

^{225}Ac を高効率で高品質に製造する



前田 瑞穂*¹
Maeda Mizuho



菊永 英寿*²
Kikunaga Hidetoshi

1 はじめに

アクチニウム同位体の1つ ^{225}Ac は半減期 9.9 日の α 放出核種であり、近年、核医学治療分野で関心を集めている核種である。 α 線は β 線と比べ飛程が短く、線エネルギー付与 (LET) や生物学的効果比 (RBE) が大きいため細胞殺傷性が強い。 α 放出核種を腫瘍等まで運び、集積させることで、局所的な高線量照射による治療 (α 線核医学治療) を行うことができる。特に 2016 年のドイツ・ハイデルベルク大から報告された、 ^{225}Ac 標識治療薬が転移性の去勢抵抗性前立腺がんの患者に対して高い治療効果を示したという結果¹⁾ は、世界的に注目を集めている。 ^{225}Ac をはじめとする α 線核医学治療の話題は *Isotope News* 誌でも度々取り上げられており、順に読むことで最初の α 線核医学治療薬 (^{223}Ra , Xofigo[®]) が認可される前から現在までの国内外の状況について追うことができる。 α 線核医学治療の経緯や核医学的な研究、展望についてはこれまでの先生方の記事をご参照いただきたい²⁾。

現在、 ^{225}Ac の主要な製造方法は ^{229}Th の α 壊変からの抽出である。 ^{229}Th は ^{233}U の娘核種であり、入手には多量の ^{233}U から分離する必要がある (1 GBq の ^{229}Th を入手するには 40 年放置した約 800 g の ^{233}U が必要)。希少な人工核種を取り扱う必要があるため資源的、施設的な制限が厳しく、アメリカ、ドイツ、ロシアにある 3 施設のみが主要な供給源と

なっている。3 施設合わせた供給量は年間約 68 GBq であり、この量は前臨床試験を行うには十分な量であるが、世界の病院で日常的な治療に使うには不足している³⁾。 ^{229}Th の増産も計画されているが、より多くの ^{225}Ac をより多くの施設から供給する方策として、核反応による製造が検討され始めている。

核反応による ^{225}Ac 製造は大きく分けて 4 つの経路がある。(1) ^{232}Th や ^{238}U の重い原子核に高エネルギーのプロトンを照射して核破碎反応を起こし、核反応生成物の中から ^{225}Ac (もしくはその親核の ^{225}Ra) を分離する方法、(2) ^{226}Ra にプロトンや重陽子を照射して、(p, 2n) 反応や (d, 3n) 反応で ^{225}Ac を製造する方法、(3) ^{226}Ra に光子 (制動放射線) を照射して (γ , n) 反応で ^{225}Ra (半減期 14.9 日) を製造し、その β^- 壊変で ^{225}Ac を製造する方法、(4) 原子炉等の速中性子を利用して ^{226}Ra から $^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ を製造する方法である。それぞれ、必要となる施設の規模、最終的に得られる ^{225}Ac の核種純度と製造量、原料の取扱いの容易さ、生成する放射性廃棄物など一長一短がある。

筆者らはこの中から (3) の光核反応による ^{225}Ac 製造を選択し、その基礎研究を進めている。光核反応には透過力が大きい光子を利用することにより、大量の照射ターゲットを用いた RI 製造や、強固な封入容器中での安全な照射が可能であることなど将来的な大規模製造に向けたメリットがあると考えている。さらに、Ac の同位体 (^{227}Ac , ^{226}Ac 等) が生

成しないため、医薬品用途に適した、高い核種純度の ^{225}Ac を得ることができる。本稿では、筆者らがこれまでに実施した ^{225}Ac 製造実験の内容を紹介する。内容の一部は別途論文にて公開しており⁴⁾、そちらもご参照いただければ幸いである。

2 電子線形加速器を利用した ^{225}Ac 製造実験

光核反応による ^{225}Ac 製造実験は、医療用X線照射装置等を利用した実験結果が2000年代半ばに報告されているものの^{5, 6)}、大規模製造の可能性(実用性)を検討するための実験データは不十分であった。例えば、製造量評価に必要な $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ 核反応断面積は理論計算値のみ⁷⁾で実験値と比較した例は存在せず、また、医薬品適用まで想定した分離精製方法の検討もされていない。そこで、核反応断面積の推定等の基礎データ取得、及び、医薬品向け大規模製造に向けた ^{225}Ac 製造工程の基礎検討のため、まずは少量の ^{226}Ra 原料(50 kBq)を使用して原理検証実験を実施した。

^{225}Ac 製造実験は、試料作製・照射・分離精製の3ステップで行う。試料作製では、 ^{226}Ra 原料を石英管内に蒸発乾固させ封入したものを準備した。照射は東北大学電子光理学センターの電子線形加速器で実施した。照射部の様子を図1に示す。 ^{226}Ra 原料を封入した石英容器を支持台上に固定し、照射条件は電子線エネルギー44.4 MeV、平均電流約160 μA 、照射時間6 hであった。

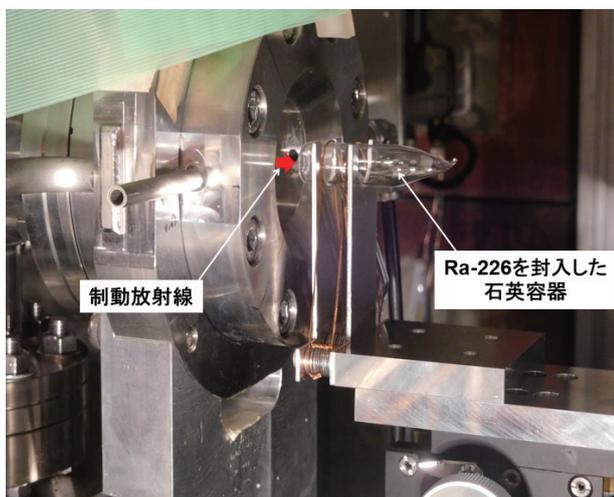


図1 電子線形加速器照射部の様子

照射後の試料中には、光核反応で生成した ^{225}Ra が自然崩壊することで ^{225}Ac が生成する。 ^{225}Ac の生成量が最大となる約18日後、 ^{225}Ac を ^{226}Ra 原料等の他の核種から化学処理で分離した(分離精製)。分離精製は、市販のキレート樹脂を用いて抽出クロマトグラフィにより行った。この工程で、 ^{226}Ra 及び ^{225}Ra の他、 ^{210}Po 、 ^{210}Pb といった長半減期の ^{226}Ra 子孫核種を除去する。 ^{225}Ac 生成の確認及び製造量の定量は、 α 線及び γ 線測定により行った。 ^{225}Ac 自体は低エネルギーの弱い γ 線しか放出しないため、直接の定量は難しい。そのため、子孫核種の ^{221}Fr (218 keV, 放出率11.6%)及び ^{213}Bi (440 keV, 同26.1%)の γ 線ピーク計数率より、放射平衡を仮定して間接的に定量を行った。算出した分離精製後の ^{225}Ac 放射能は約300 Bq、分離精製効率は約77%であった。

次にこの ^{225}Ac 生成量の妥当性を調べるため、図1の照射体系を模擬したモンテカルロシミュレーション(PHITS⁸⁾)により ^{225}Ra 及び ^{225}Ac 生成量を見積もった。 $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ 核反応断面積は前述の理論計算値を用いた。図2に、シミュレーション及び解析計算により求めた照射開始以後の ^{225}Ra 及び ^{225}Ac 生成量の時間変化を示す。 ^{225}Ra は照射終了時点で約760 Bq生成し、その後14日の半減期にしたがって減衰する。 ^{225}Ac は照射中から ^{225}Ra の崩壊により生成し、照射開始約18日(422時間)後、最大量である約340 Bqとなり以降は減少する。実験では、分離精製前時点の ^{225}Ac 放射能(照射開始

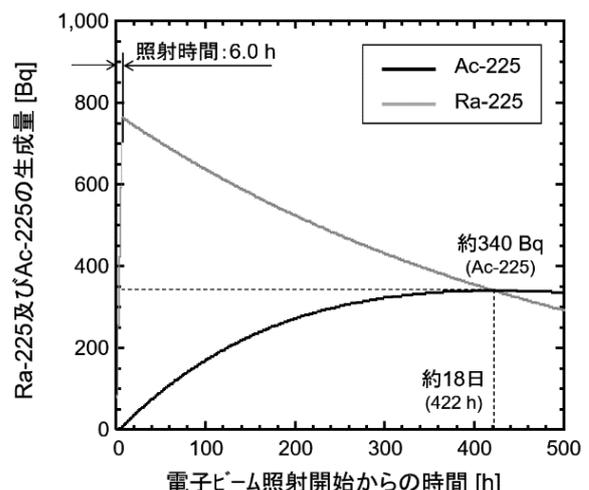


図2 照射開始時刻からの ^{225}Ra 及び ^{225}Ac 放射能の時間変化(PHITSシミュレーション及び計算による)

422 時間後の放射能に換算) は約 380 Bq だったことから、シミュレーション結果の約 1.12 倍の ^{225}Ac が生成されたことになる。

同様の製造実験を、電子線エネルギーを 33.3 MeV, 38.9 MeV と変えて実施し、 ^{225}Ac 製造量をシミュレーション結果と比較した。結果を表 1 に示す。すべての電子線エネルギーにおいて、実験ではシミュレーション結果と比べて ^{225}Ac 生成量が多く、実際の核反応断面積は理論値より大きいと推察される。同時に、1.12~1.49 倍の補正をすることで、理論反応断面積を用いて製造量見積もりが可能と言える。

^{225}Ac 標識薬剤を用いた実際の治療では、1 人あたりの投与量は数 MBq~10 MBq である¹⁾。そのため、本製造方法の実用化にはスケールアップの実現が必要である。その第 1 段階として、原理検証時 (50 kBq) の 1000 倍量 (50 MBq) の ^{226}Ra 原料を用いたスケールアップ実験を実施した。

^{225}Ac 製造を実用化する際の主な課題の 1 つに、

^{226}Ra 原料の取扱いがある。 ^{226}Ra は子孫核種に希ガスのラドン (^{222}Rn) や高線量の核種 (^{214}Bi , ^{214}Pb) が存在するため、使用量の増大に伴い適切な対策が必要となる。今回の実験では 50 MBq の ^{226}Ra を使用するため、試料作製及び分離精製を東北大学金属材料研究所のグローブボックス内で実施した。照射は原理検証実験と同様、東北大学電子光理学センターにて実施した。典型的な照射条件は電子線エネルギー 44.5 MeV, 平均電流 110~150 μA , 照射時間 6~10 h であった。照射時は、万が一 ^{226}Ra 試料が破損した際の周囲の汚染防止のため、試料とその冷却機構をハウジングで密閉した。分離精製は原理検証実験時と同様、抽出クロマトグラフィにより行った。

図 3 及び図 4 に、製造した ^{225}Ac の α 線及び γ 線スペクトルの例をそれぞれ示す。どちらのスペクトルにも ^{225}Ac 及びその子孫核種の明確なピークが観測され、 ^{225}Ac の製造が確認できた。 γ 線スペクトルでは、 ^{225}Ac 自体が放出する複数の低エネルギー γ 線

電子線エネルギー [MeV]	Ac-225製造量		
	実験結果 [Bq]	シミュレーション結果 [Bq]	実験/シミュレーション
33.3	234	157	1.49
38.9	273	196	1.39
44.4	380	340	1.12

表 1 ^{225}Ac 製造量の実験及びシミュレーション結果
シミュレーション結果は ^{225}Ac 生成量が最大となる時刻での値、実験結果は分離精製前の γ 線スペクトル測定における ^{213}Bi のピーク計数率より算出した放射能を、 ^{225}Ac 生成量が最大となる時刻時点での放射能に換算した値である

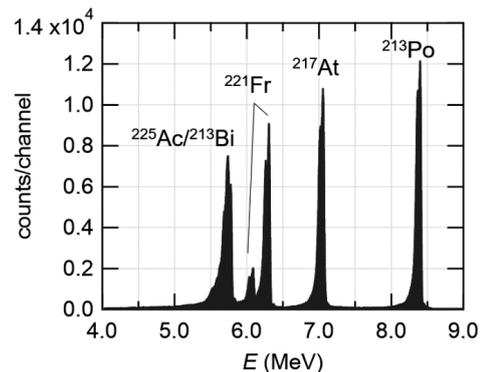


図 3 製造した ^{225}Ac の α 線スペクトル例

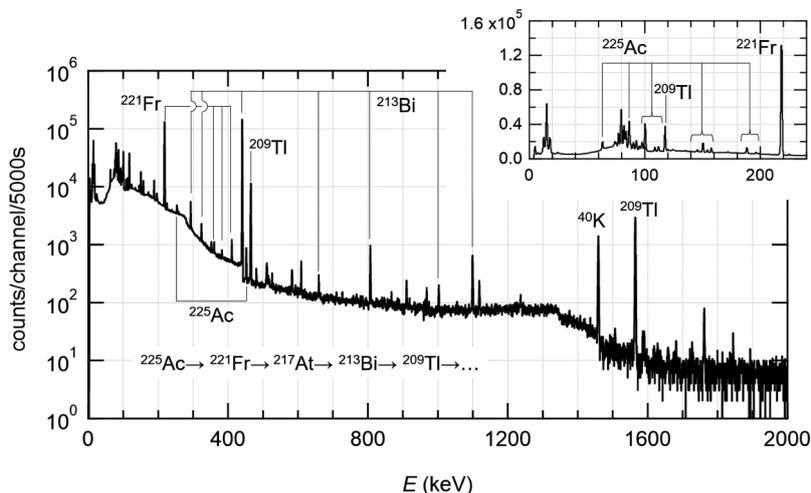


図 4 製造した ^{225}Ac の γ 線スペクトル例

右上：低エネルギー部分の拡大図。 ^{225}Ac 系列以外のピークは、主にバックグラウンド由来である

も確認できる。本スケールアップ実験における²²⁵Ac製造量は、原理検証時と同様の方法で見積もった結果、約370 kBqであった。数100 kBqの²²⁵Acがあれば、薬剤標識や小動物への投与が可能である。光核反応を利用した実用量の²²⁵Ac製造実証は、筆者らの知る限り初めてと思われる。

3 商用スケールでの²²⁵Ac製造量試算

実際の²²⁶Ra(γ, n)²²⁵Ra核反応断面積が理論計算値より大きいことを踏まえて、商用スケールでの²²⁵Ac製造可能性を試算した。試算には先に示した製造実験時と同じくPHITSシミュレーションを用い、照射時間は20 h、原料は²²⁶Ra金属4.33 g、反応断面積は理論計算値の1.5倍と仮定した。試算の結果、²²⁵Ra照射直後で約170 GBq、²²⁵Acは最大約77 GBq（現状の年間製造量相当）生成することがわかった。この照射を年間20~50回（1~2週間毎）実施すればTBqオーダーの製造が可能となる。実際には、ターゲット形状や照射スケジュール、使用可能な²²⁶Ra原料量によって製造量が変化するが、筆者らは光核反応を用いた方法でも十分量の²²⁵Acを製造可能と考えている。Acの同位体が生成しないこと、生成した²²⁵Raから複数回²²⁵Acを抽出（ミルクング）可能なことと合わせ、光核反応を用いた²²⁵Ac製造手法は、高品質・高効率で非常に有望な核種製造方法であると考えられる。

4 まとめと今後の展望

電子線形加速器を利用した²²⁵Ac製造方法の開発に取り組んでいる。これまでの製造実験で²²⁶Ra(γ, n)²²⁵Ra核反応の基礎データを取得し、製造

法を検討してきた。スケールアップ製造の試みでは、約370 kBqの²²⁵Acを製造実証した。

現在、電子線形加速器を利用して製造した²²⁵Acの薬剤適用に向け、品質に関する検討を進行中である。また、実用に向けもう数段階のスケールアップを進めたい。現在、²²⁵Ac-PSMA-617に代表される²²⁵Ac標識薬剤は治験段階だが、数年内には上市される見通しである。これに合わせた²²⁵Ac核種供給実現に向け、開発を進めていく所存である。

謝辞

²²⁵Ac製造実験では多くの方にご指導・ご協力いただきました。東北大学電子光理学センター柏木茂准教授、東北大学金属材料研究所アルファ放射体実験室白崎謙次講師及び京都大学複合原子力科学研究所同位体利用化学グループ関本俊助教、稲垣誠助教、大槻勤特任教授他、お世話になった方々にこの場を借りて深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kratochwil, C., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **57**, 1941-1944 (2016)
- 2) 例えば渡部直史 他, *Isotope News* **771**, 2-5 (2020)
- 3) Morgenstern, A., *et al.*, *Current Radiopharmaceuticals*, **11**, 200-208 (2018)
- 4) 田所孝広, 加速器, **18**, 89-95 (2021)
- 5) Maslov, O. D., *et al.*, *Radiochemistry*, **48**, 195-197 (2006)
- 6) Melville, C., *et al.*, *Appl. Radiat. Isot.*, **64**, 979-988 (2006)
- 7) Koning, A. J., *et al.*, *Nucl. Data Sheets.*, **155**, 1-55 (2019)
- 8) Sato, T., *et al.*, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **55**, 684-690 (2018)

(*1)(株)日立製作所研究開発グループ, *2 東北大学電子光理学研究センター)