

電子線形加速器を利用した
Ra-225/Ac-225製造の基礎検討

Fundamental study of Ra-225/Ac-225 production
using an electron linac



尾関政文, 三好邦博, 上坂充

東京大学大学院 工学系研究科 原子力国際専攻

2020年9月3日 第17回日本加速器学会年会

目次

- 研究背景
 - ー 放射性医薬品と医療用RI ー
- Ac-225製造手法
 - ー サイクロトロンと電子ライナック ー
- Ac-225製造シミュレーション
 - ー Ra-225/Ac-225 収量計算とターゲット熱計算 ー
- 今後の課題とまとめ

研究背景

— 放射性医薬品と医療用RI —

放射性医薬品とセラノスティクス (Theranostics)

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

放射性医薬品の構成

放射性医薬品

=

RI

+

分子標的薬

Therapeutics (α, β^- emitter) }
 Diagnostics (γ, β^+ emitter) } — Theranostics

【セラノスティクス治療の利点】

- 診断と治療のPDCAサイクルが速い
- 治療効果の画像化、定量化
- 患者の体力的負担の軽減

【セラノスティクス治療の課題】

- RI (放射性同位体) の供給体制
- 臨床研究の遅れと新薬の承認体制

表 1. セラノスティクスで注目される薬剤の例

治療薬	診断薬 (PET, SPECT)	治療対象
^{131}I -CLR1404	^{124}I -CLR1404	原発性または転移性の脳腫瘍 (神経膠腫)
^{225}Ac -PSMA-617 ^{177}Lu -PSMA-617	^{68}Ga -PSMA-11	去勢抵抗性前立腺がん
^{62}Cu -ATSM	^{64}Cu -ATSM	脳腫瘍
^{211}At -MABG ^{131}I -MIBG	^{123}I -MIBG ^{124}I -MIBG	褐色細胞腫、神経芽腫
^{211}At -Trastuzumab	^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab ^{89}Zr -Trastuzumab ^{111}In -Trastuzumab	乳がん、大腸がん

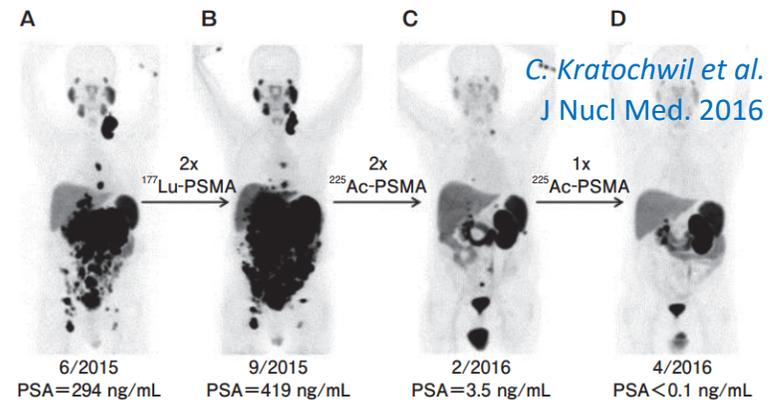


図 1. 全身転移したがんが寛解へ向かう様子
(^{68}Ga -PSMA-11 イメージング画像)

^{225}Ac -PSMA-617とAc-225供給に対する加速器の役割

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

^{225}Ac -PSMA-617の治療プロセス

1. 前立腺がん細胞表面にPSMAが発現
2. PSMA-617がPSMAと選択的に結合
3. Ac-225の α 線によってがん細胞が死滅

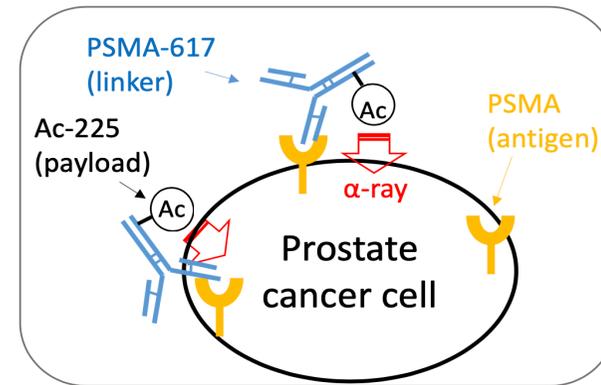


図 2. ^{225}Ac -PSMA-617による治療の模式図

原料のAc-225の世界的供給力不足

表 2. Ac-225の製造手法

製造手法	施設	製造能力	製造量/月 [GBq]
^{229}Th ジェネレーター	ORNL	150 mCi of ^{229}Th	2.2
	ITU	46 mCi of ^{229}Th	1.1
$^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$	TRIUMF	500 MeV 120 μA	11266
$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$		20 MeV, 500 μA サイクロトロン	3983
$^{226}\text{Ra}(\gamma,n)^{225}\text{Ra}$		18 MeV, 26 μA 医療用ライナック	48.1

[ref.] A. Robertson et al.

Current Radiopharmaceuticals, 2018

Th-229 ジェネレーター

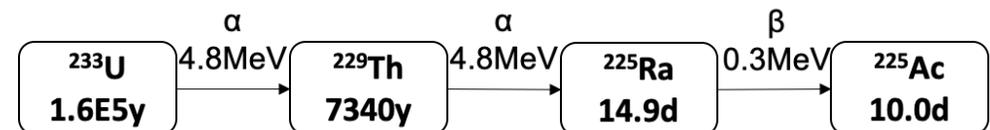


図 3. Th-229からAc-225の崩壊系列

Ac-225 製造手法

ー サイクロトロンと電子ライナック ー

Ac-225国内製造の検討

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

QST (永津弘太郎氏)

ターゲット

--> $^{40}\text{CaCO}_3 + \text{RaCO}_3$ 360 μCi (13MBq)

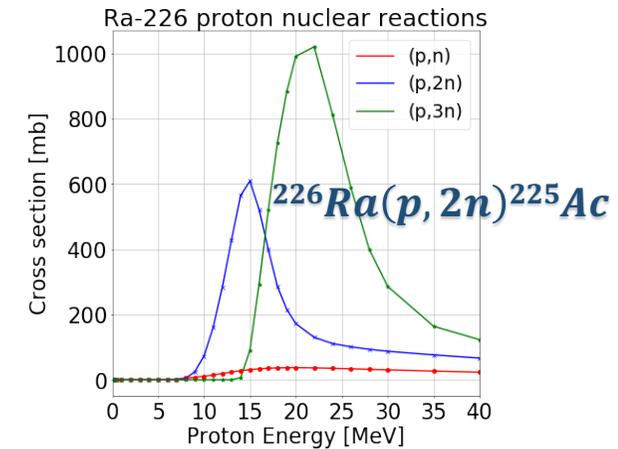
サイクロトロンでの陽子線照射

--> 18 MeV, 3 μA , 3 時間

Ac-225 の収量 : 1.6 μCi (59.2 kBq)



図 4. QST垂直照射ビームライン



東大上坂グループ

- 電子ライナックによる製造研究
- Ra-226ターゲット製造研究

電子ライナック製造の利点と欠点

- 製造時の不純物の少なさ
- 設備投資が安い
- 核反応効率が悪い
- 使用可能な施設の少なさ



図 5. 東北大光理学研究センター
(菊永英寿先生、柏木茂先生)

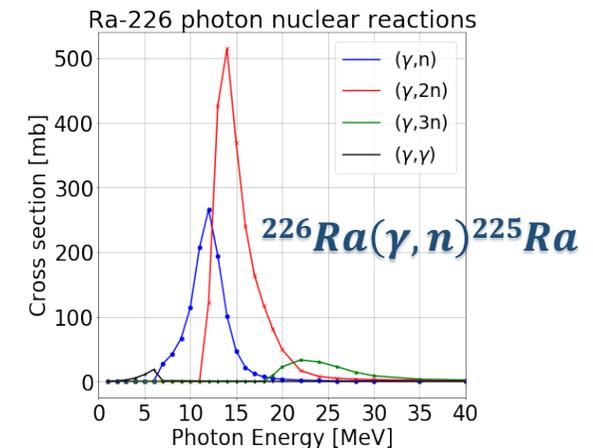


図 6. TENDL-2019 核断面積データ

電子ライナックによるAc-225国内製造

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

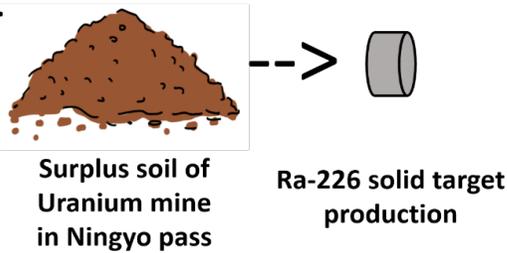
>>

シミュレーション結果

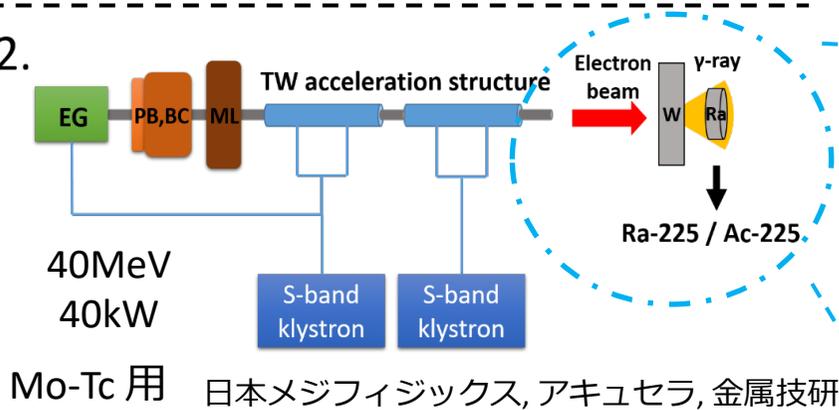
>>

まとめ

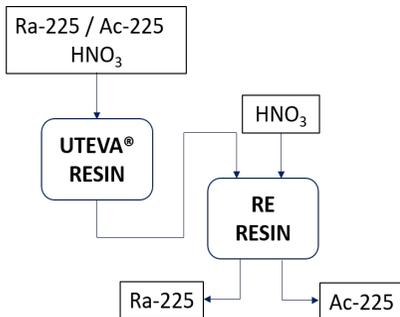
1.



2.



3.



※既に技術的に確立

[ref.] C. Apostolidis et al. Anal. Chem., 2005

【製造の流れ】

1. 人形峠のウラン鉱滓からRa-226を抽出
2. 作成したターゲットに γ 線照射
3. Ra-225 / Ac-225 の分離・抽出

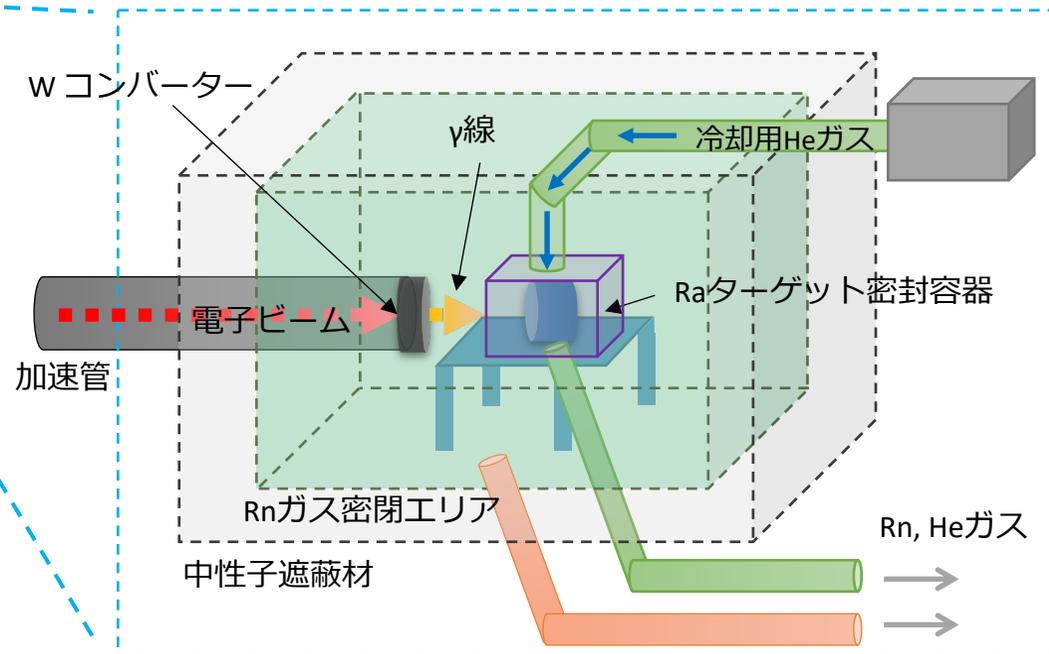


図 7. ターゲットリイメーシ図

Ac-225製造シミュレーション

－ Ra-225/Ac-225 収量計算とターゲット熱計算 －

シミュレーション手法

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

1. Ac-225収量
2. 高エネルギー, 高電流値 ---> 熱設計が必要

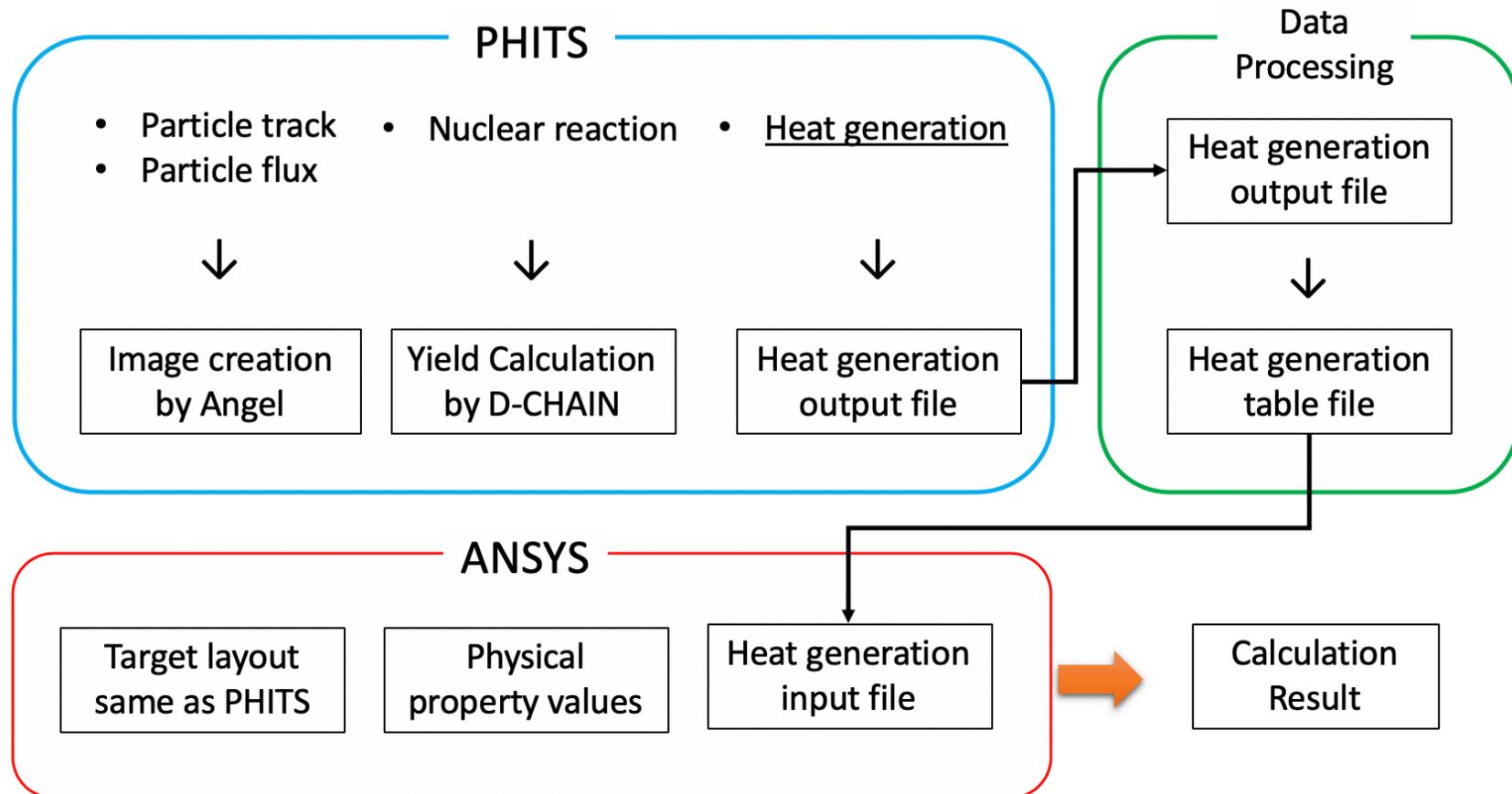


図 8. PHITS, ANSYSシミュレーション体系

Ra-226ターゲット 15.8GBq (0.43g) の照射

研究背景 >> 電子ライナック 製造手法 >> シミュレーション結果 >> まとめ

表 3. 照射パラメーター詳細

項目		値	単位
電子ビーム	エネルギー	35	MeV
	電流値	100	μA
	ビーム径	3	mm
	照射時間	24	h
W コンバーター	厚さ	3	mm
Ra-226 ターゲット	直径	10	mm
	厚さ	1	mm
	形状	円盤	-
	組成	Ra-226 100%	-
	放射能	15.8	GBq

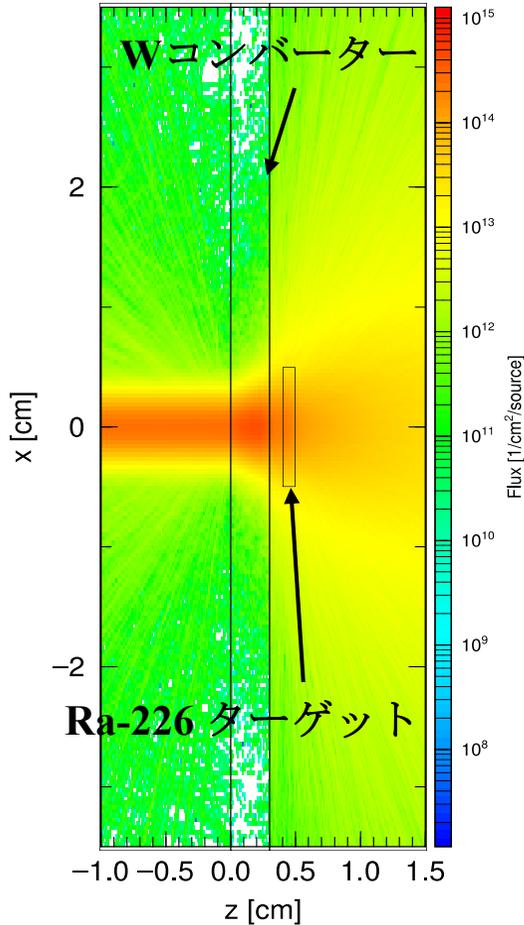


図 9. 照射シミュレーション

Ra-225 収量 --> 1.9 GBq
 Ac-225 収量 --> 1回抽出 0.89 GBq
 4回抽出 1.8GBq

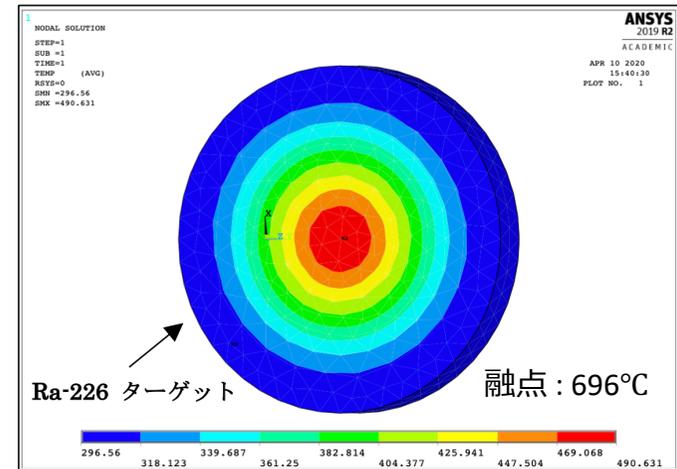
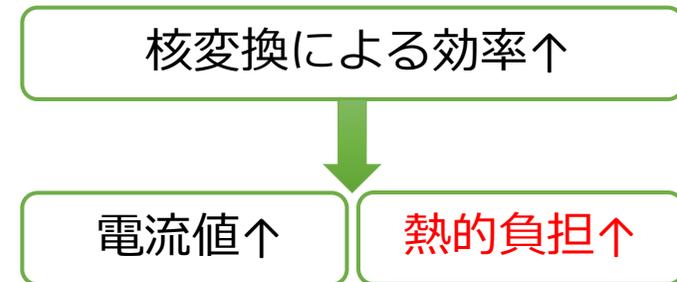


図 10. Ra-226ターゲットの温度分布



タングステン板接触型ターゲットの熱計算

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

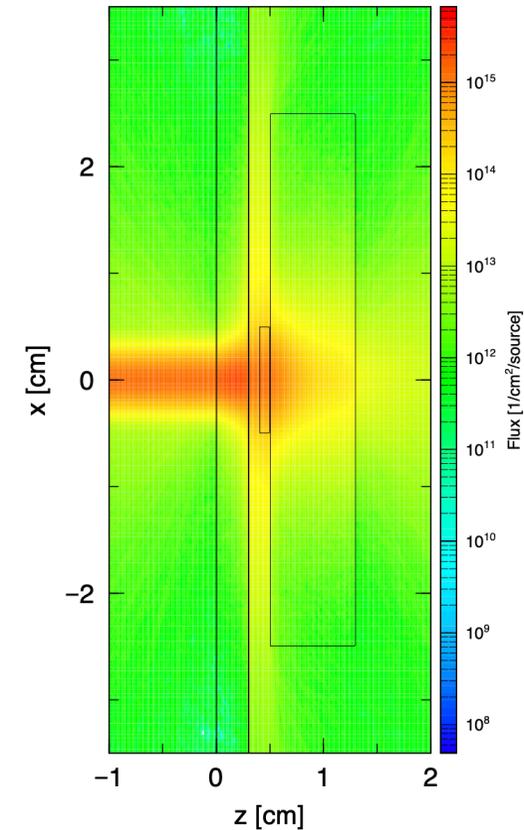


図 11. Ra-226+W接触型
ターゲット

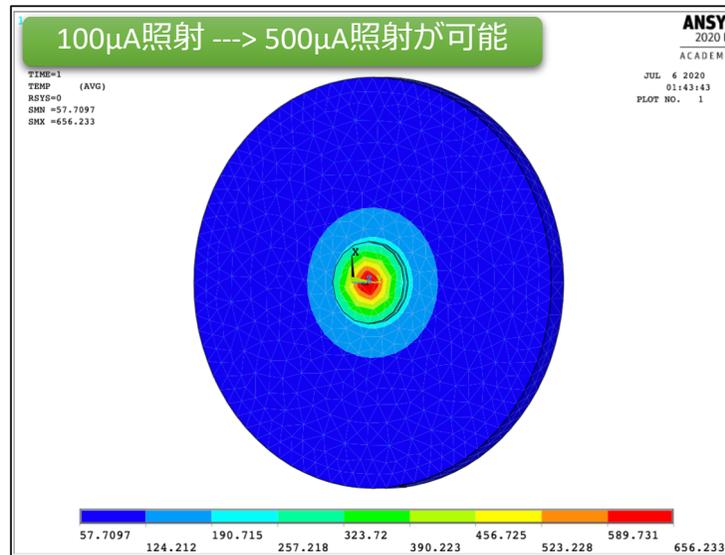


図 12. Ra-226+W 接触型
ターゲット温度分布

Ra-225 収量 --> 10.8 GBq
Ac-225 収量 --> 1回の抽出 5.08 GBq
4回の抽出 10.26GBq

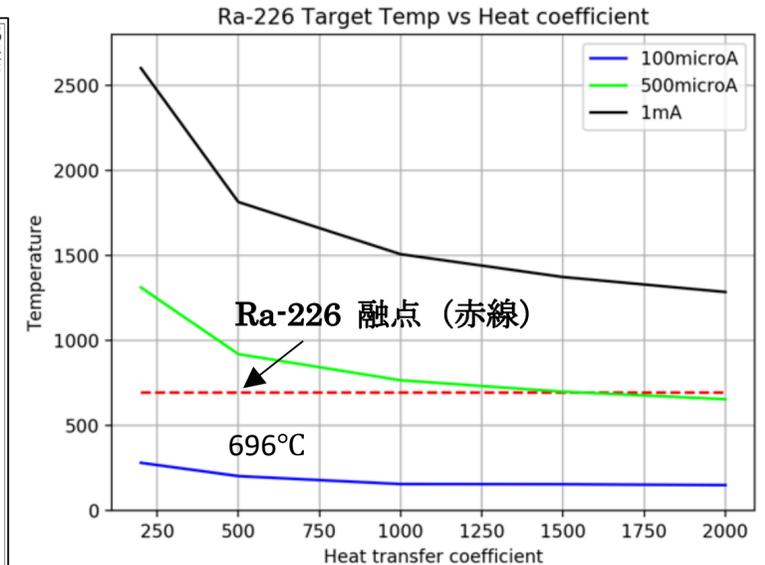


図 13. 熱伝達係数とターゲット
中心温度の関係

表 4. 熱伝達係数とHeガス流速

熱伝達係数(W/(m ² ・K))	流速(m/s)
1500	12.2
1750	14.8
2000	17.5

MBqオーダーのRa-226ターゲット (SiC担持体) の計算

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

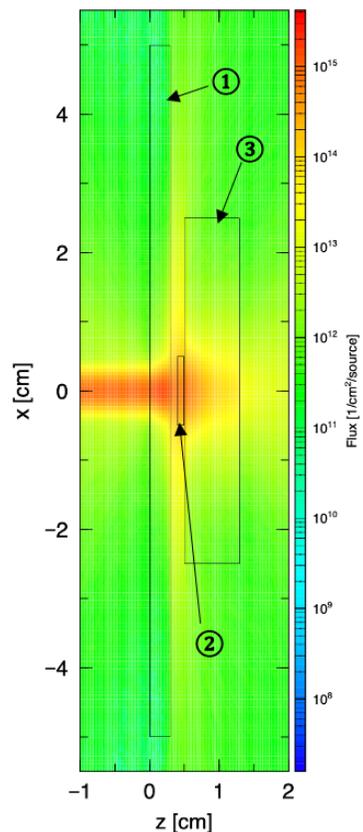


図 14. MBqオーダーのAc-225製造の計算

- ① : タングステンコンバーター
(電子ビームを制動放射線に変換)
- ② : Ra-226ターゲット (176MBq)
- ③ : 熱的負担軽減用のタングステン板

表. 照射パラメーターまとめ

項目		値	単位
電子ビーム	エネルギー	35	MeV
	電流値	500	μA
	ビーム径 (FWHM)	3	mm
W コンバーター	厚さ	3	mm
Ra-226 ターゲット	直径	10	mm
	厚さ	1	mm
	形状	円盤	-
	組成	Ra + SiC	-
	放射能	176	MBq

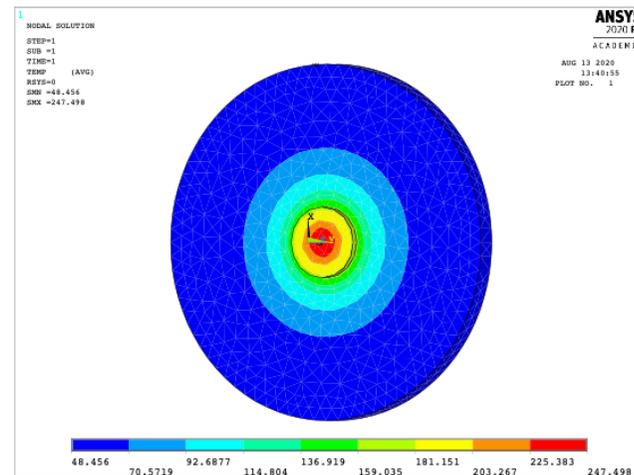


図 15. SiC 担持体 + Ra-226ターゲット 温度分布

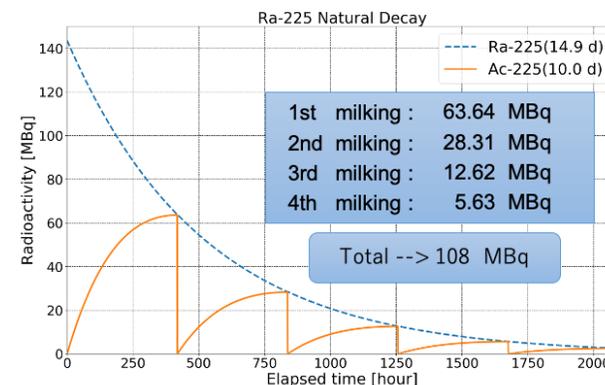


図 16. Ra-225/Ac-225 ミルキング計算

現実的な製造へ向けて

研究背景 >> 電子ライナック 製造手法 >> シミュレーション結果 >> まとめ

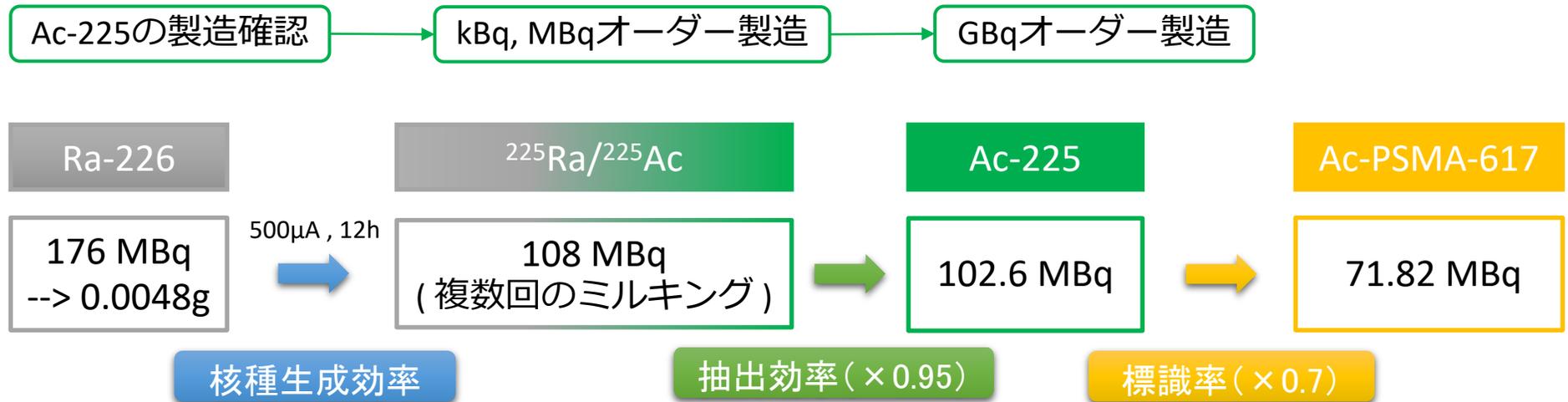


表 5. 薬剤の需要予測

ゾーフィゴ (骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん治療薬, $^{223}\text{RaCl}_2$)				
年間売上 (2023年ピーク予測)	薬価	患者毎処方数	推定患者数	推定 CRPC 患者数
¥9,400,000,000	¥684,930	1~6	2,287~13,734人	8000人
$^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ (去勢抵抗性前立腺がん治療薬)				
一回の治療における Ac-225 放射エネルギー	平均処方数	推測年間供給量	製造施設数	
10 MBq	4	320 GBq	37~38	

Ra-223を用いたゾーフィゴから放射線内用療法を必要とする前立腺がん患者の数を推定

上記の計算で1ヶ月に10日程度稼働できる電子ライナック製造施設が37~38必要

[ref.] <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=54198>

今後の課題

— 中性子遮蔽計算とRnガス管理 —

中性子遮蔽とRn管理

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

GBqオーダーRa-226ターゲットに対して35MeV, 500 μ Aで照射を行った場合...

【中性子発生】

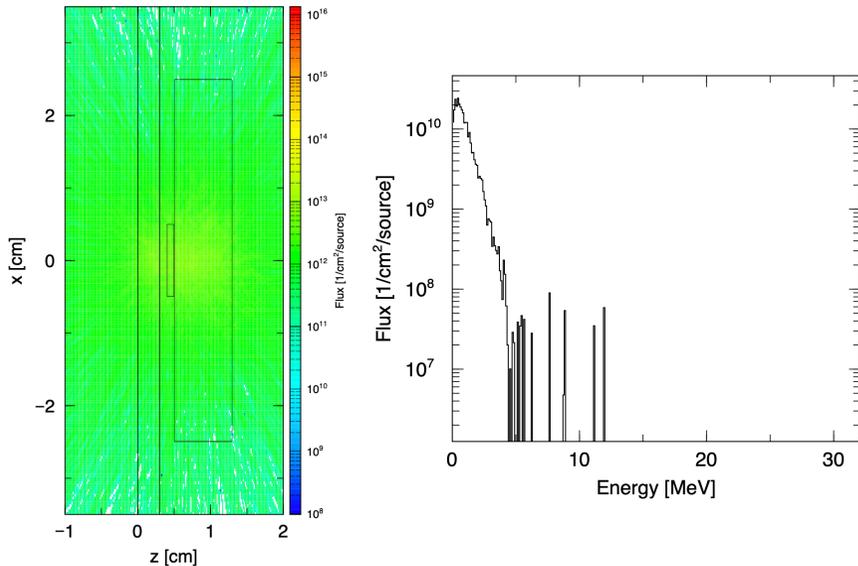
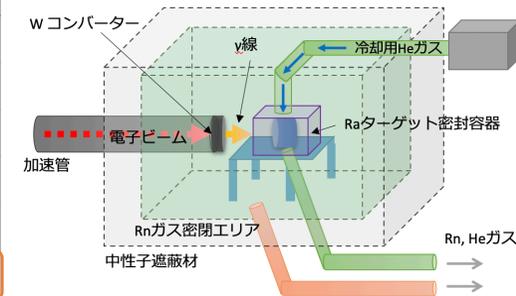


図 1 6. PHITS 中性子発生計算結果

【Rn管理】

- Ra-226 ---> Rn-222
- $226\text{Ra}(\gamma, 2n)224\text{Ra}$ 反応 ---> Rn-220

核種	Bq	%	半減期	$\mu\text{Sv}/(\text{h} \cdot \text{m}^2)$
Rn217	4.40E+04		0.54(5) ms	9.09E-07
Rn218	6.24E+09	1.8	35(5) ms	7.73E-01
Rn219	1.84E+09	0.53	3.96(1) s	1.76E+01
Rn220	6.24E+10	17.98	55.6(1) s	6.27E+00
Rn221	2.73E+06		25.7(5) min	4.28E-02
Rn222	2.62E+09	0.75	3.8235(3) d	1.70E-01



ICRPラドンに関する2009声明

【Reference Level】

一般住居環境で上限300 Bq/m³
作業環境で1000 Bq/m³推奨

まとめと今後の課題

研究背景

>>

電子ライナック 製造手法

>>

シミュレーション結果

>>

まとめ

【まとめ】

サイクロトロンのみならず、電子ライナックによるAc-225製造も現実的な収量が得られる計算となった

熱設計, 最終的に得られる薬剤の不純物制御がカギとなる

【今後の課題】

- 中性子遮蔽, Rn管理の設計
- Ac-225 製造用電子ライナックのスペックの決定, 核変換の効率化
— エネルギー, 電流値, ビーム径, 連続稼働 —
- Ra-226ターゲットの化学的特性の決定, 詳細な幾何体系の決定



東北大電子光理学センターの施設の共同利用実験

ご清聴ありがとうございました
