

企画セッション

サイクロトロンによる医療用 RI の製造 — アルファ線放出核種 (At-211, Ac-225) を中心に —



永津 弘太郎

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子医学・医療部門 量子医科学研究所
先進核医学基盤研究部
放射性核種製造グループ

第20回 日本加速器学会年会

Aug 29 – Sep 1 (2023) 日本大学 理工学部 船橋キャンパス

本日の内容

1. QST・量子医科学研究所 (旧放医研) の紹介
RI 製造能力と利用例
2. アスタチン211
QST初となるアルファ線源の製造 (2011年頃)
3. アクチニウム225
世界的な需要拡大 (2018年頃)
4. トレーラーハウス型管理区域
Ac-225を使う場所を整備したい



JPN



KOR



MNG

1

1. QST・量子医科学研究所 (旧放医研) の紹介
RI 製造能力と利用例
2. アスタチン211
QST初となるアルファ線源の製造 (2011年頃)



AUS

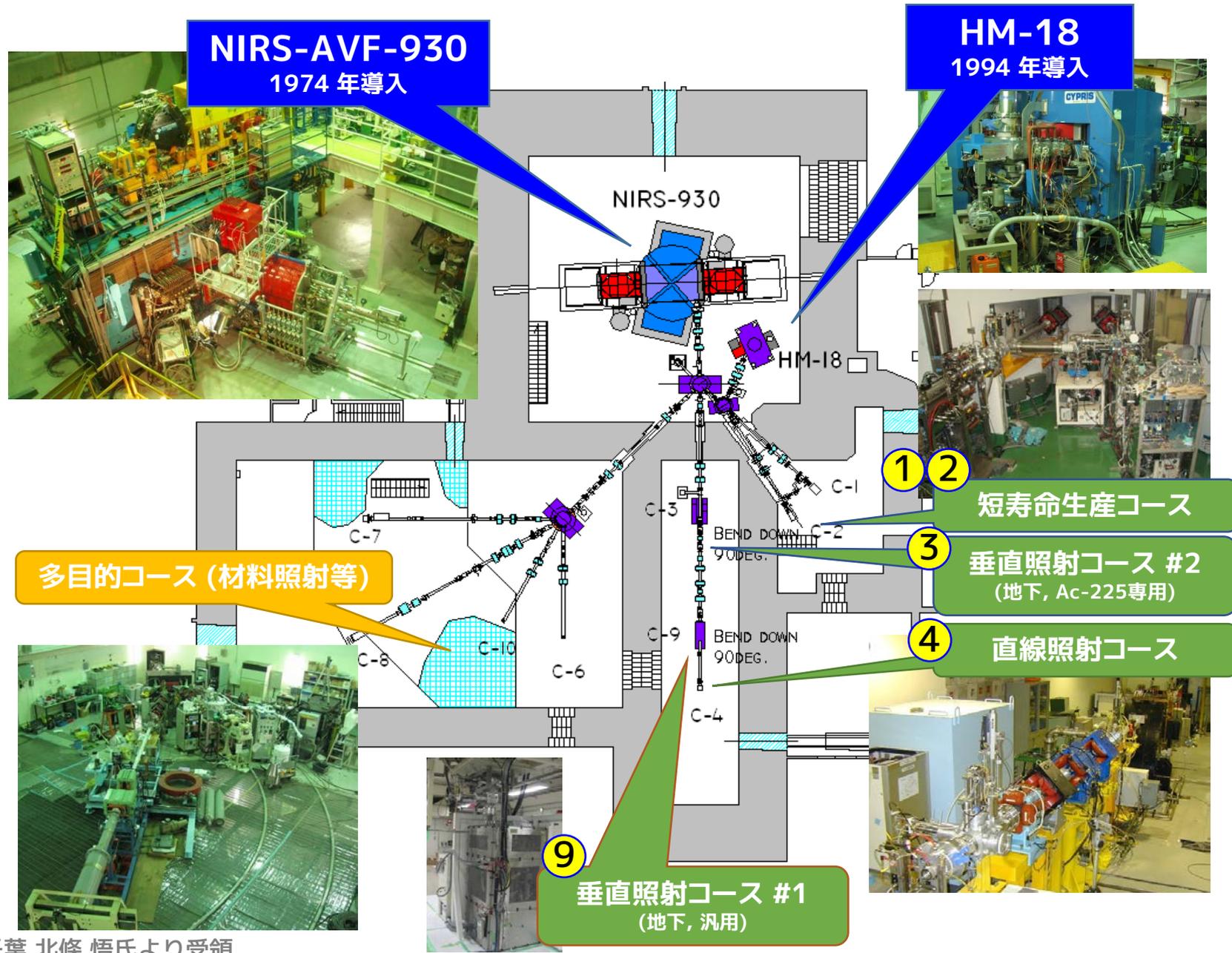


PAK



PHL

3. アクチニウム225
世界的に需要 (2018年頃)
4. トレーラーハウス型管理区域
Ac-225を使う場所を整備したい





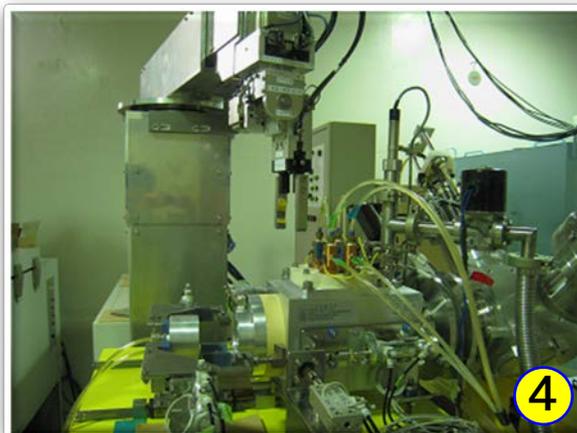
実践指向



1 2

◆ 短寿命核種生産コース

PET診断用 ^{11}C , ^{18}F 等のルーチン製造
励起関数測定



4

◆ 直線照射コース

中寿命金属核種の定期的製造
ターゲットの遠隔自動処理装置の導入



9 3

◆ 垂直照射コース

低融点・難照射物質の効率的照射
希少核種の新規製造法の開発・実製造

研究

本支援プラットフォームの目的

研究用RIの年間を通じた安定な供給とその安全な取り扱いのための技術的な支援を行う。

- 日本アイソトープ協会などから購入できない短寿命RIの供給。
- 世界最高レベルの加速器施設との連合体による速やかで安定な供給。
- 共同利用・共同研究拠点である最大RCNPに窓口を一元化。利便性を極度に改善し、利用者を拡大。
- 幅広い分野の基礎研究の推進を支援：
次世代PET用プローブの開発、次世代がん治療薬の開発、生体微量元素の代謝研究など。

平成28年度「量子情報科学研究 研究領域構築策」
「学際研究支援推進計画」の「コア支援プログラム」
短寿命RI
供給プラットフォーム



医学利用に特化した RI 製造技術の構築と実践

- 医科学的に利用される約 90 種類の同位体のうち **約 40 種類を遠隔製造可能**
- 画像化・治療利用を前提とする **高品位** な核種を **必要量・高頻度** で製造可能
- **汚染・被ばく** のリスクを低減した製造装置の独自設計
- ユーザーとの連携により **利用しやすい RI** を調製
- 現在も製造可能核種を **拡大中**
- 製造核種の **所外頒布も実施中**（要相談）
- **短寿命 RI 供給プラットフォーム**（大阪大学: 中野貴志代表）にも参画（2018-）
- **火災**（2021/11/26）のため、現在①②コースのみ稼働



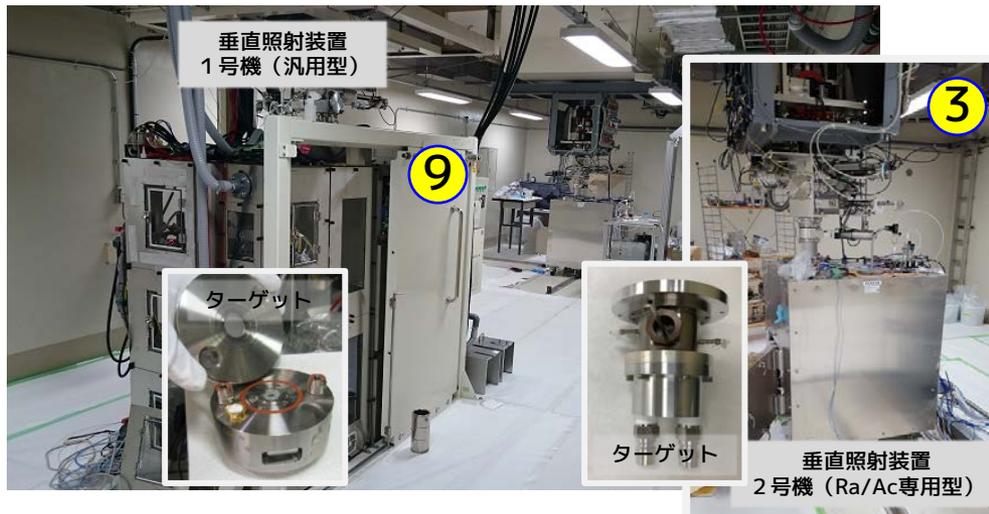
◆ 水平照射コース (C4)

臨床向け製造に特化した高強度照射が可能な
完全遠隔自動化ターゲット操作システム



★ 垂直照射コース (C9, C3)

化学形・形状を問わない照射を可能とする研究開発志向
アルファ線放出核種(^{211}At , ^{225}Ac)が製造可能な管理区域

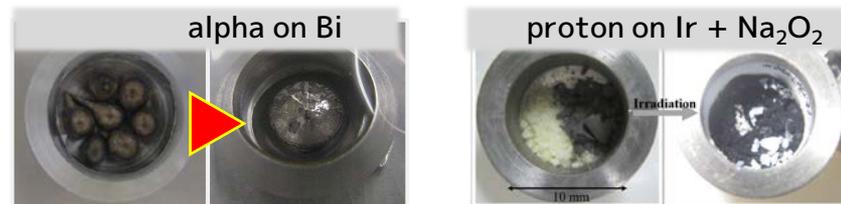


照射実績のあるターゲット物質の形状



★ 垂直照射の利点

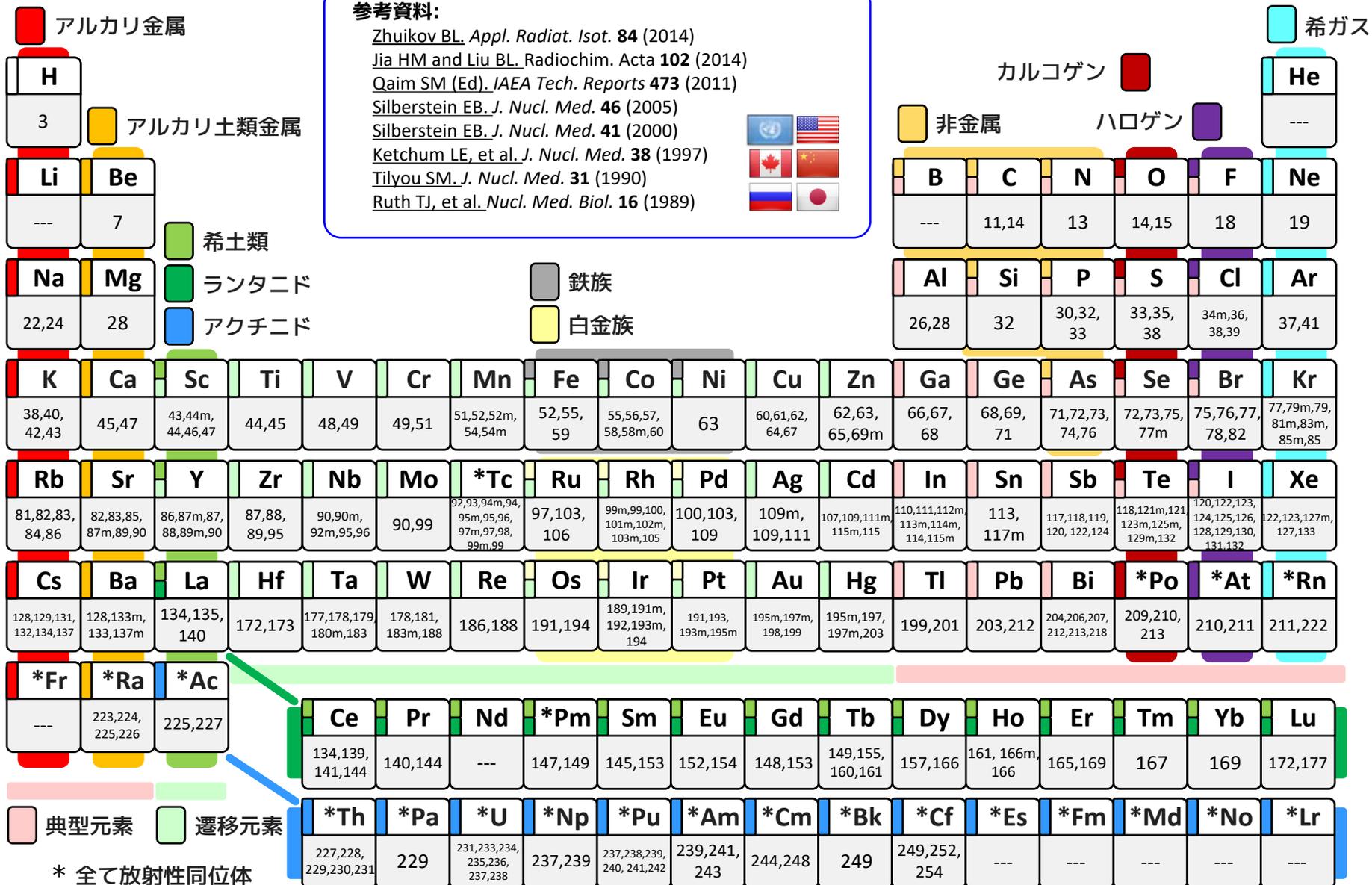
左) 高温で融解する物質も安定して照射できる

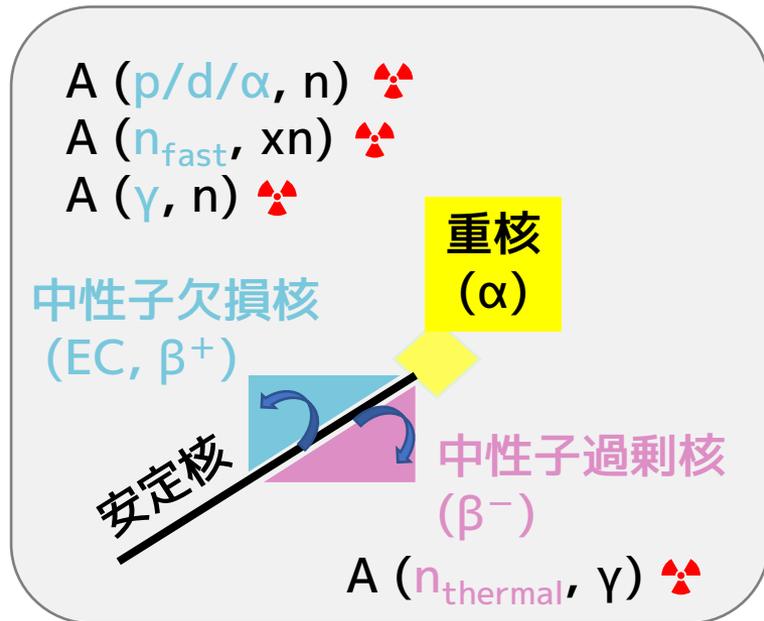
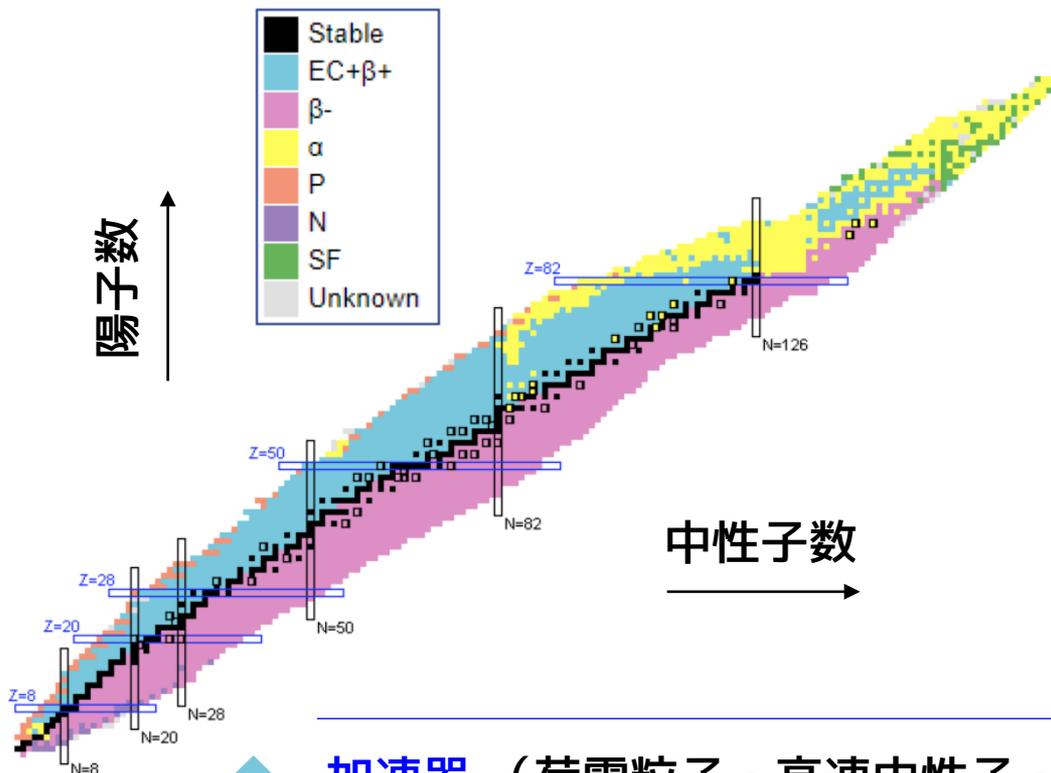


右) 非自己保持形状 (粉や沈殿物) を混合物の状態でも照射
できるため、ビームの熱で化学反応を起こすことが可能

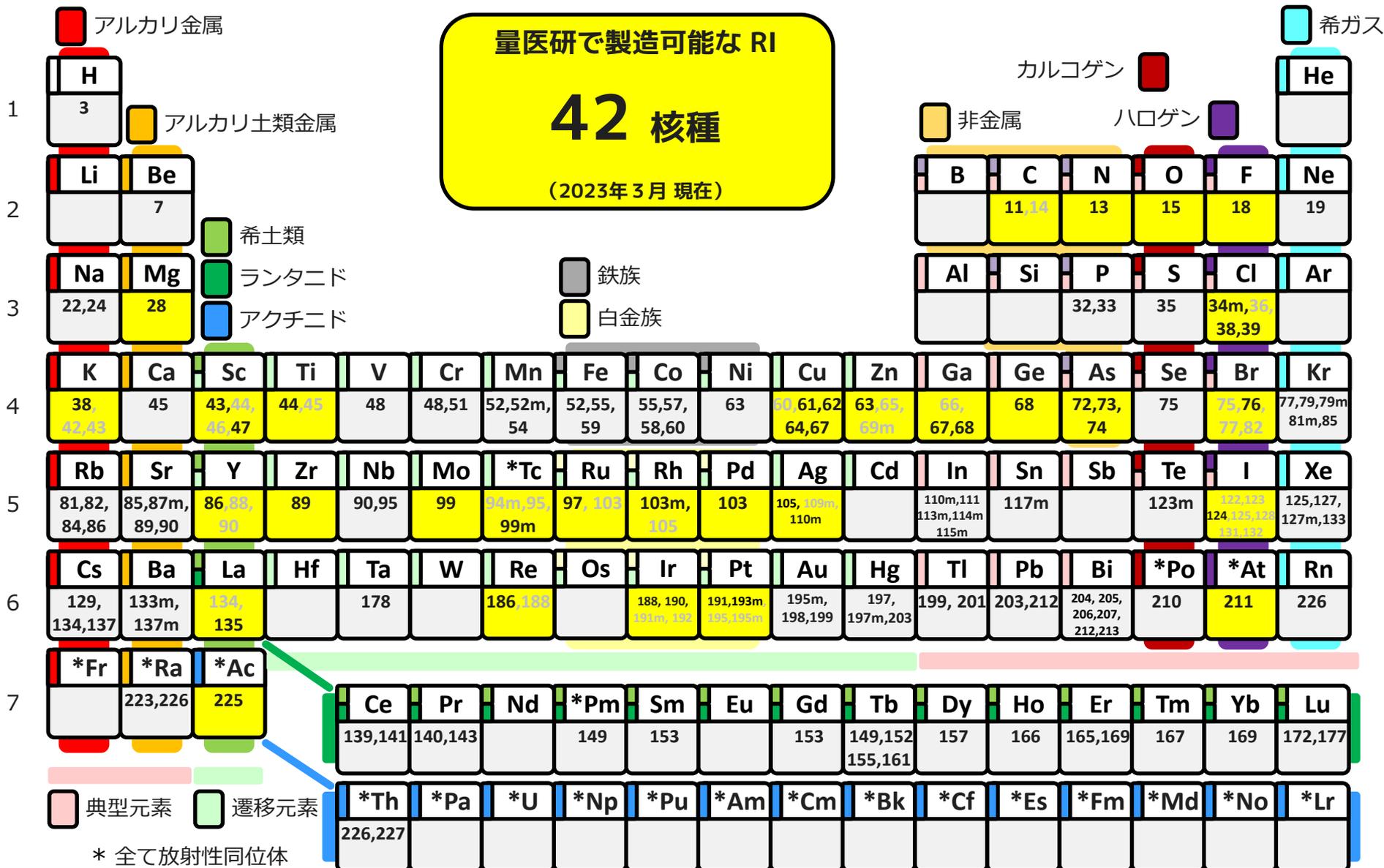


自然科学で利用の可能性のある 約 300 種類の放射性核種





- ◆ **加速器** (荷電粒子・高速中性子・電子) 由来の RI = **中性子欠損核**
 → 診断 (β^+)・ジェネレータ親核種 (EC) 生産向き
- ◆ **原子炉** (熱中性子) 由来の RI = **中性子過剰核**
 → 治療 (β^-) 生産向き
- ◆ **重核** は質量数に関わらず **アルファ崩壊** を起こしやすい
 → $(4n + x)$ 系列の利用 = **治療核種** の **ジェネレータ化**
 → 加速器でも **治療核種** を効率的に製造 (**国産化**) できる可能性



ここに挙げた RI を全て高頻度で製造・利用しているわけではない。流行やビーム時間の制限があるため約10種弱/年に落ち着く

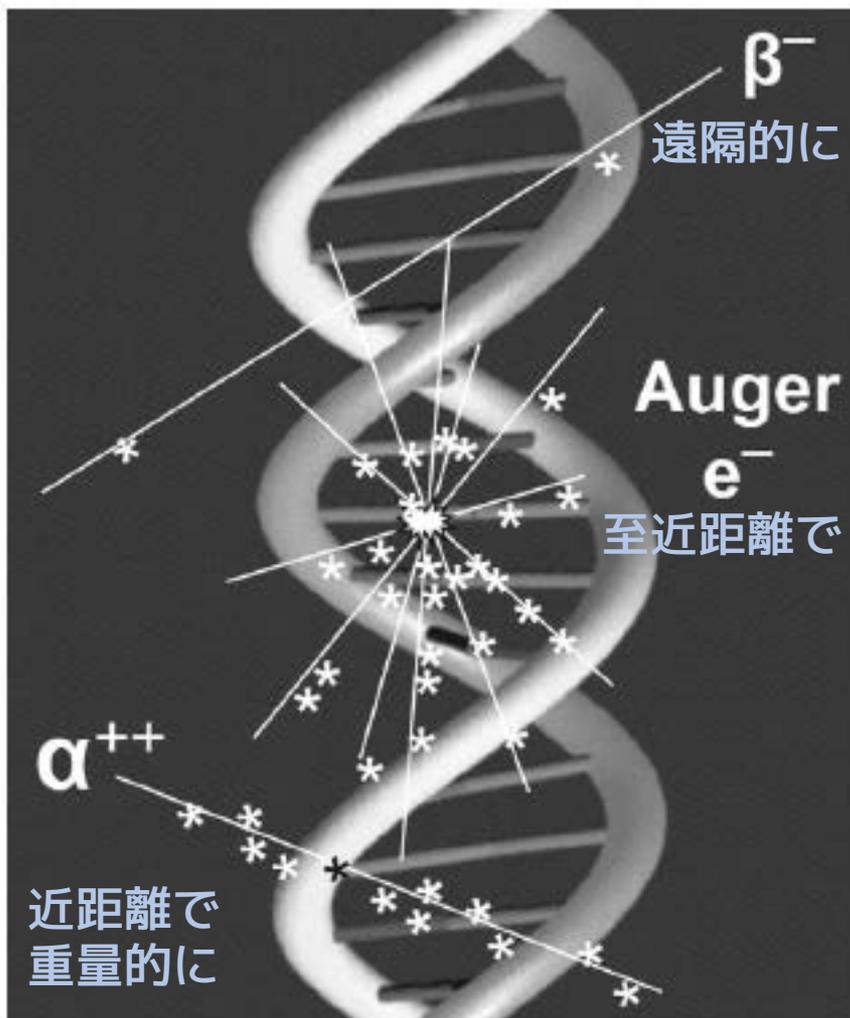


FIGURE 3. Local density of ionizations (*) produced along track (—) of energetic β -particles, Auger electrons, and α -particles.

線種	エネルギー	飛程	線エネルギー付与 (LET)
β^-	50 – 2300 keV*	0.05–12 mm	0.2 keV/ μ m
α	5 – 9 MeV	40–100 μ m	80 keV/ μ m
EC IT	eV – keV	2–500 nm	4–26 keV/ μ m

* 平均値

細胞死の誘導 =
DNA二重らせんの切断 (= 目標)

- ・ 物理的特徴 (線種・半減期)
- ・ 薬理学的特徴 (化合物の設計)
- ・ 放射化学的特徴 (標識の可能性)
- ・ 生化学的特徴 (生体内での安定性)

を組み合わせる最適化 (= ゴール)



	白血病	多発性 骨髄腫	卵巣がん	脳腫瘍	乳がん	消化器がん	神経内分泌 腫瘍	前立腺がん	大腸がん	良性腫瘍	悪性腫瘍	中皮腫	すい臓がん	HER2+	リンパ腫	甲状腺がん	頭頸部がん	前立腺 (Xofigo)
USA	At Bi Ac	At Ac		At	Pb	Pb	Pb	Ac	Ac	At								
DEU			Th				Bi	Ac Th				Th	Th	Th	Th			
IND						Ac		Ac					Ac					
SWE			At															
CAN											Ac							
CHN											Ac							
ZAF								Ac										
FRA	Pb																	
JPN																At	Ra*	

Ac-225・At-211による治験が世界的に実施中

骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん

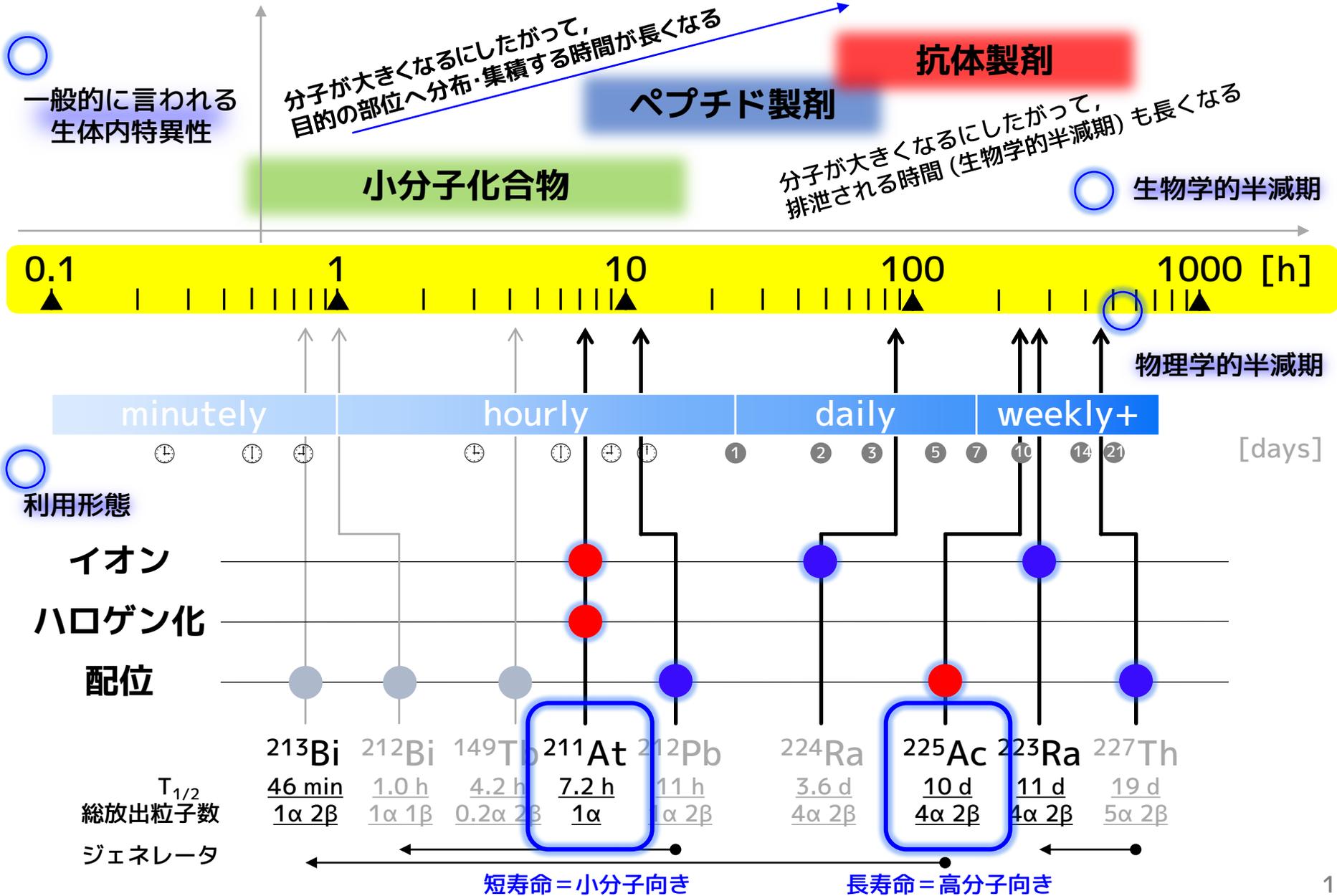
● 主な治験用アルファ核種製造国

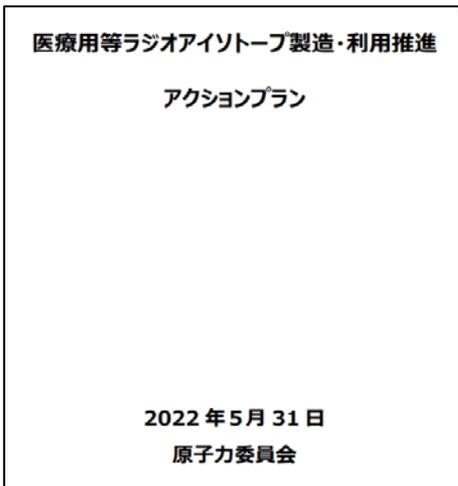
Ac	²²⁵ Ac (10.0 d)	USA	RUS	CAN
At	²¹¹ At (7.2 h)	JPN	USA	DNK
Bi	²¹³ Bi (45.6 min)	DEU	RUS	
Pb	²¹² Pb (10.6 h)	USA	FRA	
Th	²²⁷ Th (18.7 d)	DEU		
Ra*	²²⁴ Ra (3.6 d)	ISR		
Xofigo	²²³ Ra (11.4 d)	USA		

50カ国以上で承認された²²³Ra (Xofigo) の成功を受け、多様ながん腫に対し様々なアルファ線源を利用した治験が実施中



製剤化 = 半減期 (物理的 × 生物的) × 特異性 × 化学特性 = 1





2. 基本的な方向性

154 ○ まず、本アクションプランでは、以下の4点を目標として掲げ、今後速や
155 かつ段階的に達成し、10年以内には全て実現していることを目指す。

<今後10年の間に実現すべき目標>

- 158 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
159 診断体制の構築
- 160 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
- 161 ③核医学治療の医療現場での普及
- 162 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」
163 へ

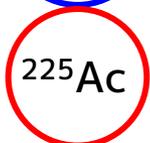
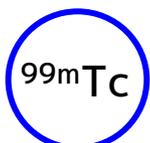
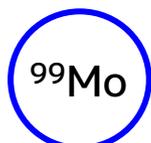
164 ○ これら4点を実現するために、大きく分けて以下の4つの事項について、
165 アクションプランを提示する。

<目標実現に向け取り組むべき4つの事項>

- 169 (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
- 170 (2) 医療現場でのラジオアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備
- 171 (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
- 172 (4) ラジオアイソトープ製造・利用のための基盤やネットワークの強化

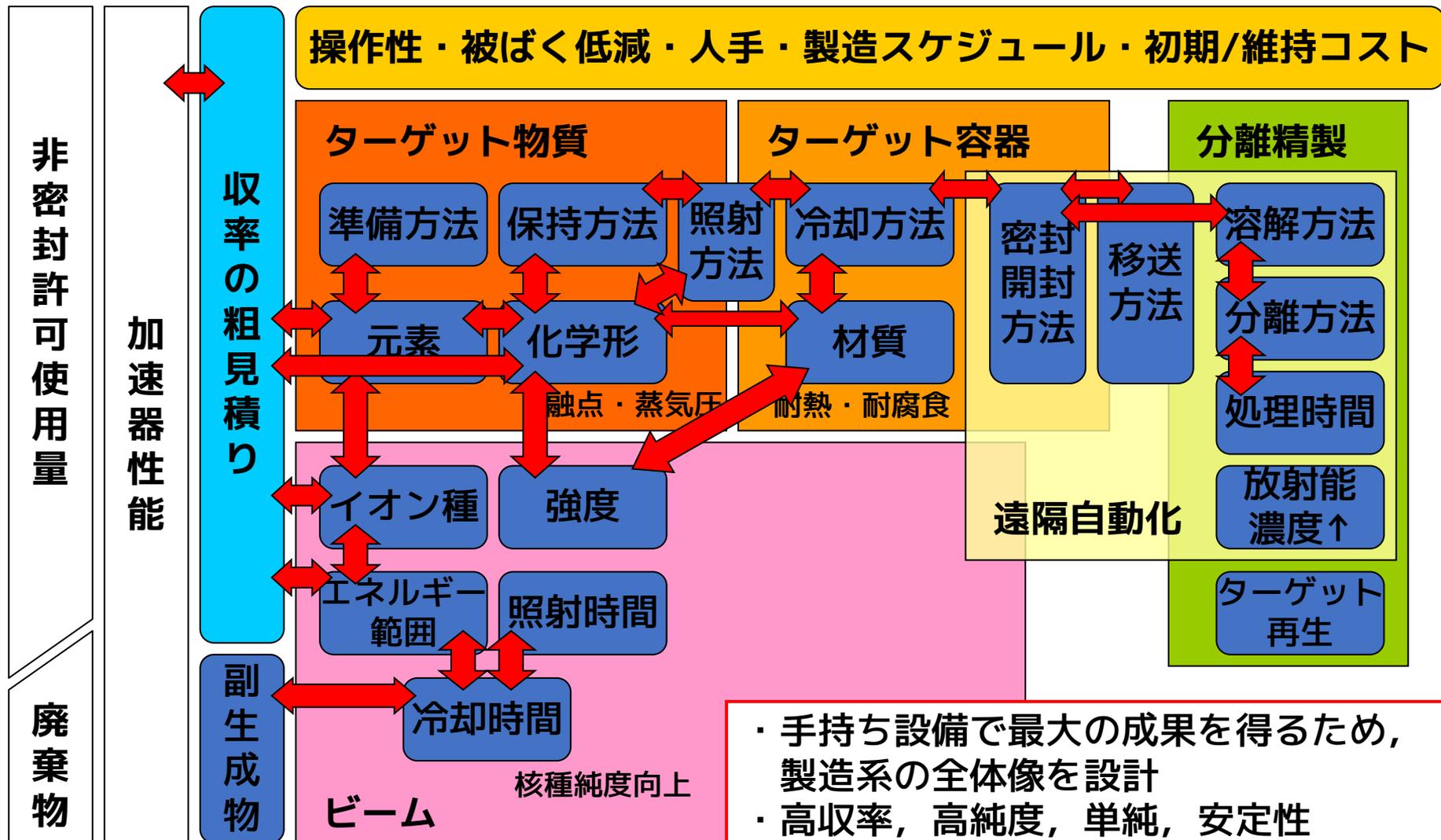
173 ○ 本アクションプランに基づく取組を推進するためには、関係省庁、国立研
174 究開発法人、大学、学協会、関係公益法人、企業等が連携して取り組むこと
175 が必要不可欠である。については、本アクションプランにおいては、国以外の
176 ステークホルダーに対し期待される取組についても提言することとする。
177

178





操作性・被ばく低減・人手・製造スケジュール・初期/維持コスト



- ・ 手持ち設備で最大の成果を得るため、製造系の全体像を設計
- ・ 高収率, 高純度, 単純, 安定性
- ・ 約 1-2 年 (変更手続き → 実験 → 運用)

2

1. QST・量子医科学研究所 (旧放医研) の紹介
RI 製造能力と利用例



HUN



ITA



SWE



CHN

2. **アスタチン211**
QST初となるアルファ線源の製造 (2011年頃一)

3. アクチニウム225
世界的に大人気 (2018年頃一)

4. トレーラーハウス型管理区域
Ac-225を使う場所を整備したい



ОПЫТЪ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВЪ.

ОСНОВАННОЙ НА ИХЪ АТОМНОМЪ ВѢСѢ И ХИМИЧЕСКОМЪ СХОДСТВѢ.

未知元素
Alの下 = Ga
Siの下 = Ge
実在を確認した

を予測



Дмитрий Иванович Менделеев
ドミトリー・メンデーレエフ
(1835-1907)



族

H = 1			Ti = 50	Zr = 90	? = 180.
			V = 51	Nb = 94	Ta = 182.
			Cr = 52	Mo = 96	W = 186.
			Mn = 55	Rh = 104,4	Pt = 197,1.
			Fe = 56	Ru = 104,4	Ir = 198.
			Ni = Co = 59	Pd = 106,8	O = 199.
			Cu = 63,4	Ag = 108	Hg = 200.
	Be = 9,1	Mg = 24	Zn = 65,2	Cd = 112	
	B = 11	Al = 27,1	? = 68	Ur = 116	Au = 197?
	C = 12	Si = 28	? = 70	Sn = 118	
	N = 14	P = 31	As = 75	Sb = 122	Bi = 210?
	O = 16	S = 32	Se = 79,4	Te = 128?	
	F = 19	Cl = 35,5	Br = 80	I = 127	
	Li = 7	Na = 23	K = 39	Rb = 85,4	Cs = 133
			Ca = 40	Sr = 87,6	Ba = 137
			? = 45	Ce = 92	Pb = 207.
			?Er = 56	La = 94	
			?Yt = 60	Di = 95	
			?In = 75,8	Th = 118?	

Eka-iodine

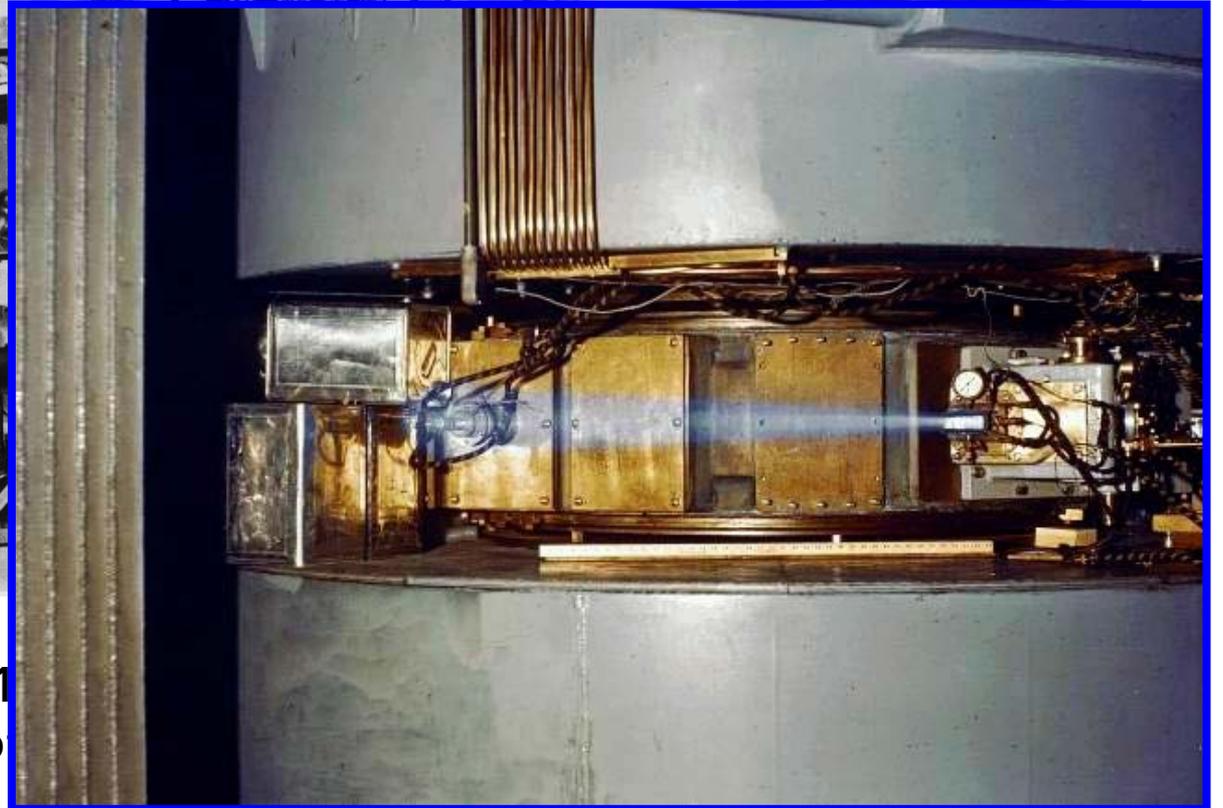
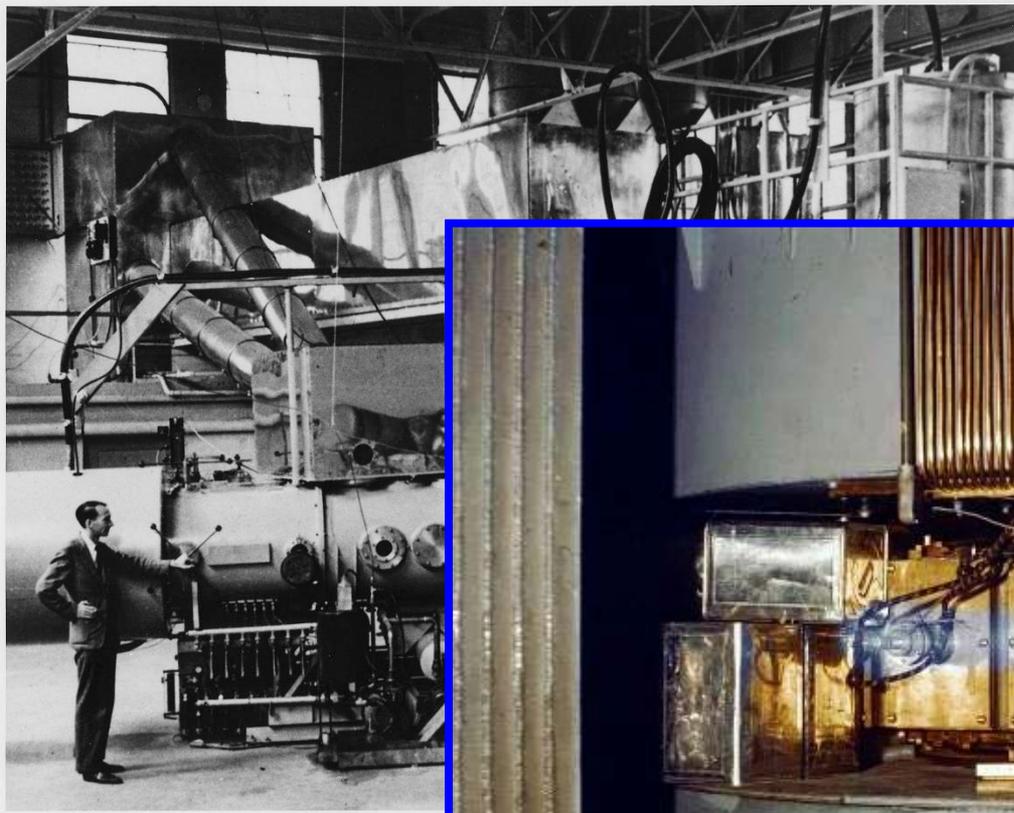
“ヨウ素の1つ下”, 第5のハロゲン

= 将来, アスタチンとして
周期表に表記される

Д. Менделѣевъ

周期





Berkeley 60-inch (152 cm) cyclotron
at the University of California

27"(68 cm) – 4.8 MeV (1932), 37"(94 cm) – 8 MeV (1937) に次ぐ 3 代(台)目



OCTOBER 15, 1940

PHYSICAL REVIEW

VOLUME 58

Artificially Radioactive Element 85

D. R. CORSON, K. R. MACKENZIE AND E. SEGRÈ

Radiation Laboratory, Department of Physics, University of California, Berkeley, California

(Received July 16, 1940)

Bismuth bombarded with 32-Mev alpha-particles becomes radioactive. Two ranges of alpha-particles are emitted, one of 6.55 cm and one of 4.52 cm. These two alpha-particles are not genetically related. There are also x-rays which show the absorption characteristics of polonium x-rays. All these radiations separate together chemically as element 85, and all show the same half-life of 7.5 hours. The probable explanation of these effects is the following: Bi^{209} , by an $(\alpha, 2n)$ reaction, goes to 85^{211} , which decays either by K -electron capture to actinium C' (Po^{211}) or by alpha-particle emission (range 4.5 cm) to Bi^{207} . The 6.5-cm alpha-particles are those of actinium C' . According to this scheme the second branch from 85^{211} leads to Bi^{207} which should decay to Pb^{207} . As yet we have been unable to find this activity. We discuss the chemical properties of element 85 and show that in general its behavior is that of a metal.

人工放射性元素85





LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. No notice is taken of anonymous communications

Technetium: the Element of Atomic Number 43

In 1937, Perrier and Segrè showed that radioactive isotopes of element 43 could be formed by neutron or deuteron bombardment of molybdenum¹. Several chemical properties of element 43 were established at that time, and some nuclear properties of the spectral isotopes. These isotopes were found after nuclear bombardments by the 37-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California.

Later on, Wu and Segrè found also element 43 among the fission products of uranium, a source from which relatively large amounts of 43 can be isolated².

It seems appropriate now to give a name to this element, as suggested by Paneth³; and we would like to propose the name of 'technetium', from the Greek τεχνητός, artificial, in recognition of the fact that technetium is the first artificially made element. The corresponding chemical symbol should be 'Tc'.

University of Genoa, Italy.

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

C. PERRIER
E. SEGRÈ

¹ Perrier, C., and Segrè, E., *J. Chem. Phys.*, 5, 712 (1937); 6 (1938).
² Segrè, E., and Wu, C. S., *Phys. Rev.*, 57, 552 (1940).
³ Paneth, F. A., p. 8 of this issue of *Nature*.

Astatine: the Element of Atomic Number 85

In 1940, we prepared the isotope of mass 211 of element 85 by bombarding bismuth with alpha particles accelerated in the 60-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California¹.

At that time we established several chemical properties of element 85 and we made a fairly complete nuclear study of the isotope formed.

It has been pointed out to us² that a name should now be given to this new element, and following the system by which the lighter halogens, chlorine, bromine and iodine, have been named, namely, by modifying a Greek adjective denoting some property of the substance in question, we propose to call element 85 'astatine', from the Greek ἀστατος, unstable. Astatine is, in fact, the only halogen without stable isotopes. The corresponding chemical symbol proposed is 'At'.

Cornell University, Ithaca, N.Y.

University of British Columbia, Vancouver, B.C.

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

D. R. CORSON
K. R. MACKENZIE
E. SEGRÈ

¹ Corson, D. R., Mackenzie, K., and Segrè, E., *Phys. Rev.*, 57, 1087 (1940).
² Paneth, F. A., p. 8 of this issue of *Nature*.

British Universities and 'Secret' Theses for Degrees

In his presidential address to the Royal Society, Sir Robert Robinson is reported in *Nature* of December 7 (p. 825) as having said, "Nevertheless, the universities have preserved intact their precious liberty of action, and I see no signs of any attempt to curtail it. Surely this suggests a feasible line of demarcation in that extra-mural contracts, placed by Service departments with the universities, need not, and should not, contain any clauses restricting free publication of the results. Although it has sometimes been irksome, the refusal of many universities to accept theses that cannot be published is a step in the right direction."

Whatever the views and practices of the Defence Departments may have been in the pre-war and war-time years, it is certain that those now responsible for the organisation and direction of defence research in Great Britain are as genuinely interested as academic scientists themselves in the maintenance of complete independence and liberty of action for British universities in the field of scientific research. Within the last year, defence science representatives have met to pool their views on policy in the placing of extra-mural contracts, and were unanimous in deprecating any form of pressure on the universities to accept research contracts of the kind which seem likely to lead to unpublishable results.

But Sir Robert Robinson's commendation of the refusal of many British universities to accept unpublishable theses must not pass unchallenged. Since no scientific worker doing research in a university laboratory should be producing unpublishable results, there should arise no demand on universities to grant 'internal' degrees based on secret theses. The undertaking of research in a university laboratory is, however, not an invariable requirement for the award of higher degrees such as M.Sc., Ph.D., and D.Sc., and the refusal to award such degrees to 'external' scientific workers on unpublishable results deprives the young research worker entering a Government defence laboratory of any assured opportunity to submit the results of his research for a higher degree.

Non-acceptance of unpublishable theses by universities thus becomes a serious handicap to recruitment of scientific men for defence research. In addition, it is a potential handicap to the defence research worker whenever he may seek return to a university or industrial scientific career, for there is no denying that the possession of a research degree is an asset when seeking a scientific appointment, and it is likely to be the more needed if, for security reasons, one is prevented from describing one's research achievements in detail.

Bearing in mind how seldom it proves impossible to distil the scientific essence of a defence investigation from those operational aspects and implications which must remain secret, I would estimate that not more than four or five scientific men in defence establishments would wish to submit unpublishable theses each year to universities in Great Britain, and most, if not all, of these theses would become publishable within the space of a few years. The injury to national defence by refusal to accommodate these few scientific workers on an equal footing with colleagues in the academic and industrial world is surely disproportionate to any slightly harmful reaction upon the universities which the idealist may discern.

Technetium: the Element of Atomic Number 43

In 1937, Perrier and Segrè showed that radioactive isotopes of element 43 could be formed by neutron or deuteron bombardment of molybdenum¹. Several chemical properties of element 43 were established at that time, and some nuclear properties of the spectral isotopes. These isotopes were found after nuclear bombardments by the 37-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California.

Later on, Wu and Segrè found also element 43 among the fission products of uranium, a source from which relatively large amounts of 43 can be isolated².

It seems appropriate now to give a name to this element, as suggested by Paneth³; and we would like to propose the name of 'technetium', from the Greek τεχνητός, artificial, in recognition of the fact that technetium is the first artificially made element. The corresponding chemical symbol should be 'Tc'.

University of Genoa, Italy.

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

C. PERRIER
E. SEGRÈ

¹ Perrier, C., and Segrè, E., *J. Chem. Phys.*, 5, 712 (1937); 6 (1938).
² Segrè, E., and Wu, C. S., *Phys. Rev.*, 57, 552 (1940).
³ Paneth, F. A., p. 8 of this issue of *Nature*.

Tc = τεχνητοζ (tecnhtoz) = artificial 最初の“人工元素”から



LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. No notice is taken of anonymous communications

Technetium: the Element of Atomic Number 43

In 1937, Perrier and Segrè showed that radioactive isotopes of element 43 could be formed by neutron or deuteron bombardment of molybdenum¹. Several chemical properties of element 43 were established at that time, and some nuclear properties of the spectral isotopes. These isotopes were found after nuclear bombardments by the 37-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California.

Later on, Wu and Segrè found also element 43 among the fission products of uranium, a source from which relatively large amounts of 43 can be isolated².

It seems appropriate now to give a name to this element, as suggested by Paneth³; and we would like to propose the name of 'technetium', from the Greek τεχνητός, artificial, in recognition of the fact that technetium is the first artificially made element. The corresponding chemical symbol should be 'Tc'.

University of Genoa, Italy.

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

¹ Perrier, C., and Segrè, E., *J. Chem. Phys.*, 5, 715 (1937); 6 (1938). ² Segrè, E., and Wu, C. S., *Phys. Rev.*, 57, 592 (1940).

Astatine: the Element of Atomic Number 85

In 1940, we prepared the isotope of mass 211 of element 85 by bombarding bismuth with alpha particles accelerated in the 60-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California¹.

At that time we established several chemical properties of element 85 and we made a fairly complete nuclear study of the isotope formed.

It has been pointed out to us² that a name should now be given to this new element, and following the system by which the lighter halogens, chlorine, bromine and iodine, have been named, namely, by modifying a Greek adjective denoting some property of the substance in question, we propose to call element 85 'astatine', from the Greek αστατος, unstable. Astatine is, in fact, the only halogen without stable isotopes. The corresponding chemical symbol proposed is 'At'.

Cornell University, Ithaca, N.Y.

University of British Columbia, Vancouver, B.C.

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

¹ Corson, D. R., Mackenzie, K., and Segrè, E., *Phys. Rev.*, 57, 1087 (1940).

British Universities and 'Secret' Theses for Degrees

In his presidential address to the Royal Society, Sir Robert Robinson is reported in *Nature* of December 7 (p. 825) as having said, "Nevertheless, the universities have preserved intact their precious liberty of action, and I see no signs of any attempt to curtail it. Surely this suggests a feasible line of demarcation in that extra-mural contracts, placed of Service departments with the universities, need not, and should not, contain any clauses restricting free publication of the results. Although it has sometimes been irksome, the refusal of many universities to accept theses that cannot be published is a step in the right direction."

Whatever the views and practices of the Defence Departments may have been in the pre-war and war-time years, it is certain that those now responsible for the organisation and direction of defence research in Great Britain are as genuinely interested as academic scientists themselves in the maintenance of complete independence and liberty of action for British universities in the field of scientific research. Within the last year, defence science representatives have met to pool their views on policy in the placing of extra-mural contracts, and were unanimous in deprecating any form of pressure on the universities to accept research contracts of the kind which seem likely to lead to unpublishable results.

But Sir Robert Robinson's commendation of the refusal of many British universities to accept unpublishable theses must not pass unchallenged. Since no scientific worker doing research in a university laboratory should be producing unpublishable results, there should arise no demand on universities to grant 'internal' degrees based on secret theses. The undertaking of research in a university laboratory is, however, not an invariable requirement for the award of higher degrees such as M.Sc., Ph.D., and D.Sc., and the refusal to award such degrees to 'external' scientific workers on unpublishable results deprives the young research worker entering a Government defence laboratory of any assured opportunity to submit the results of his research for a higher degree.

Non-acceptance of unpublishable theses by universities thus becomes a serious handicap to recruitment of scientific men for defence research. In addition, it is a potential handicap to the defence research worker whenever he may seek return to a university or industrial scientific career, for there is no denying that the possession of a research degree is an asset when seeking a scientific appointment, and it is likely to be the more needed if, for security reasons, one is prevented from describing one's research achievements in detail.

Bearing in mind how seldom it proves impossible to distil the scientific essence of a defence investigation from those operational aspects and implications which must remain secret, I would estimate that not more than four or five scientific men in defence establishments would wish to submit unpublishable theses each year to universities in Great Britain, and most, if not all, of these theses would become publishable within the space of a few years. The injury to national defence by refusal to accommodate these few scientific workers on an equal footing with colleagues in the academic and industrial world is surely disproportionate to any slightly harmful reaction upon the universities which the idealist may discern.

Astatine: the Element of Atomic Number 85

In 1940, we prepared the isotope of mass 211 of element 85 by bombarding bismuth with alpha particles accelerated in the 60-in. cyclotron of the Radiation Laboratory of the University of California¹.

At that time we established several chemical properties of element 85 and we made a fairly complete nuclear study of the isotope formed.

It has been pointed out to us² that a name should now be given to this new element, and following the system by which the lighter halogens, chlorine, bromine and iodine, have been named, namely, by modifying a Greek adjective denoting some property of the substance in question, we propose to call element 85 'astatine', from the Greek αστατος, unstable. Astatine is, in fact, the only halogen without stable isotopes. The corresponding chemical symbol proposed is 'At'.

D. R. CORSON

Cornell University, Ithaca, N.Y.

K. R. MACKENZIE

University of British Columbia, Vancouver, B.C.

E. SEGRÈ

University of California, Berkeley, California. Nov. 29.

¹ Corson, D. R., Mackenzie, K., and Segrè, E., *Phys. Rev.*, 57, 1087 (1940).

² Paneth, F. A., p. 8 of this issue of *Nature*.

At = αστατος (astatos) = unstable
“安定ではない唯一のハロゲン” から



族 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

周期

1 H He

2 Li Be B C N O F Ne

3 Na Mg Al Si P S Cl Ar

4 K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr

5 Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe

6 Cs Ba La Hf Ta W Re Os Ir Pt Au Hg Tl Pb Bi Po At Rn

7 Fr Ra Ac Rf Db Sg Bh Hs Mt Ds Rg Cn Nh Fl Mc Lv Ts Og

ランタノイド Ce Pr Md Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb Lu

アクチノイド Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No Lr

長周期型

放射性元素ゆえに天然に存在しなかった エLEMENT43 (Tc) と ELEMENT85 (At)
 加速器 があると 新元素 を 製造出来る → 周期表の空欄を埋める + 伸展 が可能に



- 厄1 施設の整備
(アルファ線源をPETラボで)
- 厄2 加速器の準備
(高強度 $^4\text{He}^{2+}$ の必要性)
- 厄3 ターゲットの熱的な弱さ
(m.p. (Bi) = 276 °C)
- 厄4 廃棄物の引取り
(無し)
- 厄5 安定同位体が無い
(標品との比較が出来ない)
- 厄6 放射線分解の亢進
(せっかく作ったのに壊れるとか)

砒 (Astatine, 臺灣、香港、澳門叫做砒)

係一種化學元素，屬於鹵素，符號 **At**，原子序數 85，相對原子質量 210。



製造系ホットラボ



既存 PET 核種用ホットラボで、相当量のアルファ核種を取扱うことは現実的に不可能



活性炭排気フィルター付き
アクリル製グローブボックス in ホットセル

- 換気： 約 0.3 m³/ 毎時 60回相当
- 許可量： 20 mCi/day
- 100 mCi/3-mo
- 400 mCi/year
- (但し、照射室+ホットラボ 1 室に限定)

動物系ホットラボ

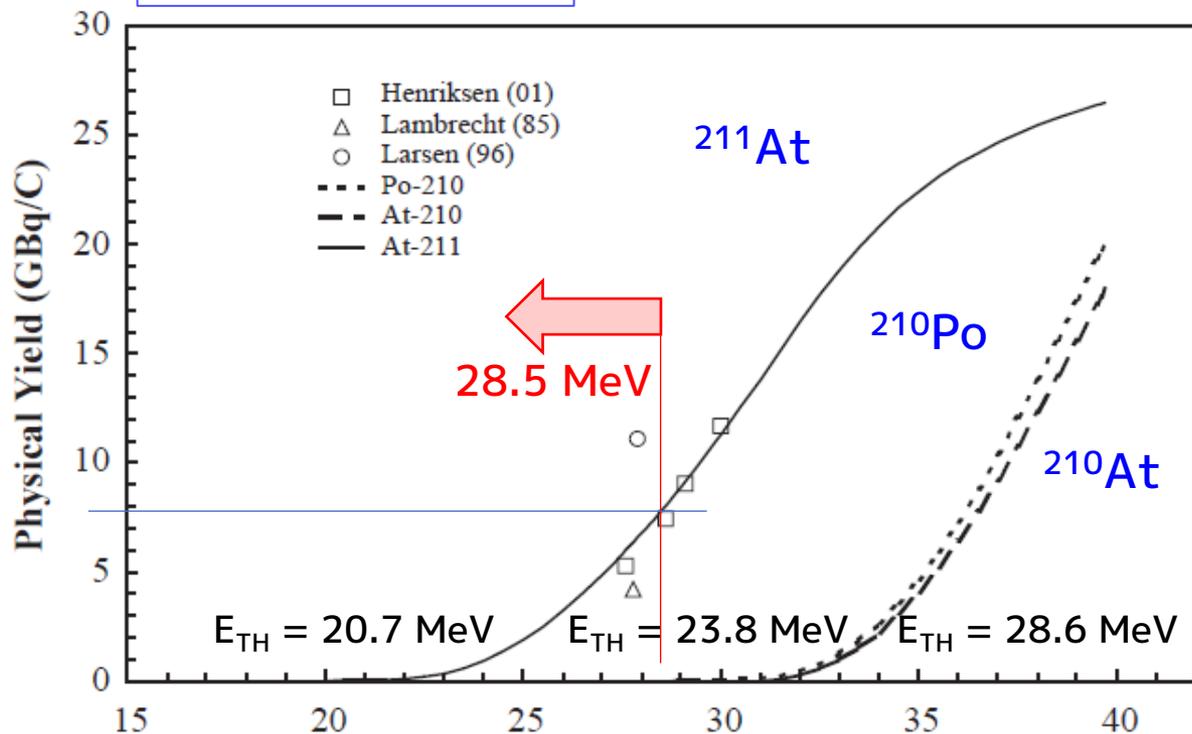


- ◆ 活性炭の導入や隔離方式による 使用許可量の増大
- ◆ 中長期的な利用状況を踏まえた 研究・臨床必要量の確保
- ◆ 既存施設の改修よりも 新規施設の立ち上げの方が容易 (?)



一般作業用グローブボックス

飼育・観察用ハウス



Radiotoxic ^{210}Po
 直接生成と
 ^{210}At の減衰から生ずる

^{210}At (8.3 h)
 ↓[EC]
 ^{210}Po (138 d)
 ↓[α]
 ^{206}Pb (stable)

- ◆ オンターゲット 28.5 MeV 以下に保つ
- ◆ 可能な限り 大強度ビーム が出せる加速器を利用

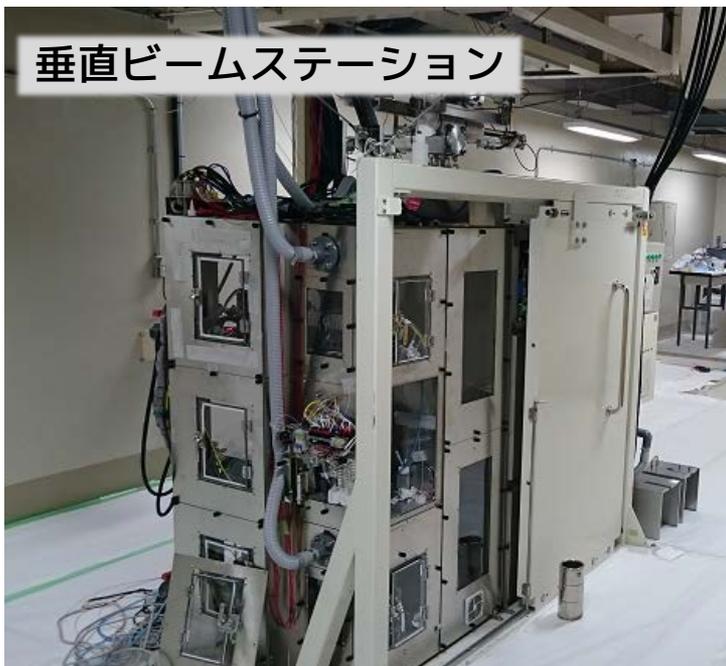
Fig. 1
 ^{210}Po

不純

要



入射エネルギーの制限 (低収率) → 大強度照射で量を稼ぐ



Al 箔

Nb カプセル

Nb 製 半密封カプセル型ターゲット容器 (+Al箔)

- ・ Bi の融解を許容
- ・ 揮発性物質の封じ込め
- ・ 汚染対策

α ビーム-34 MeV, 10 μA, 2 h



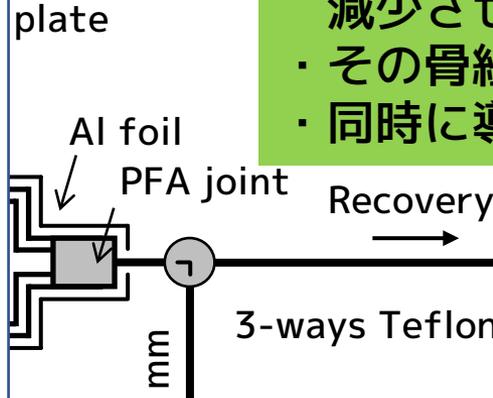
- 照射により, Bi 粒が大きな 1 つの塊に
- るつぼ側面に Bi の揮発・付着跡
- Al フォイルに Bi の揮発・付着跡とビーム跡
- Al フォイルとるつぼ接触面は付着跡無し (≒ 漏れ無し)
- At 放射能分布
Al フォイル : るつぼ側面 : Bi 塊 = 3 : 6 : 1
- 開封によって揮発(汚染)が認められる



乾留後の Nb カプセル

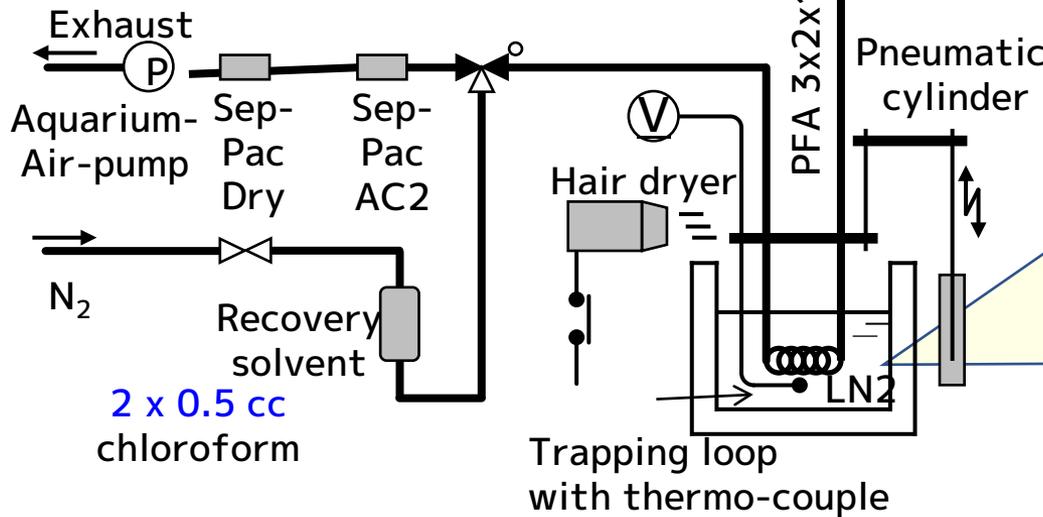
40

- ・ 石英管内デッドボリュームを減少させるための石英ウール
- ・ その骨組みに SUS 製配管を利用
- ・ 同時に導入 N₂ 管内で予熱可能に



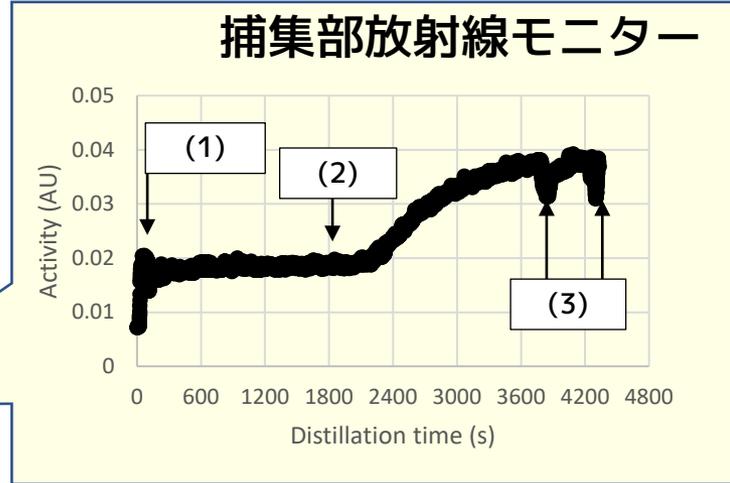
▶ 10 - 15 mCi/batch

~ 1 cc Product



2 x 0.5 cc chloroform

Trapping loop with thermo-couple



・ 少量の回収液を 2 回流することで回収効率を大幅に向上

- (0) 2 時間前から予熱開始 (500°C)
- (1) 予熱 (500°C, 30 min) : 脱酸素
- (2) 本乾留 (850°C, 30 min)
- (3) マーキング (乾留後30, 35 min)

3

1. QST・量子医科学研究所 (旧放医研) の紹介
RI 製造能力と利用例
2. アスタチン211
QST初となるアルファ線源の製造 (2011年頃一)

3. アクチニウム225 世界的に大人気 (2018年頃一)

4. トレーラーハウス型管理区域
Ac-225を使う場所を整備したい



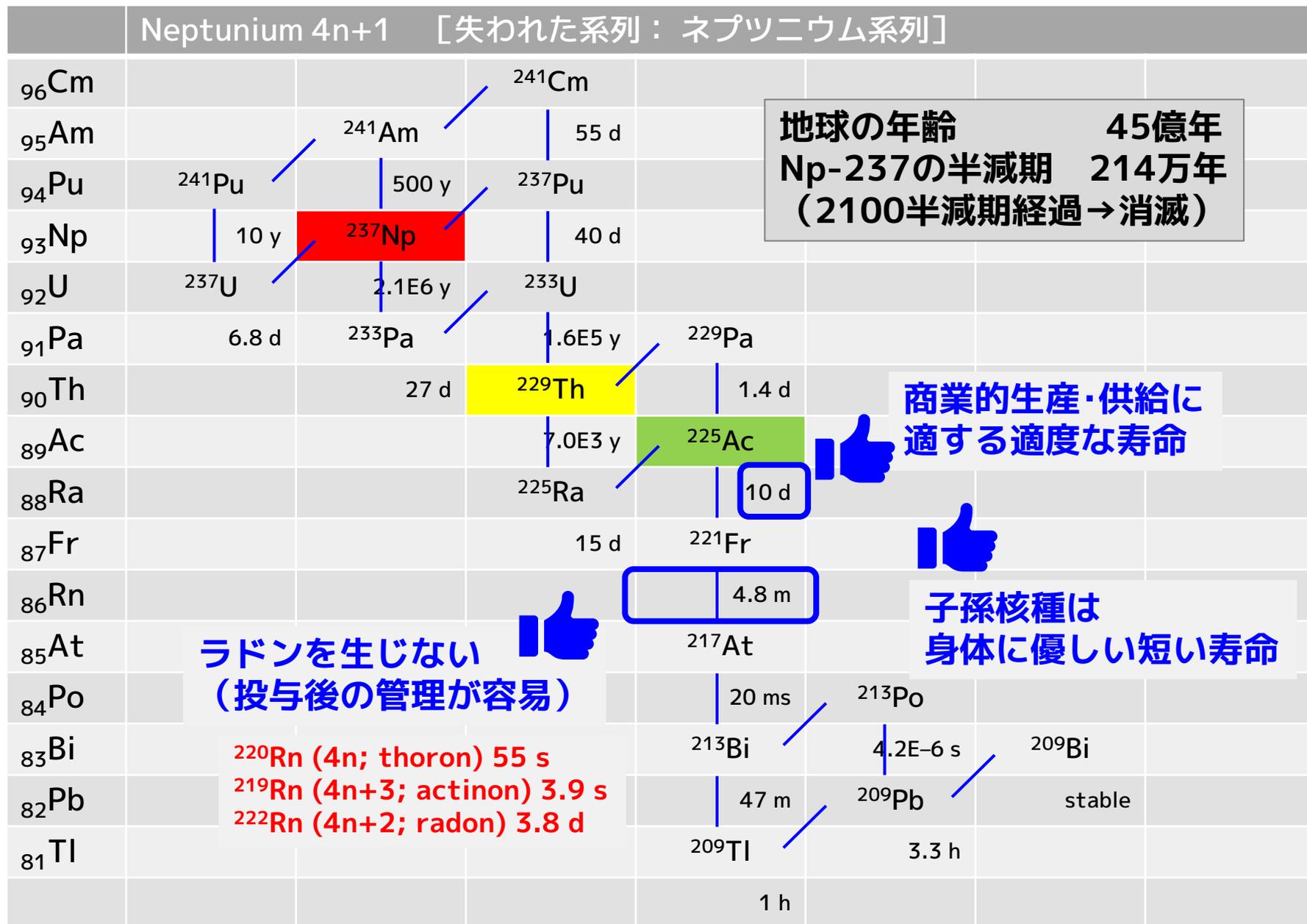
NPL



SGP



物性からみた Ac-225 の利点





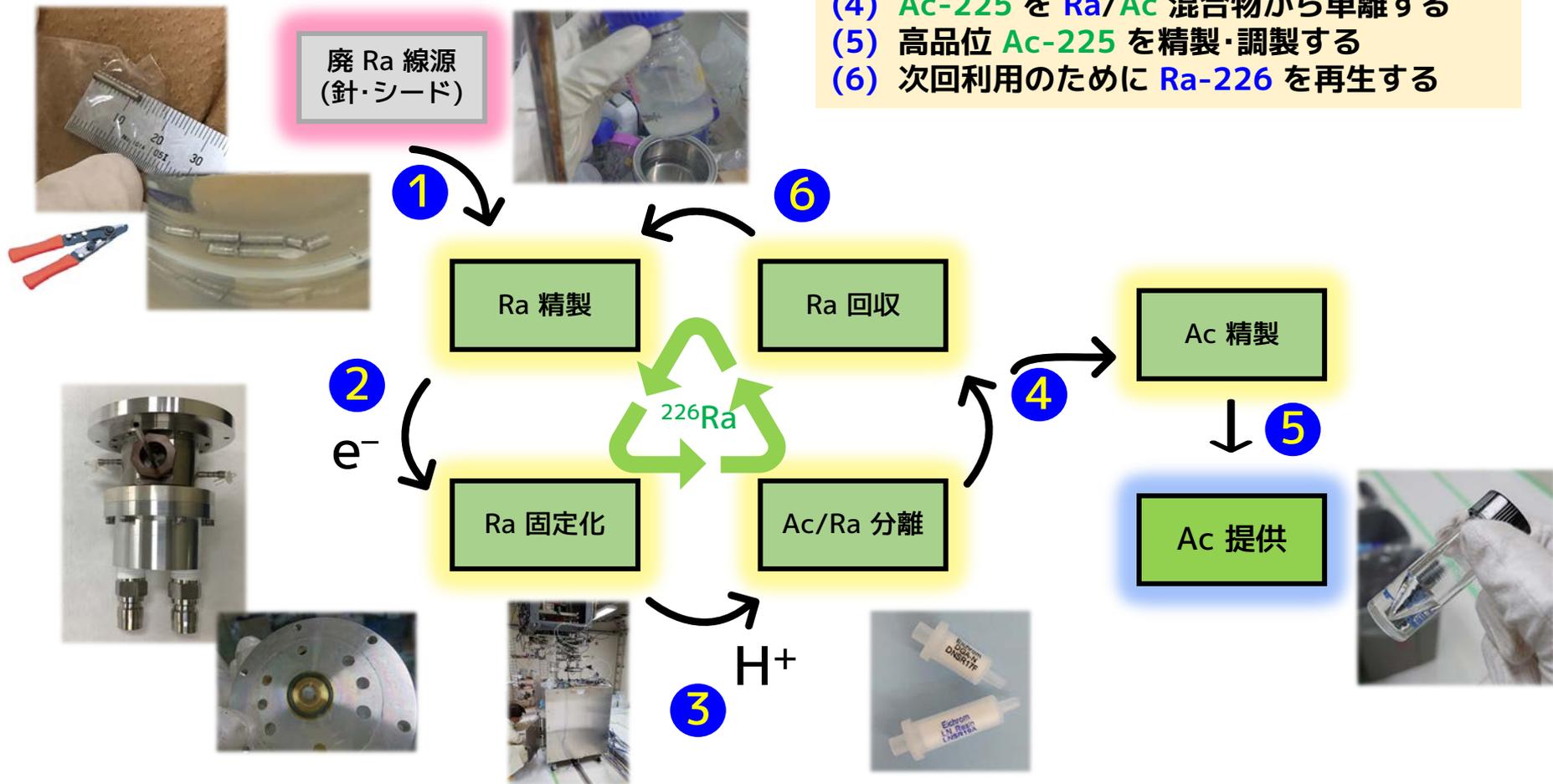
現在検討されている Ac-225 製法まとめ : Th or Ra ?

原料	製法	利点		課題	
^{229}Th	自然減衰 (ジェネレータ) $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	商業的供給実施中		親核種不足 年間供給量 2 Ci	娘の生成に約 2 か月 $^{229}\text{Th} = 7340 \text{ y}$
^{232}Th	p on Th (核破碎・直接) $\rightarrow ^{225}\text{Ac}$	商業的供給実施中		高エネルギー・大強度加速器が必要	Ac-227 副生成 低生成率 15mb/200MeV
	p on Th (核破碎・間接) $\rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	Th由来の被ばく線量が低い	ジェネレータ化 Ac-227 フリー	Th の使用許可が必要 (規制物質)	低生成率 4mb/438MeV
^{226}Ra	p on Ra (核変換・陽子) $\rightarrow ^{225}\text{Ac}$	小型加速器で製造可能 (20 MeV)	高生成率 700mb/15MeV 副生成核種の寿命が短い	Ra由来の被ばく線量が高い	Ac-226 副生成
	d on Ra (核変換・重陽子) $\rightarrow ^{225}\text{Ac}$		高生成率 1 b/20 MeV	Rn-222 の生成 Ra の持続的入手法が確立していない	Ac-226 副生成
	γ on Ra (光核反応) $\rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	電子線加速器で製造可能 (30 - 50 MeV)	ジェネレータ化		大量のRaが必要

いずれの製法も 一長一短 → 利点を活かす・欠点をなんとか回避する

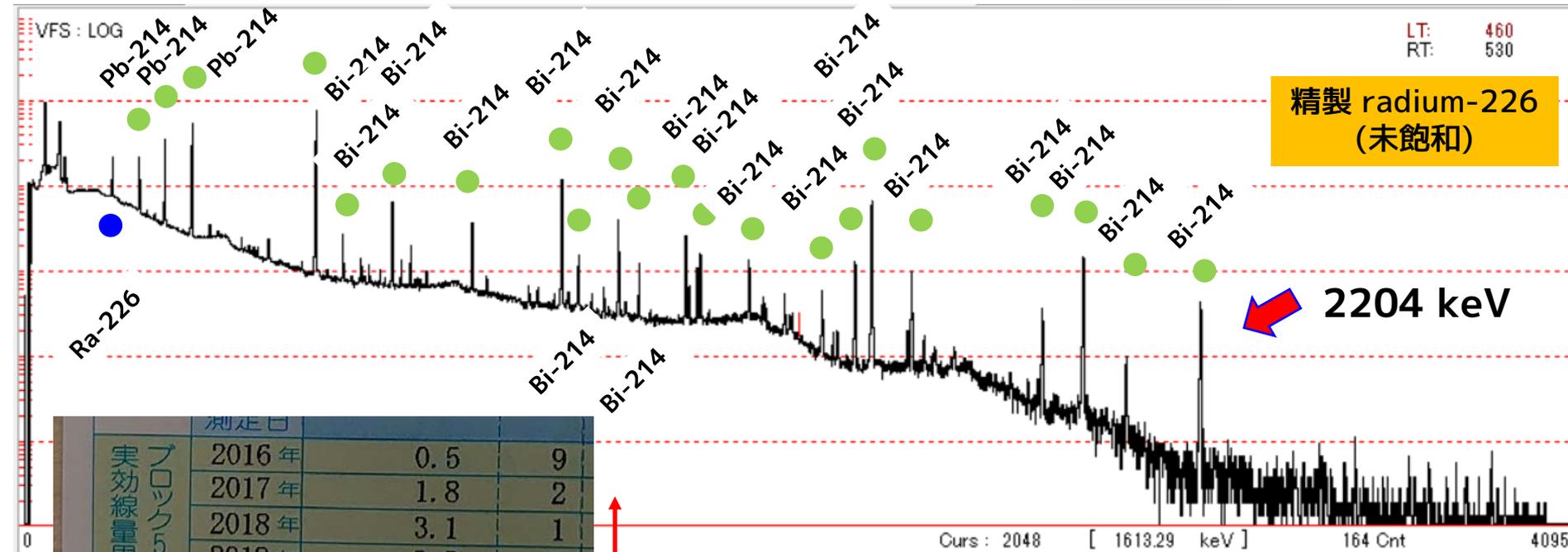
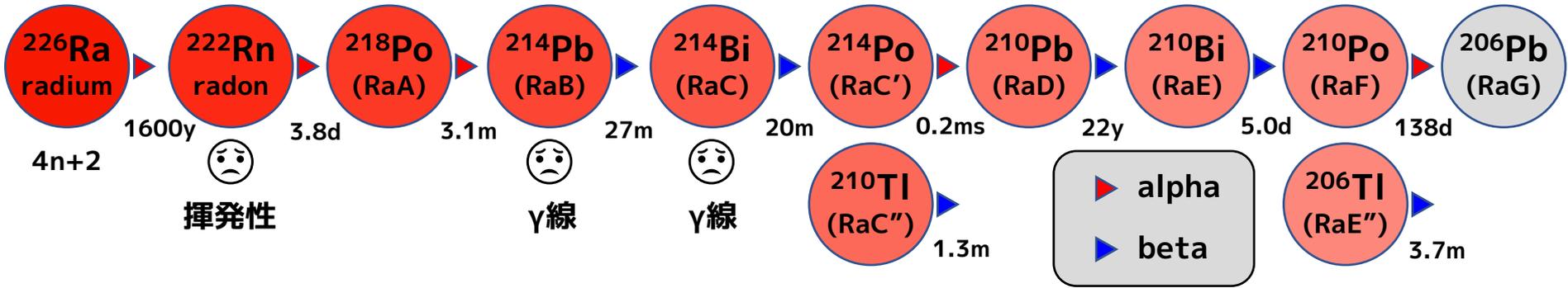


- (1) 廃線源から Ra-226 を単離・回収する
- (2) 電着により Ra-226 ターゲットを調製する
- (3) Ra-226 ターゲットを照射する
- (4) Ac-225 を Ra/Ac 混合物から単離する
- (5) 高品位 Ac-225 を精製・調製する
- (6) 次回利用のために Ra-226 を再生する





Ra-226 ってどんな線源？

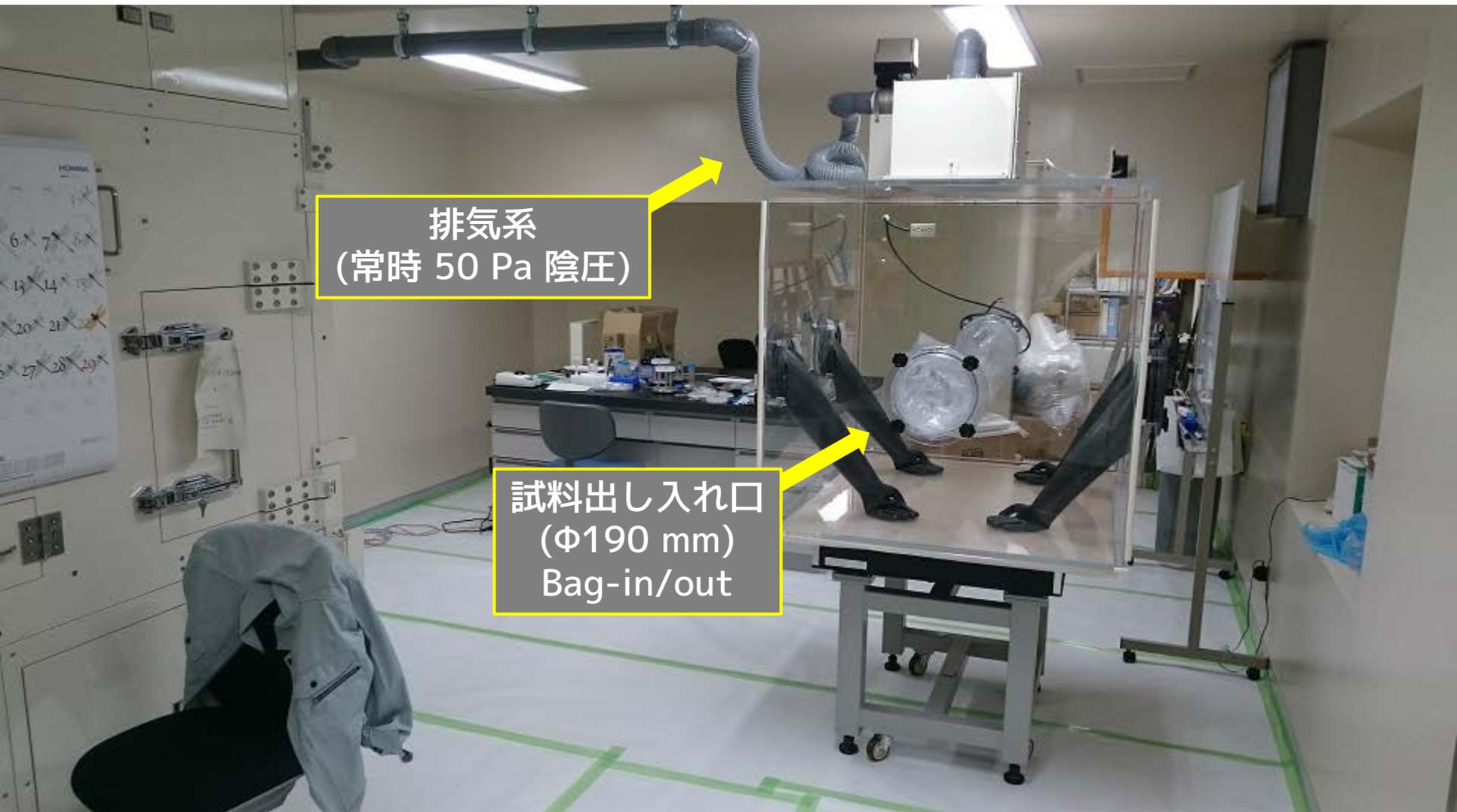


測定日		0.5	9
実効線量累積値 ブロック5年間の	2016年	0.5	9
	2017年	1.8	2
	2018年	3.1	1
	2019年	3.2	3
	2020年	0.1	1
個人線量の累積方法	累積値	100mSv	8.7年
	個人コード単位		16

Ra-226 絶賛使用中

某 N 氏の累積線量 (月に1-2度の照射実験に付随する線量)

完全な遮蔽はあきらめた方がいい エネルギーの高さと本数



排気系
(常時 50 Pa 陰圧)

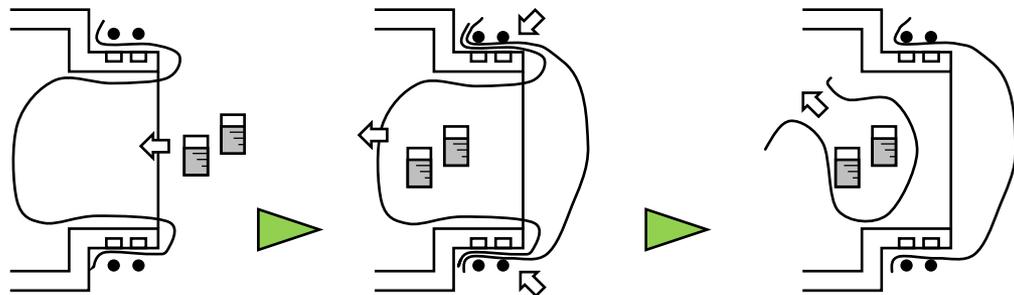
試料出し入れ口
($\Phi 190$ mm)
Bag-in/out

設置時 (Apr, 2017)



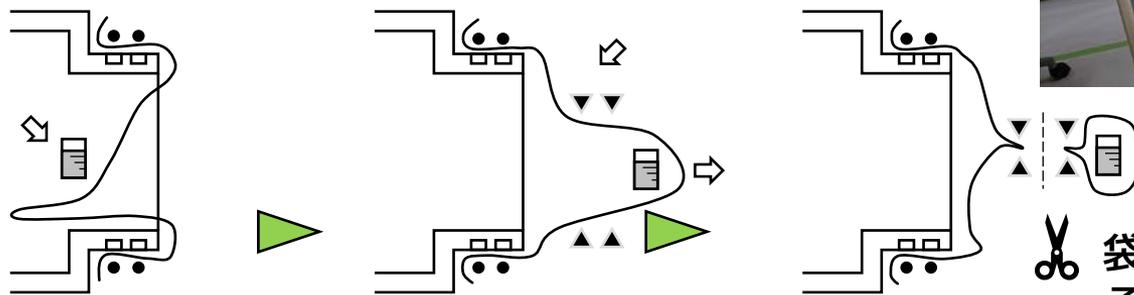
[in]

二重 O-リング + ポリエチレン袋 (100 μm)



[out]

ヒートシーラー

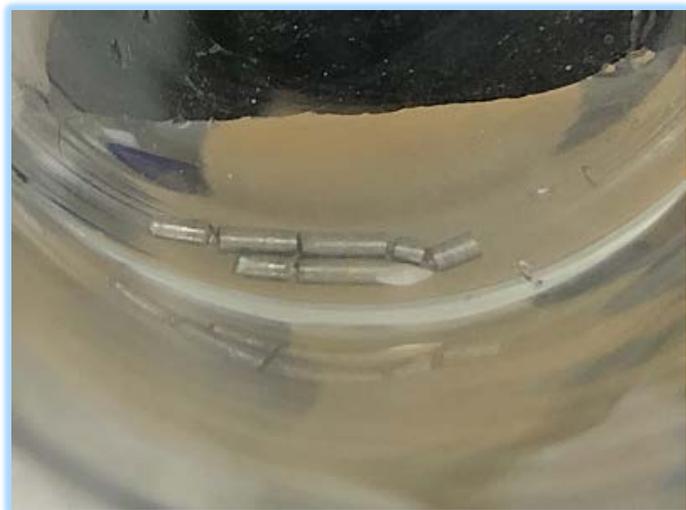


✂ 袋の2か所をシール (溶融) した後、
その間を切断 → 密封



◆ 作業の難しさ

- ・どれも細くて小さい
- ・縦に切って、中身を掻き出したいが細くて出来ない
- ・内容物が固化していて突いても出てこない
- ・切断するときに破片が飛ぶ
- ・内容物の散逸 = Ra 汚染！



1/16" ステンレスチューブ用カッター (GC/LC配管用) GL Sciences



不溶性 Ra (硫酸塩) → 酸に溶ける Ra (炭酸塩)

RaSO₄ (or RaBr₂) with/without Ba キャリア

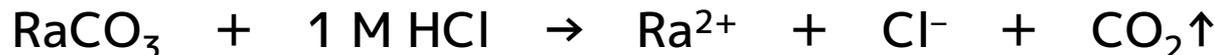
[針の切断]



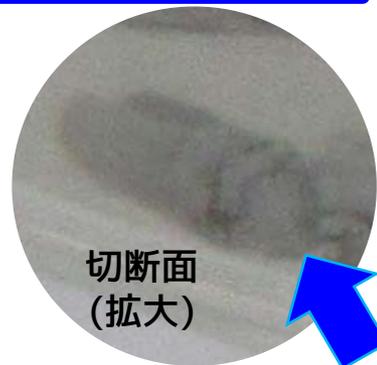
80°C x 1 h



[ろ過]



[RaCl₂]



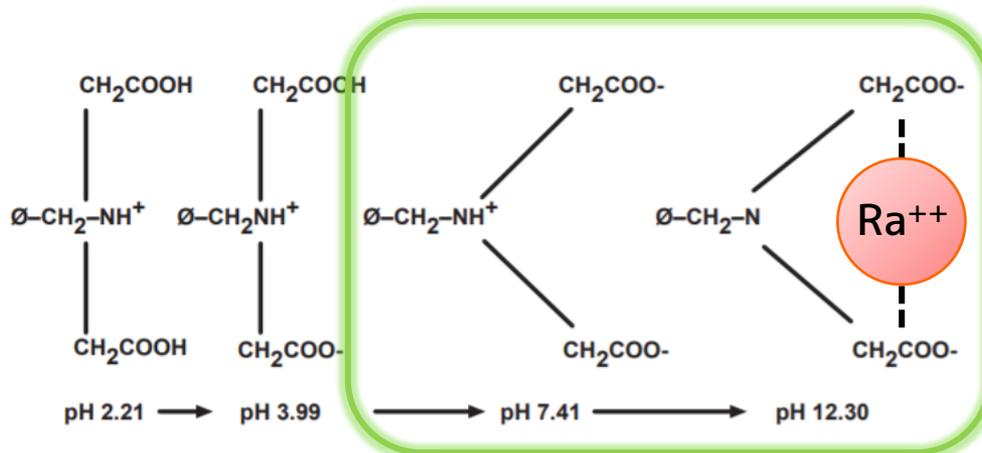
Sectioned (RaSO₄)



RaCO₃ on disk
Bubbles in 1M-HCl

- ・ 回収効率 = 70-90%
- ・ 試行によって結果が変わる (再現性低め)
- ・ Na⁺ 残留が避けられず, 以降の分離に悪影響

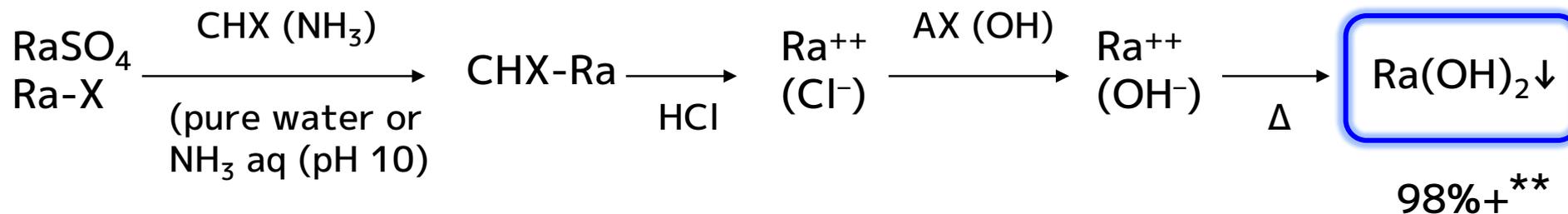
炭酸塩変換の確認



pH = 7 - 10
sonic, 4 weeks

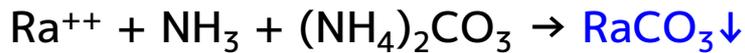
Fig. 1. Change in structure of Chelex resin with increasing pH. *

- ・ 不溶性とはいえ, RaSO_4 は明らかにイオン結合 → 微量は電離するはず
- ・ 僅かに溶ける Ra^{++} を樹脂に捕捉 → 酸で抽出 → 陰イオン交換で脱塩



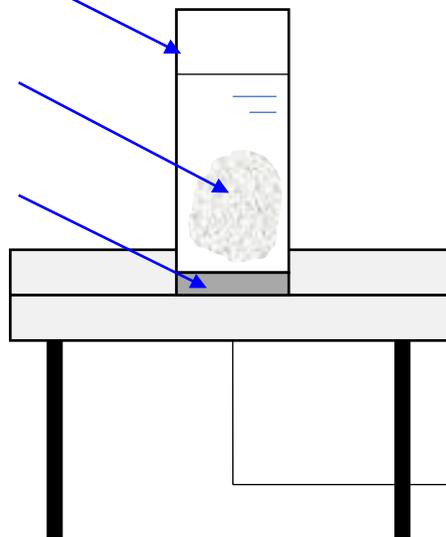
* Chelex®100 and Chelex 20 Chelating ion exchange resin Instruction manual, LIT200 Rev B / Bio-Rad

** 特願2021-002432 (出願 令和3(2021)/1/8) ; PCT出願 (オーストラリア 2021418250 (2023/7/11); 中国 WO2022/149535 (2023/7/14); EU 21917755.7 (2023/7/14); 韓国 JP-P-2021-002432 (2021/12/27); ロシア 2023120471 (2023/8/4); アメリカ 18260515 (2023/6/7); 南アフリカ (2023/7/7))



Quartz

SiC filter

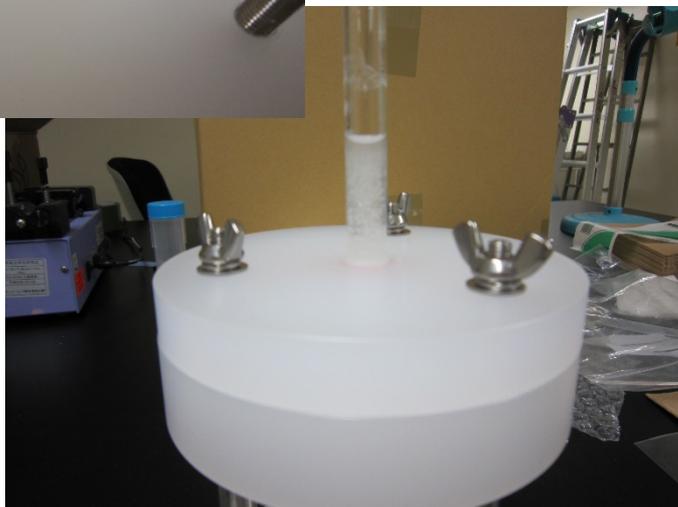


$\text{RaCO}_3 + \text{M}^{(II)}\text{CO}_3$ (carrier)

- ・ アルカリ条件で沈殿
- ・ 実質的に不溶/ 但し酸に可溶
- ・ キャリア ^{40}Ca (10 mg) 添加

SiC フィルタ ($t = 3 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$)

- ・ 耐ビーム・耐熱性
(直接照射可能)
- ・ 良好なる過効率



$<0.5 \text{ cc/min}$



^{226}Ra -30 mCi / 20–50 μA

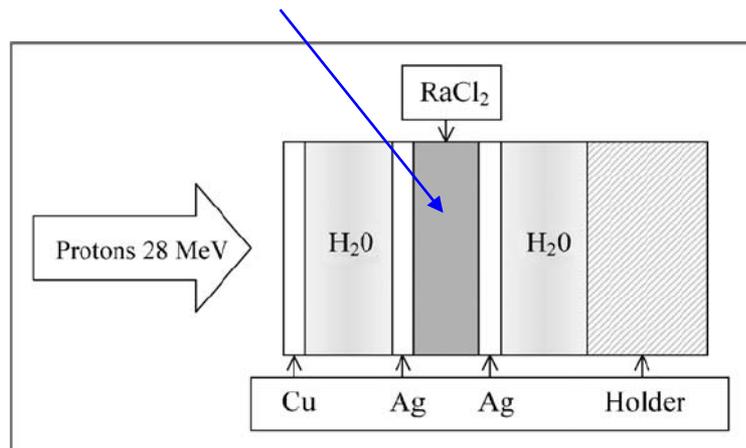


Fig. 1. Schematic view of the target design used for proton irradiation of radium chloride.

◇ **全 300 mg RaCO_3 を処理 (約 240 mCi)**

◆ **Ra + Ba 混合溶液を調製・乾燥**

◆ **およそ 30 mg Ra + 300 mg BaCl_2 をペレット化 (圧縮)**

(直径 16 mm, 厚み 0.8–1.0 mm)

◆ **密封 (溶接, Rn 対策)**

小型加速器で十分な
エネルギー範囲

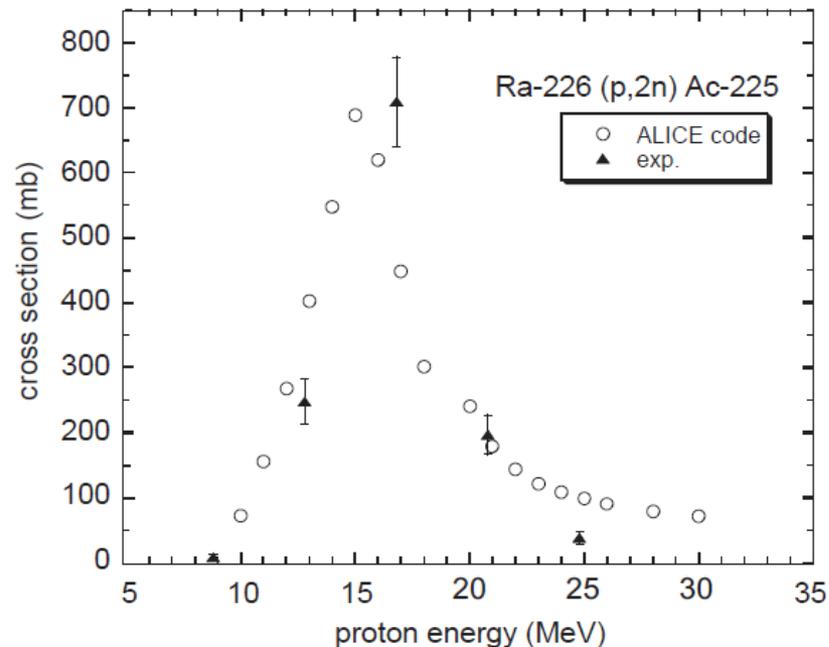


Fig. 3. Comparison of experimentally determined cross-sections for the reaction $\text{Ra-226 (p,2n) Ac-225}$ (triangles) and calculated cross-sections (ALICE code, empty circles).

**数 mg しか扱えない我々は
頂点の 15 MeV での照射がベスト**



◆ 第2の垂直ビームコース

非自己保持固形物の照射

粉末, 顆粒, 沈殿物などを容易に照射可能

◆ ガイドレール上に設置: 独立箱型照射装置 *

最大4台の装置を 十字レール上に配置可能

デリケートな扱いを要する系を相互に汚染させない

箱内に化学処理装置を内蔵可能

◆ Ra-226/Ac-225 製造に限定利用

密閉構造, 鉛遮へい付き

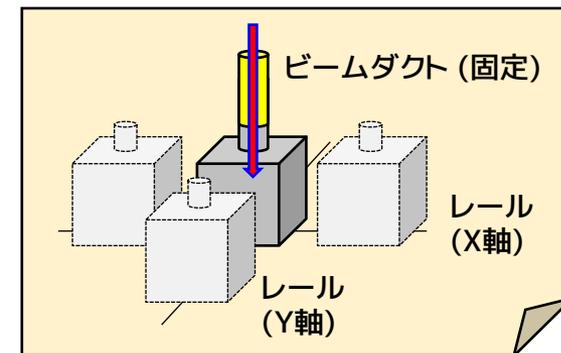
二重ビームシャッター

交叉汚染を回避

◆ 最悪の場合, 汚染を箱内に封じ込める意図

照射室全体の汚染を回避

超長寿命 RI (Ra-226) を扱う場合の対策





1 次容器 (SiC cup)

SiC filter in SiC cup



2 次容器 (Target box)

SiC filter/cup in Nb-box

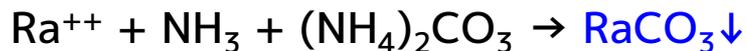


照射準備完了

Sealed with Nb-foil



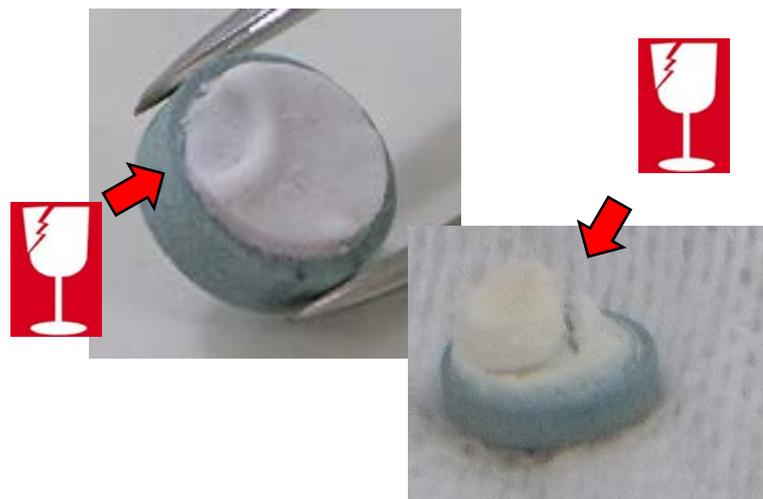
照射後の様子 (15 MeV protons, 3 μ A x 3 h)



Ra ターゲット (3 mm 厚, Φ 10 mm)
約 500 μCi (= 0.5 mg) + キャリア (^{40}Ca)

- 開発初期段階における容易な評価が可能
簡便な積層と照射
実際の試料を使った化学分離の評価

- × 自動化の難しさ 【ほぼ不可能】
(沈殿物 \Leftrightarrow バルブ故障)
- × 非常にもろい 【汚染のリスク】
- × 沈殿促進のためのキャリア添加
(例えば 濃縮 ^{40}Ca 同位体)
【照射効率低下】

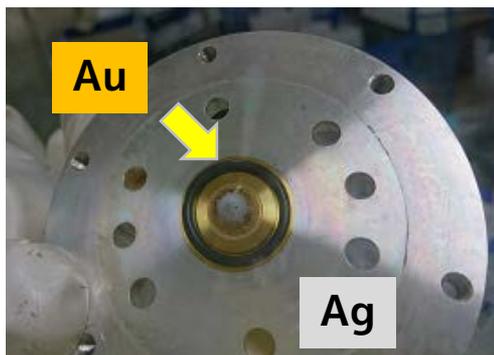
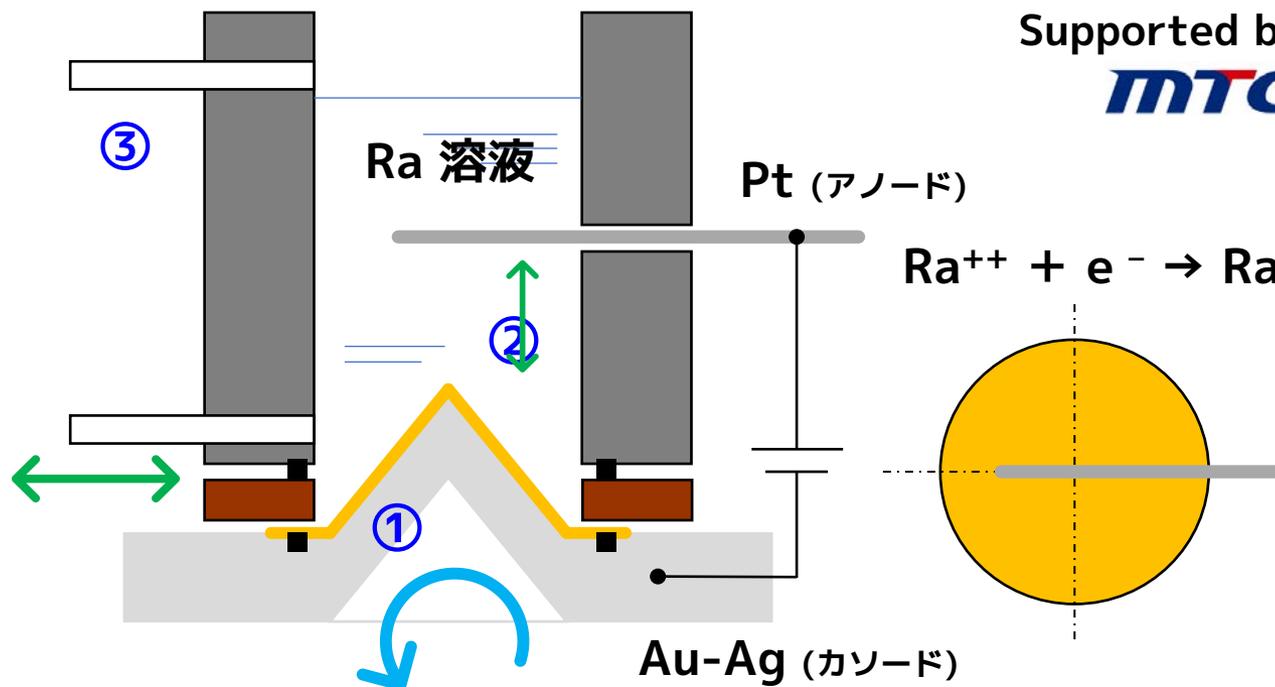




Supported by
MTC

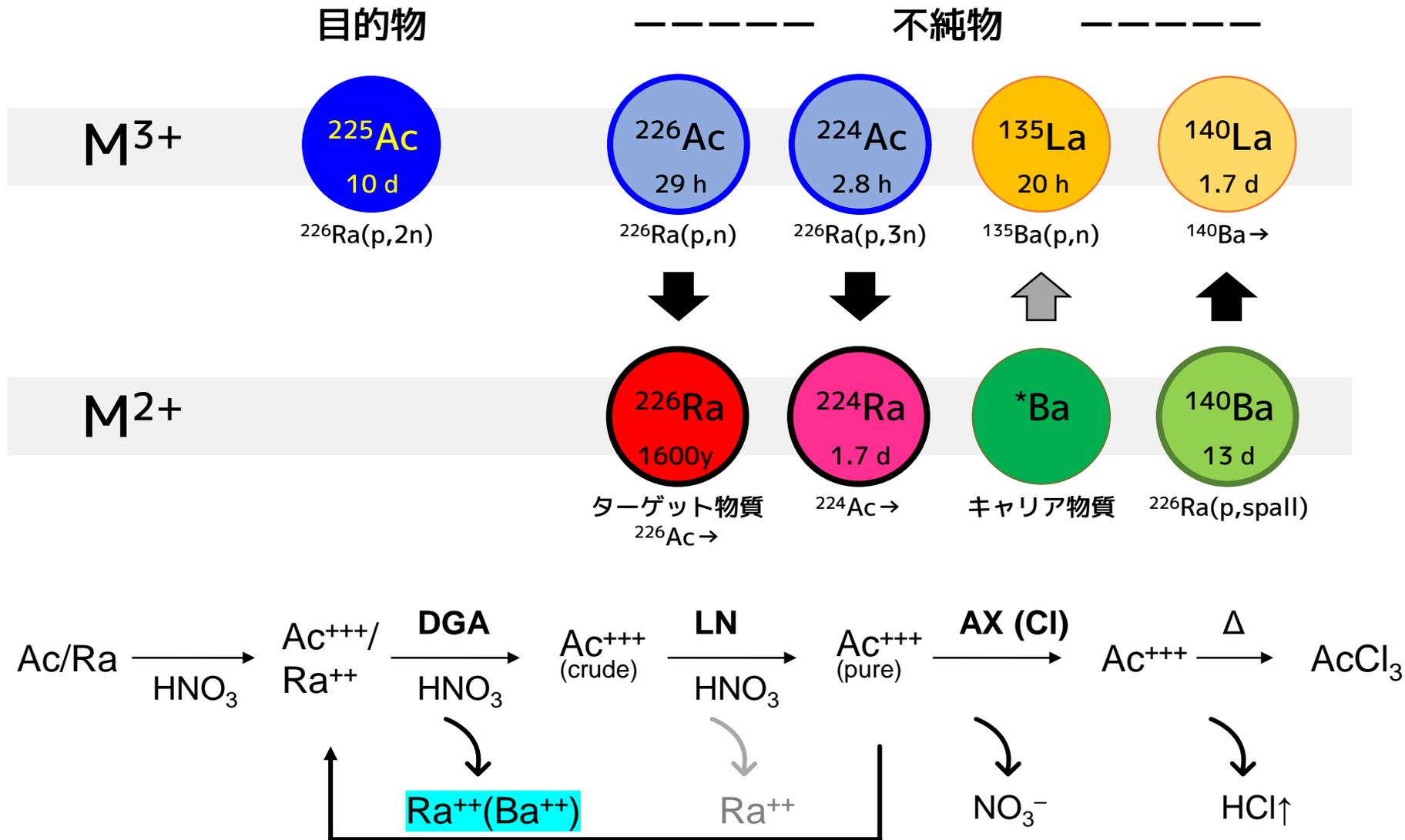


ターゲット容器 *



電着表面 (カソード)

- ① Au - Ag 熱間等方圧加圧 (Hot Isostatic Pressing)
 - ・ 電解液と接する面 = 耐腐食性 Au ($t = 300 \mu\text{m}$)
 - ・ 基材 = 安価かつ高熱伝導性 Ag
- ② 上に凸な電着面 (カソード)
 - ・ 少量 Ra の中心部への集積, 有効厚みの増加
- ③ 遠隔自動化への期待 (現在, 評価中)
 - ・ Ra 電着液の給排水, 照射後 Ra の遠隔溶解・回収





	Ra-226 ターゲット準備量 電着効率	照射量 ($\mu\text{A}\cdot\text{h}$)	Ac-225 収量 (@EOS/ 4 d from EOB)
#1	336 μCi 94%	20 μA 3 h	14 μCi
#2	956 μCi 97%	20 μA 5 h	60 μCi
#3	1.01 mCi 97%	20 μA 5 h	66 μCi
#4	536 μCi 98%	20 μA 5 h	24 μCi
#5	639 μCi 97%	20 μA 5 h	28 μCi
#6	1.79 mCi 69%	20 μA 5 h	196 μCi
#7	2.24 mCi 88%	20 μA 5 h	167 μCi

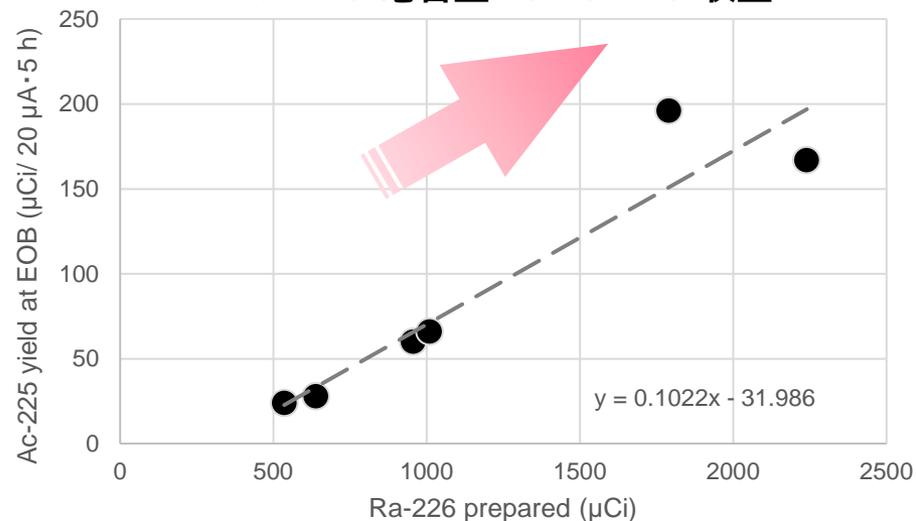


1 mCi- Ra *

5 mg- Ba (Ra mimic) *
36 mmol (equiv. 8 mCi-Ra **)

34 MeV H_2^+ (15.6 MeV proton on target)

Ra-226 電着量 vs Ac-225 収量

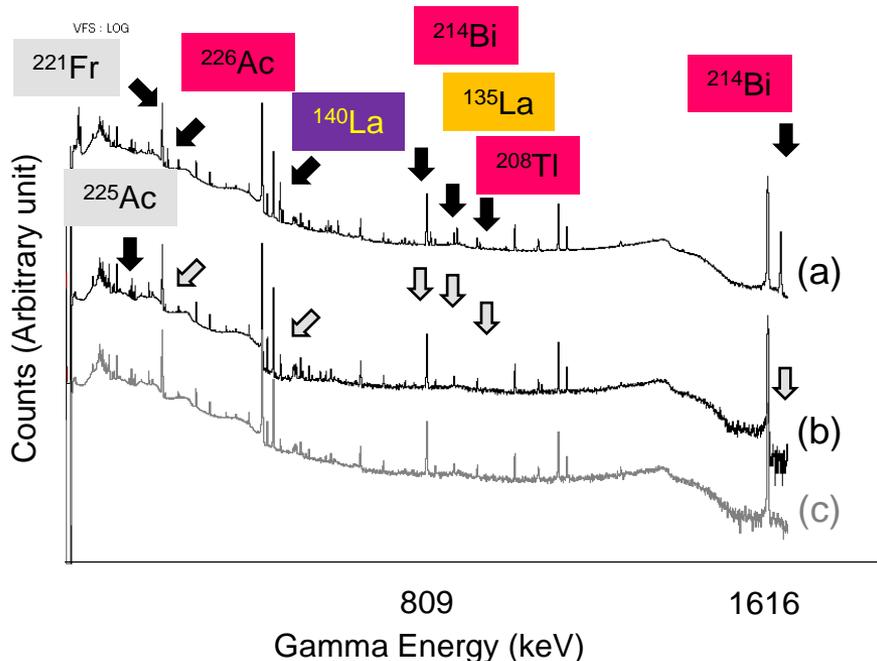


* 15 mm gap, 100 mA-DC, constant current, 5 Hz pulse, 3 h

** 現在の Ra-226 最大使用許可数量の 2 倍に相当



4n+1系列の核種純度 99%+



- (a) 5 d from EOB
- (b) 20 d from EOB
- (c) authentic Ac-225 (ORNL)
- (d) 14 d from EOB

²²⁵Ac 製品 (4n+1)

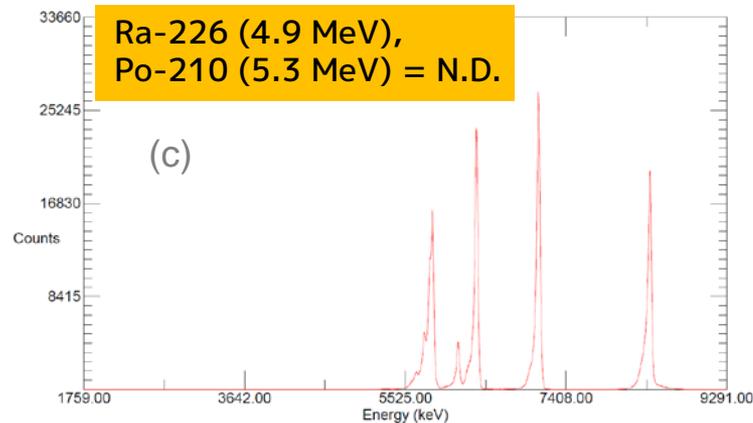
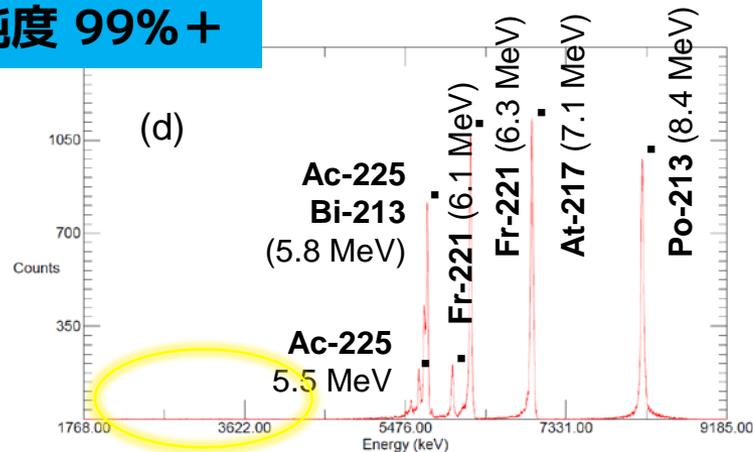
²²⁶Ac 不純物: 副反応 + Ra-226 由来 (4n, 4n+2)

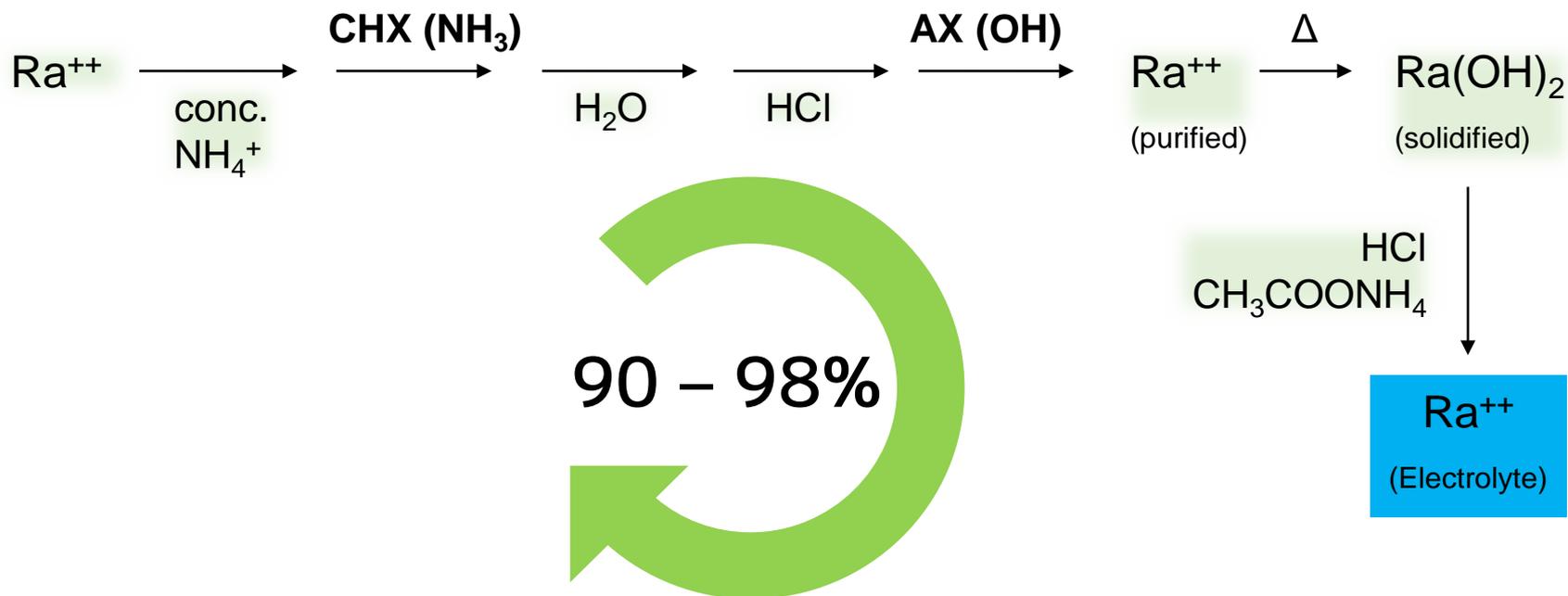
¹³⁵La 不純物: キャリア Ba 由来

¹⁴⁰La 不純物: Ra-226 由来 (分裂)



適切な冷却と精製により、市販される ²²⁵Ac と同等のガンマ線・アルファ線スペクトルが得られた。





- ・ Ra 回収フラクション
- ・ 分離用樹脂
- ・ 容器類 . . . などへの残留 (0.1 - 0.2% / 総量)

ターゲット容器への残留は未評価につき、
 最大1割と見積られる Ra 損失は容器中に残留と判断

4

1. QST・量子医科学研究所 (旧放医研) の紹介
RI 製造能力と利用例
2. アスタチン211
QST初となるアルファ線源の製造 (2011年頃一)
3. アクチニウム225
世界的に大人気 (2018年頃一)
4. **トレーラーハウス型管理区域**
Ac-225を使う場所を整備したい



MNG



LKA



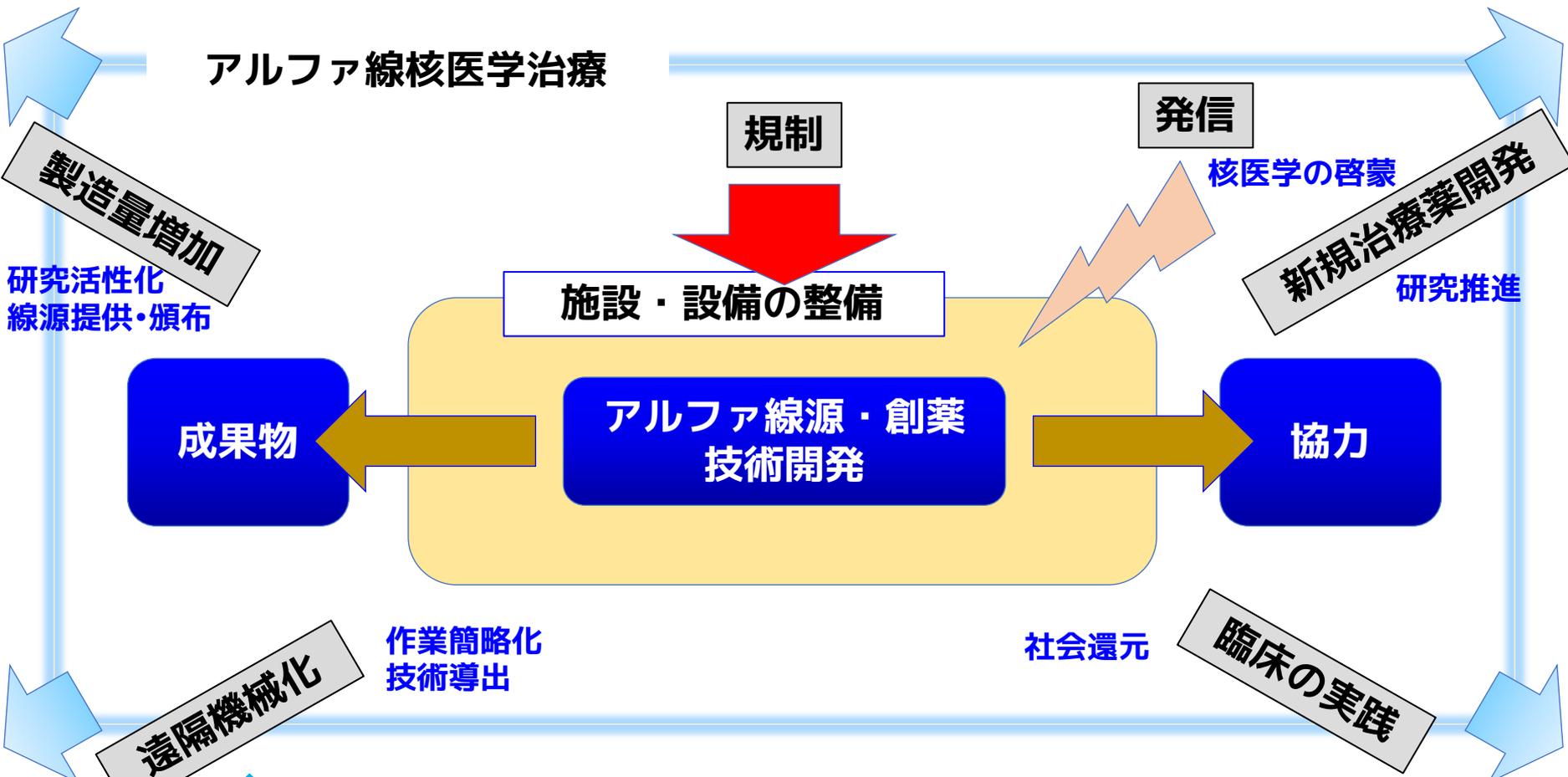
THA



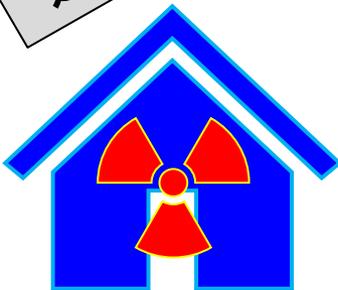
MMR



アルファ線核医学治療



核医学も標識化学も、臨床も研究も全て、我々は **管理区域** という名の土俵内 で活動する宿命にある



出力は **管理区域の規模** に比例
管理区域を制するものが **出力を制する** . . . ?

核医学治療における 具体的な課題



患者からの要望

- ・ 効果への期待
- ・ ドラッグラグ解消



手術

放射線

化学療法



治療用線源の高い負荷・管理区域評価法の変遷

- ・ 使用実態に即した規制が望まれる一方で実測データ不足・安全性評価途上
- ・ 現有の管理区域で非密封線源使用許可量を増加させることの難しさ
- ・ β 線源治療 = 使用量・頻度の増加, α 線源 = 厳しい基準値 など



研究成果の出力 社会還元

- ・ 基礎→臨床への推移
- ・ 放射線医療の社会実装責務



第3次がん対策基本計画



- ・ TRT の有効性が評価され、がんの標準治療法のひとつに定められた
- ・ 核医学治療推進のための体制整備を検討
- ・ 治療病床の設置が拠点病院であることの指定要件になった



機能性建築物特有のコスト・運用課題

- ・ 新設 (5億円+) や改修 (0.2億円) といった大規模費用の非現実性
- ・ 10年後に必ず訪れ、繰り返される設備機器等の故障対応や老朽化対策



医療技術提供の均てん化

- ・ 地域格差の解消と地域医療・基幹病院の高度化
- ・ 中長期的な病院経営計画



TRT の有用性・魅力・対象疾患例

- 低侵襲性
- 高選択性
- 低副作用

- ・ 骨転移 ・ 希少がん
- ・ 脳転移 ・ 難治がん
- ・ 緩和ケア ・ 小児がん



治療法の有効性は認められたものの、実践する際の現実的な課題解決が難しい

- ◆ 治療病床の絶対数不足
- ◆ 高額な建設費・用地不足
- ◆ 既存施設の老朽化
- ◆ α 線源等許可量取得の難しさ
- ◆ 管理区域の維持・管理費
- ◆ 専門医・コメディカル不足

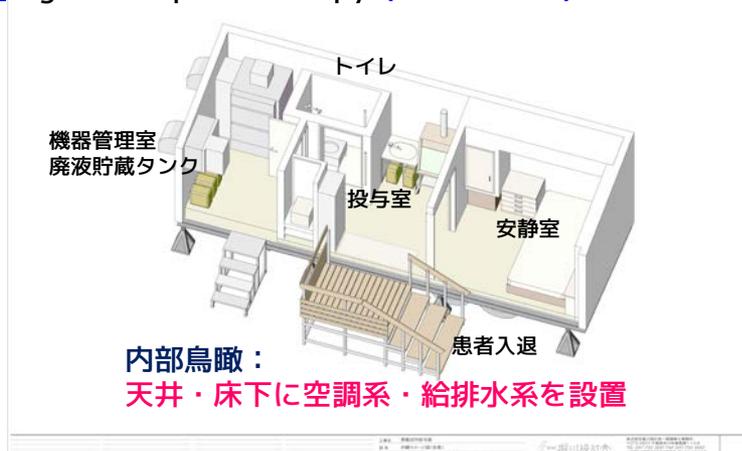




- ◆ **国内全土・日本の核医学が抱える問題を解決：**
 - ・核医学治療に欠かせない **臨床病室不足への対処**，管理区域の拡大
- ◆ **個々の施設（ユーザー）が抱える問題を解決：**
 - ・ **低コスト** かつ **維持管理の容易な施設** の導入
 - ・ 車体という **簡素な構造は修繕に有効**。廃車によるデコミッション相当 も容易
 - ・ **任意の場所・期間** 利用し，不要になれば **解除・移動** のような **レンタル的運用** も
- ◆ **レギュレーター側にも利点を見いだせる可能性：**
 - ・ 承認審査に関する負荷を軽減する見込みのある **形式承認（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



Mobile Controlled Area for Targeted Alpha-Therapy (MCAT 計画)



* 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

7.0 L x 2.2 W x 3.8 H (m)





RI法による許認可取得 (2022/6/30)
 使用核種は ^{225}Ac に限定
 使用量 : 10 MBq/d, 130 MBq/q, 520 MBq/y
 貯蔵量 : 130 MBq

撮影日 2022/ 12/ 1 (据付から1年後)

特願2020-25584 (2020/2/18申請), 特願2022-175074 (2022/10/31申請), 特願2022-175075 (2022/10/31申請), 特願2022-175076 (2022/10/31申請), 商標登録6715293 (2023/7/7登録), 商願2022-119220 (2022/10/18申請)



- ◆ 核医学診断と共に，核医学治療に注目が集まっている昨今，
加速器による治療用アルファ線源の製造は **十分実用的な出力** を期待できる
- ◆ 低分子の標識 = **At-211**； 中・高分子の標識 = **Ac-225**
いずれも今後の創薬研究によって，利用が盛んになることが期待される
- ◆ 原子力委員会「アクションプラン」では，
これら治療用線源について，**製造基盤の構築・国産化** が求められている
我が国の利益となるような出力・スケールアップを検討したい
→ **加速器** を積極的に利用して，**核医学の発展に貢献したい**
- ◆ 多くの製造量を得られるようになれば，**利用の場も広げる必要** がある
簡便かつ速やかに設置可能な「**トレーラーハウス型管理区域**」を考案した
- ◆ 従来には無かった移動型の管理区域として，今後の**活用場所を広げたい**





iQMS/QST



Mr. Hisashi SUZUKI
 Mr. Masami FUKADA
 Mr. Jun ICHINOSE
 Mr. Katsuyuki MINEGISHI
 Dr. Honoka OBATA
 Ms. Ayumi KADOMA
 Dr. Hiroki HASHIMOTO
 Dr. Tomoyuki OHYA
 Mr. Makoto TAKEI
 Dr. Atsushi TSUJI
 Dr. Hitomi SUDO
 Dr. Sumitaka HASEGAWA
 Dr. Keiko Huizu LI
 Dr. Yusuke KOBA
 Dr. Yukio UCHIHORI
 Dr. Tatsuya HIGASHI
 Dr. Ming-Rong ZHANG



JRIA



Mr. Mikio MATSUMOTO
 Ms. Mihoko AMANAI
 Mr. Hidetake ISHIZU
 Mr. Toshio KIMURA
 Mr. Shogo AKABORI
 Mr. Kasumi ARAI
 Mr. Takuya SHIINA
 Mr. Osamu FURUKAWA
 Dr. Shoji FUTATSUKAWA
 Mr. Yasushi SEKITA

Funding



17K10384
 20K08096



JP17pc0101014

NMP



Mr. Taku ITO
 Mr. Yoshio HONDA
 Mr. Tomoyuki MATSUNAMI
 Mr. Tadashi HATANO
 Mr. Akiharu OTAKA

TYK



Dr. Masataka KUBO
 Mr. Yasuta KOIKE
 Mr. Hiroyuki YASUDA

MTC



Dr. Takahiro SAWAHATA
 Ms. Kaoru UENO
 Dr. Hiroshi TAKEUCHI
 Mr. Shotaro YAMAMOTO

Triskem International



Dr. Steffen HAPPEL

Thank you for your kind attention.

Any comments and questions are welcome at nagatsu.kotaro@qst.go.jp



This page is intended blank.

