

電子線形加速器を利用した Ra-225/Ac-225 製造の基礎検討 STUDY OF RA-225 / AC-225 PRODUCTION USING AN ELECTRON LINAC

尾関政文*, 三好邦博、上坂充
Masafumi Ozeki*, Kunihiro Miyoshi, Mitsuru Uesaka
University of Tokyo

Abstract

School of Engineering, the University of Tokyo is considering domestic production of Ac-225 using an electron linear accelerator. In order to promote domestic clinical research on radiopharmaceuticals, it is important to establish a self-contained production system. The production method is based on the idea of irradiating the Ra-226 target with γ -rays to generate Ra-225 in the $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ reaction, and then Ac-225 that spontaneously decays from Ra-225 is chemically extracted. The energy / power of an electron linac was assumed 35MeV / 35kW, and the Ra-226 which has a melting point 696 °C, melts at high power irradiation, so it is necessary to devise a target design. we will report Ra-225 / Ac-225 production amount study and thermal design calculation with various engineering conditions.

1. はじめに

1.1 セラノスティクスと放射性医薬品

セラノスティクス (Teranostics) とは「Therapeutics」と「Diagnostics」を掛け合わせた造語であり、治療と診断を融合する考え方である。放射性医薬品は RI (放射性同位体) を構成元素にもつ非密封の化合物及び薬剤であり、含有される RI が α 線、 β^- 線放出核種であれば治療薬に、 γ 線、 β^+ 線放出核種であれば診断薬として用いられる。放射性医薬品は一般的に RI と分子標的薬を組み合わせてつくられる。分子標的薬は癌細胞などの病気の細胞表面にあるタンパク質や遺伝子をターゲットとして集積する薬であり、その分子標的薬に対して治療用の RI と診断用の RI の両方を用意することができれば、RI を切り替えるだけでセラノスティクス治療が可能となる。

Table 1: Theranostics Examples

Therapeutics	Diagnostics	Target of Treatment
^{131}I -CLR1404	^{124}I -CLR1404	Primary or metastatic brain tumor (Glioma)
^{225}Ac -PSMA-617 ^{177}Lu -PSMA-617	^{68}Ga -PSMA-11	Castration-resistant prostate cancer
^{62}Cu -ATSM	^{64}Cu -ATSM	Brain tumor
^{211}At -MABG ^{131}I -MIBG	^{123}I -MIBG ^{124}I -MIBG	Pheochromocytoma, Neuroblastoma
^{211}At -Trastuzumab	^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab ^{89}Zr -Trastuzumab ^{111}In -Trastuzumab	Breast cancer, Colorectal cancer

Table 1 に治療薬と診断薬の両方が検討されており、セラノスティクス治療が期待されている放射性医薬品のまとめを示す [1-4]。東大上坂研究室では Ga-68 で診断を行い、Ac-225 で去勢抵抗性前立腺がんの治療を行うモデルに着目している。

1.2 ^{225}Ac -PSMA-617 の臨床研究

JRC とハイデルベルク大学による去勢抵抗性前立腺がんの臨床研究における ^{225}Ac -PSMA-617 の治療結果の例を Fig. 1 に示す [5]。

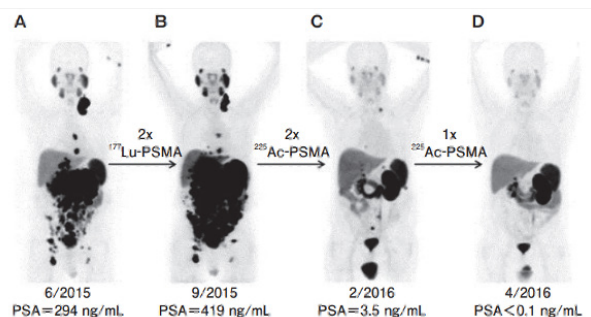


Figure 1: ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT scans of treatment with ^{177}Lu -PSMA-617 and ^{225}Ac -PSMA-617.

この臨床研究では A から B の期間で 2 回の ^{177}Lu -PSMA-617 の投与が行われた。しかし患者は快方に向かう様子が見られなかったため ^{225}Ac -PSMA-617 の投与に変更され、B から D の期間で寛解が確認された [5]。

α 線は β 線に比べて飛程が短く、狭い領域への高線量付与が可能であり、Ac-225 によって高い治療効果が得られた要因の一つと考えられる。

以下に ^{225}Ac -PSMA-617 の作用機序の概要を示す。

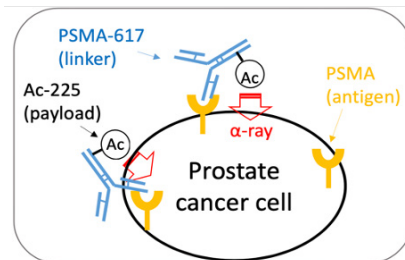


Figure 2: Schematic of ^{225}Ac -PSMA-617 mechanism.

* ozeki.masafumi@nuclear.jp

1. 前立腺がん細胞表面に PSMA（前立腺特異的膜抗原）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

Figure 2 に ^{225}Ac -PSMA-617 の作用機序の模式図を示す。Ac-225 は分子標的薬である PSMA-617 中でキレート錯体として結合しており、がん細胞表面まで運ばれる仕組みとなっている [6]。

1.3 Ac-225 の供給不足

^{225}Ac -PSMA-617 は画期的な治療薬として期待されているものの、原料である RI の Ac-225 が不足している課題がある。以下の Table 2 に主な Ac-225 の製造手法のまとめを示す [7]。

Table 2: Ac-225 Production Method

Method	Facility	Capacity	Amount of Ac-225 [GBq / month]
^{229}Th generator	ORNL	150mCi of ^{229}Th	2.2
	ITU	46mCi of ^{229}Th	1.1
$^{232}\text{Th}(p, x)^{225}\text{Ac}$	TRIUMF (Cyclotron)	500MeV, 120 μA	11266
$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$	Cyclotron	20MeV, 500 μA	3983
$^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$	Medical linac	18MeV, 26 μA	48.1

現在の主な製造手法は、原子炉由来の核燃料物質である Th-229 から自然崩壊する Ac-225 を抽出して得る方法である。しかし Table 2 に示すように 1 ヶ月に得られる Ac-225 は数 GBq 程度である。1 回の投与で約 10 MBq が Ac-225 の必要量の目安であることを考慮すると、より短期間で多くの製造を行うことが要求される。そこでサイクロトロンや電子ライナックを用いた加速器による製造手法が検討されている [8-10]。

2. 国内の AC-225 加速器製造

2.1 サイクロンによる製造

QST（量子科学技術研究機構）では $^{40}\text{CaCO}_3$ を担持体とした RaCO_3 のターゲット 360 μCi (13 MBq) を用いてサイクロトロンで陽子線の垂直照射が行われた [11]。ターゲットは 18 MeV、3 μA 、3 時間の条件で照射され、3 日間の自然崩壊を待った後に 1.6 μCi (59.2 kBq) の Ac-225 が回収された。

2.2 電子ライナックによる製造検討

東大上坂グループで検討している電子ライナックを用いた Ac-225 製造の手法は以下の通りである。

1. ウラン鉱（国内では人形峠）の鉱滓から Ra-226 を抽出
2. 電子ライナックで Ra-226 ターゲットに γ 線を照射し、 $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ 反応を起こす
3. 照射後のターゲットに生成された Ra-225 / Ac-225 から Ac-225 を分離、抽出

Figure 3 に上記の製造工程を示す。なお Ra-225 / Ac-225 の分離と抽出は既に技術が確立されている [12]。

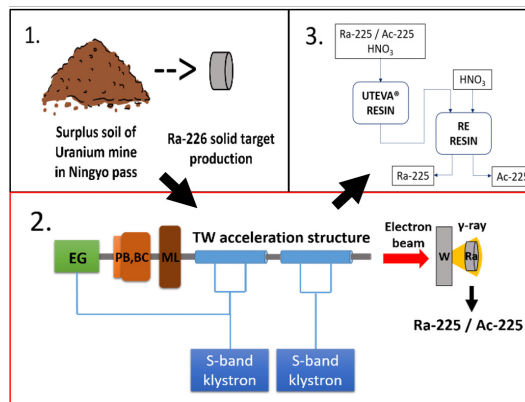


Figure 3: Ac-225 production process with using an electron linac.

電子ライナック製造とサイクロトロン製造で異なる点は照射後の生成物と核反応断面積である。電子ライナックでは Ra-226 が Ra-225 に、サイクロトロンでは Ra-226 が Ac-225 に変換される。製剤の際には不純物の軽減が重要であるが、Ra-225 を介す電子ライナック製造では Ac の同位体の混在を軽減できる可能性がある。また Ra-225 を Ac-225 のジェネレータとして保持し、時間的余裕をもつことが可能である。核反応断面積については Fig. 4 に示すように陽子線照射の方が反応断面積が大きく、反応効率が良いことが分かる。

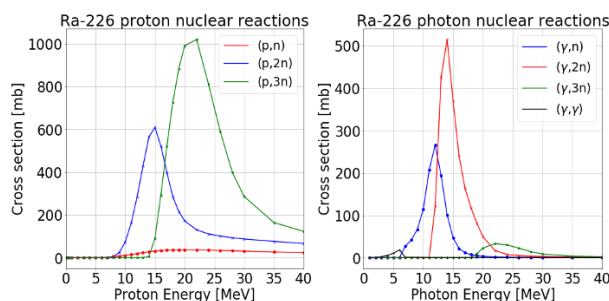


Figure 4: TENDL-2019 cross section data [13].

Ac-225 製造施設について、新設する場合は電子ライナック施設の方が大型サイクロトロン施設よりもコスト安である。しかし現状では Ra-226 照射が可能な電子ライナック施設は少ない。今後の実験では、東北大学の電子光理学センターを共同利用させて頂く予定である。現実的な製造実験を視野に入れつつ、シミュレーションを行ってきた。

3. AC-225 製造シミュレーション

3.1 シミュレーション手法

Ac-225 の収量を計算するために PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) を用いた [14]。PHITS は JAEA が中心となって開発するモンテカルロ放射線輸送シミュレーションコードであり、D-CHAIN 機能で照射後生成物の放射エネルギーを計算することができる。また、熱計算には ANSYS を用いた。Figure 5 に両者のシミュレーションの関係を示す。

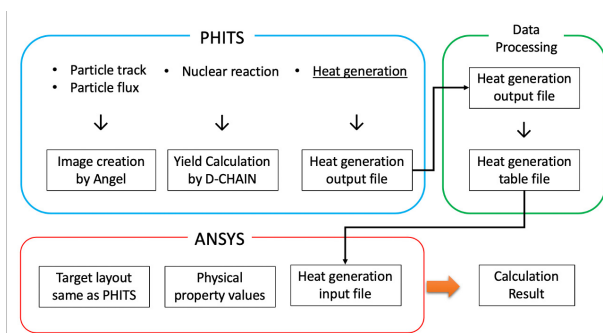


Figure 5: PHITS&ANSYS simulation relationship.

Table 3: Irradiation Parameter Details

Item	Value	Unit
e ⁻ beam	Energy	35 MeV
	Current	100 μA
	Beam FWHM	3 mm
W converter	Thickness	3 mm
	Diameter	10 mm
Ra-226 target	Thickness	1 mm
	Shape	Disk
	Composition	Ra-226 100%
	Radioactivity	15.8 GBq

PHITS では放射線照射で生じる発熱分布を計算することができる。この発熱分布を ANSYS が取り込めるテーブルファイルに直し、照射ターゲットの温度分布を計算した。本稿では Ra-226 の融点である 696 °C を下回るという基準を設けて計算を進めた。

3.2 Ra-226 GBq オーダーシミュレーション

まず直径 10mm、厚さ 1mm の Ra-226 ターゲットを想定し、組成は純度 100% の Ra-226 として計算を行った。Figure 6 に照射シミュレーションの体系と ANSYS で計算を行った Ra-226 ターゲットの温度分布を示す。

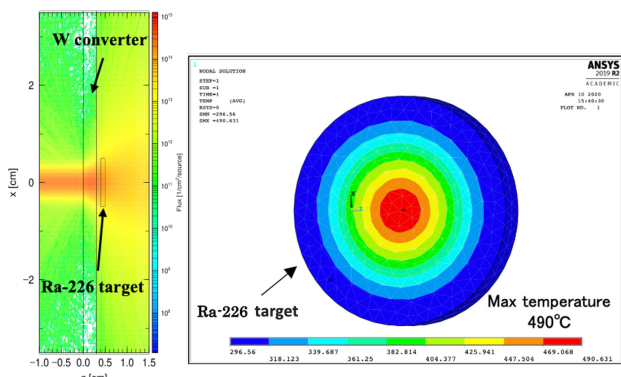


Figure 6: Irradiation system and temperature distribution.

Figure 6 の照射体系の図は電子のフラックスを表しており、電子線の一部がタングステンコンバーターを通して Ra-226 ターゲットまで到達している様子が分かる。ターゲットの発熱は荷電粒子に因るところが大きく、パラメーター操作ではビーム径の拡大、コンバーターとターゲット間の距離の調節、コンバーターの厚みの調節などで熱的負荷を減らすことができる。また、この計算においては Ra-226 ターゲット表面に He ガスを流す想定として、熱伝達係数を 1500 に設定している。Ra-226 ターゲットの表面温度を融点以下に保つという制限条件を設けると、照射可能な電流値の上限は約 100 μA となった。

Table 3 に照射パラメーターの詳細についてのまとめを示す。この照射シミュレーションで、Ra-225 は 1.9 GBq、Ac-225 は 1 回の抽出で 0.89 GBq、4 回の抽出で 1.8 GBq の収量が得られる計算となった。

3.3 タングステン板接触型 GBq オーダーターゲット

前節の核変換効率を改善するため、電流値をあげる方策を考えた。Ra-226 ターゲットの照射下流側にタングステン板を用意し、ターゲットの熱がタングステン板に逃がせるようにした。Figure 7 に計算結果を示す。このターゲット体系をとることで電流値を 500 μA まで上げることが可能となった。

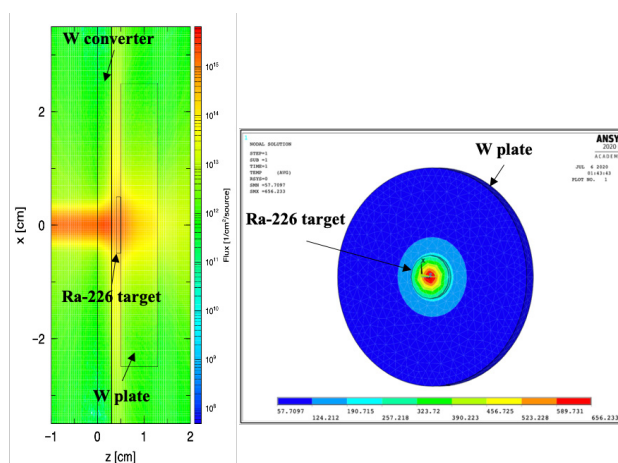


Figure 7: W plate contact type target system and temperature distribution.

ビーム径の拡大やタングステンコンバーターと Ra-226 ターゲットの距離を大きくすると、熱的負担は軽減されるものの、Ra-225 の収量も減少する。そのため金属に接触させる方法をとった。熱伝導で熱を逃がすためには銅板を用いるなども考えられるが、35 MeV、500 μA の高出力の電子ビームが照射されることから放射化を考慮してタングステンを選択した。

Figure 8 に熱伝達係数と中心温度の関係をグラフに示す。前節の計算のうち、電流値を 500 μA、熱伝達係数を 2000 に設定すると Ra-226 の融点を下回る計算となった。ターゲット表面に 17.5 m/s の流速の He ガスを流すことを想定している。このシミュレーションで Ra-225 は 10.8 GBq、Ac-225 は 1 回の抽出で 5.08 GBq、4 回の抽出で 10.26 GBq の収量が得られる計算となった。

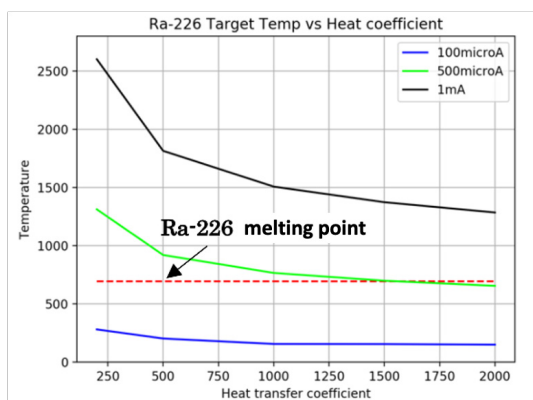


Figure 8: Relationship between heat transfer coefficient and center temperature.

3.4 MBq オーダーシミュレーション

Ra-226 ターゲットの調査を進めると、Ra-226 の GBq オーダーの確保は現状では難しいことが分かった。そこで現実的な照射体系のモデルとして SiC を担自体として想定した MBq オーダーターゲットの照射シミュレーションを前節と同様に行った。Figure 9 に計算結果を示す。また Fig. 10 に照射後のミルクングの計算結果を示す。

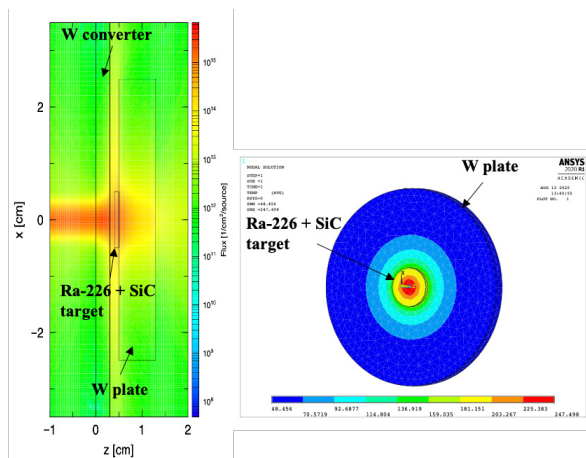


Figure 9: Ra-226 176MBq target Irradiation system and Temperature distribution.

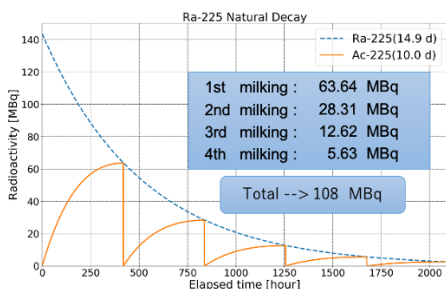


Figure 10: Milking calculation.

このシミュレーションで Ra-225 は 143.44 MBq、Ac-225 は 1 回の抽出で 63.64 MBq、4 回の抽出で 108 MBq の収量が得られる計算となった。照射後ターゲットからの抽出効率を 0.95、Ac-225 の標識効率を 0.7 とすると約 71.82 MBq の $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ が得られる計算になる。

Table 4: Domestic Demand Forecast for $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$

Xofigo ($^{233}\text{RaCl}_2$)		
Annual sales	Price	Number of prescriptions
¥ 9,400,000,000	¥ 684,930	1~6
Estimated number of patients	Estimated number of CRPC patients	
2,287~1,3734	8,000	
$^{225}\text{Ac-PSMA-617}$		
Ac-225 radioactivity in a single dose	Average number of prescriptions	
10 MBq	4	
Estimated annual supply	Number of required manufacturing facilities	
320 GBq	37~38	

Table 4 に $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ を用いた放射線内用療法の必要供給量の予測を示す。骨転移のある去勢抵抗性前立腺がんの治療薬であるゾーフィゴの 2023 年時点の市場予測 [15] と薬価から CRPC 患者の数を推計し、薬剤の需要量を概算した。1 日に 71.82 MBq の $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ を製造できる施設が 1 ヶ月に 10 日稼働したとすると全国に 40 程度の製造施設が必要となる。

4. 今後の課題とまとめ

4.1 中性子遮蔽と Rn ガス管理

35MeV、500 μA の電子線照射を Ra-226 ターゲットに対して行うと $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ 反応や $^{226}\text{Ra}(\gamma, 2n)^{224}\text{Ra}$ 反応によって $10^{12\sim 13}$ オーダーの中性子フラックスが発生する。この中性子遮蔽設計が必要となる。

Ra-226 は半減期 1600 年で Rn-222 に壊変する。ラドンガスはターゲットからの自然崩壊の他に照射後生成物からも発生するため、ターゲットの密封や抽出プロセスの自動化などが必要となる。

4.2 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。より詳細な熱設計を行えば、Ac-225 製造に適した電子ライナックのスペックの決定と、最適な電子ビームパラメーター、連続稼働時間を決めることができると考えられる。また最終的に得られる Ac-225 の不純物制御が医療用 RI として使用できるかに関わるため、特に Ac-225 の他同位体の混在を軽減させる製造システム設計が必要である。また Ra-226 ターゲットの担持体の決定や幾何体系の決定も重要である。今後は東北大学光理学センターでの実験を通して、現実的な製造へ向けた課題の解決に取り組んでいきたい。

謝辞

本研究を行うにあたって株式会社アキュセラの山本昌志氏からシミュレーションの計算方針からソフトウェ

アの扱いに至るまで多大なご助力を頂きました。東北大学電子光理学研究センターの菊永英寿先生、柏木茂先生には昨年 Mo-Tc 製造の実験に参加した際にお世話になり、電子ライナックによる医療用 RI 製造を間近で学ぶことができました。量子科学技術研究開発機構、放射線医学総合研究所の永津弘太郎氏にはサイクロトロンによる Ac-225 製造について度々貴重なお話を頂きました。本研究に関わってくださる皆様に心より感謝申し上げます。

参考文献

- [1] <https://www.qst.go.jp/uploaded/attachment/2157.pdf>
- [2] <https://www.riken.jp/press/2012/20120606/>
- [3] Tatsuya Higashi, “甲状腺癌に対する新しい核医学治療の将来展望”, 内分泌甲状腺外会誌, 35 (3), 2018, 196-199.; https://www.jstage.jst.go.jp/article/jaesjsts/35/3/35_196/_pdf/-char/ja
- [4] <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/search/cancer/news/201203/524068.html>
- [5] C. Kratochwil *et al.*, “Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225 Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control”, J Nucl Med. 2016;57:1941-1944.
- [6] Bostwick DG *et al.*, “Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases.”, Cancer. 1998;82(11) : 2256-2261.
- [7] A. Robertson *et al.*, “Development of 225Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences”, Current Radiopharmaceuticals, 2018, Vol. 11, No. 2, p1-17.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249690/pdf/CRP-11-156.pdf>
- [8] G. Melville *et al.*, “A theoretical model for the production of Ac-225 for cancer therapy by photon-induced transmutation of Ra-226”, Applied Radiation and Isotopes 64 (2006) 979 - 988.
- [9] G. Melville *et al.*, “Production of Ac-225 for cancer therapy by photon-induced transmutation of Ra-226”, Applied Radiation and Isotopes 65 (2007) 1014-1022.
- [10] B. L. Zhuikov *et al.*, “Production of 225Ac and 223Ra by Irradiation of Th with Accelerated Protons”, ISSN 1066-3622, Radiochemistry, 2011, Vol. 53, No. 1, pp. 73 - 80.; https://www.researchgate.net/publication/257858681_Production_of_225Ac_and_223Ra_by_irradiation_of_Th_with_accelerated_protons
- [11] K. Nagatsu *et al.*, 2019, 11th International Symposium on Targeted Alpha Therapy. (TAT11)
- [12] C. Apostolidis *et al.*, “Production of Ac-225 from Th-229 for Targeted α Therapy”, Anal. Chem.2005,77,6288-6291.
- [13] https://tendl.web.psi.ch/tendl_2019/tendl2019.html
- [14] T. Sato *et al.*, “Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02”, J. Nucl. Sci. Technol. 55(5-6), 684-690 (2018).; <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00223131.2017.1419890>
- [15] <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=54198>