原子力委員会 定例会議資料

アジア原子力協力フォーラム(FNCA) 2024スタディ・パネル(SP2024)の結果概要について

令和6年4月2日 内閣府 原子力政策担当室

1. 開催日時: 令和6年3月11日(月) 11:00-17:00

2. 開催場所: 三田共用会議所 大会議室 及び オンライン (ハイブリッド形式)

3. 主 催: 日本原子力委員会

4. 参 加 国: オーストラリア、バングラデシュ、中国、インドネシア、日本、カザフスタン、韓国、マレーシア、モンゴル、フィリピン、タイ、ベトナム (全12加盟国) シンガポール (オブザーバー国)

5. 全体概要:

スタディ・パネルは、加盟国が原子力政策や技術的課題について意見・情報を交換し、原子力技術の効果的な国際協力・開発につなげることを目的とし、戦略、アプローチ及びベスト・プラクティス等を共有することを目指している。

今回のスタディ・パネルは、医療分野での関心が高く、実用的にも重要な「医療用放射性同位元素の製造と需要」をテーマに開催した。医療用放射性同位元素(以下、「医療用RI」)は、経口・注射等で体内に取り込み、PET/SPECT等の画像診断及び放射性医薬品として体内でがん細胞を死滅させる治療に用いられる。

会議議長の日本原子力委員会 直井洋介委員による開会宣言の後、上坂充委員長より歓迎の挨拶では、13年前の本日発生した東日本大震災、本年元旦に発生した能登半島地震を受けた 志賀原子力発電所では、福島第一原子力発電所の事故の教訓が活かされたことが紹介された。

基調講演では、2人の外部講師による講演を行った。量子科学技術研究開発機構(QST)の東達也 部長より、2022年に日本原子力委員会が策定した「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」の実施状況について、国際原子力機関(IAEA)のメリッサ・デネケ部長より、医療用RIと放射性医薬品の製造・利用に関する世界動向及びIAEAで進めている活動について、紹介があった。

また、ケース・スタディでは、加盟国6か国から、医療用RIの製造・利用経験・需要等について報告があり、情報交換と活発な質疑応答が行われた。

基調講演とケース・スタディの発表の後、全体を通して、加盟国共通の現在及び将来の課題、国際/地域協力による解決の可能性について議論した。また、関連するIAEAの活動とサポート等の紹介があった。

最後に、会議議長の直井委員から、「本日の情報共有・意見交換が今後の活動に有意義なものとなることを期待する」との所感が述べられ、閉会した。

6. 基調講演

6.1「日本の医療用ラジオアイソトープの製造と利用」

量子科学技術研究開発機構(QST)分子イメージング診断治療研究部 東 達也 部長

日本原子力委員会で、2022年5月に取り纏められた、「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」の概要とその実施状況について、報告があった。

当該アクションプランでは、我が国は、多くを輸入に依存している医療用RI及び重要RIの国産 化等を実現するために、試験研究炉や加速器を用いた研究開発から実用化、普及に至るまで の取組を順次一体的に推進する方策を検討し、今後10年間に実現すべき目標4つを掲げ、目 標実現に向け取り組むべき4つの事項に整理した。各事項について、現在、進んでいる具体的 な実施状況を以下の通り報告があった

① 重要RIの国内製造・安定供給に向けた取組の推進

具体例として、QST及び大阪大学での²¹¹At(アスタチン211)製造、日本原子力研究開発機構(JAEA)及びQSTでの²²⁵Ac(アクチニウム225)製造に関する最新の開発状況が紹介された。どちらも核医学治療薬に使用されるが、供給が需要を大きく下回っており、革新的な製造方法が期待されている。

② 医療現場でのRI利用促進に向けた制度・体制の整備

現在、放射性医薬品は、医薬品としての規制だけでなく、RIとしての規制も受けるため、複雑な規制体系下にあり、放射性医薬品の普及や国内外における新たな薬剤開発の進展に応じた制度・体制の整理が進められていることが紹介された。

③ RIの国内製造に資する研究開発の推進

日本で最初に開発された 64 Cu(銅 64 Cu(ᆁ 64 Cu(ብ 64 Cu(ብ))

④ RI製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

今後、RIを安定的に供給し、使用していくためには、人材育成や需要・供給の体系的把握等が必要である。米国と比べて日本は、専門家が少ない。大学、研究機関を中心に進めている基盤強化について紹介された。

最後に、アクションプランによって、RI製造の研究開発は活発になり、成果も出てきたが、 今後、益々、日本が一つになり協力して推進する必要があることが強調された。

6.2 「医療用ラジオアイソトープと放射性医薬品の世界の動向とIAEAの役割」 国際原子力機関(IAEA)物理・化学部 メリッサ・デネケ 部長

最初に、IAEAの物理・化学部(Division of Physical and Chemical Sciences)について紹介があ

った。4つの課から成り、研究炉、加速器、放射化学、放射線技術、核データ等の幅広い分野を カバーしている。

RI製造、特に、核医学画像検査の一種であるSPECT検査に用いられる⁹⁹Mo/ ^{99m}Tc(モリブデン99/テクネチウム99m)の世界の製造状況について説明があった。現在のところ、主に6つの研究炉が供給源となっている。

IAEAでは、放射性医薬品に必要な医療用RIの製造に関して、現在、以下の共同研究プロジェクト(CRP: Coordinated Research Project)を進めている。

CRP: Production of Cyclotron-Based Gallium-68 Radioisotope and Related Radiopharmaceuticals

(サイクロトロンによるガリウム68と関連する放射性医薬品の製造)

CRP: Zr-89 Production and Zr-89 Radiopharmaceuticals

(ジルコニウム89の製造とジルコニウム89放射性医薬品)

医療用RIは、 α 粒子、 β 粒子のエミッターとして治療にも用いられている。例えば、代表的な β エミッター元素として、 $^{32}P(J) \times ^{90}Y(J) \times ^{153}Sm(J) \times ^{153}S$

⁶⁴Cuは、診断と治療を合わせて行う、セラノスティクス用の放射性医薬品として、大きな可能性がある。サイクロトロンを用いて、⁶⁴Ni(ニッケル64)や⁶⁸Zn(亜鉛68)から製造される。IAEAでは、関連する2つのCRPを計画している。

現在、放射性医薬品は大きなビジネスに成長している。150社以上が参入し、2022年の55億ドルから2030年までに2倍になると期待されている。この分野でのベンチャー投資は、過去6年間で4倍以上になった。しかし、放射性医薬品を必要とする患者の立場は弱く、世界の中で見ると、利用できるかどうかは不公平な状態である。目標は、1人も取り残さないことである。

その他、IAEAでは、WHO(世界保健機関)と共同でRI/放射性医薬品に関するガイドラインを発行している。また、IAEAホームページ上で医療用RIやサイクロトロンに関するデータ提供を行っている。

7. ケース・スタディ

7.1 加盟国からのプレゼンテーション 1

セッション議長: バングラデシュ原子力委員会(BAEC) ムスタフィズール・ラフマン氏

ベトナム、タイ、マレーシアより、医療用RIの製造・配送・利用について、各国の現状、課題、ベストプラクティス等について発表があった。

ベトナム原子力研究所(VINATOM)ダラット原子力研究所ラジオアイソトープ研究製造センターのファム・タン・ミン氏(Dr. Pham Thanh Minh)から、同国の医療用RIの製造は、ダラット炉

(TRIGA Mark II、現在の出力500 kW)で、¹³¹I、^{99m}Tc、³²P等のほとんどのRIを製造しており、一部はカンボジアにも輸出されている。その他、のサイクロトロン(5台)で¹⁸F(フッ素18)を製造している。一方で、RIの需要は、増加しているが、RIの輸入は、現行の手続きでは難しいため、将来の需給逼迫への対応が課題である。

タイ原子力技術研究所(TINT)ラジオアイソトープ生産課のタネト・ドウンタ氏(Mr. Thanete Doungta)から、同国の医療用RIの製造は、TINTの多目的炉(TRIGA Mark II)及び病院・大学等に設置されたサイクロトロン(7台)でRI製造している。同炉では、¹⁵³Sm、³²P等、サイクロトロンでは、¹⁸F、¹¹C(炭素11)、¹⁵O(酸素15)などを製造している。タイでは、Biogenetech、Global Medical Solutions、Biomedia等の放射性医薬品を製造・輸入する産業が存在している。

マレーシア保健省 (MOH)核医学部のノル・サリタ・ビンティ・アリ氏 (Dr. Nor Salita Binti Ali) は、医療用RIの製造は、多目的炉1基とサイクロトロン (5台)で製造される他、輸入もされている。放射性医薬品は、 18 F、 68 Ga (ガリウム 68 B)、 153 Smを除くとすべての各種輸入されている。将来は、 221 Acによる α 線治療等を計画している。RIの需要は、同国でがんは4番目に多い死因 (2022年に12.6%)であるため、増加傾向にある。

7.2 加盟国からのプレゼンテーション 2

セッション議長: 国立カザフスタン原子カセンター(NNC) ナターリャ・コシュネンコ氏 韓国、カザフスタン、インドネシアより、発表があった。

韓国原子力医学院(KIRAMS)のカン・チュンモ氏 (Dr. Choong Mo Kang) は、RI製造は、サイクロトロン(3台)で、陽子線により、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr、¹²⁴I を、α線により、²¹¹At、^{117m}Sn(スズ117m)、 ⁶⁷Cuの製造を行っている。将来は、診療用の²⁰³Pb(鉛203)を製造し、治療用の²¹²Pbと組み合わせて、セラノスティクス剤を製造する計画で、これらの医療用RIは、様々な製剤にして同国だけでなく、海外にも供給を検討されている。

国立カザフスタン原子力センター(NNC)総務部のナターリャ・コシュネンコ氏 (Ms. Natalya Koshnenko) は、放射性医薬品を供給している主要な機関(4つ)が紹介された。核物理学研究所(Institute of Nuclear Physics)では、多目的炉(WWR-K)により、99mTc、18F、131 を製造している。核医薬品センター(Nuclear Medicine Center)では、サイクロトロンにより、18F、11Cを用いた製剤を製造している。共和国診療センター(Republican Diagnostic Center)と核医学・癌センター(Center for Nuclear Medicine and Oncology)でもサイクロトロンにより、18Fを製造している。

インドネシア国立研究革新庁(BRIN)のマルリナ氏 (Dr. Marlina) は、同国には、現在30の核医学センターがあり、保健省は今後さらに増やす計画を発表している。BRINは、原子炉(3基)を所有し、 153 Sm、 177 Lu、 32 P、 99 Mo/ 99m Tc、 198 Au(金198)、 192 Ir(イリジウム192)、 153 Gd(ガドリニウム153)等を製造している。またサイクロトロン(4台)では、診療用放射性医薬品に必要な核種、 99m Tc、 131 I、 18 F、 68 Gaや治療用の 131 I、 153 Sm、 177 Luを製造している。将来必要となる、 89 Zr、 67 Ga、 68 Ga、 64 Cu、 123 I、 225 Ac のサイクロトロンによる製造に関する研究開発が提案され協力を呼び掛けた。

8. ディスカッション

セッション議長: 韓国原子力医学院(KIRAMS) カン・チュンモ氏

以上の基調講演及びケース・スタディの発表を受けて、参加者全員で自由討論を行った。セッション議長より議論の進め方として、最初「加盟国共通の現在・将来の課題」を議論し、次にそれらの課題に対し、「国際/地域協力による(可能性のある)解決策」、最後に具体的な「提案」を議論することが提案され、了解された。

最初のトピックスとして、放射性医薬品による内部照射の線量測定/コントロールの精度の問題が提起された。照射線量を体重換算で決めると、がんの種類・サイズ・部位が異なるので個別の対応が難しい。国毎に基準が異なり、線量分布を事前に評価して治療を行っているところもある。IAEAも、この課題に取り組んでおり、委員会や共同研究等の取り組みを行っていることが紹介された。

2番目のトピックスとして、RIの物流の問題が取り上げられた。複数の加盟国で、生産の失敗、供給の遅延・中断、(RIを製造している)原子炉の老朽化、輸送の問題等により、RIの入手が不安定になっている。これに対して、FNCA加盟国がお互いに協力できないかとの提案があった。近隣諸国が、助け合うことで、輸送費が抑えられ、安く入手できる。IAEAから、供給の問題は、輸送ネットワークが構築されること、また、原子炉の老朽化の問題は、IAEAが要請を受ければ、ミッションの専門家を派遣して、設計変更や改修にアドバイスをすることができること、が紹介された。

日本原子力委員会の上坂委員長から、2022年のIAEA総会でサイド・イベントを行い、放射線治療のアスタチンを取り上げ、それがきっかけとなり、日米欧の間で、話し合いが開始され、最近、これに韓国が加わり、将来的に世界的な規模のコミュニティに発展することが期待されるとの紹介があった。

RIを入手する場合、通常、国際会議やシンポジウムで、供給機関の研究機関や大学に交渉した上で、入手する方法がある。また、DOE等は、RIの供給システムを構築されているが、必ずしも効率的に動いていない。IAEA等の国際機関が主導し、このRIの供給システムを構築、運営して頂ければ、より効率的な体制が整備されることが期待される旨表明された。

9. まとめ

会議議長の日本原子力委員会の直井委員より、発表者・参加者に感謝の言葉があった。基調講演、加盟国からの発表、最後のディスカッションをまとめて、「本日の情報共有・意見交換が加盟国の今後の活動に有意義なものとなることを期待する」との所感が述べられ、閉会した。

添付資料1: アジェンダ 添付資料2: 出席者一覧

添付資料1:アジェンダ

アジア原子力協力フォーラム(FNCA) 2024スタディ・パネル アジェンダ

開催日時: 2024年3月11日(月) 11:00~17:00

開催場所: 三田共用会議所 大会議室 及び オンライン開催

(ハイブリット形式)

主 催:日本原子力委員会

会議議長: 日本原子力委員会 直井 洋介 委員

使用言語: 英語

テーマ: 「医療用放射性同位元素の製造と需要」

11:00-11:20 セッション1: 開会セッション <プレス公開>

1-1 開会宣言

1-2 歓迎挨拶

1-3 アジェンダ採択

1-4 参加者の自己紹介

•記念撮影

11:20-12:00 セッション2: 基調講演 1 <プレス公開>

「日本の医療用ラジオアイソトープの製造と利用」、

量子科学技術研究開発機構 量子生命 医学部門 東達也部長

12:00-13:00 昼食

13:00-15:20 セッション3: ケース・スタディ

3-1:加盟国よりプレゼンテーション 1

- 1) ベトナムよりプレゼンテーション
- 2) タイよりプレゼンテーション[オンライン]
- 3) マレーシアよりプレゼンテーション

3-2:加盟国よりプレゼンテーション 2

- 4) 韓国よりプレゼンテーション
- 5) カザフスタンよりプレゼンテーション
- 6) インドネシアよりプレゼンテーション[オンライン]

休憩

「医療用ラジオアイソトープと放射性医薬品の世界の動向と IAEA の役割」、

IAEA 原子力科学・応用局 物理・化学部 メリッサ・デネケ部長

16:20-16:50 セッション5: ディスカッション

16:50-17:00 セッション6:: 閉会セッション

Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA) 2024 Study Panel (SP2024) List of the Participants

		★ online participant	
No	Country	Name	Affiliation
1	Australia	Ms. Pippa Ainley	Senior Advisor, International Affairs Australian Nuclear Science & Technology Organisation (ANSTO) FNCA Coordinator of Australia
2	Bangladesh	Dr. Md Mustafizur Rahman	Chief Scientific Officer & Head Radioisotope Production Division, Institute of Nuclear Science & Technology, Atomic Energy Research Establishment, Bangladesh Atomic Energy Commission
3	China	Mr. LONG Maoxiong	Deputy Secretary General China Nuclear Energy Association (CNEA)
4	China	Mr. WANG Yibo	Chief Staff of Department of International Cooperation China Nuclear Energy Association (CNEA)
5	Indonesia	Mr. Totti Tjiptosumirat	Executive Director of International Nuclear Agency – Indonesia, BRIN National Research and Innovation Agency (BRIN) FNCA Coordinator of Indonesia
6	Indonesia	Dr. Marlina	Senior Researcher National Research and Innovation Agency (BRIN)
7	Kazakhstan	Prof. Erlan Batyrbekov	Director General National Nuclear Center of the Republic of Kazakhstan FNCA Coordinator of Kazakhstan
8	Kazakhstan	Ms.Natalya Koshnenko	Head of Organizational Department RSE National Nuclear Center of the Republic of Kazakhstan
9	Korea	Dr. Choong Mo Kang	Senior Researcher Korea Institute of Radiological & Medical Sciences(KIRAMS)
10	Korea	Dr. Kyo Chul Lee	Principal Researcher Director of Div. of RI Applied Science Korea Institute of Radiological & Medical Sciences(KIRAMS)
11	Korea	Ms. Naheun Kim	Researcher Korea Nuclear International Cooperation Foundation (KONICOF)

No	Country	Name	Affiliation
12	Malaysia	Dr. Muhammad Rawi Bin Mohamed Zin	Deputy Director General (Technical Program) Malaysian Nuclear Agency (Nuclear Malaysia) FNCA Coordinator of Malaysia
13	Malaysia	Dr. Nor Salita Binti Ali	Nuclear Medicine Physician and Head of Department Nuclear Medicine Department Ministry of Health (MOH)
14	Mongolia	Ms. Enkhtsetseg Lkhaashid	Officer of Nuclear Technology Department Nuclear Energy Commission (NEC) of Mongolia
15	Philippines	Mr. Neil Raymund Diaz Guillermo	Supervising Science Research Specialist Philippine Nuclear Research Institute (PNRI) FNCA Coordinator of the Philippines
16	Philippines	Ms. Maria Teresa L. Borras	Senior Science Research Specialist Philippine Nuclear Research Institute (PNRI)
17	Philippines	Ms.Rizalina G. Osorio	Science Research Specialist II Philippine Nuclear Research Institute (PNRI)
18	Thailand	Ms. Moleephan Dangprasert	Manager of Radioisotope Center Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
19	Thailand	Mr. Sanguansak Hykunya	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
20	Thailand	Ms. Suppamat Makjan	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
21	Thailand	Mr. Thanete Doungta	Head of Radioisotope Production Section Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
22	Thailand	Mrs. Thidarat Kohud	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
23	Thailand	Mr. Veerawit Piamvimol	Pharmacist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
24	Thailand	Ms. Anchisa Suratanachaigarn	Nuclear scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)

No	Country	Name	Affiliation
25	Thailand	Mr. Chotiwid Wiriyachailerd	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
26	Thailand	Ms. Hasana Laewoharn	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
27	Thailand	Ms.Kanyapat Lumyong	Nuclear Scientist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
28	Thailand	Ms. Krittika Somruedee	QA pharmacist Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
29	Thailand	Ms. Chatchawan Mansaithong	International Cooperation Officer Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
30	Thailand	Ms. Worada Jarupoonphol	International Cooperation Officer Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization)
31	Vietnam	Dr. CAO Dong Vu	Director Dalat Nuclear Research Institute Vietnam Atomic Energy Institute (VINATOM) FNCA Coordinator of Vietnam
32	Vietnam	Dr. Pham Thanh Minh	Director of the Center for research and production radioisotopes Dalat Nuclear Research Institute Vietnam Atomic Energy Institute (VINATOM)
33	Singapore	Mr. Ang Kok Kiat	Group Director (Radiation Protection and Nuclear Science Group) National Environment Agency
34	Singapore	Mr. Say Yueyang, Symus	Engineer (Radiation Protection and Nuclear Science Group) National Environment Agency
35	Singapore	Prof. CHUNG Keng Yeow	Director Singapore Nuclear Research and Safety Initiative National University of Singapore
36	Singapore	Dr. Wang Lian Chek Michael	Chair Division of Radiation Oncology, National Cancer Centre Singapore
37	Singapore	Ms. Ang Zuo Jin	Senior Assistant Director Energy and Climate Policy Division Ministry of Sustainability and the Environment
38	Singapore	Mr. Low En Zuo Joel	Medical Physicist Singapore General Hospital

No	Country		Name	Affiliation
39	IAEA	*	Ms. Melissa Denecke	Director of Physical and Chemical Sciences, Department of Nuclear Sciences and Applications International Atomic Energy Agency (IAEA)
40	Japan	*	Dr. HIGASHI Tatsuya	Director Department of Moleculor Imaging and Theranostics Institute for Quantum Medical Science (iQMS) National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)
41	Japan		Dr. TAMADA Masao	FNCA Coordinator of Japan
42	Japan		Mr. WADA Tomoaki	FNCA Advisor of Japan
43	Japan	*	Mr. KAWAHARA Taku	Director International Nuclear Cooperation Research and Development Bureau Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
44	Japan	*	Ms. OKUYAMA Chikako	Unit Chief International Nuclear and Fusion Energy Affairs Division Research and Development Bureau Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
45	Japan		Mr. OBATA Ryoji	Deputy Director International Nuclear and Fusion Energy Affairs Division Research and Development Bureau Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
46	Japan		Mr. KUMAGAE Koichi	Researcher International Nuclear and Fusion Energy Affairs Division Research and Development Bureau Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
47	Japan		Ms. NAKAHARA Risa	Administrative Researcher International Nuclear and Fusion Energy Affairs Division Research and Development Bureau Ministry of Education Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
48	Japan	*	Dr. UWAMINO Yoshitomo	Japan Radioisotope Association
49	Japan		Mr. INOUE Takayuki	Japan Radioisotope Association
50	Japan		Mr. UETAKE Tomonori	Japan Radioisotope Association
	•			, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

No	Country	Name	Affiliation
51	Japan	Ms. SAKODA Sachiko	Japan Radioisotope Association
52	Japan	Mr. INAGE Toshimitsu	Scientific Support Division Japan Radioisotope Association
53	Japan	Dr. UESAKA Mitsuru	Chairperson Atomic Energy Commission (JAEC)
54	Japan	Mr. NAOI Yosuke	Commissioner Atomic Energy Commission (JAEC)
55	Japan	Dr. OKADA Yukiko	Commissioner Atomic Energy Commission (JAEC)
56	Japan	Dr. HATAZAWA Jun	Special Advisor Atomic Energy Commission (JAEC) (Chief Executive Director Japan Radioisotope Association)
57	Japan	Dr. TOKUMASU Shinji	Deputy Director General for Science, Technology and Innovation Policy, Cabinet Office of Japan (CAO)
58	Japan	Mr. YAMADA Tetsuya	Director for Atomic Energy and International Affairs Secretariat of Science, Technology and Innovation Policy Cabinet Office of Japan(CAO)
59	Japan	Mr. SAKUMA Akira	Deputy-Director Office for Atomic Energy Policy Secretariat of the Atomic Energy Commission Cabinet Office of Japan (CAO)
60	Japan	Ms. TANADA Mizue	Technical Counsellor Office for Atomic Energy Policy Secretariat of the Atomic Energy Commission Cabinet Office of Japan (CAO)
61	Japan	Ms. FUKANO Keiko	Senior Researcher Office of Atomic Energy Policy Secretariat of the Atomic Energy Commission Cabinet Office of Japan (CAO)
62	Japan	Mr. YAMADA Katsumi	Technical Counsellor Office for Atomic Energy Policy Secretariat of the Atomic Energy Commission Cabinet Office of Japan (CAO)
63	Japan	Ms. NOTO Koko	Senior Researcher Office of Atomic Energy Policy Secretariat of the Atomic Energy Commission Cabinet Office of Japan (CAO)