

核医学・核工学シンポジウム「がんを制する人工核種をつくる」 ～内用療法向けα放出核種生成技術の最前線～

電子線形加速器を利用したAc-225の製造

田所孝広

(株)日立製作所 研究開発グループ
脱炭素エネルギーイノベーションセンタ

2021年5月26日

内容

1. 背景
2. 電子線形加速器利用の医療用核種製造
3. Ac-225製造基礎試験
4. Ac-225製造シミュレーション
5. 基礎試験結果
6. 実規模想定システムにおけるAc-225製造量評価
7. まとめ

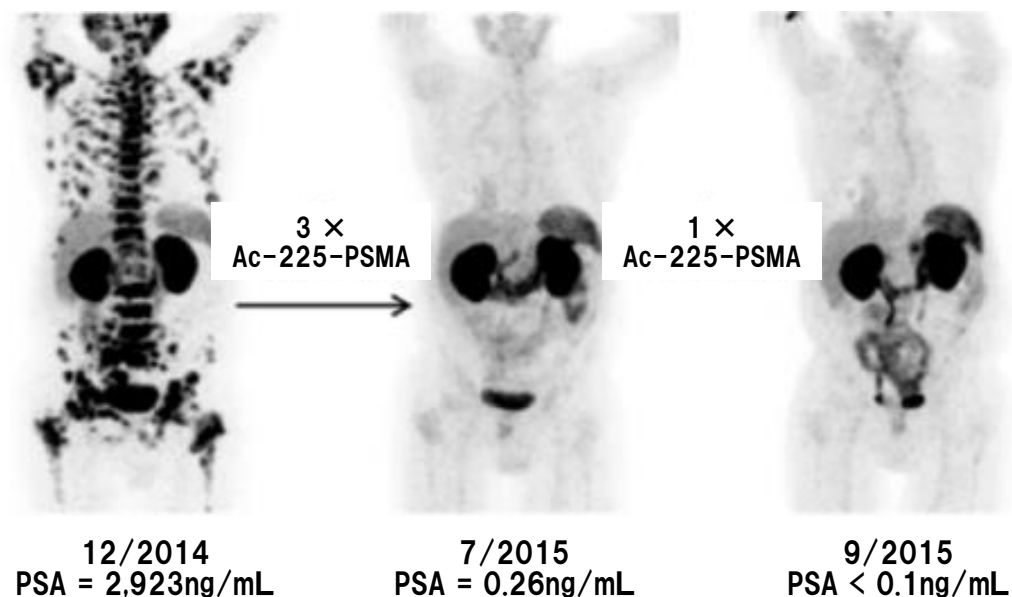
1. 背景 – Targeted Alpha Therapy (TAT) の現状 –

欧米を中心に、TAT用の主要核種であるAc-225を用いた臨床利用が進展中

国	オーストラリア	スイス ポーランド	米国	米国	ドイツ 南アフリカ	スウェーデン	フランス	ドイツ オランダ
治療 対象	メラノーマ (P. I)	グリオーマ (P. I)	白血病 (P. I / II)	乳ガン	前立腺 ガン	卵巣ガン	多発性 骨髄腫	神経内分泌腫 瘍

治療結果の一例

去勢抵抗性転移性前立腺がんの患者に対して、PSMAにAc-225を標識した薬剤を使用。
4回の投与により、完全奏功 (PSA陰性) を確認※。



※ Kratochwil et al., J Nucl Med. 2016, 57, p1941-1944

1. 背景 - Ac-225製造の現状 -

世界で3つの施設がTh-229の崩壊により製造

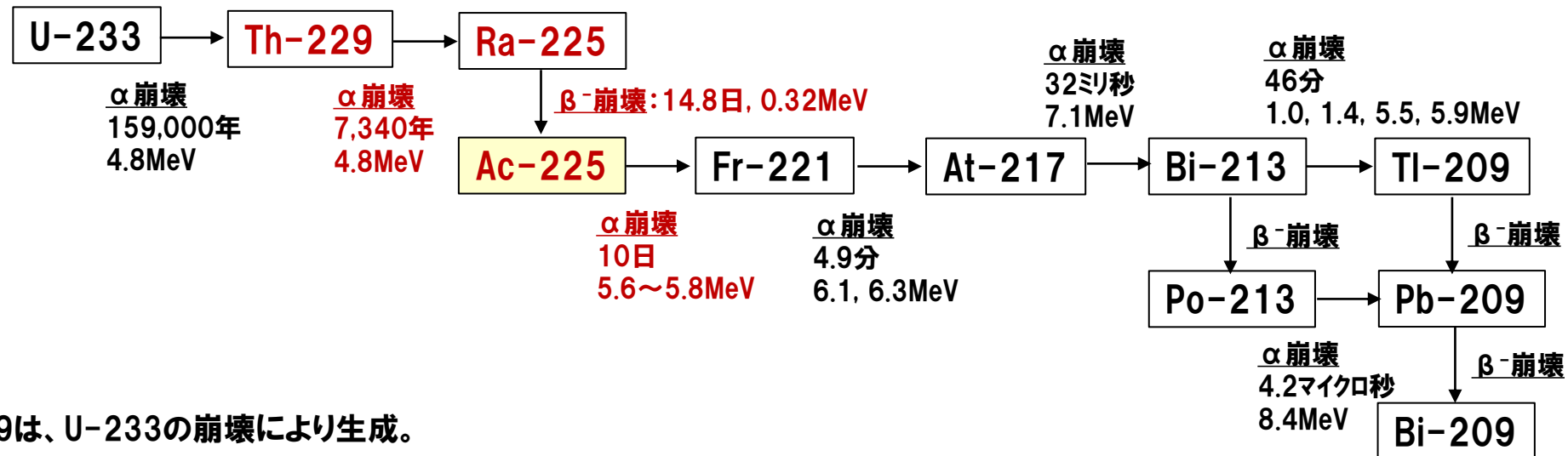
- JRC Karlsruhe: Germany
- ONL (Oak Ridge National Lab) : USA
- IPPE (Institute of Physics and Power Engineering) : Russia

3つの施設を合わせても
年間100GBq以下の製造量



Ac-225を用いた治療が本格的に実施された場合、供給不足が予想されており、加速器を利用した製造が望まれている。

■ U-233の崩壊における主な生成核種



Th-229は、U-233の崩壊により生成。
(U-233は、天然ウランには含まれていない。)

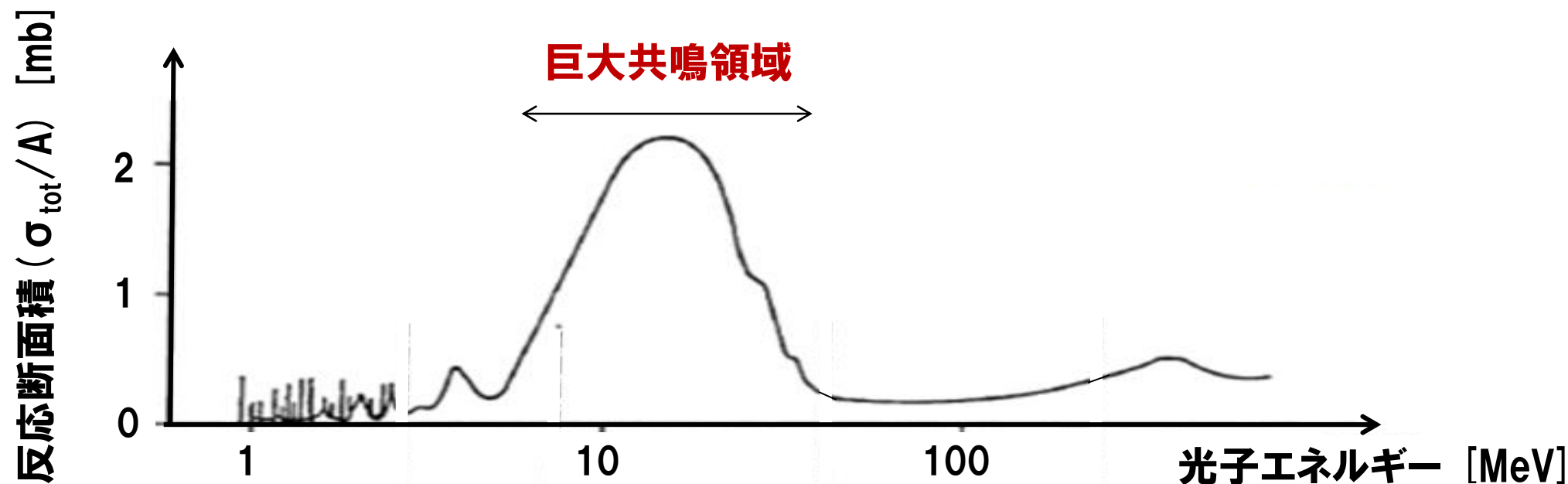
安定同位体 (1.9×10¹⁹year)

15～20MeV程度に大きな反応断面積を持つ

核子の結合エネルギー（～7MeV）を超える
光子を照射すると核子の放出反応が起こる



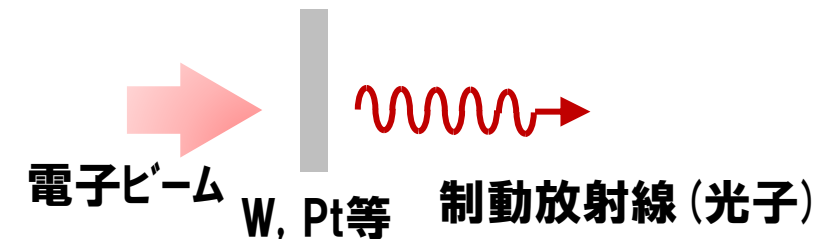
新たな核種の生成



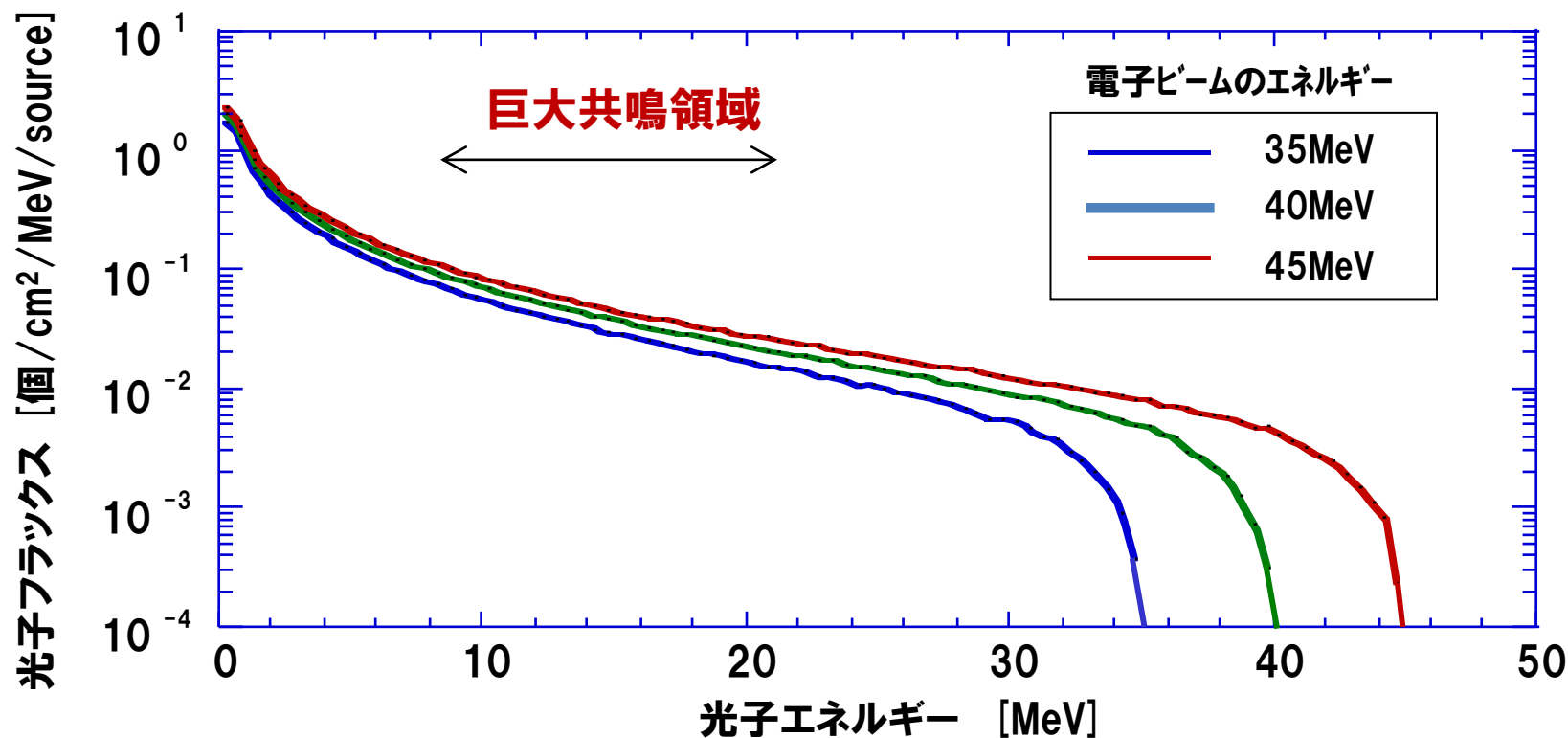
※1 Nucl Instr Meth B155 (1999) p373

2. 電子線形加速器利用の医療用核種製造 - 制動放射線 (光子) の生成 -

加速した電子ビームを物質に照射すると**制動放射線 (光子)**が生成する。



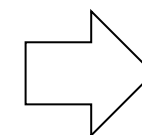
制動放射線スペクトルの一例 (PHITS※2を用いた計算結果)



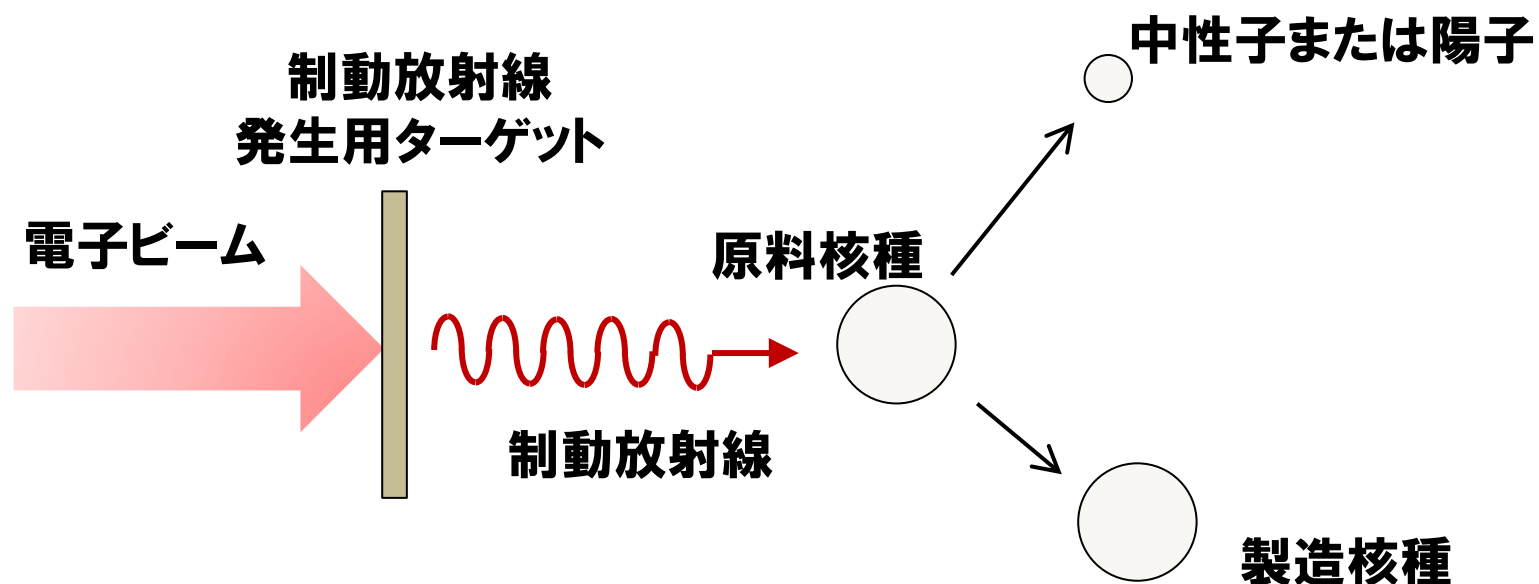
※2 Particle and Heavy Ion Transport code System <http://phits.jaea.go.jp/indexj.html>

加速した電子ビームを制動放射線発生用ターゲットに照射

- 制動放射線が生成
- 生成した制動放射線を原料核種に照射
- 原料核種が光核反応を起こすことで核種製造



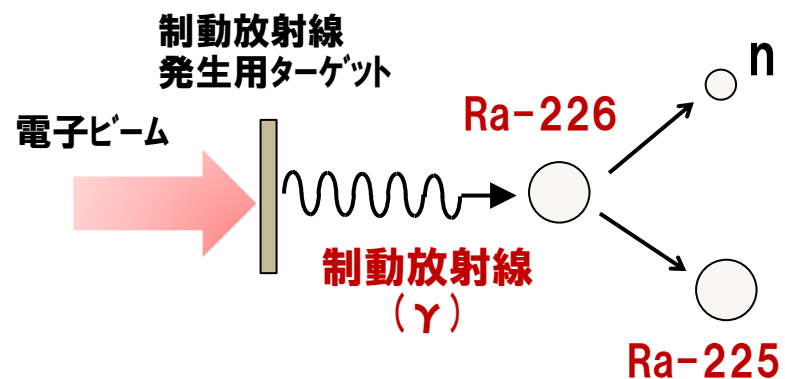
原料核種を変えることで、
いろいろな核種を製造可能



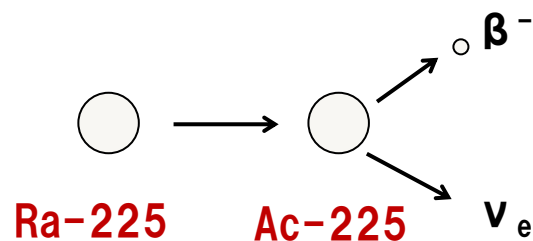
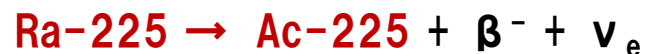
原料核種	製造核種
Mo-100	Mo-99/Tc-99m
Zn-68	Cu-67
Ge-70	Ge-68/Ga-68
Hf-178	Lu-177
Ra-226	Ra-225/Ac-225

2. 電子線形加速器利用の医療用核種製造 - Ac-225の製造反応 -

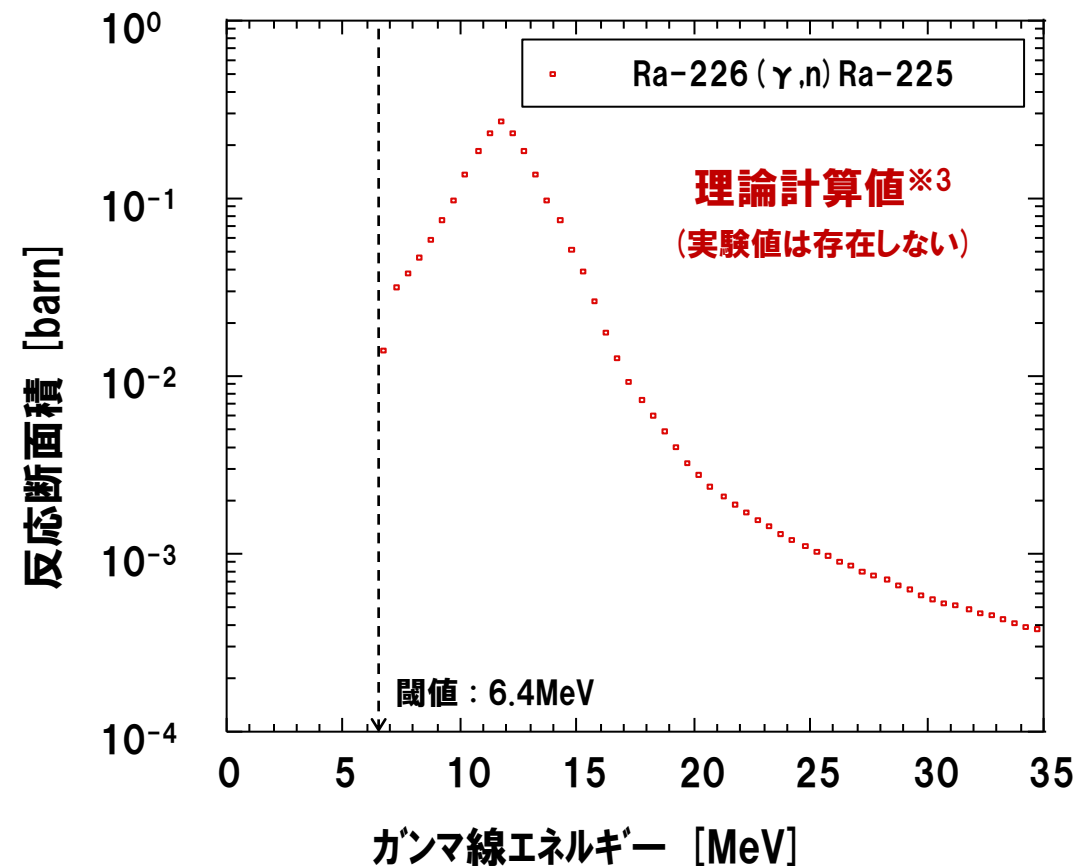
Ra-226 (原料核種) への制動放射線の照射により、
中性子を1個生成する反応により、Ra-225を製造



Ac-225は、Ra-225の β^- 崩壊 (半減期14.8日) により生成

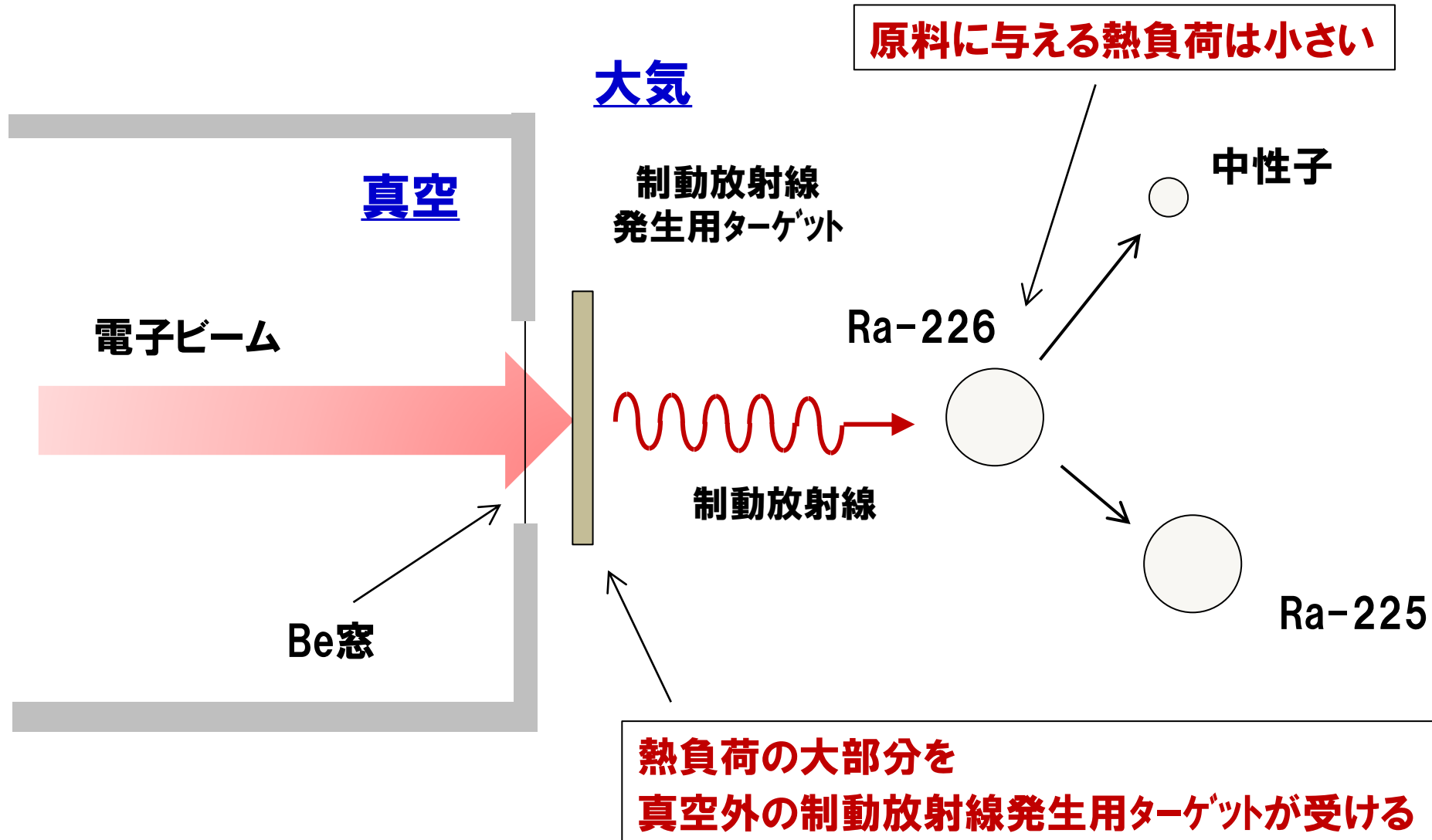


数100mbと比較的大きな断面積



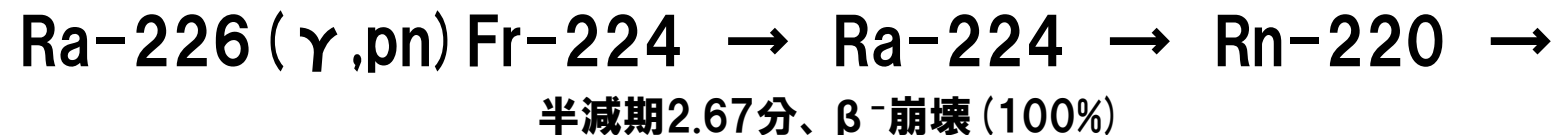
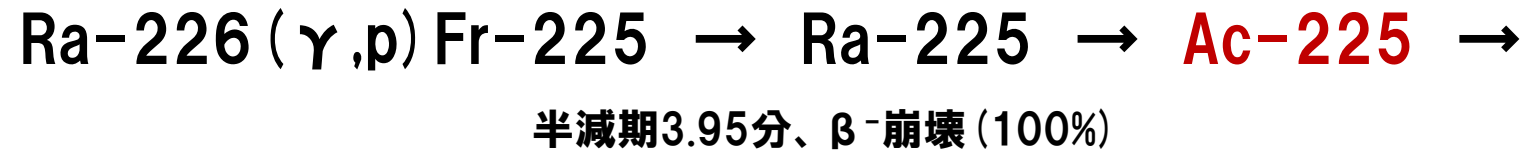
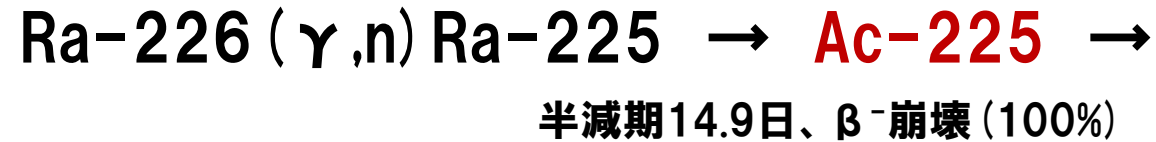
※³ https://tendl.web.psi.ch/tendl_2017/gamma_html/Ra/GammaRa226xs.html

2. 電子線形加速器利用の医療用核種製造 - 特徴① 高安全性 -

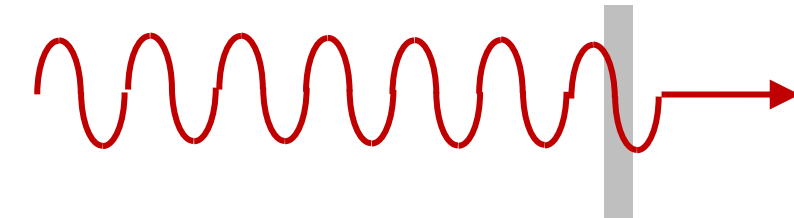


Ra-226と制動放射線との反応

Ac-225以外のAcが製造されない

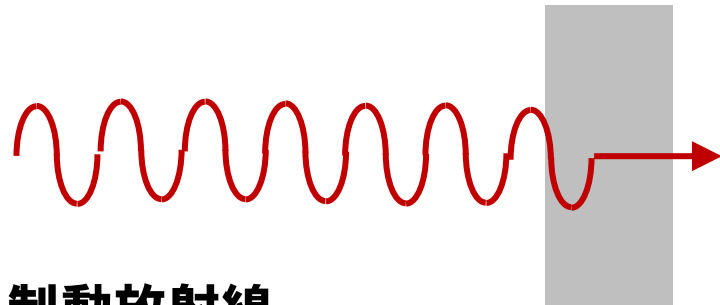


制動放射線は、透過率が高い
→ 原料核種の厚さを厚くできる
→ 原料の増量化が容易



制動放射線

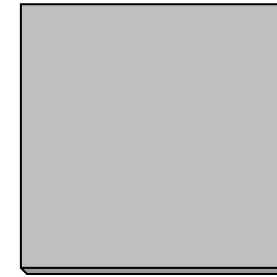
Ra-226



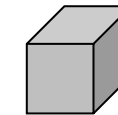
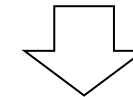
制動放射線

Ra-226

原料核種部分のコンパクト化
→ 遮蔽のコンパクト化
→ 放射化部分が少ない



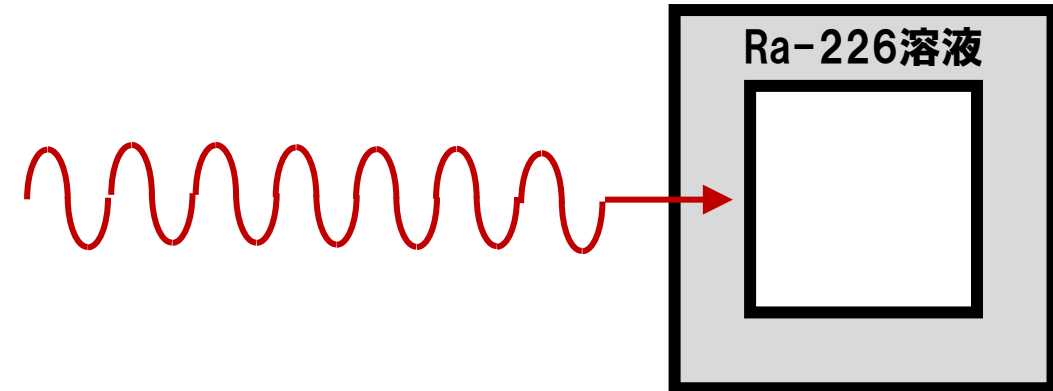
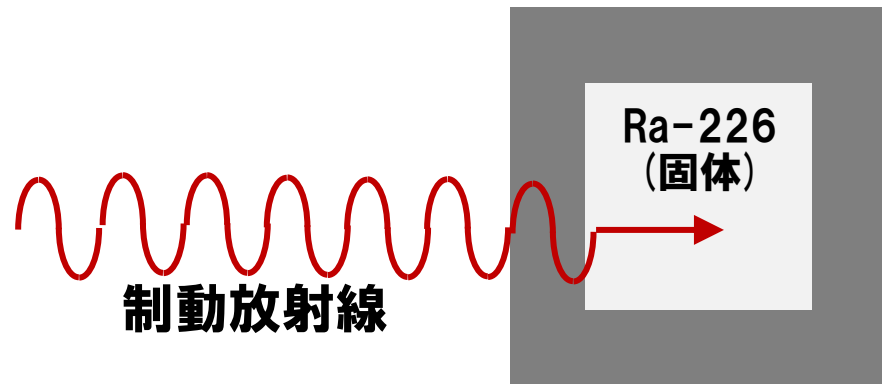
Ra-226



Ra-226

制動放射線は、透過率が高い
→ 原料核種の厚さを厚くできる
→ 原料の強固な封入可

熱負荷の大部分を
真空外の制動放射線発生用ターゲットが受け、
原料に与える熱負荷が少ない
→ 液体原料の使用可



Ra-226は、崩壊してRn-222を生成する。
(Rn-222の封じ込め、処理が必要)

電子線形加速器を利用したAc-225製造の実機模想定システム設計検討のための基礎データ収集。

- ・エネルギー依存性試験。

- 反応断面積の理論計算値を用いたシミュレーション値との比較。

- ・分離精製によるAc-225回収率の測定。

- 不純物核種の評価と最終的に回収可能なAc-225量の評価。

- ・スケールアップ試験を計画。

- 基礎試験 (50kBq) の1,000倍のRa-226原料 (50MBq)

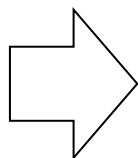
最終的に、上記結果をもとに、実機模想定システムを設計検討予定。

3. Ac-225製造基礎試験 - Ra-226原料及び試料作製 -

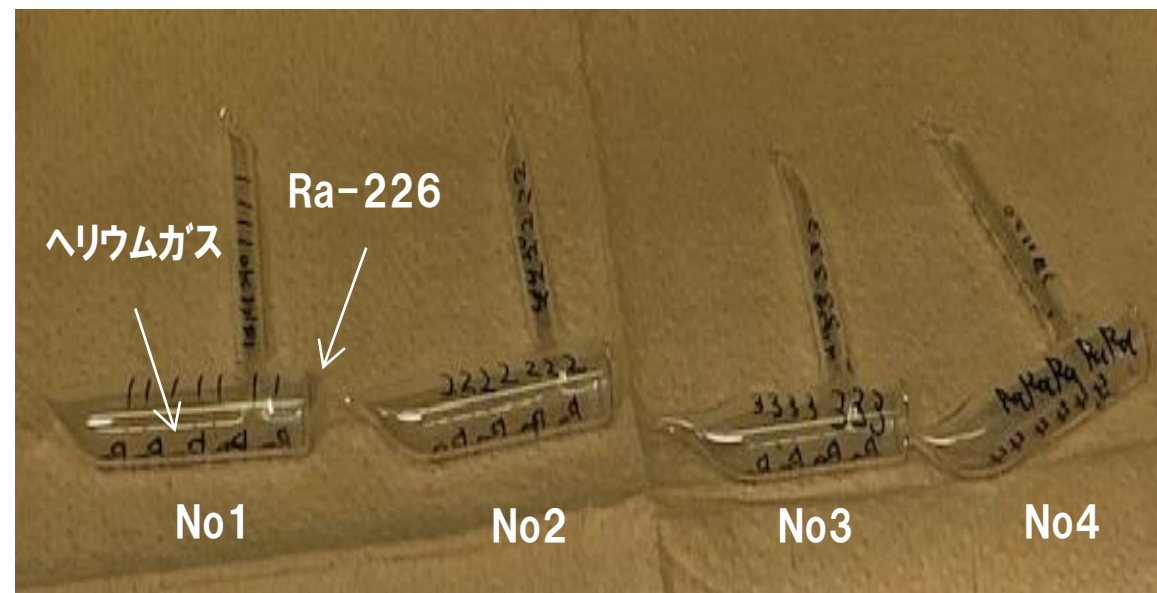
NPL (英国物理学研究所) から、
200kBqのRa-226を購入
(40kBq/g, 5g, 1N HCl溶液)



東北大学電子光理学
研究センターにおいて、
照射試料作製
(石英容器に封入、
蒸発乾固)

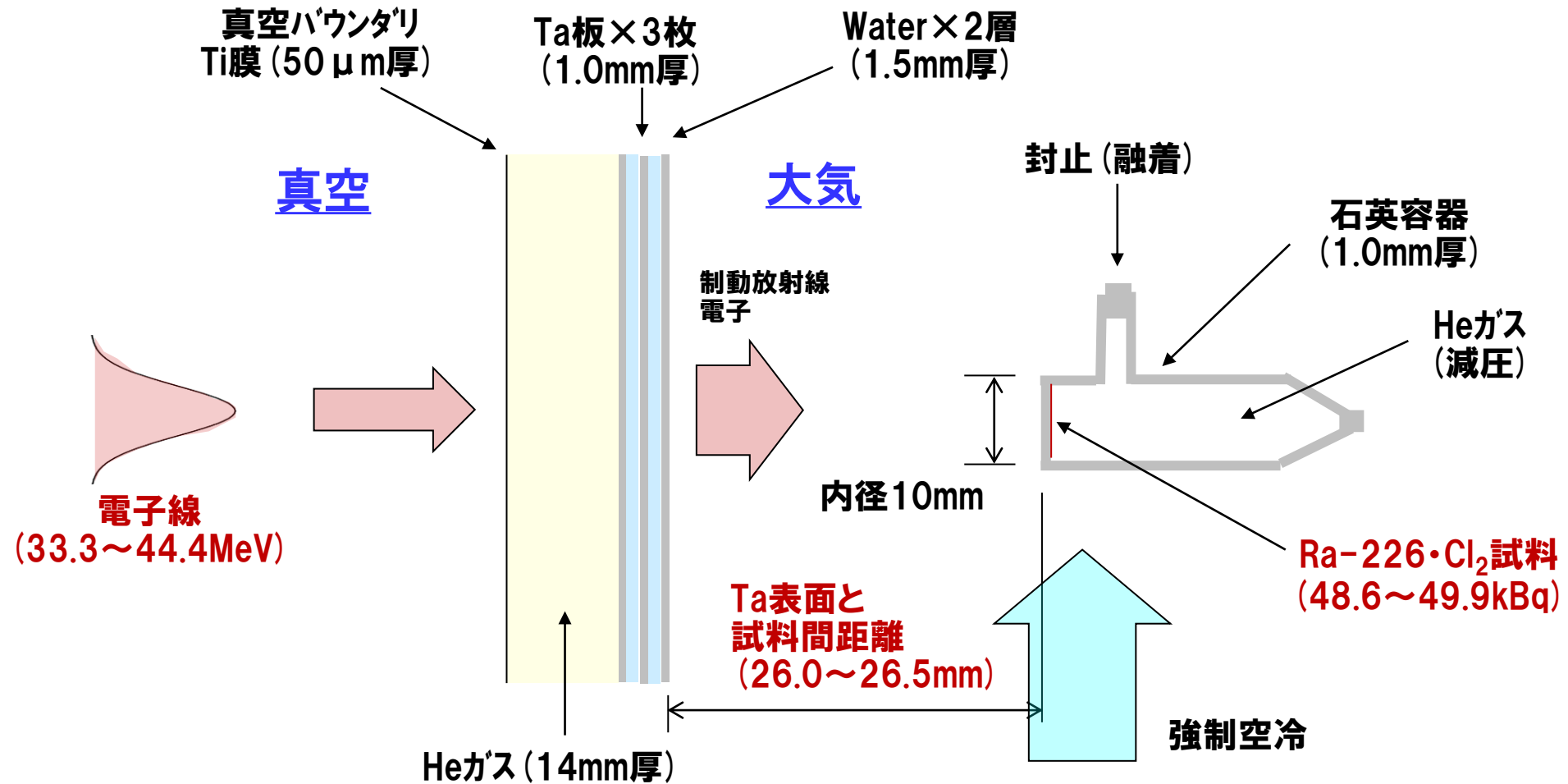


試料番号	重量 [g]	放射能 [kBq]
1	1.247	50.0
2	1.244	49.9
3	1.211	48.6
4	1.224	49.1



3. Ac-225製造基礎試験 - 照射製造試験体系 -

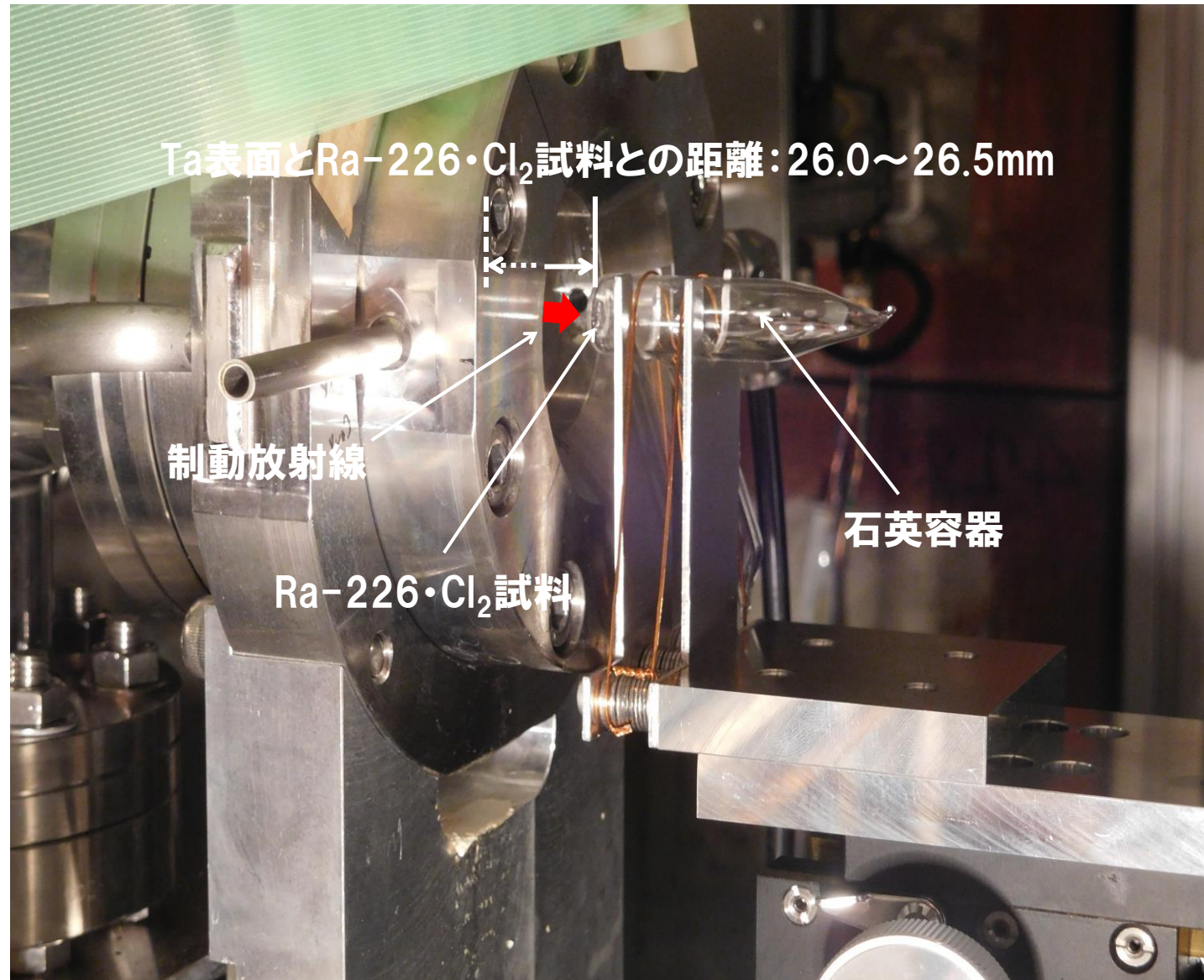
東北大学 電子光物理学研究センターの電子線形加速器を用いて実施



3. Ac-225製造基礎試験 - 試験条件まとめ -

電子線	エネルギー [MeV]	33.3	38.9	44.4
	平均電流 [μ A]	138.8	125.7	157.9
	垂直方向径 [FWHM-mm]	6.1	4.6	2.8
	水平方向径 [FWHM-mm]	7.1	5.8	3.1
	照射時間 [hr]	6.0	5.95	6.0
Ra-226・Cl ₂ [kBq]		48.6	49.9	49.1
試料-制動放射線発生位置間距離 [mm]		26.0	26.5	26.4

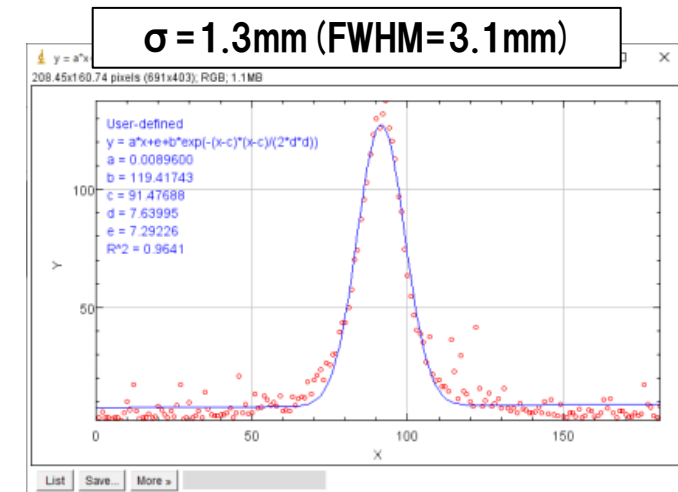
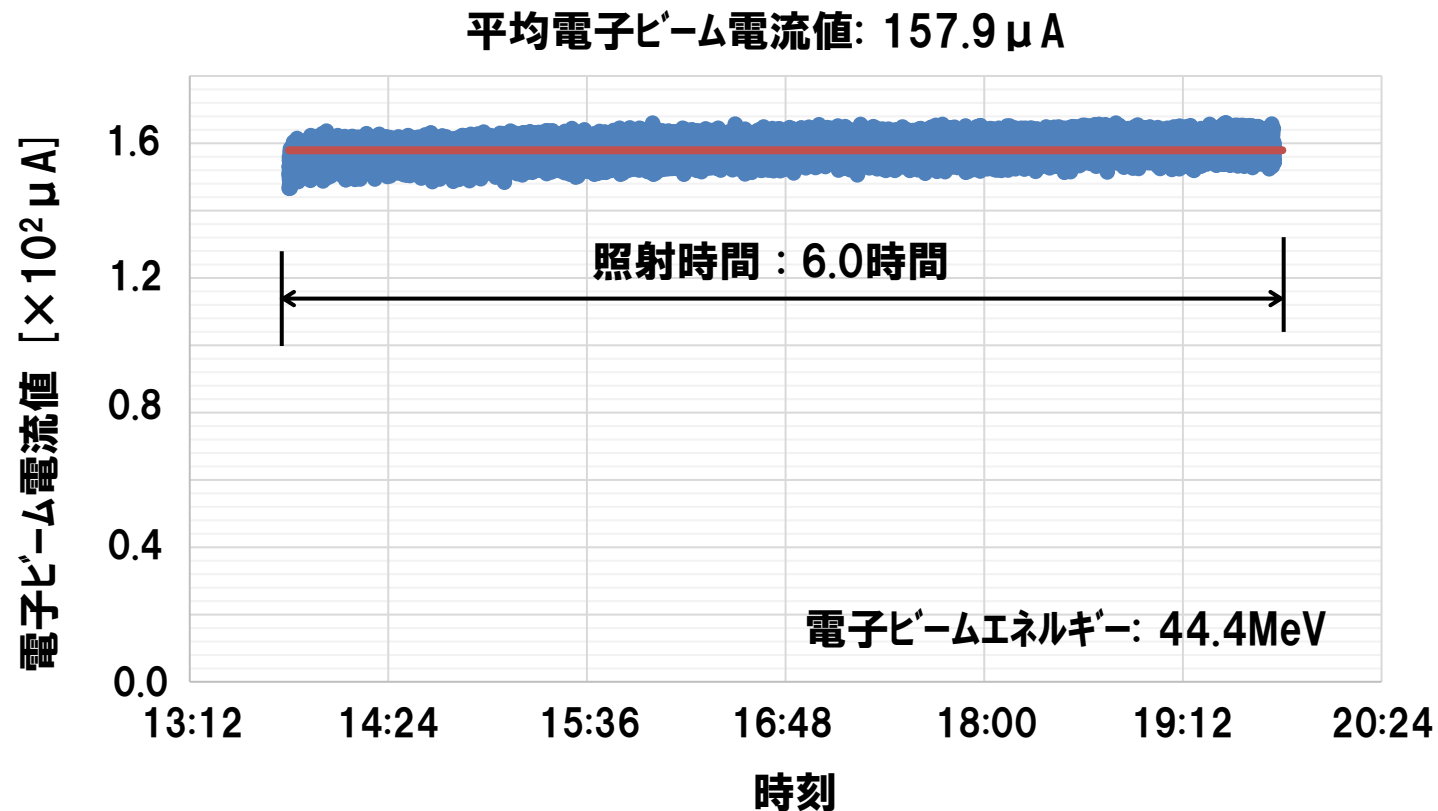
3. Ac-225製造基礎試験 - 試験の様子 -



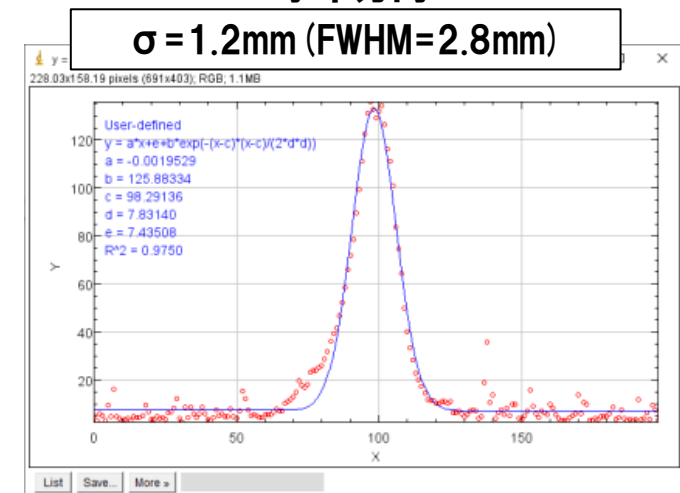
3. Ac-225製造基礎試験 - 電子線電流値及び形状の一例 -

電子線の形状

電子線電流値の時刻変化

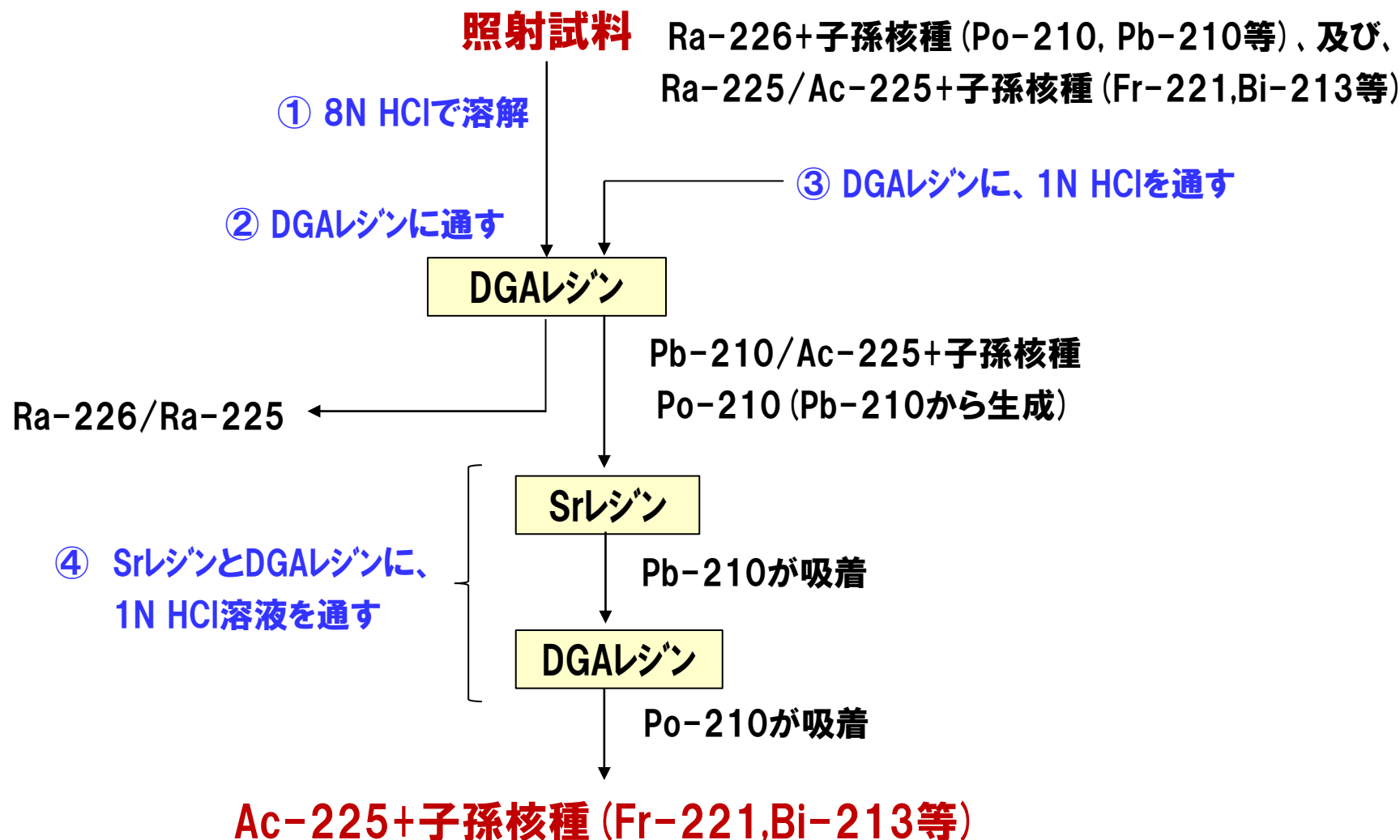


水平方向



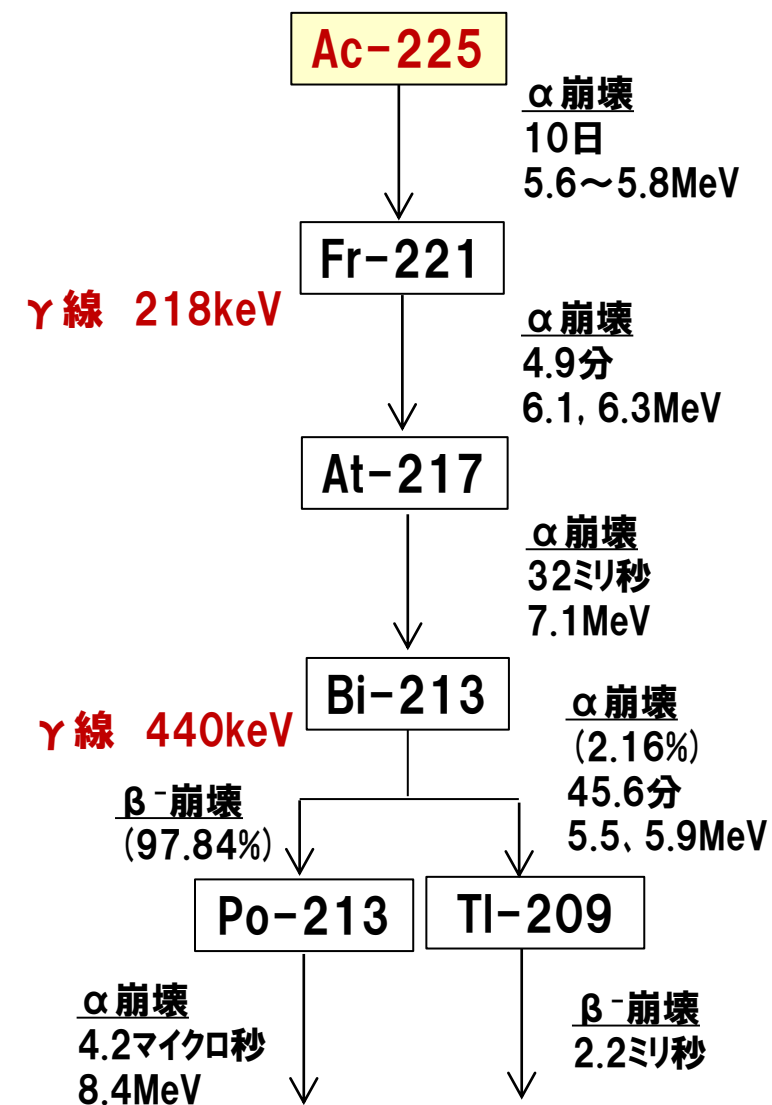
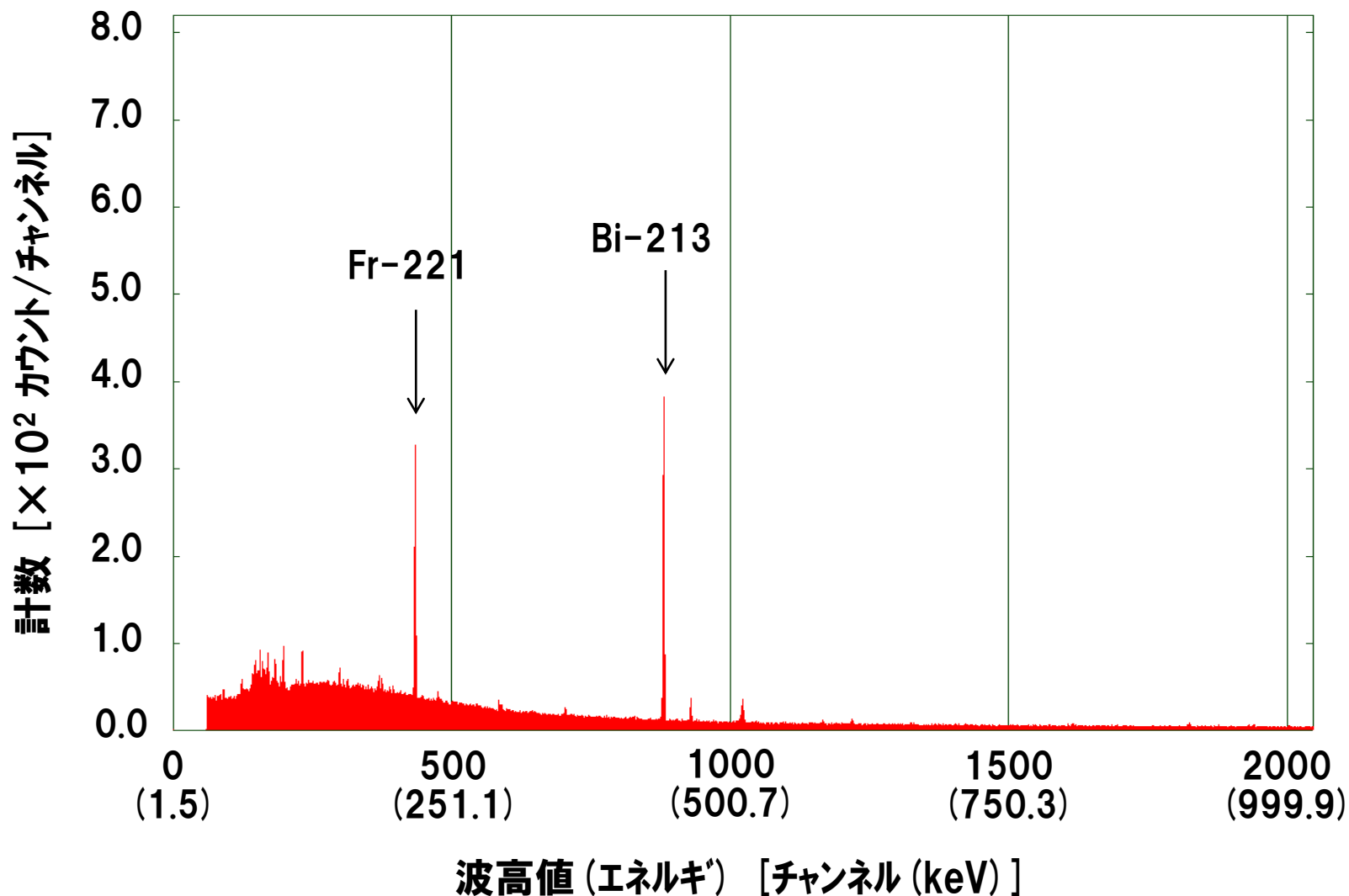
垂直方向

市販 (Eichrom社製) のDGALレジンをとSrレジンを組合わせた既存の手法で分離精製



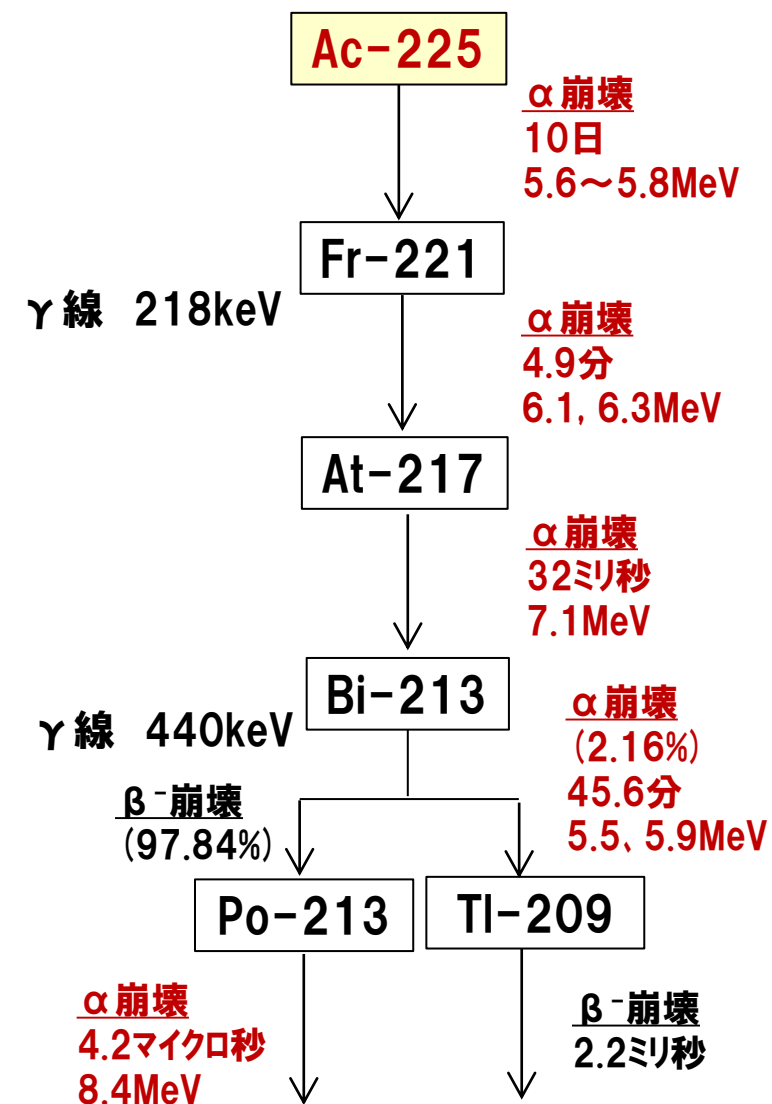
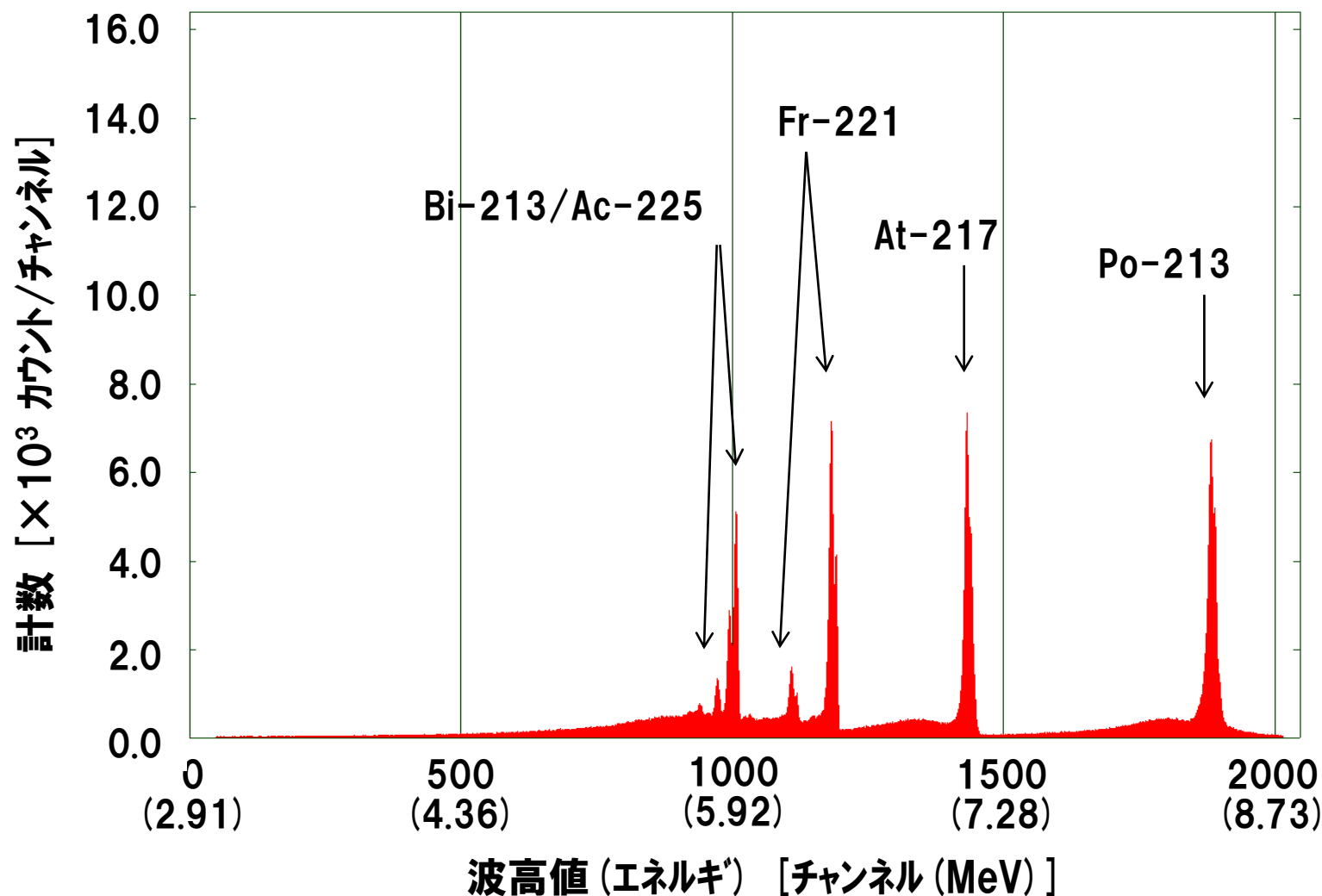
3. Ac-225製造基礎試験 - γ 線スペクトルの一例 -

Ac-225の子孫核種が測定されている



3. Ac-225製造基礎試験 - α線スペクトルの一例 -

Ac-225及びその子孫核種が測定されている



モンテカルロシミュレーションコードPHITS※² を用いて計算したRa-226・Cl₂原料中の制動放射線のエネルギー毎のフラックス分布と反応断面積の理論計算値を用いて導出

$$PN_{\text{Ra-225}} = 0.693 / T_{\text{Ra-225}} \cdot \int \int dN_{\text{Ra-226}} \cdot \underbrace{(\phi(E_{\gamma}, dV))}_{\text{PHITSによる}} \cdot \underbrace{\sigma(E_{\gamma}, dV)}_{\text{反応断面積の}} dE_{\gamma} dV$$

PHITSによる
計算値を使用

反応断面積の
理論計算値を利用

$PN_{\text{Ra-225}}$: Ra-225製造率 [Bq/s]

E_{γ} : 制動放射線エネルギー [MeV]

dV : 制動放射線が照射されるRa-226の体積 [cm³]

$dN_{\text{Ra-226}}$: 単位体積あたりのRa-226の原子数 [n/cm³]

$T_{\text{Ra-225}}$: Ra-225の半減期 [14.8 [d]]

※2 Particle and Heavy Ion Transport code System
<http://phits.jaea.go.jp/indexj.html>

製造されたRa-225のβ崩壊により、Ac-225が製造され、それぞれ半減期に従って減少

$$RN_{Ra-225}(t_n) = RN_{Ra-225}(t_{n-1}) \times \exp(-\lambda_{Ra-225} \cdot \Delta t) + PN_{Ra-225}(t_{n-1}) \times \Delta t$$

$RN_{Ra-225}(t_n)$: Ra-225の時刻 t_n における製造量 [Bq]

$$(PN_{Ra-225}(0) = 0)$$

λ_{Ra-225} : Ra-225の崩壊定数 (= $\ln 2 / T_{Ra-225}$ ($T_{Ra-225} = 14.8$ [日]))

$PN_{Ra-225}(t_n)$: Ra-225の時刻 t_n における製造率 [Bq/秒]

$$N_{Ac-225}(t_n) = N_{Ac-225}(t_{n-1}) + RN_{Ra-225}(t_{n-1}) \cdot \Delta t - N_{Ac-225}(t_{n-1}) \cdot (1 - 2^{-(\Delta t/T_{Ac-225})})$$

$$RN_{Ac-225}(t_n) = N_{Ac-225}(t_n) \times \lambda_{Ac-225}$$

$N_{Ac-225}(t_n)$: Ac-225の時刻 t_n における製造量 [個]

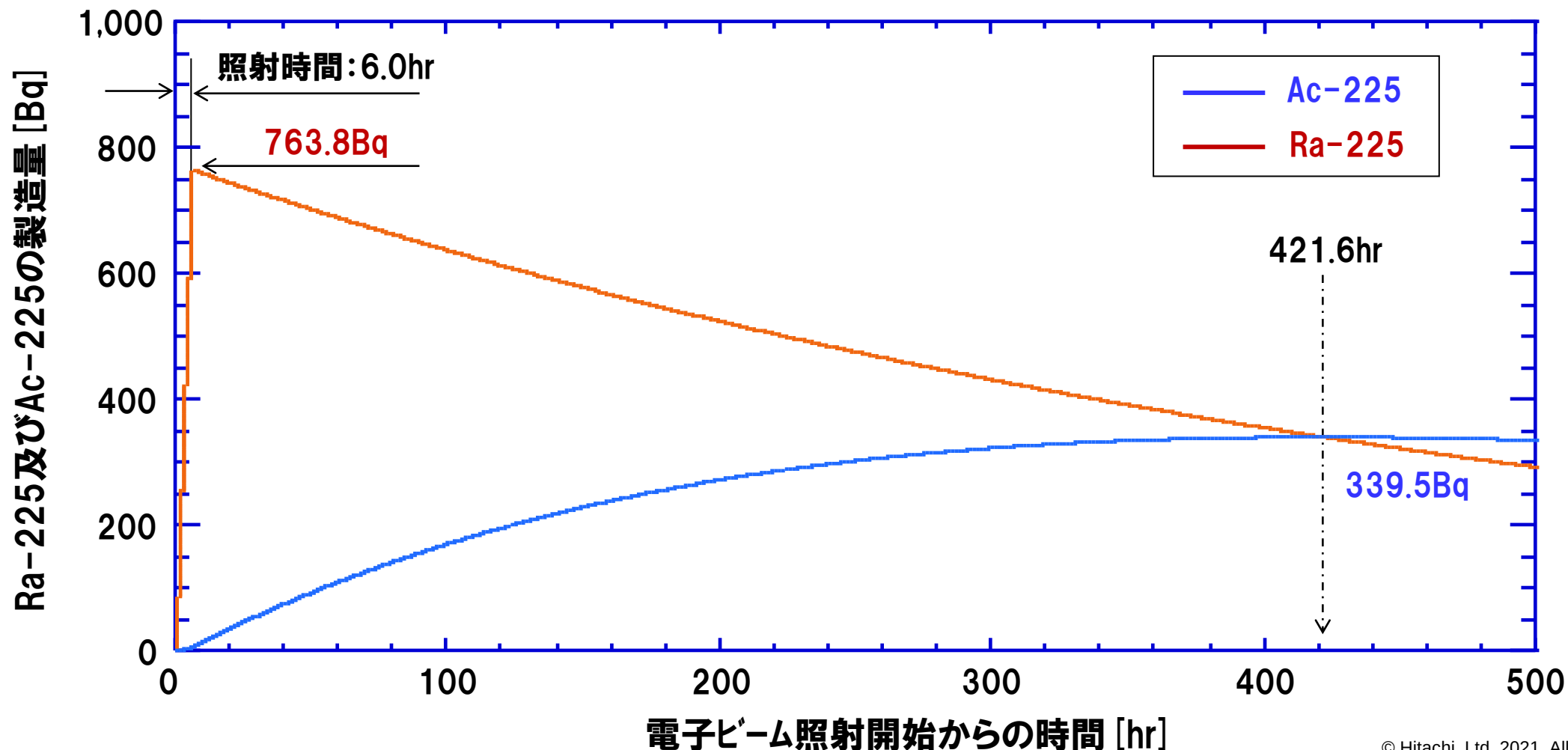
$RN_{Ac-225}(t_n)$: Ac-225の時刻 t_n における製造量 [Bq]

$$(N_{Ac-225}(0) = 0)$$

λ_{Ac-225} : Ac-225の崩壊定数 (= $\ln 2 / T_{Ac-225}$ ($T_{Ac-225} = 10$ [日]))

4. Ac-225製造量シミュレーション - 44.4MeVの結果例 -

Ra-225は、照射とともに増加し、照射終了時に最大量763.8Bqとなり、その後、半減期に従って減少。
Ac-225は、照射停止後も増加し、421.6時間後に最大量339.5Bqとなる。



5. 試験結果 - 実験値とシミュレーション値の比較 -

Ac-225製造量の実験値は、シミュレーション値の1.12～1.49倍で、電子線エネルギーが高いほど、増加の割合が小さい。

分離精製後のAc-225の回収率は、0.72～0.80。

電子線 エネルギー [MeV]	Ac-225製造量 [Bq]			Ac-225回収量 [Bq]	
	実験値 (A) ※1	シミュレーション値 (B) ※2	A/B ※2	測定値 (C) ※3	C/A
33.3	234.2	156.7	1.49	168.7	0.72
38.9	272.8	196.0	1.39	196.5	0.72
44.4	379.6	339.5	1.12	303.1	0.80

※1 分離精製前のBi-213の測定結果から、放射平衡を仮定して導出。Ac-225の半減期を考慮し、Ac-225が最大となる時刻での値。

※2 Ac-225の半減期を考慮し、Ac-225が最大となる時刻で比較。

※3 分離精製後のBi-213の測定結果から、放射平衡を仮定して導出。

6. 実機模想定システムにおけるAc-225製造量評価例

20時間の照射により、照射開始から428時間後に、51.5GBqのAc-225が製造

評価条件

・電子線形加速器

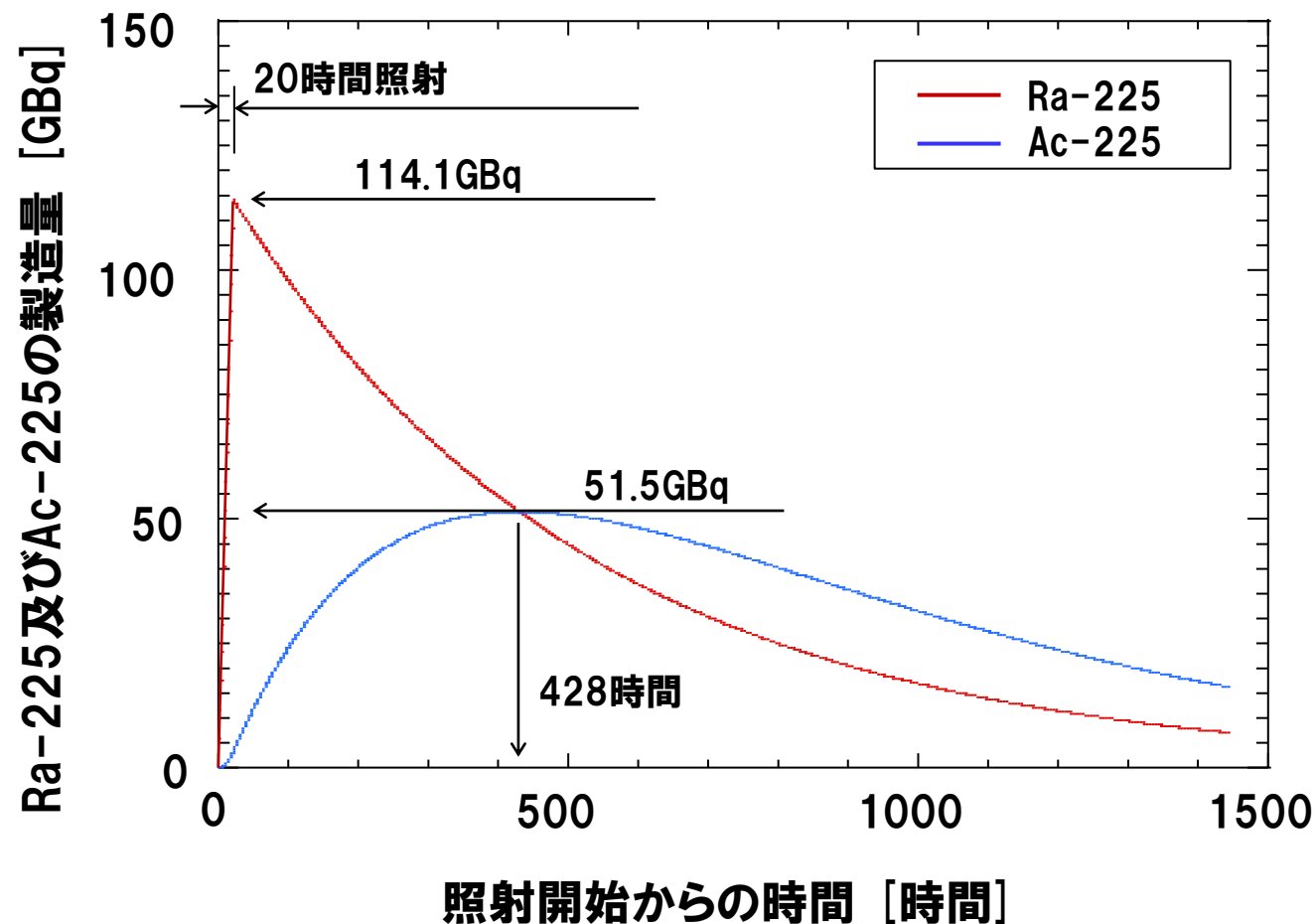
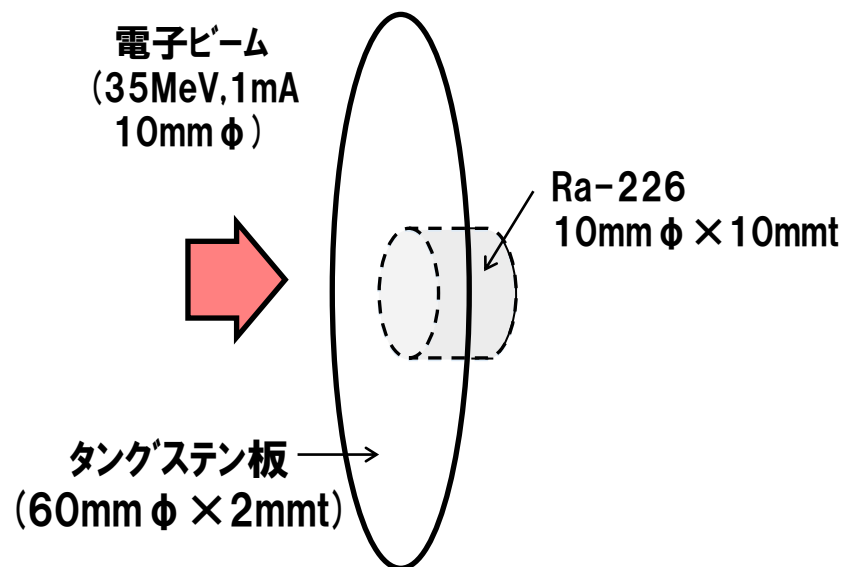
加速エネルギー : 35MeV

加速電流値 : 1mA

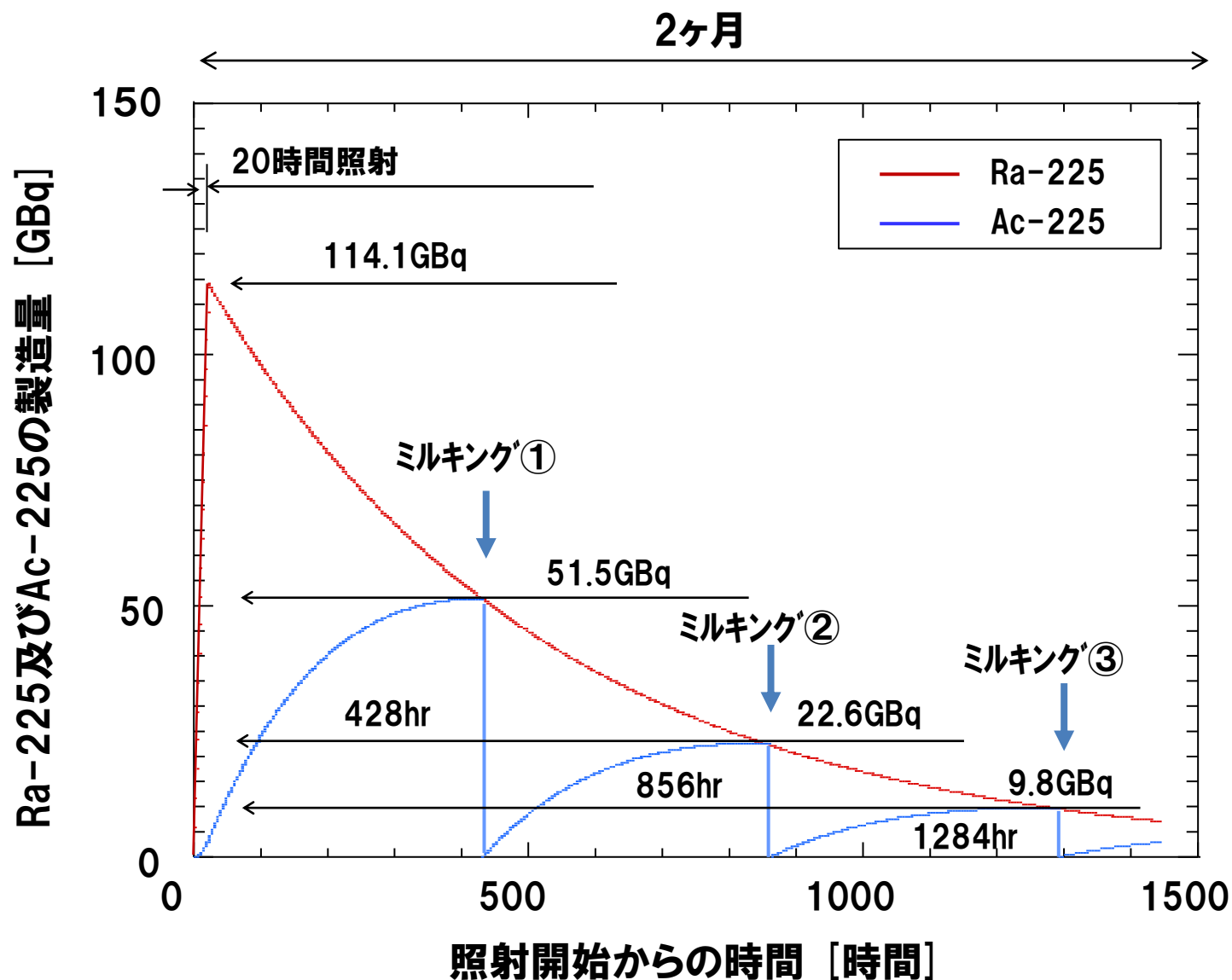
照射時間 : 20時間

・原料

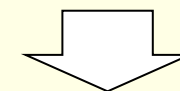
Ra-226 : 10mm ϕ $\times$ 10mmt
(Ra-226:4.33g)



6. 実機模想定システムにおけるAc-225製造量評価例 - ミルキングの一例 -



2ヶ月に1回 (年間6回)
20時間照射/回の製造で、
年間 $83.9\text{GBq} \times 6 = \text{約}500\text{GBq}$ の
Ac-225を製造可能。



100kBq/kg/回として、
60kgの方の80,000回分以上。
(3回/人として、約27,000人分)

6. 実機模想定システムにおけるAc-225製造量評価例 - 液体原料使用の一例 -

液体原料への照射により、照射開始から425時間後に、1.2GBqのAc-225が製造

(溶液照射することで、Ra-225/226とAc-225の分離工程が簡素にできる可能性がある。)

評価条件

・電子線形加速器

加速エネルギー : 35MeV

加速電流値 : 1mA

照射時間 : 20時間

・原料

Ra-226・Cl₂水溶液 : 10mm φ × 10mmt
(Ra-226:0.112g)

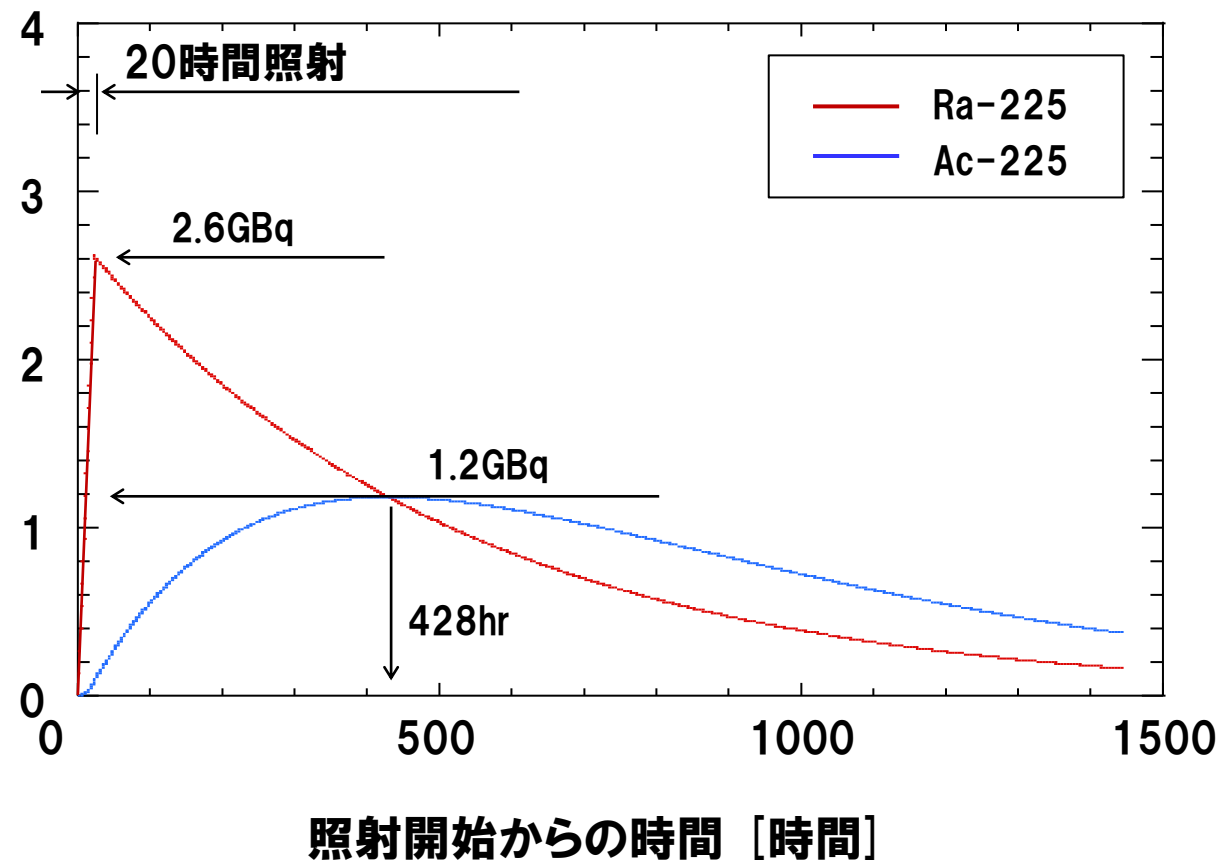
電子ビーム
(35MeV, 1mA
10mm φ)

Ra-226・Cl₂水溶液
10mm φ × 10mmt
(SUS-316容器 : 1mmt)

Ra・Cl₂の溶解度 (20℃)
19.6g/100mL
→ Ra-226:0.112g

タンクステン板
(60mm φ × 2mmt)

Ra-225及びAc-225の製造量 [GBq]



**電子線形加速器を利用した医療用核種製造方法は、さまざまな利点を有する。
近年、TAT (Targeted Alpha Therapy) 用核種として注目されている
Ac-225製造に関して、基礎実験及びシミュレーションにより検討し、
大量製造の可能性を示した。**

今後、スケールアップ試験、及び、Ac-225の純度や標識率の評価を進める。

本内容は、東北大学、及び、京都大学との共同研究において実施した内容で、
下記の方々のご協力のもと実施したものです。

東北大学 電子光理学研究センター

菊永英寿様 柏木茂様

東北大学 金属材料研究所

白崎謙次様

京都大学 複合原子力科学研究所

大槻勤様 関本俊様 稲垣誠様

(株)日立製作所 ライフ事業統括本部

渡辺敬仁 佐々木貴裕 伊藤雅春 島田真生子

(株)日立製作所 研究開発グループ

上野雄一郎 西田賢人 前田瑞穂 可児祐子

HITACHI
Inspire the Next