあり、資金計画が立てられるようになってきた。

一方、現在のウクライナ戦争等に伴う、物価高騰により、復旧費用は大幅に増額が必要となっており、全面復旧のために必要な予算の確保が十分でないことから、関係省庁との協議を行っているところ。

今後、**なるべく早急に計画を固め、大型サイクロトン復旧を目指したい**と考えている。

また、TRTの実用化のためには、将来的に量子医科学コンプレックス構想に基づく、大電流サイクロトンの導入が求められ、現在、検討を重ねている。

量子医科学コンプレックス構想：QST千葉地区の医科学に関する研究開発をとりまとめ、QST病院も活用し、基礎から臨床まで一気通貫に実施し、研究開発の最大化を図る。そのために、大電流加速器、非臨床研究施設等を整備する。

(3) アクチニウム-225の製造実証、研究開発の推進について

量研機構における、アクチニウム-225の製造に向けた取組

2022~23年フォローアップ QSTの取組

医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進 アクションプラン2022におけるAc-225関連記述

【目標】

- ・モリブデン-99/テクネチウム-99mについて、可能な限り2027年度末に、試験研究炉等を活用し、国内需要の約3割を製造し、国内へ供給する。
- ・アクチニウム-225について、将来的な放射性医薬品の実用化及び流通に向け、高速実験炉「常陽」において、2026年度までに製造実証を行うとともに、創業の研究開発で必要となる一定量の確保・供給に向けた体制構築を図る。
- ・アスタチン-211を用いた放射性医薬品²¹¹At-NaAtについて、2028年度を目途に医薬品としての有用性を示す。

取組の方向性

<アクチニウム-225について>

- アクチニウム-225 確保のための競争が激化する中、我が国において、まずは医薬品研究用のアクチニウムを製造・供給するための技術開発を強化することが必要である。中長期的には、治験に必要な量、さらには多くの患者に医薬品が行き渡るための量を供給できるよう、スケールアップのための技術開発を行うことも重要である。
- アクチニウム-225 製造のための研究開発や、その先の大量製造のためには、産学官連携の下、原料となるラジウム-226の国内外の賦存量を把握することや、海外との獲得競争もしくは連携が必要である。
- アクチニウム製造のための研究開発と並行して、アクチニウム-225の医療利用のための研究を進めていくことは喫緊の課題であり、大学や研究開発法人、関係公益法人等において、引き続き、様々なルートにより海外からアクチニウム-225の確保のための努力を継続することが望まれる。
- また、海外との競争・連携に当たっては、我が国の知財が重要となることから、アイソトープ製造から製薬の工程で知財を適切に管理する必要がある。

政府による具体的取組

<アクチニウム-225について>

- 量研において、アクチニウム-225を利用した α 線標的アイソトープ製剤の早期の薬事申請を目指し、臨床試験の開始に向けた取組を加速化する。産官学連携により、加速器を用いたアクチニウム-225の本格製造を開始する。

【文科省】

- ・ **QST: Ac-225製剤の臨床試験に向けた研究を加速**
- ・ **QST: 産官学連携で加速器製造を本格化**

- ・ **スケールアップのための技術開発**
- ・ **原料のRa-226の国内外の賦存量の把握、獲得競争・連携**
- ・ **医療利用のための研究**
- ・ **RI製造から製薬分野での知財確保**

標的アイソトープ治療研究に関する検討会 2023年報告書を取りまとめました

掲載日：2023年4月17日更新

量研は、「標的アイソトープ治療」若しくは「Targeted Radioisotope Therapy (TRT)」と称する先進的ながん治療法の開発の推進のため、本件に関する有識者検討会を2017年度に設置し、議論を進めてまいりました。

今般、2021年度からの第2期検討会の活動記録について、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としてとりまとめましたので、最終報告として公開します。

令和5年4月QSTホームページで公開

<https://www.qst.go.jp/soshiki/14/37726-1.html>

II. 新しいTRT用核種の供給体制：

- 国際的な Ac-225 供給体制の動き：従来法の Th-229 ジェネレーターからの Ac-225 製造を脱却し、加速器を利用した大量製造法の提案・開発が進められている。米国を中心に大規模な供給体制構築が進み、超大型加速器 (100 MeV, 100 μ A) による Ac-225 製造 (DOE, Tri-Lab Team) や Th-229 ジェネレーターは FDA 承認され、Drug Master File へ登録。登録された方法を Ac-225 製造方法として製薬企業が利用することで、薬事承認が加速される。また、米国テラパワー社が Th-229 ジェネレーターの大量製造を進める等、米国で Ac-225 製造が大きく進んでいる。
- 国内 Ac-225 供給体制の動き：現状 Ac-225 は TRIUMF や QST 千葉等(当時)を通じて少量供給され、国内施設 (3 施設) において非臨床試験を実施。QST 千葉はその後加速器施設の火災により供給停止。今後は医薬品レベルでの質的量的供給が課題。
- カナダ TRIUMF からの Ac-225 輸入：日本アイソトープ協会等関連機関の協力のもと進めている。TRIUMF の阪大分室と連絡調整を進め、輸入量の増量を検討中。(2023 年 3 月現在、TRIUMF 製造 Ac-225 の販売担当 BWXT 社と量子アプリ社会実装コンソーシアム (QASS) が NDA を締結し、日本への安定供給に向けて検討中とのこと。)

- 「標的アイソトープ治療」Targeted Radioisotope Therapy (TRT)」と称する先進的ながん治療法の開発に関する有識者検討会
- 企業も参加し、産官学連携を推進
- 第1期 TRT 検討会は2017年度より
- 今回は第2期検討会で2021年度からスタート
- 2021 年 9 月 8 日第2期第一回検討会
- 2022 年 1 月 25 日第2期第二回検討会
- 2022 年 11 月 29 日第2期第三回検討会
- 計3回の討議内容の取りまとめ
- この活動記録を取りまとめ、若干の加筆・修正を加え、TRT 関係分野の国内有識者による TRT 研究開発推進のための提言として公表した

4. 原子炉を利用した医療用 RI 製造に向けた国内状況について：2021 年 5 月 31 日参院決算委員会の質疑において、原子炉を利用した RI 製造に関する議論が行われたことで大きく前進。その後、後述の原子力委員会の 2022 年アクションプランにて原子炉を利用した RI 製造、供給体制構築について討議が進んだ。

5. 文科省国家課題対応型研究開発推進事業について：原子炉を利用した Ac-225 製造 (原子力システム研究開発事業) は、2020 年から 2022 年までの3年間で東京都市大学を代表機関として、三菱重工、JAEA、金沢大核医学、日本医用アイソトープ開発準備機構、日本医用アイソトープ株式会社らの共同で文科省の国家課題対応型研究開発推進事業として行われた。目的は Mo-99/Tc-99m と Ac-225 を軽水炉及び常陽を利用して作ることで、動力炉や軽水炉の利用で、Ac-225 供給に有用なジェネレーターの大量製造も可能と推定。常陽では Ac-225 製造において世界需要 60 GBq の半分程度の製造も可能と推定。軽水炉を利用した Mo-99/Tc-99m の製造も可能と推定。

6.

7.

- QST: 臨床試験に向けた研究を加速
- QST: 産官学連携

の中間報告の確立である。国内にも Drug Master File と同様な原薬等登録原簿が存在しており、国内外の企業に利用してもらえる環境を整える必要がある。引き続き検討中である。

Ac-225の小型加速器による製造：世界初のGBqレベルでの製造に成功

AMED 平成29年度事業「医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）」
「セラノスティクス概念を具現化するための創薬拠点整備を伴う、
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」

- 日本メジフィジックス社とQSTで進めたAMED CiCLE事業での研究成果
- 加速器を利用したアクチニウム-225製造方法に関する**7件の特許**をこれまでに申請し、うち**3件で権利を取得**
- これらの技術は日本メジフィジックス社に導出され、導出先にて令和4年にGBqオーダーのアクチニウム-225製造に世界初の成功

・ スケールアップのための技術開発



2022年4月5日
日本メジフィジックス株式会社

アクチニウム 225 の小型加速器による治験薬製造スケールでの製造に世界で初めて成功
～新しいがん治療と期待される TAT のコア原料～

日本メジフィジックス株式会社(本社:東京都江東区、代表取締役社長:田村伸彦、以下当社)は、このたび、自社の創薬拠点として、東京江東区に「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」のための創薬拠点を整備し、2022年4月5日、アクチニウム 225 の GBq³ スケールでの製造に成功しましたので、お知らせいたします。小型加速器を用いた、治験薬原料に利用できる品質でのアクチニウム 225 の GBq スケールでの製造は世界初^{*4}となります。

放射性医薬品企業自身による ²²⁵Ac の製造基盤確立は世界初の例であり、
自立した核医学診断・治療（放射線セラノスティクス）の発展が期待される

Ac-225の国産化に向けて大きな前進

2019年9月

創薬拠点「CRADLE棟」完成



世界で注目を集めている、治療と診断を融合した新しい医療の概念である「セラノスティクス」を研究開発するための拠点となるCRADLE（クレイドル）棟が完成。研究プロジェクト名であるConsortium for Radiolabeled Drug Leadershipから命名されたCRADLEは“ゆりかご”の意味を持ち、セラノスティクス事業を“赤ん坊を育てるように大切に育て、事業の柱となってほしい”という思いも込められています。

2022年4月

世界中が注目するAc-225のサイクロトロンによる製造に成功



日本初

がん治療に効果が期待されるα線放出核種であるAc-225（アクチニウム225）の、サイクロトロンによる治験薬製造スケールでの製造に世界で初めて成功しました。私たちのお薬を待つ患者さんに、いち早く届けられるよう、Ac-225を使ったセラノスティクス製剤の研究開発に取り組んでいます。

Ac-225標識抗ポドプラニン抗体製剤：研究開発の概要

悪性中皮腫に対する新規α線放出薬剤：抗ポドプラニン抗体放射性標識体(^{225}Ac -抗NZ-16抗体)



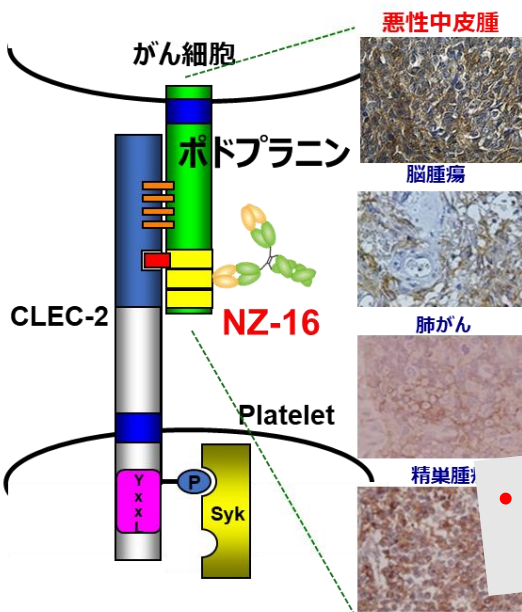
東北大橋渡し
研究戦略的推
進プログラム・
新規開発シー
ズ(B)承認

AMEDpreB2021.採択

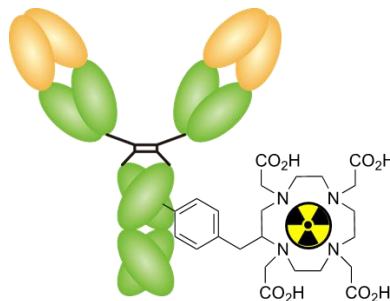
AMED革新がん採択
(2022年～2024年度)

悪性中皮腫: 胸膜を中心に発生する難治性の悪性腫瘍。原因の大部分はアスベストばく露 (**2005年クボタショック**)。罹患率は、日本を含む先進国だけで10,000人/年(日本は900人)。先進国の一部と開発途上国は**患者の増加が予測**。

- 抗NZ-16抗体：東北大学加藤幸成教授開発の腫瘍特異的抗体
- 特許「抗ポドプラニン抗体、及び抗ポドプラニン抗体を含む医薬組成物」維持管理：ゼノアックリソース社
- 企業連携： ^{225}Ac 製造技術開発で共同研究予定



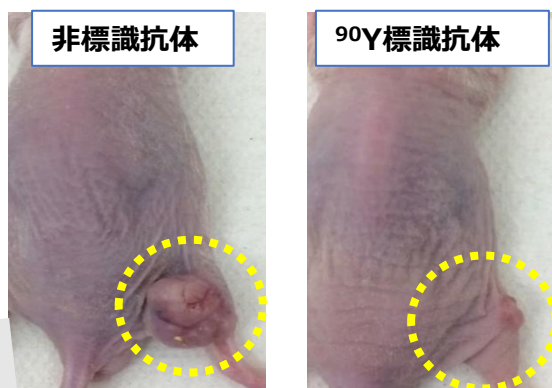
DOTA結合NZ-16：3種類のRI標識



^{111}In (イメージング)

^{90}Y (β線治療)

^{225}Ac (α線治療)



QST: Ac-225製剤の臨床試験に向けた研究を加速

QST病院等での治験に向けて準備中(2025年度開始予定)

α線放出核種 ^{225}Ac 標識抗体での非臨床POC取得へ

ペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法(生存期間延長は、わずか3ヶ月) 不応の悪性中皮腫患者を対象に治験へ→承認取得・市販化目指す

現状：治験にむけて非臨床研究実施中：カニクイザル実験が必須も入手困難で価格高騰、マーマセットでの代替案・ヒトPDPNノックインラット・マウス作成による代替案の検討中

「トレーラーハウス型RI施設」プロジェクトの概要

第3次がん対策基本計画

医療技術提供の均てん化

患者団体からの要望

管理区域の評価法の変遷

背景



- ◆ 治療病床の不足
- ◆ 高額な建設費・用地不足
- ◆ 既存施設の老朽化
- ◆ 専門医・コメディカル不足
- ◆ 管理区域の維持・管理費

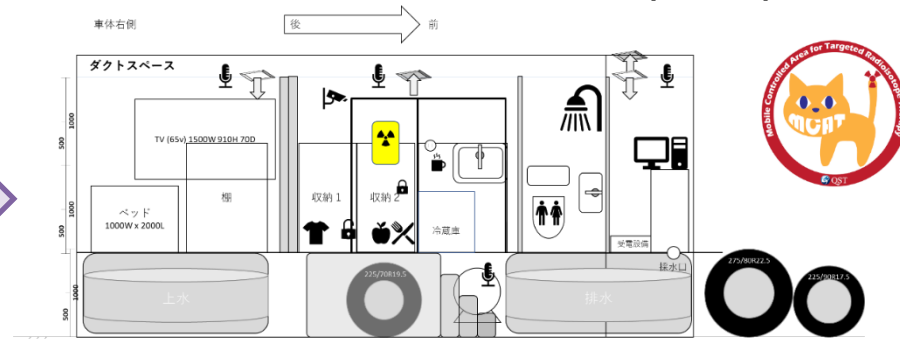
RI管理区域：飛程の短いアルファ線なら安価で施工可能

2021/11/30 実車納入



原子力規制庁からRI管理区域として
2022年6月RI法承認 (Ac-225のみ承認)

Mobile Controlled Area for TRT (MCAT)



2020年特許出願：2020-025584

プロジェクト進行状況（2022～23年）：

- 2022.04 厚労省科学研究「細野班」にて医療法利用に関する検討開始
- 2022.12 Ac-225使用実測データで線量評価検討
- 2023.03 千葉市保健所との行政相談

→ 医療法での承認・退出基準等のガイドラインの策定を目指す

Ac-225製剤の国内利用環境整備に大きな前進

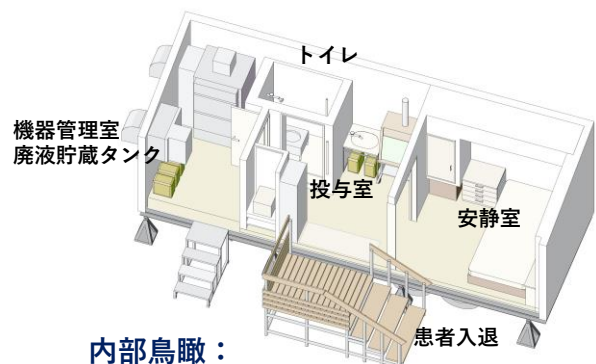
- 医療利用のための研究

トレーラーハウス型RI施設



^{225}Ac 使用許可量 10 MBq/d, 130 MBq/q, 520 MBq/y

全 6 面 Pb 0.3mm遮へい 7.0^L x 2.2^W x 3.8^H (m)



内部鳥瞰：
天井・床下に空調系・給排水系を設置

◆ 国内医療環境が抱える問題解決：

- ・核医学治療に欠かせない 臨床病室不足への対処，管理区域の拡大

◆ 個々の医療施設が抱える問題解決：

- ・低コスト かつ 維持管理の容易な施設 の導入
- ・車体という 簡素な構造は修繕に有効。廃車によるデコミッション相当 も容易
- ・任意の場所・期間 利用し，不要になれば 解除・移動のような レンタル的運用 も

◆ 規制当局側 にも利点：

- ・承認審査に関する負荷を軽減する見込みのある 形式承認 (同一仕様) モデルの提案
- ・短寿命 RI の合理的な安全規制ガイドライン* の適用で，設備等の簡素化も

◆ 関連委員会・研究費等：

- ・厚労科研費「地域医療基盤開発推進研究事業」細野班
- ・厚労科研費「がん政策研究事業」大西班
- ・日本核医学会健保委員会
- ・日本核医学会内用療法戦略会議

* 短寿命放射性同位元素の合理的安全性確保のための許可・信頼性担保・教育訓練等に関するガイドライン
www.nsr.go.jp/data/000330723.pdf;
www.nsr.go.jp/data/000356663.pdf

特願2022-175076 (2022. 10. 31申請)，特願2022-175075 (2022. 10. 31申請)，特願2022-175074 (2022. 10. 31申請)
 特願2020-25584 (2020. 2. 18申請)，商願2022-119220 (2022. 10. 18申請)，商願2022-119221 (2022. 10. 18申請)

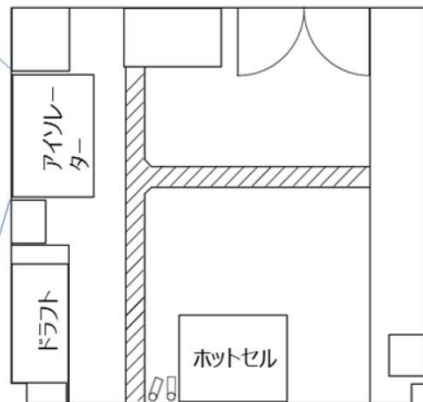
AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業

課題名：治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究（令和2年度～令和4年度）

α線治療薬等の臨床応用ガイドライン作成等を目的とした規制科学研究（代表：蜂須賀暁子）



1.1億円の調整費の追加交付



- 国内初のアクチニウム-225対応・α線放出核種標識製剤のGMP製造設備の整備を令和5年3月に完了

- α線放出核種専用の自家調整環境（ホットラボ）をクリーンルーム内に整備
- 臨床試験で求められる高品位なアクチニウム-225の製剤化・品質検定を実現
- 令和5年度中に変更申請の予定



管理区域内には
α線放出核種
分析装置
ICP-MSを保有

- 実験室で得られる知見をもとに、α線治療薬の臨床応用ガイドライン作成を合わせておこなう予定

• QST: Ac-225製剤の臨床試験に向けた研究を加速

国産Ac-225製剤の治験開始に大きな前進



試薬・資材の保管

衛生管理区域 (グレードD)

今後の需要と計画に対応すべく
アルファ線放出薬剤の使用に
特化したラボへ改造

PET薬剤の品質検査

核種の精製・標識



遠隔操作によるPET薬剤の自動合成



薬剤合成の準備



グレードA

無菌環境でのPET薬剤の滅菌・分注



2023. 3 撮影

ドラフト

ホットセル

無菌アイソレーター

既存クリーンルーム内の一室を，アルファ線製剤 (^{211}At , ^{225}Ac) の利用に限定
標識・調剤・品質検定といった一連の薬剤化工程を本ホットラボで計画
放射線治療薬の臨床に向けて，PET薬剤と同じく高品位な製剤化・品質保証を可能に
→ 臨床応用ガイドラインの策定などを計画



ビームコース レイアウト

AVF-930
1974 年導入

CYPRIS HM-18
1994 年導入

多目的コース (材料照射等)

短寿命生産コース

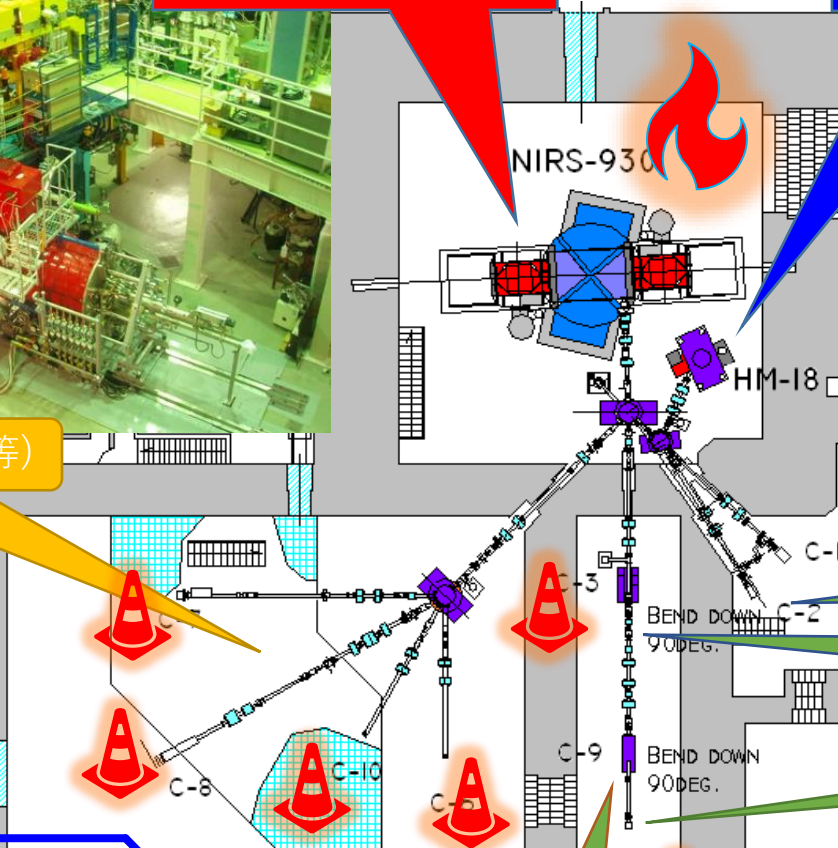
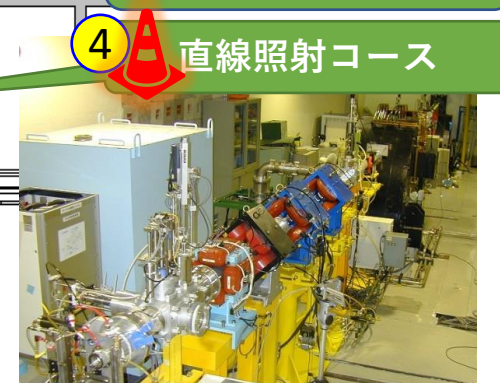
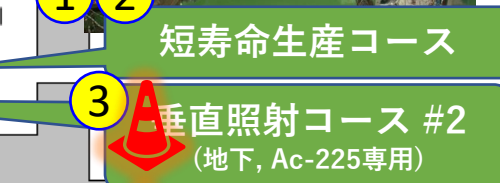
垂直照射コース #2
(地下, Ac-225専用)

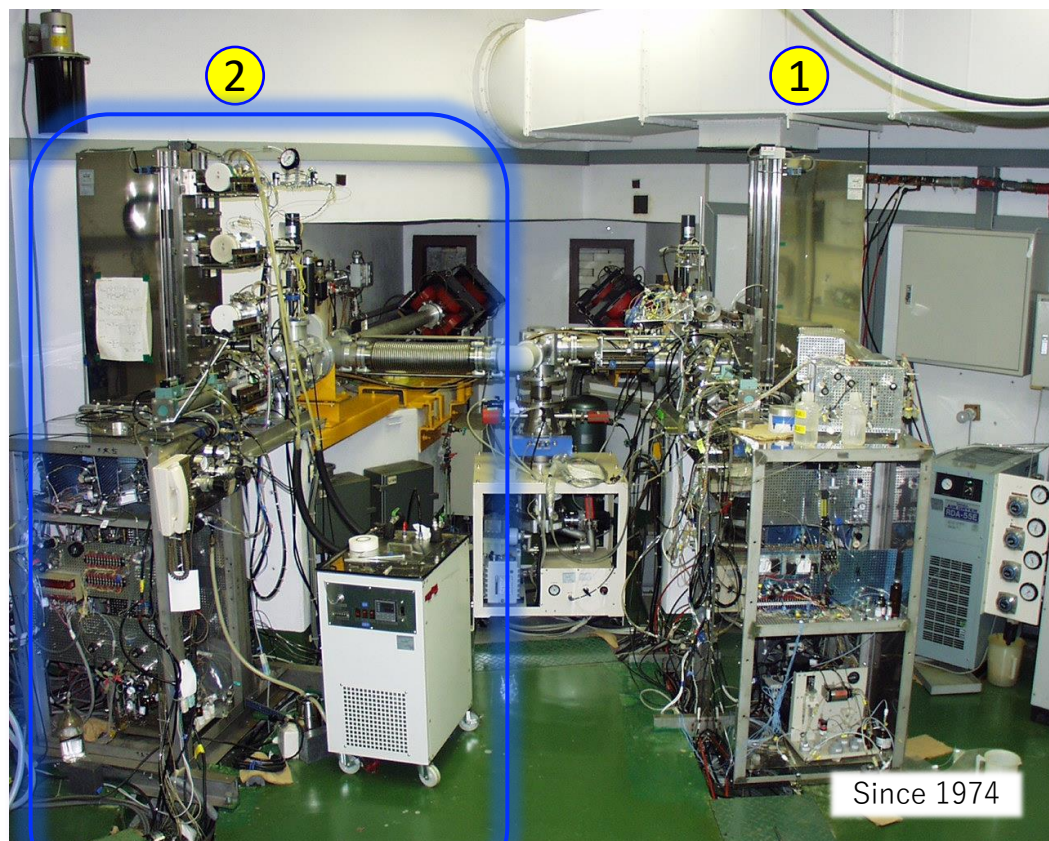
直線照射コース

画像診断棟

$E_p = 20 \text{ MeV}$
 $E_d = 10 \text{ MeV}$

垂直照射コース #1
(地下, 汎用)





C2 コースの照射装置を改造し、 ^{225}Ac の製造を可能にする準備を開始



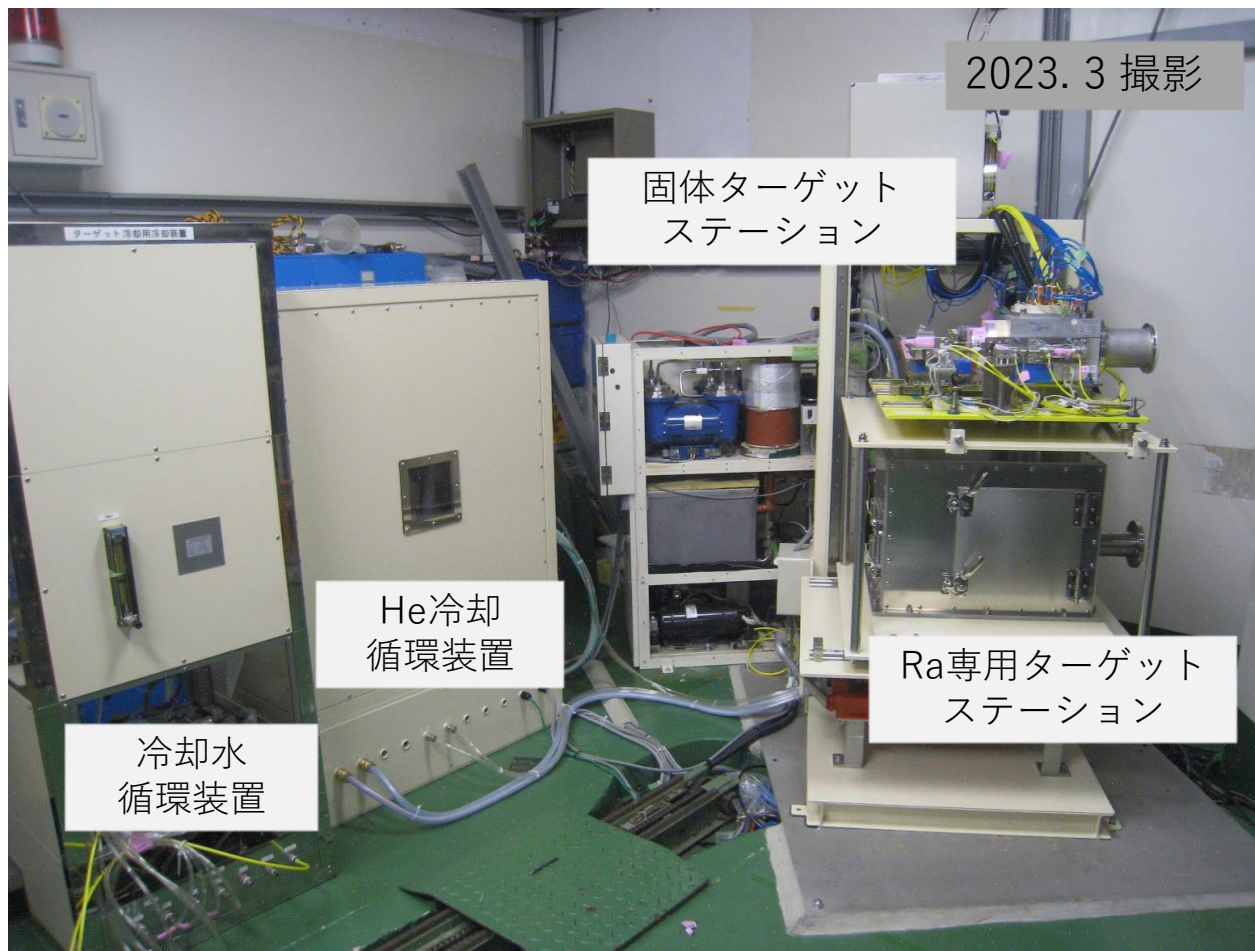
小型加速器：

- ◆ PET 研究を支える短寿命核種
 - ・ 標識研究
 - ・ 新規標識化合物の創成
 - ・ 前臨床用標識化合物の製造

大型加速器：

- ◆ 励起関数測定
- ◆ 高エネルギーを必要とするいくつかの RI 生産 (気体)
 - ・ ^{38}K , $^{34\text{m}}\text{Cl}$, ^{38}Cl , ^{39}Cl

PET 核種の実産機会減少
薬剂開発・診断系研究への影響大
メンテナンス性の低下



2022FY 中に設備・機器類の準備を終えることができた。今年度以降,

- ・ ^{226}Ra 及び ^{225}Ac の使用許可量変更申請
- ・ 許可取得後に アルファ線源専用の吸排気設備の導入と工事
- ・ 工事費用の工面（想定外出費のため計画できていない）

Ra-226獲得へ：海外機関との連携



The Global Initiative to Recycle ²²⁶Ra for the production of ²²⁵Ac.



Juan Carlos Benítez-Navarro
WTS, Division of Nuclear Fuel Cycle and Waste Technology
Department of Nuclear Energy

Creation of Harmonious Diversity



Countries B (Ra226 Recipients)

Country Profile  Country Canada Contact point Peter D'Amico & Richard Dufour E-mail peter.damico@cnl.ca or richard.dufour@cnl.ca Recycling now No Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 5-10 years	Country Profile  Country United Kingdom Contact point Chris Heffer E-mail enquiries@beis.gov.uk Recycling now No Recycling in plan NA
Country Profile  Country Australia Contact point Dr. Kapila Fernando - Manager Nuclear waste Solutions E-mail kfe@anslo.gov.au Recycling now No Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 1-2 years	Country Profile  Country Indonesia Contact point Hendra Adhi Pratama E-mail hendra81@batan.go.id or hendra.adhi.pratama@brin.go.id Recycling now No Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 5-10 years
Country Profile  Country Russia Contact point Andrey Muratov E-mail AnAMuratov@rosatom.ru Recycling now No Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 2-5 years	Country Profile  Country Russia Contact point Konstantin Bugrov - Maxim Semenov E-mail mayak@po-mayak.ru - cpl@po-mayak.ru Recycling now Yes Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 1-2 years
Country Profile  Country Russia Contact point Igor Pron E-mail IgAPron@radon.ru Recycling now No Recycling in plan Planning to recycle Ra226 in the next 1-2 years	

Countries A (Ra226 Providers)

Country Profile  Country Jordan Contact Point Essa Al Khalaylah - Energy&Minerals Regulatory Commission E-Mail essa.khalaylah@emrc.gov.jo Amount of Ra226 500-1000 (mg)	Country Profile  Country Chile Contact Point Marcelo Mendoza - Chilean Nuclear Energy Commission E-Mail marcelo.mendoza@cochen.cl Amount of Ra226 1-100 (mg)
Country Profile  Country Spain Contact Point Maite Feinador Nuño - Empresa Nacional de Residuos Radiactivos S.A. (ENRESA) E-Mail mpen@enresa.es Amount of Ra226 1000-3000 (mg)	Country Profile  Country Peru Contact Point Victor Ramos Salazar - Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) E-Mail vramos@ipen.gob.pe Amount of Ra226 1000-3000 (mg)
Country Profile  Country Czech Republic Contact Point Eduard Reichrt - Láčobné ústředí Jáchymov a.s. E-Mail reichrt@luznejachymov.cz Amount of Ra226 1-100 (mg)	Country Profile  Country United Republic of Tanzania Contact Point Mujuni Wweyemamu - Tanzania Atomic Energy Commission E-Mail mujuni.wweyemamu@taec.go.tz Amount of Ra226 1-100 (mg)
Country Profile  Country Iceland Contact Point Gisli Jónsson - The Icelandic Radiation Safety Authority E-Mail g@or.is Amount of Ra226 500-1000 (mg)	Country Profile  Country United Kingdom Contact Point Chris Heffer - Department for Business, Energy & Industrial Strategy E-Mail enquiries@beis.gov.uk Amount of Ra226 1-100 (mg)
Country Profile  Country Greece Contact Point Costas J. Houndakis - Greek Atomic Energy Commission E-Mail costas.houndakis@eesa.gr Amount of Ra226 100-500 (mg)	Country Profile  Country Romania Contact Point Elena Neacsu - IFIN-HH DMOR E-Mail enacsu@nipe.ro Amount of Ra226 500-1000 (mg)
Country Profile  Country Slovakia Contact Point Veronika Drabova - PHA SR E-Mail veronika.drabova@uvzsr.sk Amount of Ra226 3000-6000 (mg)	Country Profile  Country Oman Contact Point Ahmed Mohammed Al Ismaily or Michelangelo Medina - University of Technology and Applied Sciences E-Mail ahmed.alismaily@hct.edu.om or michelangelo@hct.edu.om Amount of Ra226 1-100 (mg)
Country Profile  Country Ireland Contact Point Noeleen Cunningham - Environmental Protection Agency E-Mail noeleen.cunningham@epa.ie Amount of Ra226 1-100 (mg)	Country Profile  Country Montenegro Contact Point Tamara Djurovic - Ministry of Ecology, Spatial Planning and Urbanism E-Mail Center for Ecotoxicological Research E-Mail tamara.djurovic@mepg.gov.me Amount of Ra226 1-100 (mg)
Country Profile  Country Slovenia Contact Point Simona Susic - ARAO, Ljubljana E-Mail simona.susic@arao.si Amount of Ra226 500-1000 (mg)	Country Profile  Country Russia Contact Point Igor Pron E-Mail IgAPron@radon.ru Amount of Ra226 > 6000 (mg)
Country Profile  Country Serbia Contact Point SRBATOM: Milan Vujovic - PCNFS: Nenad Mihajlovic E-Mail vujovic@srbatom.gov.rs - nenad.mihajlovic@nukearnibjeki.rs Amount of Ra226 > 6000 (mg)	Country Profile  Country Thailand Contact Point Nikorn Prasertchiewchan / Archana Phattanasub - Thailand Institute of Nuclear Technology (Radioactive Waste Management Center) E-Mail nikorn@int.or.th - archana@int.or.th Amount of Ra226 > 6000 (mg)
Country Profile  Country Mauritius Contact Point Mr. F.A. Ollite - Radiation Safety and Nuclear Security Authority E-Mail faradsaly@gmail.com or rnsa@govmu.org Amount of Ra226 > 6000 (mg)	Country Profile  Country Brazil Contact Point Julio Takehiro Marumo - IPEN E-Mail jmarumo@ipen.br Amount of Ra226 > 6000 (mg)

原料のRa-226の国内外の賦存量の把握、獲得競争・連携

2023.06.05~09 Web会議
QSTから東・永津参加予定

Ra-226確保に向けての取組

(3) アクチニウム-225の製造実証、研究開発の推進について

量研機構における、アクチニウム-225の製造に向けた取組

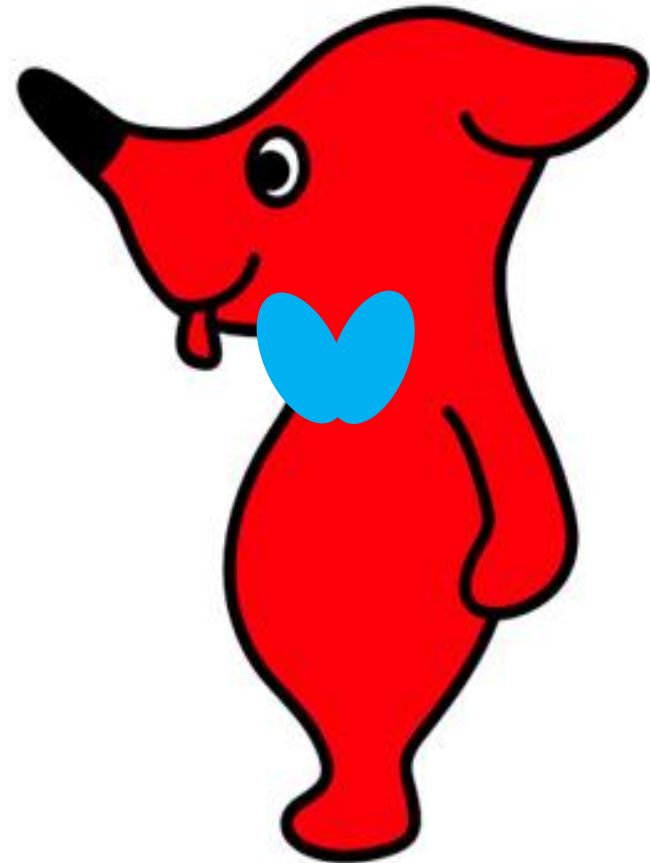
2022~23年フォローアップ QSTの取組

量子科学技術研究開発機構 QST

- 「**標的アイソトープ治療研究に関する検討会**」をQSTが開催、有識者の提言をとりまとめ、2023年4月報告書をウェブ公開し、本分野における産官学オールジャパン体制の構築に寄与
- 国内初となる国産Ac-225を用いたアルファ線新規薬剤・**Ac-225標識抗ポドプラン抗体製剤の非臨床試験**を2022年度よりQST千葉地区で継続中(2024年度終了予定)
- 「**トレーラーハウス型RI施設**」プロジェクトを進め、2022年QST千葉地区内でRI法での許可を取得し、千葉保健所との行政相談を含めて、医療法承認に向けて研究を継続中(2024年度終了予定)
- QST千葉地区内で、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援（調整費の追加交付）を受けて、**α線放出核種Ac-225標識製剤のGMP製造設備**の整備中(2023年度完了予定)
- 大型加速器が未だ復旧しない中、**小型加速器を用いたAc-225製造計画**に着手。2022年度ビームコースの設備・機器の準備を完了。2023年度以降に許可申請と吸排気設備の整備工事を計画中（予算確保出来ず、完了時期は未定）
- **国際機関(IAEA)との連携**も視野に入れて、原料の調達に向けて検討中(2023年度開始予定)

Thank you for your
attention.

Stay safe and
healthy!

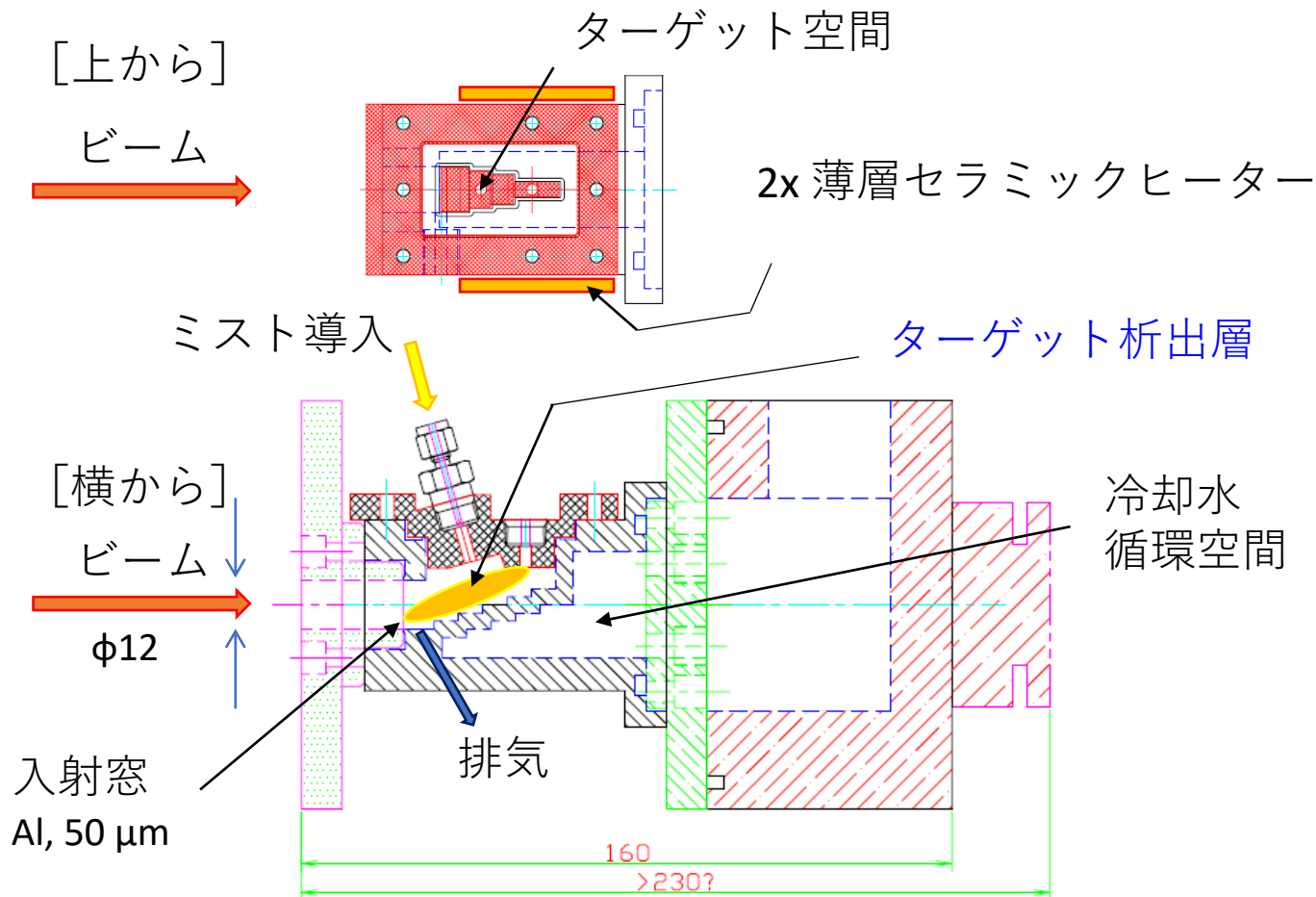


千葉県PRマスコット
キャラクター
チーバくん

量研機構における、Mo-99/Tc-99mの製造に向けた取組

まとめ

- 利点：
 - **Tc-99mの加速器製造**：小型プロトン加速器があれば、物理的にはTc-99mの製造は可能
 - Tc-99mの核種純度99%は達成できる可能性がある
 - 収率は、1 uA x 1 h あたり、約 8 - 10 mCi（エネルギー次第）
 - ベストは24 MeV, 18 MeVでも可能（＝我々の実験条件）、12 MeVだとかなり厳しい
 - 骨シンチ等で投与される $^{99m}\text{TcO}_4^-$ （パーテクネイト）であれば利用可能かもしれない
- 欠点：
 - **Tc-99mの加速器製造**：原子炉で製造される Mo-99 の娘核種として得られる Tc-99m を前提とした利用・品質保証体制等が確立しているため、直接法で得る Tc-99m の実利用には課題が多い
 - 原料である濃縮 Mo-100 の純度に限界があり、僅かに Tc-96, -94 などが生ずる。これらが高いエネルギーのガンマ線を出し、微量な生成量とは言え寿命も長く、問題となる
 - Tc-99m の比放射能が低い。製造終了時でおよそ $99\text{g}/99\text{m} = 3:1$ 。時間経過と共に悪化する。一部の化合物は標識できない
 - Tc-99m 製剤として最も多く用いられる骨シンチ製剤（MDP, HMDPなど）で利用可能と思われるが、一部の製剤（キット）は低比放射能のため標識合成が困難となる。医薬品としての薬事承認は容易ではない
 - **Mo-99の加速器製造**：既存のジェネレータの製造・供給を念頭に、Mo-99 を加速器製造するには大型が必要。最低でもプロトン40 MeV以上が理想。仮に40 MeVの照射が可能になっても、Mo-99の収率は 3 mCi/uAhと高くない
 - また、Mo-100 の中に Mo-99 が生成するため、既存のジェネレータとはコンセプトが全く異なるジェネレーターが必要。例えばホットセル内据え付け型のような機械式になる見込み
- 両者とも、昨今の電力事情を勘案すると、医療経済的には極めて厳しい

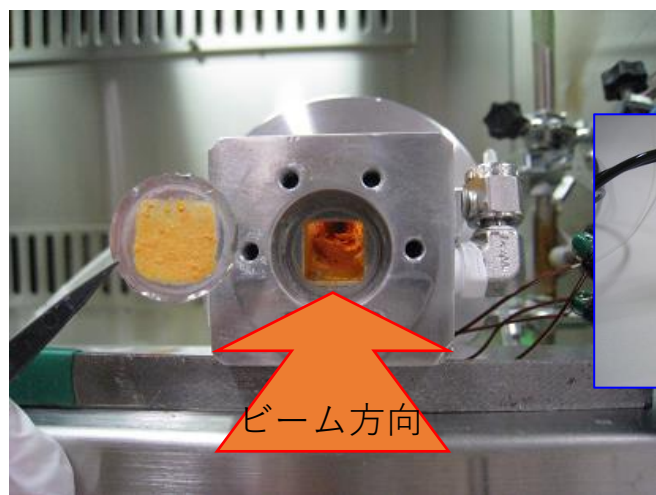


- ◆ 遠隔自動ターゲット調製：
ミスト化させたターゲット水溶液 ($^{100}\text{MoOx}$) を加熱空間へ噴霧・乾燥 (130–150 °C)
- ◆ 液体（流動性）から固体（固形）へ：
ビーム軌道上に設けた階段状の表面へ、効率的な **Mo** 層を形成
- ◆ 効率的な照射：
ビーム進行方向に対して狭くなるターゲット析出空間が、確実に **Mo** 層を照射する



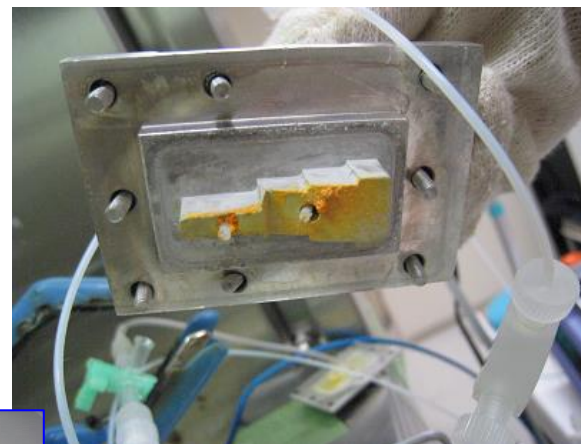
^{100}Mo ターゲット準備量:

1500 mg in 10 cc- H_2O_2



ビーム方向

ビーム入射窓から見た図



ビーム方向



ターゲット空間を覆う蓋



ビーム方向

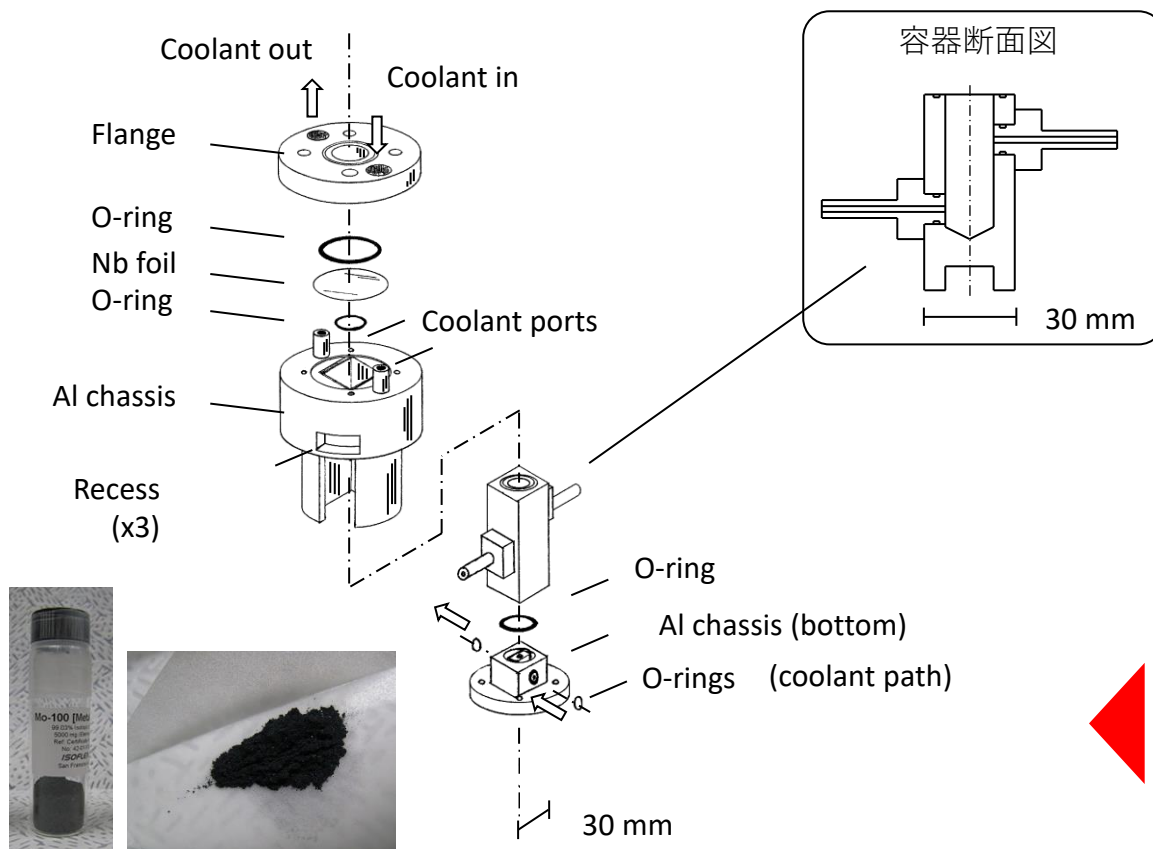


ターゲット析出空間

処理時間：

準備 = 1.5 時間 (3–5 mm 層の析出・乾燥)

回収 = 0.5 時間 (照射後に溶解液を導入→液体として回収)

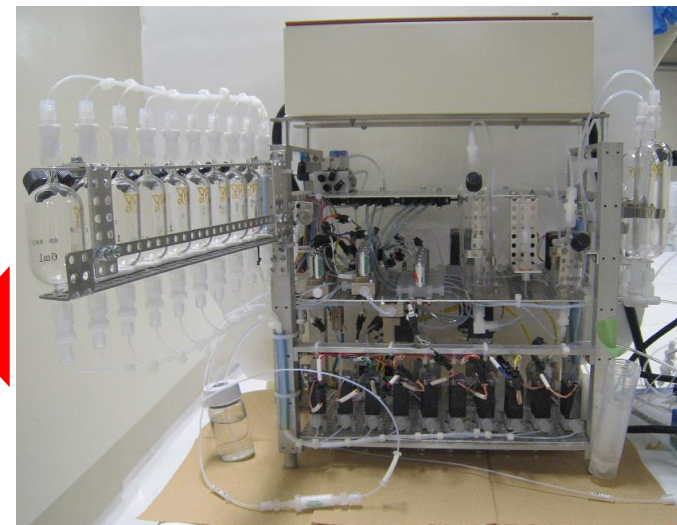
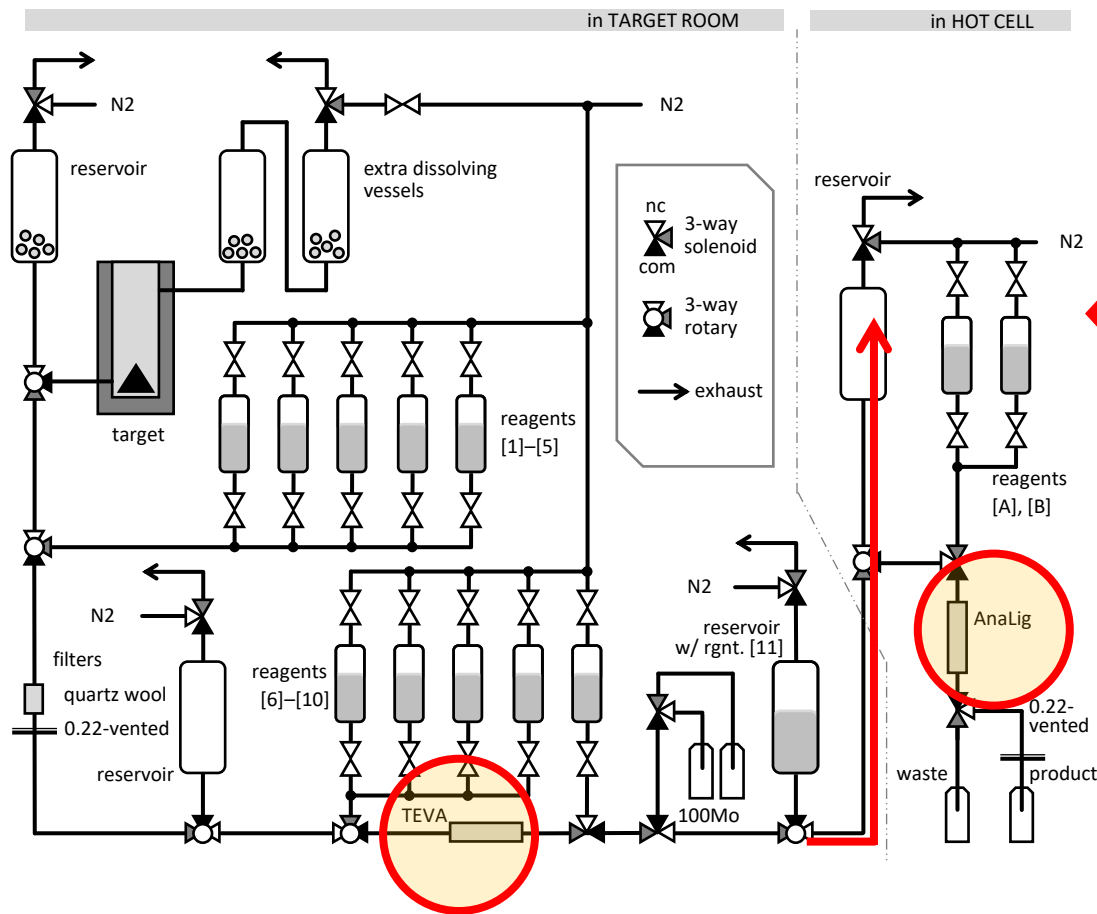


SiC 製ターゲット容器



垂直照射ターゲットステーション用
ターゲット容器ホルダー

- ◆ いかなる形状のターゲットでも照射可能
 - 固形化不要でビーム軌道上に設置できる
- ◆ ターゲット容器内部で溶解可能
 - 炭化ケイ素 (SiC) の高い耐腐食性により照射容器と溶解容器を兼ねる



照射室内設置の装置



機能的には
同等



◆ ロボット的な機械を使わない遠隔回収

- ^{18}F と同様，配管経由でホットセルに線源を回収

◆ 線源回収と同時に分離精製を実施

- 2 種類の Tc 選択的機能性樹脂を利用 (TEVA, AnaLig)





製造条件： $E_p = 18 \text{ MeV}$ (nominal) on ^{100}Mo

酸化物ターゲット — $5.6 \pm 0.34 \text{ mCi}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ irradi. (up to $15 \mu\text{A}$)



製品として $100 \text{ mCi}/15 \mu\text{A}\cdot 3 \text{ h-irrad.}$

元素状ターゲット — $8.0 \pm 0.05 \text{ mCi}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ irradi. (up to $12 \mu\text{A}$)



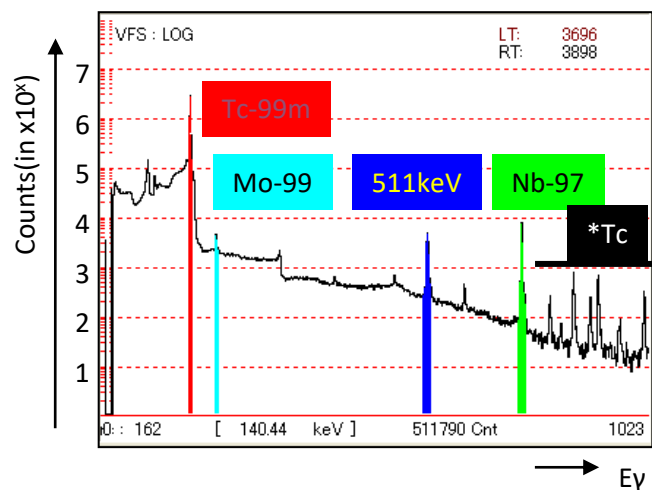
製品として $165\text{--}185 \text{ mCi}/10\text{--}12 \mu\text{A}\cdot 3 \text{ h-irrad.}$

^{99m}Tc の放射能分布

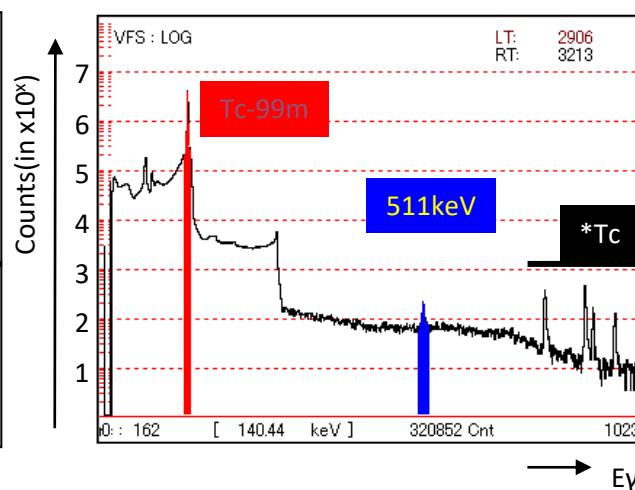


分布 ($n = 4$)	割合 (%)
製品 (10 cc)	88.9 ± 6.0
TEVA 残留	0.2 ± 0.1
^{100}Mo 回収画分	2.9 ± 2.4
未溶解 ^{100}Mo 除去フィルタ	1.6 ± 1.0
AnaLig 残留	3.9 ± 1.4
AnaLig 通過 (吸着不良)	2.5 ± 3.2





未精製 ($^{99m}\text{Tc}/^{100}\text{Mo}$ 混合溶液)
2.5 h from EOB



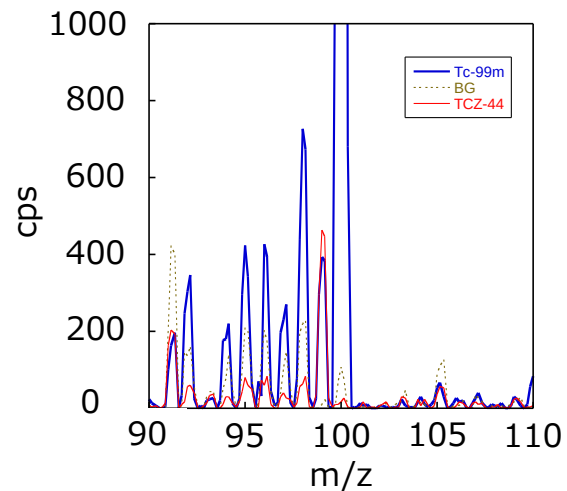
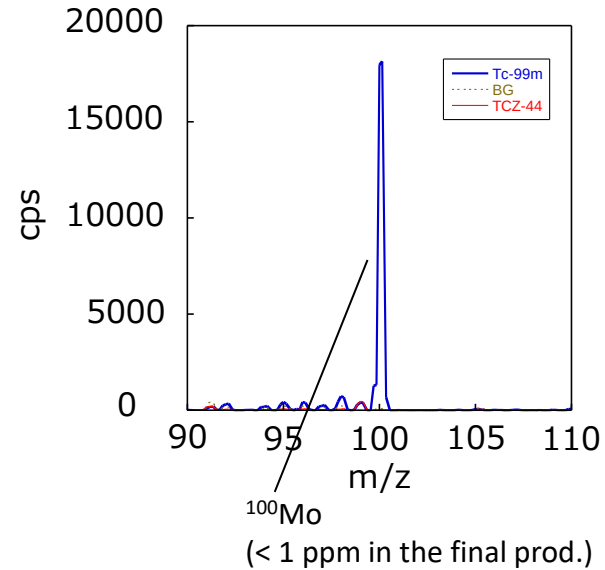
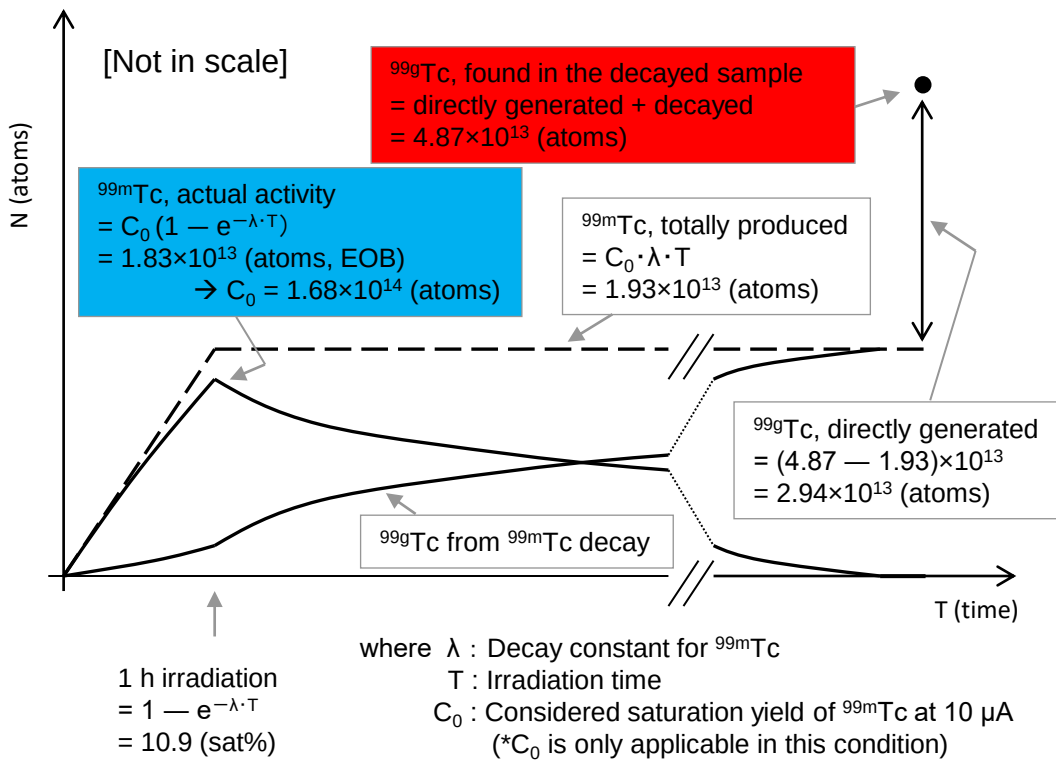
精製品 ($^{99m}\text{TcO}_4^-$ 水溶液)
4.5 h from EOB

照射終了時の
 ^{99m}Tc 核種純度

= 99.9%+

未精製	収率 (/1 $\mu\text{A} \cdot 1 \text{ h irradi.}$)
Tc-99m (6.0 h)	8.0 mCi
Mo-99 (66 h)	2.6 μCi
Tc-94 (4.9 h)	0.033% of ^{99m}Tc at EOB
Tc-95 (20 h)	0.036%
Tc-96 (103 h)	0.012%
Nb-97 (1.2 h)	(5.2%)

同位体組成*	
Mo-100	99.6 atom%
Mo-92	<0.004%
Mo-94	<0.0018%
Mo-95	<0.0014%
Mo-96	<0.0013%
Mo-97	<0.0015%
Mo-98	<0.39%



1 時間照射で得た試料で評価：

- 15.8 mCi (1.83×10^{13} atoms) of Tc-99m
- 5 Bq (4.87×10^{13} atoms) of Tc-99g (照射終了時から半年後)



照射時間 [h] (^{99m} Tc 飽和率)	g / m 比 (数値が大きくなるほど比放射能が低下 = 低品質)		
	at EOB	at 3 h from EOB (例, 品質検定終了時)	at 5 h from EOB (例, 製品到着時)
1 (11%)	1.67	2.77	3.74
2 (21%)	1.82	2.99	4.02
3 (29%)	1.98	3.21	4.30
6 (50%)	2.49	3.93	5.21
12 (75%)	3.65	5.57	7.27



参考) ジェネレータ由来の品質 (計算値)

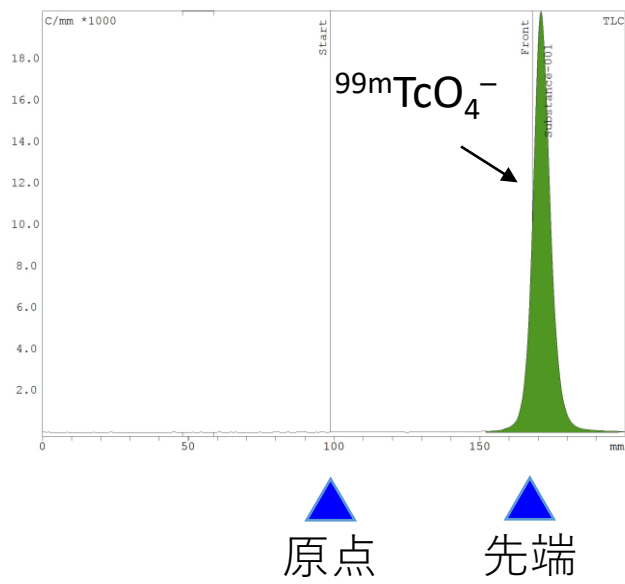
最終溶出からの経過時間 [h]	g / m 比
1	0.06
2	0.12
3	0.18
6	0.39
12	0.87
24	2.11

◆ 加速器を使った ^{99m}Tc 直接製法

毎日溶出するジェネレータ由来の ^{99m}Tc との比較で、**約半分の比放射能**
(日常的な使われ方の 1/2 クオリティ)



高品質 Tc-99m を得るためには、
大強度の電流で目的量を短時間で作る



ラジオ薄層クロマトグラフィーによる評価

放射化学的純度 = 99%+

展開条件,
Silica-gel 60; 100% methylethylketone
ラジオスキャナー,
Marita system (Raytest)

▼ その他結果（日本薬局方 16版 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ に則った測定）

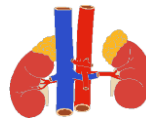
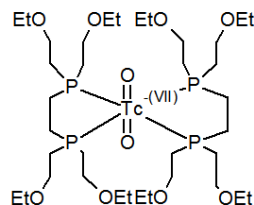
評価項目	基準	結果 (方法)	合否
放射性不純物	< 5%	99%+ (Radio-TLC)	✓
放射線の同定	0.140 MeV photopeak	確認 (HPGe)	✓
pH	4.5–7.0	5.78 (pH meter)	✓
化学的不純物	Al^{3+} , < 10 $\mu\text{g/mL}$	< 1 ppm (試験紙)	✓
浸透圧	0.9–1.1 (生食比)	1.01 (浸透圧計)	✓



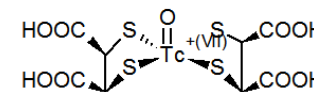
直接法由来の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 標識能 *



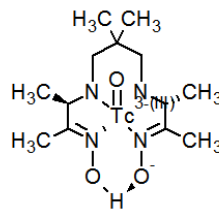
tetrofosmin, (Myoview®)
心筋血流診断薬



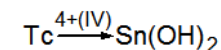
dimercapto succinic acid, (Kidney-scinti®)
腎疾患診断薬



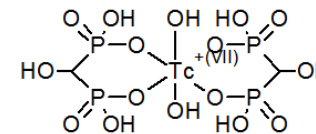
exametazime, (Cerebrotec®)
局所脳血流診断薬



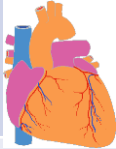
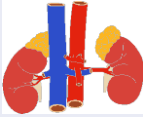
stannous colloid, (Sn-colloid®)
肝脾疾患診断薬



hydroxymethylene diphosphonate, (Clearbone®)
骨疾患診断薬





キット (診断対象器官)	調製条件 (放射能/容量, 反応時間)	RTLC条件 (溶媒, TLCプレート, Rf値)	放射化学的純度, 可否
 tetrofosmin 心臓	15 mCi/ 3.5 cc 15 min	CH_2Cl_2 /acetone Silica gel Rf = 0.1–0.2	99%+ 
 DMSA 腎臓	4 mCi/ 2 cc 10 min	acetone Alumina Rf = 0.0–0.1	99% 
 exametazime 脳	30 mCi/ 5 cc 5 min	A) MEK; Silica gel; Rf = 0.9–1.0 B) saline; Silica gel; Rf = 0.0–0.1 C) CH_3CN ; Paper; Rf = 0.9–1.0	A) 30%  B) 75%  C) 98% 
 Sn colloid 肝/脾臓	3 mCi/ 1.5 cc 20 min	MEK Silica gel Rf = 0.0–0.1	96% 
 HMDP 骨	20 mCi/ 6 cc 10 min	NH_4Cl /urea/ Na_2SO_3 /poly-phosphoric acid Silica gel Rf = 0.9–1.0	99%+ 

- ◇ 直接法に由来する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ は、5 附中 4 つのキット標識を可能
- ◇ **Exametazime** はジェネレータ由来の ^{99m}Tc であっても
新鮮（直前の抽出から2時間以内）なものを必要とするため、
比放射能の低い直接法 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ では標識出来ない（仕様通りの性能）