

## 電子線形加速器を用いた $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ 製造のための ウラン廃棄物由来 $^{226}\text{Ra}$ ターゲット原料の基礎分析

### ANALYSIS ON RA-226 FROM URANIUM WASTE MATERIAL AS AN IRRADIATION TARGET TO PRODUCE RA-225/AC-225 BY PHOTONUCLEAR TRANSMUTATION WITH AN ELECTRON LINAC

三好 邦博\*, 尾関 政文、上坂 充

Kunihiro Miyoshi\*, Masafumi Ozeki, Mitsuru Uesaka

Nuclear Engineering and Management, School of Engineering, The University of Tokyo

#### Abstract

The development of radiopharmaceuticals which emit alpha particles is the active research area both from clinical and engineering standpoint.  $^{225}\text{Ac}$  has been an attracting radioisotope as the promising candidates for alpha-immunotherapy which can be produced with electron LINAC gamma-ray via  $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$  reaction. To propel this production path, we need to develop  $^{226}\text{Ra}$  source for an irradiated target but  $^{226}\text{Ra}$  is currently not commercially available in Japan. So we have focused on extracting  $^{226}\text{Ra}$  from uranium mining tailings to build an effective process to create the  $^{226}\text{Ra}$  target. This paper describes the initial result of chemical compound analysis of the sample material from Nigyo-touge, a high-level estimation of the required amount of  $^{226}\text{Ra}$  to fulfill the clinical needs of  $^{225}\text{Ac}$  based PHITS simulation and oversees the future study plan including target design and irradiation experiment.

#### 1. 研究背景・目的

##### 1.1 放射性医薬品と Ac-225

核医学治療とは、非密封 RI を含む薬剤を分子標的薬などの DDS(Drug Delivery System) と組み合わせることで、癌などの病変部位に選択的に薬剤を取り込ませ、局所的に放射線を照射する内部放射線治療である。従来の核医学治療においては Y-90 や I-131 などの  $\beta$  線放出核が用いられてきたが、2016 年に Ra-223 を含む薬剤 (Xofigo®) が国内で薬事承認をされるなど [1]、 $\alpha$  線放出核への注目が近年高まっている。 $\alpha$  線は高い線エネルギー付与 (LET) を持つ放射線であり、その飛程も 100 $\mu\text{m}$  未満であることから、標的に集積されれば正常組織への損傷を最小限に抑制できる特徴を持つ。 $\alpha$  線放出核は原子番号が 82 以上のものに存在し、種類としては 400 以上が存在するが、核医学治療に用いるためには適度な半減期を持つことと、分子標的薬への標識技術が確立されていることが必要である。その中でも Ac-225(半減期 10 日) は、薬剤を処方する病院以外で製造可能な半減期を持っており、かつ PSMA-617 という前立腺癌標的薬への標識技術が確立されているという特徴をもつ、最も注目されている  $\alpha$  線放出核の 1 つである。2016 年には  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 を用いた転移性去勢抵抗性前立腺癌に関する治療結果が報告され [2]、臨床的にも大きな期待を集めている (Figure 1)。

##### 1.2 Ac-225 製造とその課題

Ac-225 はネプツニウム系列 ( $4n+1$ ) 系列に属する核種で天然には存在しないため、人工的に製造する必要がある。現在考えられている製造候補の例を Table 1 に示す [3]。

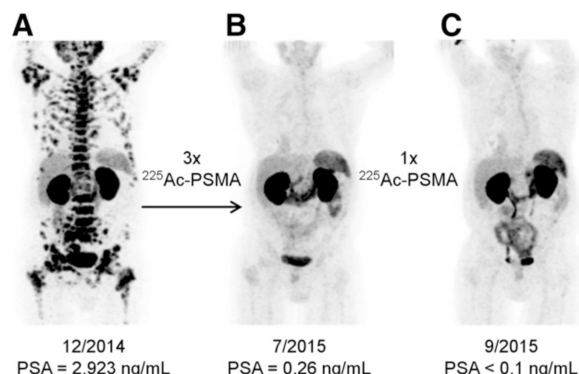


Figure 1:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT scans of a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Pretherapeutic scan with tumors distributed (A), Posttherapeutic scans with 3 cycles of 9-10 MBq of  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 at bimonthly intervals (B), and a follow-up scan after the finishing treatment (C) [2].

Th-229 からの化学分離については現在世界の 3 カ所 (ORNL/ITU/IPEE) で行われておりその年間製造量の合計は約 70GBq であるが [3-6]、世界の臨床需要を満たすとは言い難いのが実情である。Th-229 は核物質であるため製造体制の強化が難しく他の手法の検討が必要となる。そこで東大上坂グループでは、これまでの電子線形加速器の研究経験と電子線形加速器による Mo-99/Tc-99m 生成の経験 [7] を生かし、Ra-226 の光核反応による Ac-225 の生成手法に着目した。

Figure 2 に示す様に、Ra-226 と電子線形加速器を用いた Ac-225 生成では、電子ビームをタンゲステンなどの金属に照射した際に発生する制動放射線 ( $\gamma$  線) を Ra-226 に照射し光核反応によって Ra-225 を生成する。Ra-225(半減期 14.8 日) は Ac-225(半減期

\* miyoshi.kunihiro@nuclear.jp

Table 1: Current and Potential Production Methods of Ac-225 [3]

Production Method	Capability Requirement
$^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	$^{229}\text{Th}$ source
$^{232}\text{Th}(p, x)^{225}\text{Ac}$	High energy proton beam (< 500 MeV)
$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$	Low energy proton beam (< 50 MeV)
$^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	Low energy electron beam (< 50 MeV)

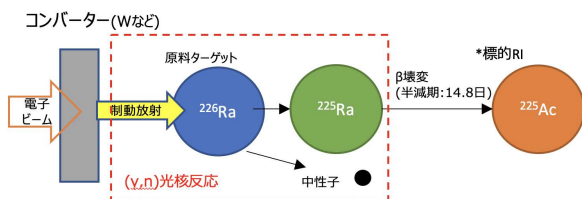


Figure 2: A schematic overview of Ac-225 production from Ra-226 with electron LINAC.

10日)にβ崩壊をするため、娘核種のAc-225の放射能が最大となったところで化学抽出分離を行うことで、分子標的薬に標識するAc-225原料を生成することができる。電子線形加速器を用いた手法は、他の手法と比較すると製造費用的に有利である点と、照射後にAcの同位体が発生しないため分離抽出過程において不純核を抑制できるという利点が考えられる。一方で、反応断面積については陽子線照射と比べれば小さいため、ビームパラメタを含めた照射系の最適化が必要となる。

### 1.3 Ra-226の国内流通の現状とウラン鉱さい

Ra-226(半減期 1600年)はラジウム針として小線源治療に利用されていたが、娘核種であるRn-222(半減期 3.8)の健康への影響による安全管理上の課題からCo-60やIr-192など他の線源に代替されるようになった。病院等で保管されていたラジウム針は回収され数年前米国に譲渡されたため、Ac-225生成用に国内で入手することが困難な状況にある。一方でRa-226はウラン系列(4n+2系列)に属することから、ウラン廃棄物中に含まれることが知られている。

### 1.4 研究目的

そこで本研究では、ウラン廃棄物からRa-226を高効率に回収する手法を確立し最も注目されるα線放出核であるAc-225を電子線形加速器を用いて生成することを最終目的とし、そのための基礎検討としてウラン鉱さい資料の元素分析を行い、Ra-226ターゲット生成のための基礎的検討および将来的に必要なRa-226の原料を推定することを目的とする。

## 2. ウラン鉱さいの元素分析

JAEA 人形峠環境技術センター(岡山県)では、露天採掘場や見学坑道などから坑水が発生し、それらは鉱さいたい積場に一時貯留され、坑水処理施設に

よるろ過処理を経て吉井川へ自然放流している。人形峠センターでは坑水中のラジウム除去などの実証試験を実施しており[8]、今回はこの試験の一部で用いられたFe除去層とMn除去槽から採取された試料(Figure 3)のγ線スペクトロコピー分析を行った。分析にはCAMBERA社製Ge半導体検出器(GC3018)と付録のデータ解析ソフトウェアを用いた。本来であれば、試料は粉碎乾燥処理し、所定の容器に入れ計測を行い、標準線源との比較のもと比放射能測定を行うべきであるが、今回はその前段階のバルク測定としてスペクトル観測とおおまかな放射能推定を行った。

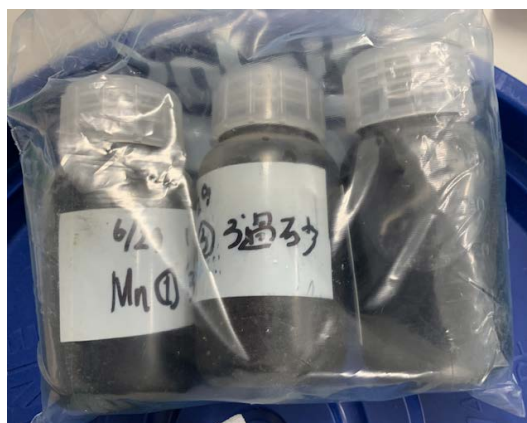


Figure 3: A measurement sample of Mn filtering sand tested at Ningyo-touge.

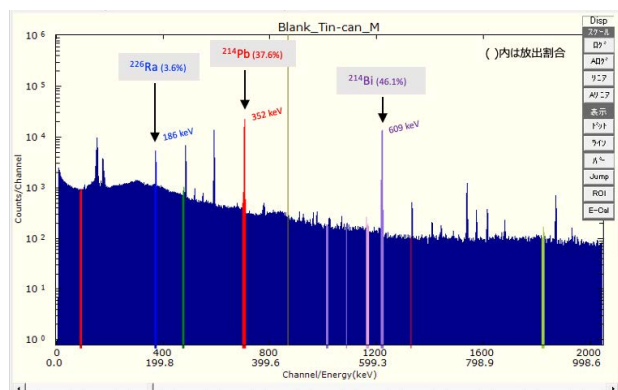


Figure 4: Result of γ-ray spectroscopy of the sample sand where the γ-rays derived from Ra-226 and its daughter nuclides were observed.

Figure 4 に約 1 時間経過後の  $\gamma$  線スペクトロスコープの結果を示す。Ra-226 およびその娘核種である Ph-214(半減期: 26.8 分) および Bi-214(半減期: 20 分) から放出される  $\gamma$  線 (それぞれ 186keV/352keV/609keV) が測定でき、試料中に Ra-226 が含まれていることが確認できる。Ra-226 と Bi-214 の間に放射平衡が成立していると仮定して、Bi-214 のカウント数から Ra-226 の放射能を推定すると、試料中には数十 Bq の Ra-226 が含まれていると予想されるが、別途厳密な測定の実施が必要である。

### 3. RA-226 ターゲット原料の需要見積

Ra-226 と電子線形加速器による Ac-225 収量を推定するために PHITS [9] によるシミュレーションを実施した。シミュレーション条件としては、最終的な収量が臨床で用いられる処方量 (1 バイアルあたり数十 MBq) となる様にした。具体的にはターゲットである Ra-226 を 0.43g (15.8GBq) 用意し、35MeV/100 $\mu$ A の条件下で 24 時間照射を行った。照射後の Ra-225 の収量は 2.1Gbp となった。Ra-225 と娘核種である Ac-225 の間には放射平衡が成立し、両者の半減期の兼ね合いから 417 時間後に Ac-225 の放射能は最大となり、今回の条件では 940MBq が最大収量となった (Figure 5)。

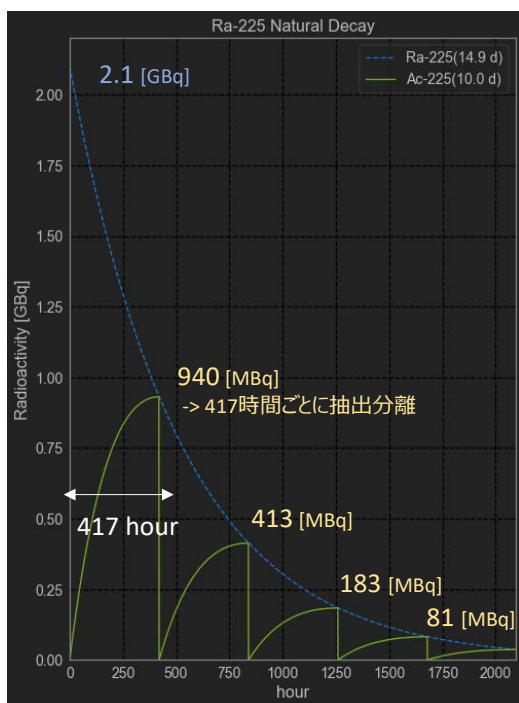


Figure 5: The decay of Ra-225 and the growth of Ac-225. The activity of Ac-225 reached maximum 417 hours after the irradiation finished and it can be repeatedly separated from Ra-225 and Ra-226 in every 417 hours.

Ac-225 の分離後の工程として分子標的薬の標識および処方する病院への運搬があるため、Ac-225 の放射能は半減期に従い減衰する。そこで薬剤標識効率を 70%、標識後の運搬時間を 3 日と仮定すると、

940MBq の Ac-225 は 455MBq となり、患者毎の投与量を 40MBq とすれば約 10 名分の供給量にしかならない。さらなるスケールアップ検討のためには、Ac-225 製造用の線形加速器を複数台用意し、Ra-226 ターゲットの再回収を含めた製造工程全体の設計が必要となる。その際、Ra-226 は数 g から数十 g 必要とされることが予想される。そこで、まず人形峠の鉱さい試料を用いて Ra-226 を高効率に回収する技術を確認し、将来的にはそれらを海外のウラン鉱山等にも適用し、Ra-226 の不足問題の解決を図りたいと考えている。

### 4. まとめと今後の課題

Ra-226 と電子線形加速器を用いた光核反応の実現可能性の一環として、Ra-226 ソースであるウラン鉱さいの  $\gamma$  線スペクトル解析を行い、Ra-226 およびその娘核種が一定量含まれることを確認した。また PHITS を用いた Ac-225 生成シミュレーションを行い、0.43g の Ra-226 から約 450MBq の Ac-225 薬剤が生成できる可能性が示唆された。更なる基礎検討とスケールアップ検討のため、以下の 2 分野において研究を推進する予定である。

#### 4.1 ウラン鉱さい資料分析

試料の乾燥処理や  $\gamma$  線の自己吸収補正を行った上で、鉱さい試料の比放射能の厳密測定を行う。さらに XRD や XRF、ICP-MS などを用いた試料分析を実施し、試料中の Ra-226 の化学形態の調査を行う。その上で逐次抽出法の検討をし、実際の抽出試験・抽出効率最適化の評価を行う予定である。

#### 4.2 Ra-225/Ac-225 生成試験

照射後の Ra-225 収量が最大となる様に、電子ビームエネルギーやビームサイズ、コンバーター厚や Ra-226 ターゲットとの距離などのビームパラメータの最適化を行う。また実際に  $\gamma$  線照射を行う際の Ra-226 担持体の設計・製造評価を行い、kBq から MBq オーダーの Ra-226 を実際に担持させ、東北大学電子光理学センターにて Ac-225 生成実験を行う (課題番号: 2960)。中期的には、Ac-225 の分離抽出工程の評価も合わせて実施し、Ac 同位体などの核種純度と、他の RI の含有量である放射化学純度についても合わせて評価し、電子線形加速器による Ac-225 生成の総合的な実現可能性検討を実施したいと考えている。

### 謝辞

本研究を推進するにあたり、東京大学大学院工学系研究科原子力国際専攻の齊藤拓巳先生、同大学理学系研究科地球惑星科学専攻の高橋嘉夫先生、前東京工業大学教授で現 NPO 法人環境サステナブルリサーチラボ理事長の大貫敏彦先生には、鉱さい試料の分析について、QST/放射線医学総合研究所の永津光太郎氏と東北大学電子光理学研究センターの菊永英寿先生には、電子線形加速器を用いた Ac-225 製造の実験計画について、それぞれご協力・ご助言頂き

ました。ここに感謝致します。

## 参考文献

- [1] [https://www.xofigo.jp/ja/patients/about\\_xofigo/](https://www.xofigo.jp/ja/patients/about_xofigo/)
- [2] C. Kratochwil *et al.*, "225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", *J Nucl. Med.*, 57, 1941-1944 (2016).
- [3] A.K.H. Robertson *et al.*, "Development of 225Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences", *Current Radiopharmaceuticals*, 11, 156-172 (2018).
- [4] C. Apostolidis *et al.*, "Production of Ac-225 from Th-229 for Targeted  $\alpha$ Therapy", *Anal. Chem.* 77, 6288-6291 (2005).
- [5] A. A. Kotovskii *et al.*, "Isolation of actinium-225 for medical purposes", *Radiochemistry* 57,285-291(2015).
- [6] R. A. Boll *et al.*, "Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy", *Appl. Radiat. Isot.* 62, 667-679 (2005).
- [7] J.Jang *et al.*, "Design of an X-band electron linear accelerator dedicated to decentralized 99Mo/99mTc supply: From beam energy selection to yield estimation", *Phys. Rev. Accel. Beams* 20, 104701 (2017).
- [8] 第 20 回 鈷山跡措置技術委員会資料 (2019); <https://www.jaea.go.jp/04/zningyo/kou20-05.pdf>
- [9] 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).