

令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究（19IA004）
（研究代表者：細野 眞）
分担研究報告書

医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノ

研究要旨

近年、我が国でも 2016 年に α 線放出核種である Ra-223 による骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の放射性治療薬である「ゾーフィゴ®静注」の製造販売承認がなされ、医療機関でも利用できるようになったところである。一方で世界的には抗腫瘍効果の高い α 線に期待して、様々な α 線放出核種を利用した放射性医薬品の開発が活発になってきており、Ac-225、Bi-213 などの α 線放出核種が利用されている。これらの核種以外にも Th-227 で標識された放射性医薬品の開発が進んできており、今後我が国でも国内導入に向けて当該医薬品の開発が進められることが想定される。我が国において Th-227 は核燃料物質もしくは核原料物質として、「核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律（昭和 32 年法律第百 66 号）」（以下、炉規法）による規制を受け、管理が求められている。Th-227 を含むトリウムを用いた放射性医薬品が我が国に導入される際に、当該医薬品を使用する医療機関に対して従来の放射性医薬品の規制を行ってきた医療法だけでなく、炉規法による規制対応を行うこととなった場合、現実的に対応が難しく、このような医薬品の開発や導入に支障が出る可能性がある。海外で治験が進み有効性・安全性の検証が進む中、本邦における適切な規制に基づく利用環境が整わなければ、本剤の本邦への導入が遅れ、ドラッグラグにつながる。

そのため Th-227 を含む放射性医薬品の円滑な国内導入に資するべく、国内におけるトリウムなどの核燃料物質等の規制状況を整理するとともに、既に海外で臨床試験のような医療目的に用いられている Th-227 について利用及び規制状況に関する調査を行った。

本調査は既に Th-227 を用いた放射性医薬品の開発が進んでいる欧州や北米の規制状況を中心に行ったが、各国における Th-227 自体の規制の在り方は IAEA が定義する“原料物質”に該当するかどうか重要な判断となっており、多くの国々では当局が Th-227 の利用目的や利用状況に応じて自国でどのような規制をすべきか独自の判断を行っていた。判断ポイントとして“原料物質”は「天然トリウム」、「Th-232」であること、また Th-227 自体はその親核種である Ac-227 から抽出、精製されて製造されることから、Th-227 を精製する施設や Th-227 を標識した放射性医薬品を使用する医療機関の規制については、核燃料物質等を想定した規制ではなく、Ra-223 や Ac-225 といった核種と同じ放射線安全規制体系の中で規制が行なわれている。

今回は医療に用いられる Th-227 について、すでに放射性医薬品の開発が進められている国の規制状況を中心に調査したが、引き続き、国内導入にあたって我が国の法令体系の中で医療に用いられる Th-227 をどのように規制すべきかについては、今後の検討に資する、より詳細な規制状況の調査継続が必要と考えられる。

A. 研究目的

Th-227 で標識された放射性医薬品（以下、Th-227 標識医薬品）の国内導入に向けて、トリウム、特に医療に用いられる Th-227 に関して、既に開発が進んでいる海外、特に欧州や北米を中心として、その中でも Th-227 の精製や Th-227 標識医薬品の臨床試験が実施されている国々における Th-227 に関する利用及び規制状況について調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

今回、トリウムに関する我が国の関連法令など規制状況を調査、整理した。また Th-227 標識医薬品の開発を世界的に実施しているバイエル社のグローバルネットワークを通じて、開発が進められている欧州や北米の Th-227 に関する規制状況を聴取し、調査を実施した。当該調査結果の資料（参考 1）に基づき各国の利用及び規制状況を整理すると共に、合わせて Th-227 を含む各国の放射線安全規制に関する法令及び Th-227 もしくは IAEA で発行されている国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）¹⁾ に示されているトリウムの規制免除レベル基準値がどのように各国の法令に採用されているかについて調査を実施した。

C. 研究結果及び考察

C1. 我が国における核燃料物質等の規制体系

我が国では「原子力基本法（昭和 30 年法律第 186 号）」においてウラン、トリウム、プルトニウム等を核燃料物質及び核原料物質と定義し、その物質や数量については、「核燃料物質、核原料物質、原子炉及び放射線の定義に関する政令（昭和 32 年政令第 325 号）」及び「核燃料物質、核原料物質、原子炉の規制に関する法律施行令（昭和 32 年政令第 324 号）」に詳細に規定されている。

核燃料物質、核原料物質の定義

<原子力基本法>

第3条

(2)「核燃料物質」とは、ウラン、トリウム等原子核分裂の過程において高エネルギーを放出する物質であつて、政令で定めるものをいう。

(3)「核原料物質」とは、ウラン鉱、トリウム鉱その他核燃料物質の原料となる物質であつて、政令で定めるものをいう。

<核燃料物質、核原料物質、原子炉及び放射線の定義に関する政令>

(核燃料物質)

第1条 原子力基本法第三条第二号の核燃料物質は、次に掲げる物質とする。

1 ウラン二三五のウラン二三八に対する比率が天然の混合率であるウラン及びその化合物

2 ウラン二三五のウラン二三八に対する比率が天然の混合率に達しないウラン及びその化合物

3 トリウム及びその化合物

4 前三号の物質の一又は二以上を含む物質で原子炉において燃料として使用できるもの

5 ウラン二三五のウラン二三八に対する比率が天然の混合率をこえるウラン及びその化合物

6 プルトニウム及びその化合物

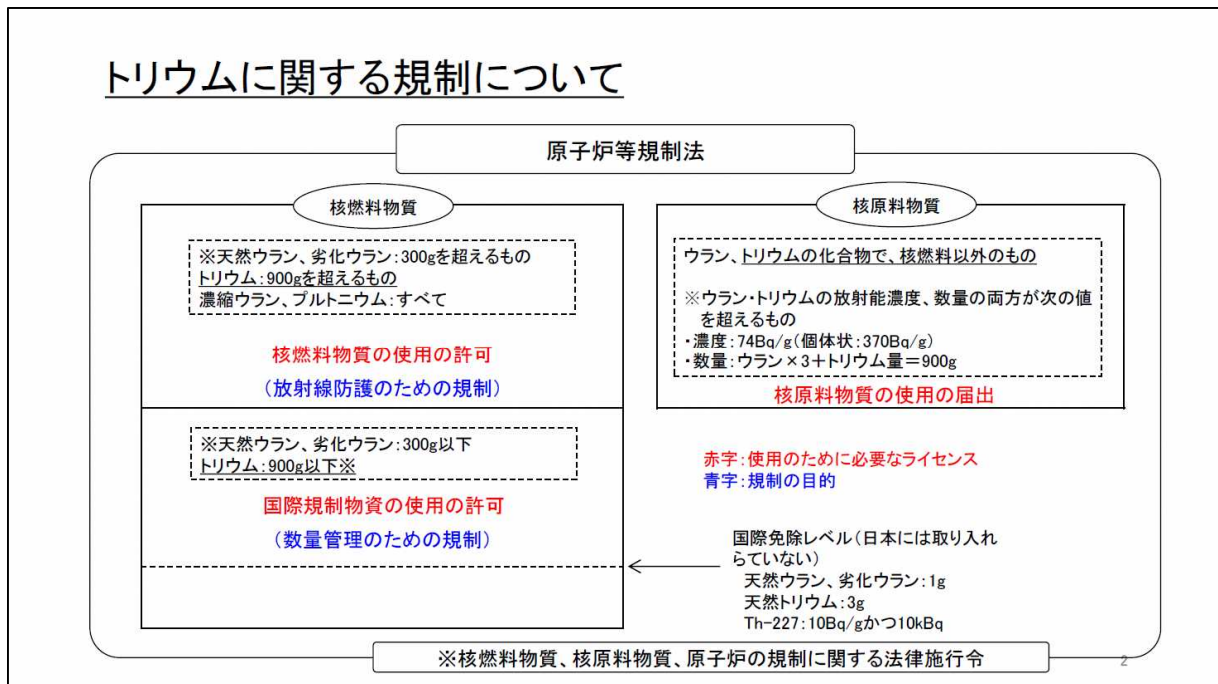
7 ウラン二三三及びその化合物

8 前三号の物質の一又は二以上を含む物質

(核原料物質)

第2条 原子力基本法第三条第三号の核原料物質は、ウラン若しくはトリウム又はその化合物を含む物質で核燃料物質以外のものとする。

トリウムに関する規制について



なお、Th-227の放射能は1gあたり約1.1PBqとなることから、900gでは約1EBq (E (エクサ) = 10^{18}) になり、医療目的で用いられる放射能に鑑みるに、Th-227標識医薬品の製造施設においてさえ、核燃料物質の使用許可を必要とするには至らないと思料される。

また、「放射性同位元素等の規制に関する法律 (昭和32年法律第167号) (以下、RI法) ではその施行令並びに告示において、当該法律で規制する放射線を放出する同位元素の数量及び濃度を下限数量としてその種類ごとに定めており、当該下限数量を下回る同位元素はRI法で規制はされない。当該下限数量は平成17年の法令改正において、IAEAで策定、出版して

いる「国際基本安全基準」²⁾で提唱されている免除レベルを導入したものである。

一方で炉規法では核燃料物質等について下限数量を取り入れていないために、たとえ微量であっても炉規法の規制下にある。

我が国においても IAEA との保障措置協定に基づき、対象となる国際規制物資が国際原子力機関憲章にて定められており、「トリウム」が含まれているものの、それ以上に明確化されていない。近年、原子力規制庁保障措置室ではいくつかの用途で利用される核燃料物質等については国際規制物資の使用の許可を要しない物質である可能性があるとして、取扱い者からの相談に応じるなどの対応を行っている。当該対象物質には医療薬中のトリウムが含まれている。

2 国際規制物資の規制

国際規制物資の定義⑤

－日IAEA保障措置協定の適用を受ける核燃料物質とは②－

○国際原子力機関憲章(昭和三十二年八月七日条約第十四号)(抄)

第二十条 定義

この憲章において、

- 1 「特殊核分裂性物質」とは、プルトニウム239、ウラン233、同位元素ウラン235又は233の濃縮ウラン、前記のもの1又は2以上を含有している物質及び理事会が随時決定する他の核分裂性物質をいう。ただし、「特殊核分裂性物質」には、原料物質を含まない。
- 2 「同位元素ウラン235又は233の濃縮ウラン」とは、同位元素ウラン235若しくは233又はその双方を、同位元素ウラン238に対するそれらの2同位元素の合計の含有率が、天然ウランにおける同位元素ウラン238に対する同位元素ウラン235の率より大きくなる量だけ含有しているウランをいう。(略)
- 3 「原料物質」とは、次のものをいう。
 - ・ウランの同位元素の天然の混合率からなるウラン
 - ・同位元素ウラン235の劣化ウラン
 - ・トリウム
 - ・金属、合金、化合物又は高含有物の形状において前掲のいずれかの物質を含有する物質
 - ・他の物質で理事会が随時決定する含有率において前掲の物質の1又は2以上を含有するもの
 - ・理事会が随時決定するその他の物質

3 その他

国際規制物資の使用の許可を要しない物質

IAEAと協議中

次に示す態様の物質を取り扱う場合には、原子炉等規制法第61条の3第1項に基づく許可を要しない可能性がありますので、当該物質を保有している場合には、一度保障措置室に御相談ください。

1. ウランガラス中のウラン
2. ランタンマントル、溶接用電極棒、白熱電球、レンズ、光学部品、又は電子部品中のトリウム
3. 合金中の微量成分としての天然ウラン、劣化ウラン又はトリウム(非原子力利用に限る)
4. 染色剤中の天然ウラン、劣化ウラン又はトリウム
5. 医療薬中のトリウム又はウラン
6. ジャイロスコープに使用される部品中のトリウム

出典：公益財団法人核物質管理センター 令和元年6月国規物講習会資料より抜粋

C2. 国際原子力機関 IAEA によるトリウムの定義

C2.1. IAEA 保障措置用語集におけるトリウムの定義

IAEA では、国際社会における特別な保障措置に関連した専門用語の理解を促進する目的から、1980年代に保障措置用語集の初版を出版し、以降何回かの改訂を重ねている。

「IAEA 保障措置用語集 2001 年版、国際原子力検証シリーズ No. 3」³⁾において、トリウムに関しては 4.4 項“原料”でカバーされていると考えられる。

引用文：

4.4 「原料物質」—「ウランの同位体元素の天然の混合率からなるウラン。同位元素ウラン 235 の劣化ウラン。トリウム。金属、合金、化合物又は高含有物の形状において前掲のいずれかの物質を含有する物質。他の物質で理事会が即時決定する含有率において前掲の物質の 1 又は 2 以上を含有するもの。理事会が即時決定するその他の物質。」[国際原子力機関 (IAEA) 憲章第 20 条 3]。[153]の 112 項によれば「この原料物質には、鉱石及び鉱石の残さいは含まれないものとする。理事会がこの協定が効力を生じた後、同条の規定に基づき、原料物質又は特殊核分裂性物質とされる物質を追加する決定を行う場合には、その決定は、当事国が同意した後においてのみこの協約上効力を有する」。[540、第 18 条 h]も参照。但し、精鉱は原料物質とみなされる。(2.11 も参照)

「IAEA 保障措置用語集 2001 年版 対訳」(財団法人 核物質管理センター) より

上記文脈からの解釈に基づくトリウムの同位体はすべて“原料物質”と見なされるが、

3.14 項に定義される“有意量”を確認しておくことも必要である。“有意量”とは核爆弾装置を製造する可能性を排除できない量のことであるが、その量は表2“有意量”において「間接利用物質」としてのトリウムは20トンとなっている。この量では短寿命の同位体ではなく、天然のトリウムを指し示しているものと解釈できる。

加えて、4.17 項“トリウム”では次の定義を提供している。

引用文：

4.17 「トリウム」一原子番号90、元素記号Thの放射性元素。天然に存在するトリウムは親物質同位体 ^{232}Th のみで構成されている。これが核変換によって核分裂性の ^{233}U になる。」

当該項から、「トリウム」、「 ^{232}Th 」、「天然トリウム」という各用語の互換性が認められる。比較としてウランは4.4 項“原料物質”に関連して、異なる同位体と濃縮グレードを区別するために4.8 項から4.14 項に至る7つの項で説明されている。

一方着目しておくべきこととして、4.6 項“核分裂可能物質”があるが、トリウムは核分裂可能物質として言及はないものの、次項の4.7 項“親物質”では、 ^{232}Th それ自身は熱中性子による核分裂反応を起こさないが、中性子捕獲および核変換により核分裂性物質に変化することができる物質である“親物質”であるとされている。

単なる「トリウム」という用語だけでなく、実際のトリウム同位体にまで言及されている数少ない例の一つである。

以上から、IAEA 保障措置用語集において使用されている言語を考慮すると、「トリウム」という用語は、3.14 項“有意量”と4.4 項“原料”で「天然トリウム」を指すことが示唆されている。更にウランの記載状況に鑑みると、「トリウム」は「天然トリウム」、または「 ^{232}Th 」を示していることがわかる。

C2.2. 「国際基本安全基準」におけるトリウムの免除レベル

IAEA が発行している「国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）」の別表 I には、約400 種類の核種ごとの規制免除レベルが示されており、Th-227 の規制免除レベルは以下の通りとなっている。

核種	放射能濃度 (Bq/g)	放射能 (Bq)
Th-227	1×10^1	1×10^4

C3. その他に留意すべき国際規制

各国における Th-227 の規制面からの取扱い状況については、IAEA 保障措置以外にも国際協定に照らして精査、評価する必要があるが、その中で「EU 二重用途品目に対する規制」がある。

引用文：

「二重用途品目は、民生用民間および軍事用途の両方に使用できる商品、ソフトウェア、およびテクノロジーです。EU は、二重用途品目アイテムの輸出、輸送、仲介を管理しているた

め、EUは国際の平和と安全に貢献し、大量破壊兵器（WMD）の拡散を防ぐことができます。二重用途のアイテム品目については、EU内で自由に取引できます。ただし、EU内で転送される特に機密性の高い品目アイテムは、事前の承認が必要です（規則の付録IVを参照）。この規制は、核物質の取引および核エネルギーの平和的利用に関する欧州原子力共同体（Euratom）の目標に貢献しています。

C4. 各国におけるTh-227の利用及びかかる規制状況の調査結果

様々な国の放射線防護機関はすでにTh-227の使用を許可しているが、その国の利用状況に応じて（たとえば、Th-227標識医薬品製造用のTh-227取扱いサイトまたは癌治療用の医療施設を保持しているなど）、取扱いと認められる許可の範囲は国によって異なっている。

一部の国では、大学などの研究サイトに対しては使用する核種を指定（限定）していない広域ライセンスを発行しているなど、付与されるライセンスにも違いがある。また、他の国では使用する核種が指定された核種固有のライセンスが発行されており、このようなライセンスは製造サイトに対して非常に一般的であることが多く、医療機関にも同様に発行されていることがある。

Th-227に関する規制状況の調査にあたり、Th-227が製造される工程でこの核種の親核種であるAc-227が必要となるために、各国の規制当局はAc-227並びにそこから抽出されるTh-227としての利用目的や環境下で、IAEA保障措置や関連の国際協定における「トリウム」の解釈に基づき、自国における規制の在り方を設定、運用しているようである。

以下にバイエル社が調査を行った欧州や北米のいくつかの国におけるTh-227の利用及び規制状況を示す。

C4.1. ノルウェーの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

ノルウェーにおけるTh-227の生産拠点（以下、IFE（ノルウェーエネルギー技術研究所））で製造されたTh-227標識医薬品製造の出発原料である塩化トリウム（ $^{227}\text{ThCl}_4$ ）は、当該国から例えばスウェーデンや英国といった他の国に出荷される。IFEには、最大399GBqの処理と保管のための広範なライセンスが与えられている。

② ノルウェーの管轄当局（DSA）による規制状況

バイエル社はDSAと直接接触しており、以下確認が得られた。

DSAは、現在承認されているRa-223医薬品「ゾーフイゴ静注」の製造が計画されていたときにRa-223を製造するための大量のAc-227を必要とすることから、その娘核種であるTh-227の取扱いを考慮する必要があった。Ac-227は、半減期が長く（21.77年）、検出能が低い（実質的に γ 線放出がなく、軟 β 線放出）ため、実際には2つの核種の中でより取扱いが困難な核種である（※）と考えられたことから、Ac-227、ひいてはTh-227の取扱い量は、サイト固有のリスク評価に基づいて399GBqに制限されており、輸出入や使用量などに関するすべてのレポートはTh-227ではなくAc-227に基づいて行われている。この国で製造された $^{227}\text{ThCl}_4$ としてのTh-227の輸出は、他の放射性物質に適用されるものを除いて、特別な要件もなく実施されている。

2019年3月6日付けのDSAからの書簡（参考2）に基づくと、DSAはAc-227から派生したTh-227を原料物質とは見なされないと結論付けており、したがって、原子力法ではなく、放射線安全規制の下で管理されている。

※検出が困難かつ半減期が長いために少量でも長期に渡る被ばくの影響が見込まれる。

C4.2. オランダの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

オランダでは、医薬品製造受託機関（以下、CMO）のTh-227標識医薬品の生産拠点が当初計画されていたが、CMOである広域ライセンス所有者のCuriumは、 $^{227}\text{ThCl}_4$ が“核分裂可能物質”と見なされ、特に輸入に関連して特別な注意が必要になる可能性があるという懸念を持っていた。“核分裂可能物質”の重量が物質の総重量の3%未満の場合、“核分裂可能物質”はこれらの規制から免除される。バイエル社は、製造される ^{227}Th をICP質量分析測定に基づいて含有量の評価を行ったところ、 $^{227}\text{ThCl}_4$ とラベル付けされた塩の重量の最大2%になる可能性があるとして結論付けたが、生産拠点の設立は実行されなかった。

現在、2つの病院がTh-227標識医薬品の臨床プログラムに参加しているが、これまでのところ、オランダでのこの臨床プログラムに関して実質的な異議は提起されていない。ただし、EU内からのTh-227標識医薬品の輸入は、二重用途品目に対する規制の対象となっている。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

上記のように、CMOである地元企業によると、オランダ当局は現在、いかなるトリウムも“核分裂可能物質”と見なしているようであるが、当局との連絡は当該CMOを介してのみ行われ、バイエル社はこれを確認するために当局とは連絡をしていない。しかし、原子力安全に関する条約（報告書、2013年）から引用されているように、Th標識医薬品に関する研究開発は、以下の理由により完全に可能であると見なされる。

「原子力法の枠組みの中で、核分裂可能物質は特定の割合までのウラン、プルトニウム、またはトリウムを含む（つまり、重量0.1%のウランまたはプルトニウムおよび重量3%のトリウム）および核分裂および/または核増殖の目的で使用される物質として定義されています。放射性核種を含み、免除レベルを超える他のすべての物質は、放射性物質として定義されません。」

したがって、トリウムが重量3%を超えない限り、“核分裂性物質”ではなく“核分裂可能物質”として扱うことができる。また、“核分裂可能物質”はIAEA保障措置用語集の4.5項“特殊核分裂性物質”で定義されている「特殊核分裂性物質」とは見なされないため、保障措置体制の下で取り扱われる必要はない。バイエル社は、Th-227標識医薬品の出発原料として使用される乾燥Th-227フィルムであるTh-227の重量含有量について別の報告（参考3）を作成した。ただし、Th-227標識医薬品の場合、Th-227の重量は常に3%よりはるかに小さいため、これはTh-227標識医薬品にとっては問題ではなく、乾燥したTh-227フィルムの場合のみである。

C4.3. スウェーデンの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

ルンド市にはCMOのTh-227標識医薬品の生産拠点が開設されており、このサイトでは、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。ルンドの生産拠点では、地元の患者治療用、そして例えばオランダ、イギリス、フィンランドといった他の国への出荷用のTh-227標識医薬品を製造している。Th-227標識医薬品の製造に関連して、スウェーデンのInspektionen för Strategiska Produkter（公式の国家検査官である戦略製品の検査官）はバイエル社に書簡を発行し、二重用途品目に対する規制はTh-227の輸出規制を意味しないと結論付けている。（参考4）

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

スウェーデンでは、ルンド市の大学病院で保有している既存の広域ライセンスは、当局によってTh-227標識医薬品の製造拠点として十分であると見なされた。以降、スウェーデンでのTh-227の取り扱いと使用に関して質問は出されていない。当局は、一部はTh-227のニーズやRa-223の取り扱いの経験に基づいて、一般的に α 放出核種の取り扱いに焦点を合わせている。当局とのすべての対話は、バイエル社の支援を受けてCMOによってローカルで管理されている。他の欧州諸国へのTh-227標識医薬品の輸出に関しては、二重用途品目に対する規制による輸出許可のトピックがバイエル社と関連するスウェーデン当局の間で議論され、輸出許可は不要であると結論付けられた。

C4.4. 英国の規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

CMOのTh-227標識医薬品の生産拠点がサウサンプトン市に設立されており、このサイトでは、ノルウェーから出発材料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。患者治療用のTh-227標識医薬品は、英国の他のサイト、たとえばロンドンのRoyal Free Hospitalに提供されている。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

英国では、CMOのサウサンプトンの製造拠点（Th-227の取り扱いと保管のライセンス範囲は3000 MBq）とロンドンのRoyal Free Hospitalが管轄当局に連絡し、Ra-223の取扱いを含む既存のライセンスに加えて、Th-227の取り扱いのライセンスを付与されている。英国で直面した主な課題は、地域の環境影響評価が求められたことであり、サイト固有のため非常に時間を要したことである。ライセンスと環境アセスメントに関するすべての対話は、バイエル社の支援を受けてCMOによってローカルで管理されている。

C4.5. ドイツの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

ドイツでは、現在、複数のTh-227標識医薬品関連の活動が進行中である。バイエル社は数年間、ドイツの2つの異なる場所で前臨床試験を行ってきており、Th-227標識医薬品による臨床試験も計画されているが、最も重要なこととして、Th-227標識医薬品を欧州市場に供給するための生産拠点の設立が現在進行中である。ドイツ当局は、Th-227をRa-223と同様の医療用核種と定義しているため、生産拠点の設立とライセンスの取得は、Ra-223の生産拠点の設立と同等である。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

課題となっている分野の 1 つは、Th-227 標識医薬品またはその他の Th-227 含有化合物の EU 以外の国（ノルウェーなど）への輸出である。前述の二重用途品目に対する規制は Th-227 の位置づけについて不明確であり、ドイツ当局はスウェーデンとは異なり、現在二重用途品目に対する規制の輸出規制に該当すると結論付けている。

したがって、EU 以外の国への輸出は、必要な事務処理のために予想よりも困難な状況となっているものの、現在、ドイツ国内においては特別な制限なしに Th-227 標識医薬品を取り扱うことができている状況である。

C4.6. 米国の規制状況

① Th-227 の使用のタスクと範囲

CMO の Th-227 標識医薬品の生産拠点（CMO : Curium LLC）がセントルイスに設立され、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。Th-227 の取り扱いと保管に関する Curium のライセンス範囲は 2000MBq である。Curium サイトから、Th-227 標識医薬品は米国の臨床プログラムに参加している病院に配送される。病院は、既存のライセンスの拡張として、または新しいライセンスとして、Th-227 を取り扱うためのライセンスを容易に取得している。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

米国では、バイエル社は Th-227 の法的位置づけに関して確認するために原子力規制委員会（以下、NRC）に接触した。議論の結果、NRC は、Ac-227 から生成された Th-227 は明らかに副生成物として定義できると結論付けた。これについては別のレポート（参考 5）で詳しく説明されているが、主な結論は次のとおりである（AEA および段落への参照は米国の国内規制によるものであることに注意すること）。

“After review, the NRC agrees that uranium (other than that deemed special nuclear material) yielded from reactions in a nuclear reactor or that is accelerator produced should be considered to be “byproduct material”; this would also be true for isotopes of thorium yielded in a nuclear reactor or that are accelerator produced. Historically, the few persons that have possessed these separated isotopes of uranium and thorium have held a specific license for both byproduct and source material that did not segregate the two types of materials and so a distinction was not necessary. Although the definition of “source material” by itself would appear to leave little question that any isotope of uranium or thorium would be considered to be source material, Section 62 of the AEA discusses requirements for licensing source material as beginning “after removal from its place in nature.” As isotopes of uranium and thorium yielded in a reactor or from an accelerator are not obtained from nature, the NRC believes that the intent of the AEA was for these isotopes to be considered byproduct material. However, the text of the final revision of § 40.22(a) remains as proposed because Th-228 is still considered to be source material and could be possessed under the general license, if § 40.22(a) were not revised in this way. In addition, because of the past ambiguity related to this issue, the revision would make it clear that these isotopes cannot be possessed under the general license in § 40.22. The notice of proposed rulemaking included a specific request for comment on whether the limitation to

natural or depleted uranium and natural thorium is the most appropriate way to prevent persons from obtaining source material radionuclides with high specific activities without applying for a specific license. In addition the specific request for comment asked if this approach would adequately protect public health and safety from, for example, thorium-230 (Th-230) extracted from ore high in uranium content.

「審査の結果、NRC は、原子炉での反応から生成された、または加速器で生成されたウラン（特殊核物質とみなされるものを除く）を「副生成物」と見なすべきであることに同意します。これは、原子炉で生成された、または加速器で生成されたトリウムの同位体にも当てはまります。歴史的に、これらの分離されたウランとトリウムの同位体を所有している少数の人々は、2 種類の物質を分離しなかったため、副生成物と原料の両方に対して特定のライセンスを保持していたため、区別する必要はありませんでした。「原料」の定義自体は、ウランまたはトリウムの同位体がソースマテリアルと見なされることにほとんど疑問を残さないように見えますが、AEA のセクション 62 では、「本来の場所にあるものから除去後の最初のものとして原料のライセンス供与」の要件について説明しています。原子炉または加速器で生成されたウランおよびトリウムの同位体は自然から得られないため、NRC は、AEA の意図はこれらの同位体を副生成物材料と見なすことであったと考えています。ただし、§ 40.22 (a) がこのように改訂されなかった場合、Th-228 は依然として原料と見なされ、一般ライセンスの下で所有される可能性があるため、§ 40.22 (a) の最終改訂のテキストは提案どおりのままです。さらに、この問題に関連する過去のあいまいさのために、改訂により、これらの同位体は § 40.22 の一般ライセンスの下で所有できないことが明確になります。提案された規則制定の通知には、天然または劣化ウランおよび天然トリウムへの制限が、特定の免許を申請せずに高い比放射能の原料放射性核種を入手することを防ぐための最も適切な方法であるかどうかについてのコメントについて特定の要求が含まれていました。さらに、コメントの具体的な要求は、このアプローチが、例えば、ウラン含有量の高い鉱石から抽出されたトリウム-230 (Th-230) から公衆の健康と安全を適切に保護するかどうかを尋ねました。

While this response does not specifically answer your question [i.e. whether ^{227}Th is a source material or a byproduct], I think it provides you the basis for concluding that the isotope of thorium that you are interested in would be considered “byproduct material”

この回答はあなたの質問に具体的に答えるものではありませんが[つまり ^{227}Th が原料であろうと副生成物であろうと]、あなたが興味を持っているトリウムの同位体が「副生成物」と見なされると結論付ける根拠を提供すると思います。

NRC との話し合いの出発点は、Th-227 が“原料物質”として分類され、広範な保障措置が必要になるのか、それとも“副生成物”として分類されるのかということであった。重要な点は、実際には最後の段落にあり、「関心のあるトリウムの同位体は“副生成物”と見なされる」と述べられていることである。

また、NRC が最近、バイエル社に 2019 年 8 月 22 日付の書簡を発行したことも注目する点であり、これは、一般に公開されている（参考 5）。この手紙では、Ac-227 からの Th-227 は“副生成物”であり、“原料物質”ではないと述べられている。Th-227 を取り扱う施設の申請

は、追加の保障措置要件や Th-227 によるその他の条件なしに承認されたため、現在明確に保持されている見解に一致している。

C4.7. 他の国々の規制状況

現在、Th-227 標識医薬品の治験臨床試験は、バイエル社によって、フランス、ドイツ、中国を含む他の多くの国で計画されている。これらの国の管轄当局とのやり取りはまだ非常に初期段階であるため、現時点では Th-227 に関する明確な評価はないが、現在 Th-227 の法的位置づけとしては、通常の医療用核種よりも輸入、取り扱い、使用を制限していないようである。

C5. 各国の放射線防護等に関する法令

本年度は調査の結果、Th-227 標識医薬品の開発を進める国々における放射線防護等に関する具体的な法令名が以下に判明した。

1. ノルウェー

(1) The Act on Radiation Protection and Use of Radiation (放射線防護及び放射線利用法)

<https://dsa.no/en/legislation/Act%20and%20Regulations%20on%20Radiation%20Protection%20and%20Use%20of%20Radiation.pdf>

(2) The Regulations on Radiation Protection and Use of Radiation (放射線防護及び放射線利用規則)

<https://dsa.no/en/legislation/Regulations%20on%20Radiation%20Protection%20and%20Use%20of%20Radiation%20-%202020.pdf>

本規則は医療及び医療目的以外の場合にも適用される。

2. スウェーデン

(1) The Strålskyddslag (2018:396) (The Act on Radiation Protection) (放射線防護法)

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/stralskyddslag-2018396_sfs-2018-396

(2) The Strålskyddsförordning (2018:506) (The Regulations on Radiation Protection) (放射線防護規則)

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/stralskyddsforordning-2018506_sfs-2018-506

3. ドイツ

(1) Atomic Energy Act: (原子力エネルギー法)

<http://www.gesetze-im-internet.de/atg/index.html>

(2) Radiation Protection Act: (放射線防護法)

<http://www.gesetze-im-internet.de/strlrschg/>

(3) Radiation Protection Ordinance: (放射線防護条例)

http://www.gesetze-im-internet.de/strlrschv_2018/

4. 米国

(1) The Atomic Energy Act of 1954 (1954年原子力法)

<https://www.nrc.gov/docs/ML1536/ML15364A497.pdf#page=23>

(2) The Energy Reorganization Act of 1974 (1974年エネルギー再編法)

<https://www.nrc.gov/docs/ML1327/ML13274A489.pdf#page=241>

(3) 10 CFR (Code of Federal Regulations) (連邦規則集 10 CFR)

<https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/index.html>

C6. 各国におけるトリウムの免除レベル採用状況

今回、調査を行った欧州及び北米のうち、ノルウェー、オランダ、スウェーデン、英国、ドイツ、フランス及びフィンランドでは、国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）におけるトリウムの免除レベルを採用していることがわかった。米国は本基準ではなく、米国とIAEAの間で結ばれた協定に基づく値が設定されているが、数値基準そのものは同一であった。

D. 調査結果

今回、「トリウム」に関する我が国の関連法令など規制状況を調査、整理した。また、Th-227 標識医薬品の開発を世界的に展開しているバイエル社のグローバルネットワークを通じて実施された、開発が進められている欧州や北米の Th-227 に関する規制状況に関する調査結果の資料提供に基づき各国の利用及び規制状況を整理した。

合わせて、可能な範囲で Th-227 を含む各国の放射線安全規制に関する法令及び Th-227 もしくは IAEA で発行されている国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）に示されているトリウムの規制免除レベル基準値がどのように各国の法令に採用されているかについて調査を実施した。

世界における Th-227 の規制状況は、各国の国内規制の基礎として通常使用される IAEA 文書の文言はやや不明確であるため、さまざまな解釈の余地があり、これは、Th-227 のケースが各国の管轄当局によって個別にレビューされることを意味する。国の規制や解釈を調和させることが可能かどうかは、当面は未解決の問題となっているものの、Th-227 が国の当局によって医療核種として評価された 2 つのケースでは、米国 NRC とノルウェー DSA の両方が、Ac-227 から作られた Th-227 は、“原料物質”ではなく“副生成物”と見なされると結論付けている。

さらに、オランダ、スウェーデン、ドイツ、英国、フィンランドなど、Th-227 標識医薬品の開発が現在行われている他の国では、各国当局による解釈により、ライセンス要件におい

ては Th-227 が Ra-223 と同様に医療目的の通常の放射性核種として分類されているように見える。

現在、我が国において Th-227 は炉規法で規制されるが、取り扱う濃度や数量に応じて核燃料物質若しくは核原料物質に分類され、かつ数量によっては使用許可を受ける必要があると考えられる。例えば国際規制物資としての $^{227}\text{ThCl}_4$ を医薬品原料として輸入し、Th-227 標識医薬品を製造する施設では炉規法の外、医薬品製造を規制する「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）」（以下、薬機法）の両方の許可が必要になると考えられる。治験薬もしくは上市後に製造された Th-227 標識医薬品を使用する医療機関においても、Th-227 が国際規制物資に関する管理を求められることになる。炉規法の規制を受けることになるが、現状の炉規法には Th-227 標識医薬品の使用施設に関する構造設備基準等は規定されておらず、患者に投与した場合の扱いについて基準がない中で医療機関において Th-227 標識医薬品を使用することは現実的に難しい。

我が国においても医療目的の Th-227 については、IAEA との保障措置協定に基づく“原料物質”としての核燃料物質であり、国際規制物資としての管理を要するかどうか所管する原子力規制庁の判断によるところとなるが、今後我が国に Th-227 標識医薬品を導入する際に、仮に個別相談を通じて得られた判断がいくつかの諸外国と同様に国際規制物資に該当せず、炉規法の規制による管理を必要としない場合には、Th-227 を医療目的としてすでに利用している各国の規制状況を参考にして、炉規法、薬機法、医療法等において適切な規制の在り方を整理することが求められる。

今回は医療に用いられる Th-227 について、すでに導入している各国の規制状況を調査したが、引き続き、国内への導入にあたって我が国の法令体系の中で医療に用いられる Th-227 をどのように規制すべきかの検討に資する、より詳細な規制状況の調査継続が必要と考えられる。

謝辞

本研究を進めるに当たり、バイエル薬品株式会社から海外調査における全面的な支援をいただいたことに感謝する。

E. 参考文献

1) IAEA Safety Standards GSR-Part3: Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards

https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf

2) IAEA International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources

https://gnssn.iaea.org/Superseded%20Safety%20Standards/Safety_Series_115_1996_Pub996_EN.pdf

3) IAEA Safeguards Glossary 2001 Edition

https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/nvs-3-cd/PDF/NVS3_scr.pdf

<参考 1>

Note on Bayer's current understanding of legislation and regulations for Thorium-227 globally

List of abbreviations

CMO: Contract Manufacturing Organisation; external partners
EU: European Union; International collaboration including Sweden, The Netherlands and UK, but not Norway
IAEA: International Atomic Energy Agency
IFE: Institute for Energy Technology; Norwegian CMO, production site for ^{227}Th
NRC: Nuclear Regulatory Commission; US competent authority
DSA: Norwegian Radiation and Nuclear Safety Agency; Norwegian competent authority
TAT: Targeted Alpha Therapy
TTC: Target Thorium Conjugate; pharmaceutical product containing ^{227}Th
AEA: Atomic Energy Act (USA)

世界的なトリウム 227 の法律と規制に関するバイエルの現在の理解に関する注記
略語のリスト

CMO : 医薬品製造受託機関;
EU : 欧州連合; スウェーデン、オランダ、英国を含むがノルウェーは含まない国際協力
IAEA : 国際原子力機関
IFE : エネルギー技術研究所; ノルウェーの CMO、 ^{227}Th の生産拠点
NRC : 原子力規制委員会; 米国の管轄当局
DSA : ノルウェーの放射線および原子力安全庁; ノルウェーの管轄当局
TAT : ターゲットアルファセラピー (アルファ線標的療法)
TTC : ターゲットトリウム共役 (標的トリウム 227 複合体) ; ^{227}Th を含む医薬品
AEA : 原子力法 (米国)

Introduction

Targeted thorium-227 conjugates (TTCs) are an emerging class of Targeted alpha therapy (TAT) that link targeting molecules (e.g. monoclonal antibodies or low-molecular-weight molecules) to the alpha emitter thorium-227 (^{227}Th). TTCs are designed to target various tumor-associated antigens (e.g., PSMA, MSLN, HER2) or targets in the tumor microenvironment.

In connection with the clinical development of TTCs for cancer therapy, the legal status of ^{227}Th is being discussed. The main reason for the discussion is that most legislations and regulations only refer to thorium as such, not to the specific thorium isotopes. Although legislation and regulations affecting the use of thorium as such are in agreement with the IAEA guidelines, i.e. the IAEA Safeguard Glossary, the interpretation as to how the nuclide thorium-227 is to be perceived and dealt with seemingly differs from country to country. This note aims at providing the current understanding Bayer has gained on this subject, based on direct interaction with national authorities and on indirect contact via local collaboration partners.

前書き

ターゲットトリウム-227 コンジュゲート (標的トリウム-227 複合体) (TTC) は、ターゲット分子 (モノクローナル抗体や低分子化合物など) にアルファ線放出核種トリウム-227 (^{227}Th) を結合するアルファ線標的治療 (TAT) の新しい分類です。TTC は、さまざまな腫瘍関連抗原 (例: PSMA、MSLN、HER2 など) または腫瘍微小環境内の標的抗原に結合するように設計されています。

がん治療のための TTC の臨床開発に関連して、 ^{227}Th の法的位置づけが議論されています。議論の主な理由は、ほとんどの法律や規制が特定のトリウム同位体ではなく、トリウム自体にのみ言

及していることです。トリウム自体の使用に影響を与える法律や規制は IAEA 保障措置用語集のような IAEA ガイドラインと一致していますが、トリウム 227 がどのように認識され、取り扱われるかについての解釈は国によって異なるようです。この注記は、各国当局との直接的なやり取りと地元の協力パートナーを介した間接的な接触に基づいて、バイエルがこの主題に関して得た現在の理解を提供することを目的としています。

Thorium-227

The use of ^{227}Th as a medical nuclide is currently being investigated. The relevant properties of ^{227}Th include a relatively short half-life of 18.7 days and well-known behaviour of the daughters (^{223}Ra down to ^{207}Pb). The key question when handling ^{227}Th is whether it is viewed as an ordinary medical nuclide or if it is categorised as regular thorium, i.e. ^{232}Th .

トリウム-227

医療用核種としての ^{227}Th の使用は現在臨床試験中です。 ^{227}Th の関連する特性には、18.7 日という比較的短い半減期、および子孫核種 (^{223}Ra から壊変後最終的に安定同位体である ^{207}Pb となるまで) の既知となった挙動が含まれます。 ^{227}Th を取り扱う際の重要な問題は、それが通常の医療用核種と見なされるのか、それとも通常のトリウム、つまり ^{232}Th として分類されるのかということです。

Current situation

To enable manufacturing of clinical doses of TTCs, thorium-227 is currently exported as $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway into European countries on a regular basis, which includes, but is not limited to, Germany, the UK and Sweden. Outside these European countries, the USA is also being supplied with $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway. Bayer facilities in Germany are handling thorium-227 and do export small amounts of thorium-227. In addition, a production facility for $^{227}\text{ThCl}_4$ is currently being established in the USA, and this facility will primarily provide $^{227}\text{ThCl}_4$ domestically, but it will also be able to supply the European sites as needed.

現在の状況

臨床用量の TTC の製造を可能にするために、トリウム 227 は現在、ノルウェーから欧州諸国に $^{227}\text{ThCl}_4$ として定期的に輸出されています。これには、ドイツ、英国、スウェーデンが含まれますが、これらに限定されません。これらの欧州諸国以外では、米国にもノルウェーから $^{227}\text{ThCl}_4$ が供給されています。ドイツのバイエル施設はトリウム-227 を扱っており、少量のトリウム-227 を輸出しています。また、現在、米国に $^{227}\text{ThCl}_4$ の生産設備を建設中で、主に米国内で $^{227}\text{ThCl}_4$ を供給する予定ですが、必要に応じて欧州拠点への供給も可能となります。

Overview of countries currently involved in Bayer's clinical trials on TTCs

Currently, ^{227}Th and TTC are handled in several countries, and in each country, the situation is slightly different. Therefore, before looking at the international legal framework, a brief overview of the relevant countries is provided in Table 1. It is also important to note the difference between clinical trials, typically involving single doses of TTCs, and manufacturing of TTCs, which involve handling larger amounts of $^{227}\text{ThCl}_4$. As the latter case is more challenging, also from a license perspective, this is where the main focus will be in this document.

TTC に関するバイエルの臨床試験に現在関与している国の概要

現在、 ^{227}Th と TTC はいくつかの国で取り扱われており、各国で状況は少し異なります。したがって、国際的な法的枠組みを検討する前に、関連する国における概要を表 1 に示します。通常、一般的に 1 投与単位量の TTC が取り扱われる臨床試験と大量の $^{227}\text{ThCl}_4$ の取り扱いを伴う TTC の製造の違いに注意することも重要です。後者の場合は、ライセンスの観点からもより困難であるため、このドキュメントで主な焦点となるのはここです。

Table 1 Overview of situation for ^{227}Th in several countries

Country	Activity	Contact with national radiation safety authorities
Norway	Production site for ^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$)	Direct contact by Bayer
Sweden	Production site for TTC, clinical trial site	Contact via CMO
UK	Production site for TTC, clinical trial site	Contact via CMO
USA	Production site for TTC, clinical trial site, production site for ^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$) being set up	Direct contact by Bayer
The Netherlands	Clinical trial site	Contact via clinical trial site
Germany	Production site for TTCs being set up	Contact via CMO
Finland	Clinical trial site	Contact via clinical trial site

表 1 諸外国における ^{227}Th に関する状況の概要

国	活動	当該国の放射線安全当局との協議
ノルウェー	^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$)の製造施設	Bayer 社による直接の協議
スウェーデン	TTC の製造施設, 臨床試験施設	CMO を介した間接的な協議
英国	TTC の製造施設, 臨床試験施設	CMO を介した間接的な協議
米国	TTC の製造施設, 臨床試験施設 ^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$)の製造施設の立ち上げ中	Bayer 社による直接の協議
オランダ	臨床試験施設	臨床試験施設を介した協議
ドイツ	TTC の製造施設の立ち上げ中	CMO を介した間接的な協議
フィンランド	臨床試験施設	臨床試験施設を介した協議

International treaties and agreements

Being a radioactive material, ^{227}Th needs to be assessed in the light of several international agreements, including the EU Dual Use Directive and the IAEA Safeguard.

In this context, it is also worth mentioning that an IAEA work group is currently working on a technical document on radionuclides for TAT use, due to be published later this year, in which ^{227}Th is included, along with ^{225}Ac , ^{211}At and ^{212}Pb [1].

国際条約と協定

放射性物質であるため、 ^{227}Th は、EU 二重用途品目に対する規制や IAEA 保障措置を含むいくつかの国際協定に照らして評価する必要があります。

これに関連して、IAEA 作業部会は、 ^{225}Ac 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb とともに ^{227}Th が含まれる、今年後半に発行される予定の TAT 使用の放射性核種に関する技術文書に現在取り組んでいることにも言及する価値があります[1]。

Dual Use Directive

Quote:

“Dual-use items are goods, software and technology that can be used for both civilian and military applications. The EU controls the export, transit and brokering of dual-use items so the EU can contribute to international peace and security and prevent the proliferation of Weapons of Mass Destruction (WMD). Dual-use items may be traded freely within the EU, except for some particularly sensitive items, which transfer within the EU remains subject to prior authorisation (see Annex IV of the Regulation). The regulation contributes to goals of the European Atomic Energy Community (Euratom) with regard to trade in nuclear material and to the peaceful uses of nuclear energy.

The regulation is directly applicable throughout the EU. EU countries nevertheless need to take extra measures for implementing some of its provisions, e.g. enforcement and penalties.”

二重用途品目に対する規制

引用文：

「二重用途品目は、民生用および軍事用の両方に使用できる商品、ソフトウェア、およびテクノロジーです。EUは、二重用途品目の輸出、輸送、仲介を管理しているため、EUは国際の平和と安全に貢献し、大量破壊兵器（WMD）の拡散を防ぐことができます。

二重用途品目については、EU内で自由に取引できます。ただし、EU内で転送される特に機密性の高い品目は、事前の承認が必要です（規則の付録IVを参照）。この規制は、核物質の取引および核エネルギーの平和的利用に関する欧州原子力共同体（Euratom）の目標に貢献しています。この規制は、EU全体に直接適用されます。それにもかかわらず、EU諸国は、その規定のいくつかを実施するために追加の措置を講じる必要があります。例：執行と罰則。」

IAEA Safeguard Glossary 2001 Edition, International Nuclear Verification Series No.3

The status of thorium in general is normally considered to be covered by section 4.4. Source material, stating that:

Quote:

“Source material — “uranium containing the mixture of isotopes occurring in nature; uranium depleted in the isotope 235; thorium; any of the foregoing in the form of metal, alloy, chemical compound, or concentrate; any other material containing one or more of the foregoing in such concentration as the Board of Governors shall from time to time determine; and such other material as the Board of Governors shall from time to time determine” [ST, Article XX.3]. According to para. 112 of [153], “the term source material shall not be interpreted as applying to ore or ore residue. Any determination by the Board under Article XX of the Statute of the Agency after the entry into force of this Agreement which adds to the materials considered to be source material or special fissionable material shall have effect under this Agreement only upon acceptance by the State”; see also [540, Article 18.h]. However, ore concentrate is considered to be source material. (See also No. 2.11.)”

IAEA 保障措置用語集 2001年版、国際原子力検証シリーズ No.3

一般にトリウムの状態はセクション4.4 “原料” でカバーされていると考えられ、次のように述べています。

引用文：

「原料物質」 — 「ウランの同位体元素の天然の混合率からなるウラン。同位元素ウラン235の劣化ウラン。トリウム。金属、合金、化合物又は高含有物の形状において前掲のいずれかの物質を含有する物質。他の物質で理事会が即時決定する含有率において前掲の物質の1又は2以上を含有するもの。理事会が即時決定するその他の物質。」[国際原子力機関（IAEA）憲章第20条3]。[153]の112項によれば「この原料物質には、鉱石及び鉱石の残さいは含まれないものとする。理事会がこの協定が効力を生じた後、同条の規定に基づき、原料物質又は特殊核分裂性物質とされる物質を追加する決定を行う場合には、その決定は、当事国が同意した後においてのみこの協約上効力を有する」。[540、第18条h]も参照。但し、精鉱は原料物質とみなされる。(2.11も参照) 「IAEA 保障措置用語集 2001年度版 対訳 (財団法人 核物質管理センター)」より

Bayer's understanding as discussed with competent authorities

Based on this paragraph, it seems that any isotope of thorium is to be considered as source material. However, it is worthwhile to look at the whole situation, and in paragraph 3.14. Significant quantity, defining so-called significant quantities, the accompanying table shows that the significant quantity, *the approximate amount of nuclear material for which the possibility of manufacturing a nuclear explosive device cannot be excluded*, for thorium is 20 tonnes, as it is listed as “indirect nuclear use material”. These quantities do point to natural thorium, not the short-lived isotopes, which will never be available in such quantities.

In addition, paragraph 4.17. Thorium provides the following definition: *Thorium — a radioactive element with atomic number 90 and symbol Th. Naturally occurring thorium consists only of the fertile isotope ²³²Th,*

which through transmutation becomes the fissionable ²³³U. Here it seems clear that the terms “thorium”, “²³²Th” and “natural thorium” are interchangeable terms. This is also the only paragraph describing thorium, whereas uranium is described in seven paragraphs (4.8. Uranium-4.14. Uranium-233) to differentiate between different isotopes and enrichment grades, in line with paragraph 4.4. Source material.

各国の管轄当局と話し合ったバイエルの理解

この段落に基づくと、トリウムの同位体はすべて原料物質と見なされるようです。ただし、状況全体、および IAEA 保障措置用語集 2001 年版の 3.14 項におけるいわゆる“有意量”と定義される有意量を確認することは価値があります。同用語集に添付の表 2 “有意量”は、核爆弾装置を製造する可能性を排除できない有意量は、「間接利用核物質」のリストにあるようにトリウムの場合には 20 トンであることを示しています。これらの量は、そのような量では決して入手できない短寿命の同位体ではなく、天然のトリウムを指し示しています。

さらに、4.17 項 “トリウム” は次の定義を提供しています。「トリウム—原子番号 90、元素記号 Th の放射性元素。天然に存在するトリウムは親物質同位体 ²³²Th のみで構成されている。これが核変換によって核分裂性の ²³³U になる。」ここで、「トリウム」、「²³²Th」、「天然トリウム」という用語は互換性のある用語であることは明らかです。これはトリウムを説明する唯一の項でもありますが、ウランはパラグラフ 4.4 “原料” に沿って、異なる同位体と濃縮グレードを区別するために 7 つの段落 (4.8 項 “ウラン” -4.14 項 “ウラン-233”) で説明されています。

Looking at paragraph 4.6. Fissionable material, thorium is not mentioned as a fissionable material¹, although this is the case for ²²⁷Th, as the cross-section for thermal neutron induced fission is approximately 200 barns². In paragraph 4.7. Fertile material, ²³²Th is named as fertile material. The interesting point in that is that this is one of very few instances where the actual thorium isotope is mentioned, not just “thorium”.

Looking at the language used, it suggests that the term “thorium” frequently refers to “natural thorium”, in particular in paragraphs 3.14. Significant quantity and 4.4. Source material. In addition, comparing the situation for thorium and uranium does suggest that “thorium” normally refers to “natural thorium” or “²³²Th”.

With this in mind, the question is how this is interpreted by national authorities.

4.6 項 “核分裂可能物質”を見ると、トリウムは核分裂可能物質としては言及されていませんが、これは ²²⁷Th の場合であり、熱中性子誘起核分裂の断面積は約 200 バーンであるためです。4.7 項 “親物質”、²³²Th は親物質として名付けられています。その点で興味深いのは、これが単なる「トリウム」だけでなく、実際のトリウム同位体が言及されている数少ない例の 1 つであるということです。

使用されている言語を見ると、「トリウム」という用語は、特に 3.14 項 “有意量” と 4.4 項 “原料” で、しばしば「天然トリウム」を指すことが示唆されています。さらに、トリウムとウランの状況を比較すると、「トリウム」は通常「天然トリウム」または「²³²Th」を指していることがわかります。

¹ It should be underlined that ²²⁷Th is by definition fissionable, but it is not so-called “special fissionable material” as defined in section 4.5 of the IAEA Safeguard Glossary. This term applies to ²³⁹Pu, ²³³U and ²³⁵U and enriched uranium only.

² This is comparable to the cross-section of ²³⁵U, which is 586 barns, and indicates the probability of a neutron-induced fission event.

²²⁷Th は定義上核分裂性であるが、IAEA セーフガード用語集のセクション 4.5 で定義されているいわゆる「特別な核分裂性物質」ではないことを強調する必要があります。この用語は、²³⁹Pu、²³³U、²³⁵U および濃縮ウランにのみ適用されます。

これは、586 バーンである ²³⁵U の断面積に匹敵し、中性子によって誘発された核分裂イベントの確率を示しています。

これを念頭に置いて、問題はこれが国の当局によってどのように解釈されるかです。

Situation experienced so far in countries involved in the investigational clinical program of TTCs

Radioprotection agencies in various countries have already allowed for ^{227}Th use, however, depending on the involvement of the particular country (e.g. holding a ^{227}Th handling site for TTC production or a medical facility for cancer treatment) the scope of handling and permission granted differs from country to country. In the following the current status in the countries involved is described.

There are also differences for the licenses granted, as some countries issue broadscope licenses, which does not specify the nuclides to be used. Such licenses are quite typical for research sites like universities. Other countries issue nuclide specific licenses, where the nuclides to be used are specified. Such licenses are quite typical for such production sites and may be issued to hospitals as well.

TTC の治験臨床プログラムに関与している国でこれまでに経験した状況

さまざまな国の放射線防護機関はすでに ^{227}Th の使用を許可していますが、特定の国の関与に応じて（たとえば、TTC 製造用の ^{227}Th 取扱いサイトまたは癌治療用の医療施設を保持している）、取扱いと認められる許可の範囲は国によって異なります。以下に、関係国の現状を説明します。一部の国では、使用する核種を指定していない広域ライセンスを発行しているため、付与されるライセンスにも違いがあります。このようなライセンスは、大学などの研究サイトでは非常に一般的です。他の国では、使用する核種が指定されている核種固有のライセンスが発行されています。このようなライセンスは、このような製造サイトでは非常に一般的であり、医療機関にも同様に発行されていることでしょう。

Norway

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site (IFE) for ^{227}Th is located in Norway. The starting material for TTC drug production, thorium chloride ($^{227}\text{ThCl}_4$), is shipped from Norway to other countries, e.g. Sweden and the UK. IFE has a broadscope license for handling and storage of up to 399 GBq.

Conclusion based on interactions with competent authorities in Norway as of today

Bayer has been in direct contact with national authorities (DSA). The DSA had to consider ^{227}Th when the production of the now approved pharmaceutical Xofigo (based on ^{223}Ra) was being planned, as that production required substantial amounts of ^{227}Ac , the parent nuclide of ^{227}Th . The actinium was actually considered to be the more challenging nuclide of the two, due to a longer half-life (21.77 years) and low detectability (virtually no γ -emission and soft β -emission). The amount of ^{227}Ac and thus ^{227}Th has been limited to 399 GBq, based on a site-specific risk assessment, and all reporting in on ^{227}Ac , not ^{227}Th . The export of ^{227}Th as $^{227}\text{ThCl}_4$ has been accepted without any specific requirements, other than those that apply to other radioactive material.

Bayer has also received a letter from the Norwegian authorities, DSA, dated 06.03.2019, where DSA concludes that ^{227}Th derived from ^{227}Ac is not regarded as source material [2,3]. It is therefore considered under the radiation safety regulations, not the atomic energy law.

ノルウェー

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

^{227}Th の生産拠点 (IFE) はノルウェーにあります。TTC 医薬品製造の出発原料である塩化トリウム ($^{227}\text{ThCl}_4$) は、ノルウェーから例えばスウェーデンや英国といった他の国に出荷されます。IFE には、最大 399GBq の処理と保管のための広範なライセンスがあります。

今日のノルウェーの管轄当局との交流に基づく結論

バイエルは国家当局 (DSA) と直接接触しています。DSA は、現在承認されている医薬品 Xofigo

(^{223}Ra に基づく)の製造が計画されていたときに ^{227}Th を考慮する必要がありました。その製造には、 ^{227}Th の親核種である ^{227}Ac が大量に必要なためです。アクチニウムは、半減期が長く(21.77年)、検出能が低い(実質的に γ 線放出がなく、軟 β 線放出)ため、実際には2つの核種の中でより困難な核種である(※)と考えられていました。 ^{227}Ac 、ひいては ^{227}Th の量は、サイト固有のリスク評価に基づいて399GBqに制限されており、輸出入や使用量などに関するすべてのレポートは ^{227}Th ではなく ^{227}Ac に基づいています。 $^{227}\text{ThCl}_4$ としての ^{227}Th の輸出は、他の放射性物質に適用されるものを除いて、特別な要件なしに受け入れられています。

バイエルはまた、2019年3月6日付けのノルウェー当局 DSA からの書簡を受け取りました。DSA は、 ^{227}Ac から派生した ^{227}Th は原料物質とは見なされないと結論付けています[2,3]。したがって、原子力法ではなく、放射線安全規制の下で考慮されます。

※検出が困難かつ半減期が長いために少量でも長期に渡る被ばくの影響が見込まれる

The USA

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site (CMO Curium LLC) for TTC drugs has been established in St. Louis and is importing the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ on a regular basis from Norway. Curium's license scope for handling and storage of ^{227}Th is 2000 MBq. From the Curium site TTCs are delivered to hospitals participating in the clinical TTC programs in the US. The hospitals have readily obtained license for handling thorium-227, either as an expansion of existing licenses or as new licenses.

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In the USA, Bayer has approached the Nuclear Regulation Commission (NRC) regarding the legal status of ^{227}Th . After a review, the NRC concluded that ^{227}Th produced from ^{227}Ac could clearly be defined as a by-product. This is discussed in detail in a separate report [4], but the main conclusion is as follows (note that references to AEA and the paragraphs are from national US regulations):

アメリカ合衆国

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

TTC 医薬品の生産拠点 (CMO Curium LLC) がセントルイスに設立され、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。 ^{227}Th の取り扱いと保管に関する Curium のライセンス範囲は 2000MBq です。Curium サイトから、TTC は米国の臨床 TTC プログラムに参加している病院に配送されます。病院は、既存のライセンスの拡張として、または新しいライセンスとして、トリウム 227 を取り扱うためのライセンスを容易に取得しています。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

米国では、バイエルは ^{227}Th の法的地位に関して原子力規制委員会 (NRC) にアプローチしました。検討の結果、NRC は、 ^{227}Ac から生成された ^{227}Th は明らかに副生成物として定義できると結論付けました。これについては別のレポート[4]で詳しく説明されていますが、主な結論は次のとおりです (AEA および段落への参照は米国の国内規制によるものであることに注意してください)。

“After review, the NRC agrees that uranium (other than that deemed special nuclear material) yielded from reactions in a nuclear reactor or that is accelerator produced should be considered to be “byproduct material”; this would also be true for isotopes of thorium yielded in a nuclear reactor or that are accelerator produced. Historically, the few persons that have possessed these separated isotopes of uranium and thorium have held a specific license for both byproduct and source material that did not segregate the two types of materials and so a distinction was not necessary. Although the definition of “source material” by itself would appear to leave little question that any isotope of uranium or thorium would be considered to be source material, Section 62 of the AEA discusses requirements for licensing source material as beginning “after removal from its place in nature.” As isotopes of uranium and thorium yielded in a reactor or from an accelerator are not obtained from nature, the NRC believes that the intent of the AEA was for these isotopes to be considered byproduct material. However, the text of the final revision of § 40.22(a) remains as proposed because Th-228 is still considered to be source material and could be possessed under the general license, if § 40.22(a) were not revised in this way. In addition, because of the past ambiguity related to this issue, the

revision would make it clear that these isotopes cannot be possessed under the general license in § 40.22. The notice of proposed rulemaking included a specific request for comment on whether the limitation to natural or depleted uranium and natural thorium is the most appropriate way to prevent persons from obtaining source material radionuclides with high specific activities without applying for a specific license. In addition the specific request for comment asked if this approach would adequately protect public health and safety from, for example, thorium-230 (Th-230) extracted from ore high in uranium content.

「審査の結果、NRC は、原子炉での反応から生成された、または加速器で生成されたウラン（特殊核物質とみなされるものを除く）を「副生成物」と見なすべきであることに同意します。これは、原子炉で生成された、または加速器で生成されたトリウムの同位体にも当てはまります。歴史的に、これらの分離されたウランとトリウムの同位体を所有している少数の人々は、2 種類の物質を分離しなかったため、副生成物と原料の両方に対して特定のライセンスを保持していたため、区別する必要はありませんでした。「原料」の定義自体は、ウランまたはトリウムの同位体がソースマテリアルと見なされることにほとんど疑問を残さないように見えますが、AEA のセクション 62 では、「本来の場所にあるものから除去後の最初のものとして原料のライセンス供与」の要件について説明しています。原子炉または加速器で生成されたウランおよびトリウムの同位体は自然から得られないため、NRC は、AEA の意図はこれらの同位体を副生成物材料と見なすことであったと考えています。ただし、§ 40.22 (a) がこのように改訂されなかった場合、Th-228 は依然として原料と見なされ、一般ライセンスの下で所有される可能性があるため、§ 40.22 (a) の最終改訂のテキストは提案どおりのままです。さらに、この問題に関連する過去のあいまいさのために、改訂により、これらの同位体は § 40.22 の一般ライセンスの下で所有できないことが明確になります。提案された規則制定の通知には、天然または劣化ウランおよび天然トリウムへの制限が、特定の免許を申請せずに高い比放射能の原料放射性核種を入手することを防ぐための最も適切な方法であるかどうかについてのコメントについて特定の要求が含まれていました。さらに、コメントの具体的な要求は、このアプローチが、例えば、ウラン含有量の高い鉱石から抽出されたトリウム-230 (Th-230) から公衆の健康と安全を適切に保護するかどうかを尋ねました。

While this response does not specifically answer your question [i.e. whether ^{227}Th is a source material or a byproduct], I think it provides you the basis for concluding that the isotope of thorium that you are interested in would be considered “byproduct material”

この回答はあなたの質問に具体的に答えるものではありませんが[つまり ^{227}Th が原料であろうと副生成物であろうと]、あなたが興味を持っているトリウムの同位体が「副生成物」と見なされると結論付ける根拠を提供すると思います。

The starting point of the discussion with NRC was whether ^{227}Th would be classified as “source material”, requiring extensive safeguards, or “by-product”. The key point is really in the last paragraph, where it is stated that “the isotope of thorium that you are interested in would be considered “by-product material”. It is also worth noting that the NRC recently has issued a letter to Bayer, dated 22. August 2019, which is publicly available [6]. In this letter ^{227}Th from ^{227}Ac is stated to be by-product material, not source material. in agreement with the view which clearly currently held, as applications for facilities handling ^{227}Th have been approved without any additional safeguard requirements or other conditions due to the ^{227}Th . Two such applications are known to Bayer.

NRC との話し合いの出発点は、 ^{227}Th が「原料物質」として分類され、広範な保障措置が必要になるのか、それとも「副生成物」として分類されるのかということでした。重要な点は、実際には最後の段落にあり、「関心のあるトリウムの同位体は「副生成物」と見なされる」と述べられています。また、NRC が最近、バイエルに 2019 年 8 月 22 日付の書簡を発行したことも注目に値します。これは、一般に公開されています[6]。この手紙では、 ^{227}Ac からの ^{227}Th は副生成物であり、原料物質ではないと述べられています。 ^{227}Th を取り扱う施設の申請は、追加の保障措置要件や ^{227}Th によるその他の条件なしに承認されたため、現在明確に保持されている見解に同意します。そのような 2 つの適用がバイエルに知られています。

The Netherlands

Tasks and scope of Thorium-227 use

In the Netherlands a production site for TTC was originally planned, but not executed. The broadscope license of the CMO evaluated, Curium in Petten, appeared to be sufficient for possession and use. But a potential challenge was the assumption of the CMO that $^{227}\text{ThCl}_4$ is to be regarded as fissile material, potentially requiring special attention, in particular in connection with import. However, fissile material is exempt from these regulations if the weight of the fissile material is less than 3 % of the total weight of the substance. Bayer did an assessment of the content, based in ICP-MS measurements, concluding that ^{227}Th could be up to 2 % of the weight in the salt labelled $^{227}\text{ThCl}_4$, where chlorides of calcium, magnesium and chromium would be the major components by weight [5].

Currently two hospitals are participating the clinical program on TTCs. So far, no substantial objections have been raised concerning this clinical program in the Netherlands. Import of TTC from within the EU is therefore covered by the Dual Use Directive.

オランダ

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

オランダでは、TTC の生産拠点が当初計画されていましたが、実行されませんでした。評価された CMO の広域ライセンスであるペテンの Curium は、所有と使用に十分であるように見えました。しかし、潜在的な課題は、 $^{227}\text{ThCl}_4$ が核分裂可能物質と見なされ、特に輸入に関連して特別な注意が必要になる可能性があるという CMO の想定でした。ただし、核分裂可能物質の重量が物質の総重量の 3%未満の場合、核分裂可能物質はこれらの規制から免除されます。バイエルは、ICP-MS 測定に基づいて含有量の評価を行い、 ^{227}Th は $^{227}\text{ThCl}_4$ とラベル付けされた塩の重量の最大 2%になる可能性があるとして結論付けました。ここでは、カルシウム、マグネシウム、およびクロムの塩化物が重量で主成分になります[5]。

現在、2つの病院が TTC の臨床プログラムに参加しています。これまでのところ、オランダでのこの臨床プログラムに関して実質的な異議は提起されていません。したがって、EU 内からの TTC の輸入は、二重用途品目に対する規制の対象となります。

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

As mentioned above, the Dutch authorities currently consider any thorium to be fissile material, according to local companies. Bayer has not approached the authorities to get this confirmed as the, contact with authorities was only via the CMO. However, work with TTCs has been deemed fully possible due to the following, as quoted from the Convention on Nuclear Safety (report, 2013):

“Within the framework of the Nuclear Energy Act, fissionable materials are defined as materials containing up to a certain percentage of uranium, plutonium or thorium (i.e. 0.1% uranium or plutonium and 3% thorium by weight) and used for the purpose of fission and/or breeding. All other materials containing radionuclides and exceeding the exemption levels, are defined as radioactive materials.” Thus, as long as thorium does not constitute more than 3% by weight, it is possible to handle the material as fissionable rather than fissile material. And as it is not considered as “Special fissionable material”, as defined in paragraph 4.5. Special fissionable material, in the IAEA Safeguard Glossary, it is not required to be handled under the safeguard regime. Bayer has made a separate report [4] on the weight content of thorium is dry thorium film, which is used as a starting material for TTC manufacturing. However, for TTCs, the weight of the thorium-227 will always be much smaller than 3 %, so this is not a challenge for TTCs, only for dry thorium film.

今日の管轄当局との交流に基づく結論

上記のように、地元企業によると、オランダ当局は現在、いかなるトリウムも核分裂可能物質と見なしています。バイエルは、当局との連絡は CMO を介してのみ行われたため、これを確認するために当局に連絡していません。しかし、原子力安全に関する条約（報告書、2013年）から引用されているように、TTC に関する研究開発は、以下の理由により完全に可能であると見なされています。

「原子力法の枠組みの中で、核分裂可能物質は特定の割合までのウラン、プルトニウム、またはトリウムを含む（つまり、重量0.1%のウランまたはプルトニウムおよび重量3%のトリウム）および核分裂およびまたは核増殖の目的で使用される物質として定義されています。放射性核種を

含み、免除レベルを超える他のすべての物質は、放射性物質として定義されます。」

したがって、トリウムが重量 3%を超えない限り、核分裂性物質ではなく核分裂可能物質として扱うことができます。また、核分裂可能物質は 4.5 項“特殊核分裂性物質”で定義されている「特殊核分裂性物質」とは見なされないため、保障措置体制の下で取り扱われる必要はありません。バイエルは、TTC 製造の出発原料として使用される乾燥トリウムフィルムであるトリウムの重量含有量について別の報告[4]を作成しました。ただし、TTC の場合、トリウム 227 の重量は常に 3%よりはるかに小さいため、これは TTC にとっては問題ではなく、乾燥したトリウムフィルムの場合のみです。

Sweden

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site for TTC has been established in the city of Lund. The site imports the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ on a regular basis from Norway. Lund manufactures TTCs for local patient treatment, and for shipment from Sweden to other countries, e.g. The Netherlands, UK and Finland. In connection with the production of TTC, the Swedish Inspektionen för Strategiska Produkter (Inspectorate for Strategic Products, an official national inspectorate), has issued a letter to Bayer where they conclude that the Dual use directive does not imply export regulations on thorium-227, see Refs. [7,8].

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In Sweden, a local manufacturing site for TTC was established at Lund (university hospital). The existing broadscope license they held was deemed as sufficient by the authorities. No questions have been raised concerning handling and use of thorium-227 in Sweden. The authorities have rather focused on handling of α -emitters in general, partly based on the needs for ^{227}Th and partly based on experience from handling of ^{223}Ra . All dialogue with the authorities was managed locally by the CMO with support provided by Bayer. As for export of TTCs to other European countries, the topic of export license due to the Dual use directive was discussed between Bayer and the relevant Swedish authorities. It was concluded that an export license was not required, as mentioned above.

スウェーデン

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

ルンド市に TTC の生産拠点を開設しています。このサイトは、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。ルンドは、地元の患者治療用、およびスウェーデンから例えばオランダ、イギリス、フィンランドといった他の国への出荷用の TTC を製造しています。TTC の製造に関連して、スウェーデンの Inspektionen för Strategiska Produkter（公式の国家検査官である Strategic Products の検査官）はバイエルに書簡を発行し、二重用途品目に対する規制はトリウム 227 の輸出規制を意味しないと結論付けています。参照[7,8]を参照してください。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

スウェーデンでは、TTC の現地製造拠点がルンド（大学病院）に設立されました。彼らが保有していた既存の広域ライセンスは、当局によって十分であると見なされました。スウェーデンでのトリウム 227 の取り扱いと使用に関して質問は出されていません。当局は、一部は ^{227}Th のニーズや ^{223}Ra の取り扱いの経験に基づいて、一般的に α 放出核種の取り扱いに焦点を合わせています。当局とのすべての対話は、バイエルの支援を受けて CMO によってローカルで管理されました。他の欧州諸国への TTC の輸出に関しては、二重用途品目に対する規制による輸出許可のトピックがバイエルと関連するスウェーデン当局の間で議論されました。上記のように、輸出許可は不要であると結論付けられました。

UK

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site for TTC has been established in the city of Southampton. The site imports the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway. TTCs for patient treatment are provided to other sites in the UK, e.g the Royal Free Hospital in London.

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In the UK, the manufacturing site in Southampton (license scope for handling and storage of ^{227}Th is 3000 MBq) and the Royal Free Hospital in London contacted the competent authorities and were granted license for ^{227}Th handling in addition to existing licenses, including the license for handling ^{223}Ra . The main challenges encountered in the UK was local environmental impact assessments, being very site specific and time-consuming. All dialogue regarding licenses and environmental assessment was managed locally by the CMOs with support provided by Bayer.

英国

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

TTC の生産拠点がサウサンプトン市に設立されました。このサイトは、ノルウェーから出発材料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。患者治療用の TTC は、英国の他のサイト、たとえばロンドンの Royal Free Hospital に提供されています。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

英国では、サウサンプトンの製造拠点 (^{227}Th の取り扱いと保管のライセンス範囲は 3000 MBq) とロンドンの Royal Free Hospital が管轄当局に連絡し、 ^{223}Ra の取扱いを含む既存のライセンスに加えて ^{227}Th の取り扱いのライセンスを付与されました。英国で直面した主な課題は、地域の環境影響評価であり、非常にサイト固有のため時間がかかりました。ライセンスと環境アセスメントに関するすべての対話は、バイエルの支援を受けて CMO によってローカルで管理されました。

Germany

In Germany, multiple TTC-related activities are currently on-going. Bayer has for several years been doing pre-clinical studies at two different locations in Germany. Clinical studies with TTC are also being planned, and most significantly the set-up of a production site for TTC to supply the European market is currently in progress. The German authorities have defined ^{227}Th as a medical nuclide similar to ^{223}Ra , so setting up sites and obtaining licenses has been comparable to setting up sites for ^{223}Ra . However, the one area that has been challenging has been export of TTCs or other ^{227}Th containing compound to countries outside the EU (e.g. Norway). The Dual-use Directive described earlier is unclear on the status of ^{227}Th , and the German authorities have, unlike the Swedish, concluded that it currently falls under export regulations of the Dual-use Directive. An initiative to clarify this matter has been initiated but changing an EU directive is a cumbersome process. Thus we currently are able to work with TTCs in Germany without specific restrictions, although export to non-EU countries is more challenging than anticipated due to the required paperwork.

ドイツ

ドイツでは、現在、複数の TTC 関連の活動が進行中です。バイエルは数年間、ドイツの2つの異なる場所で前臨床試験を行ってきました。TTC による臨床試験も計画されており、最も重要なこととして、TTC を欧州市場に供給するための生産拠点の設立が現在進行中です。ドイツ当局は、 ^{227}Th を ^{223}Ra と同様の医療用核種と定義しているため、生産拠点の設立とライセンスの取得は、 ^{223}Ra の生産拠点の設立と同等です。ただし、課題となっている分野の1つは、TTC またはその他の ^{227}Th 含有化合物の EU 以外の国（ノルウェーなど）への輸出です。前述のデュアルユース品目に対する規制は ^{227}Th の位置づけについて不明確であり、ドイツ当局はスウェーデンとは異なり、現在デュアルユース品目に対する規制の輸出規制に該当すると結論付けています。この問題を明確にするための取り組みが開始されましたが、EU 指令の変更は面倒なプロセスです。したがって、EU 以外の国への輸出は、必要な事務処理のために予想よりも困難ですが、現在、ドイツ国内においては特別な制限なしに TTC を取り扱うことができます。

Other countries

Currently, clinical trials for TTC are being planned in a number of other countries. Interactions with competent authorities in these countries are yet in a very early phase, so no clear assessment on ^{227}Th is available as of now, but currently the legal status of ^{227}Th does not seem to restrict the import, handling and

use more than ordinary medical nuclides.

Summary

This note summarises the legal situation for ^{227}Th globally. As the wording of the IAEA documents typically used as a basis for national regulations is somewhat unclear, there is room for a number of different interpretations. This means that the case of ^{227}Th is reviewed by national competent authorities in each country individually. Whether it will be possible to harmonise the national regulations or interpretations is for the time being an open question. However, in the two cases where thorium-227 has been assessed as a medical nuclide by national authorities, both the US NRC and the Norwegian DSA concluded that ^{227}Th made from ^{227}Ac is to be considered as a by-product, not source material.

In addition, it is worth noting that in the other countries where ^{227}Th is currently being handled, which include Netherlands, Sweden, Germany, UK and Finland, the interpretation by the national authorities seems implicitly to classify ^{227}Th as a regular radioactive nuclide for medical purposes, by the license requirements. In addition, the countries currently planning to join the clinical trials of TTC have not raised any concern related to the legal status of ^{227}Th .

他の国々

現在、TTC の臨床試験は、他の多くの国で計画されています。これらの国の管轄当局とのやり取りはまだ非常に初期段階であるため、現時点では ^{227}Th に関する明確な評価はありませんが、現在 ^{227}Th の法的位置づけとしては、通常の医療用核種よりも輸入、取り扱い、使用を制限していないようです。

概要

この注記は、世界の ^{227}Th の法的状況をまとめたものです。国内規制の基礎として通常使用される IAEA 文書の文言はやや不明確であるため、さまざまな解釈の余地があります。これは、 ^{227}Th のケースが各国の管轄当局によって個別にレビューされることを意味します。国の規制や解釈を調和させることが可能かどうかは、当面は未解決の問題です。しかし、トリウム 227 が国の当局によって医療核種として評価された 2 つのケースでは、米国 NRC とノルウェー DSA の両方が、 ^{227}Ac から作られた ^{227}Th は、原料物質ではなく副生成物と見なされると結論付けました。

さらに、オランダ、スウェーデン、ドイツ、英国、フィンランドなど、 ^{227}Th が現在取り扱われている他の国では、各国当局による解釈により、ライセンス要件においては ^{227}Th が医療目的の通常の放射性核種として暗黙的に分類されているように見えることは注目に値します。さらに、現在 TTC の臨床試験への参加を計画している国々は、 ^{227}Th の法的地位に関連する懸念を提起していません。

References³

- [1] Tech document from IAEA to be published; outcome of meeting “EVT1805039/Technical Meeting on the Production of Alpha Emitters and Radiopharmaceuticals”, Dec 9-13 2019, Vienna, Austria
- [2] Letter from DSA to Bayer, dated 06.03.2019 (Original, in Norwegian)
- [3] Translated version of Letter from DSA (translated by external consultant at Bayer’s request)
- [4] *Background information on ^{227}Th discussions with US-NRC (and more)*, H. Gausemel, J. Gay and S. Gleason, 05.01.17
- [5] *Note on composition of dry thorium-227 film*, H. Gausemel, 08.03.17
- [6] <https://www.nrc.gov/docs/ML1919/ML19197A327.pdf>
- [7] Letter from ISP to Bayer, dated 17.03.2020 (Original, in Swedish)
- [8] Translated version of Letter from ISP (translated by external consultant at Bayer’s request)

³ Some of these references are internal Bayer documents and are available upon request.

<参考 2>

Logo **DSA**
Radiation

Norwegian

and Nuclear Safety Authority

Stamp: Received 12 March 2019

Bayer AS
P.O. Box 193
1325 Lysaker

Ref.:
17/00647-14 / 325.2

Date:
06.03.2019

Assessor:
Jan Frede Unhjem

Enquiry regarding classification of thorium-227

We refer to the enquiry about clarification of the medical use of thorium-227. According to the cover letter of 28.01.2019 from Bayer, the nuclide thorium-227 is routinely produced at IFE [*Institute for Energy Technology, Kjeller, Norway*] via decay of actinium-227 for use in research and in cancer therapy as an alpha-emitting nuclide bound to targeting conjugates.

As long as thorium-227 is derived from actinium-227 (which is not a "source material" according to IAEA's definition), we do not consider thorium-227 to be so either. In this particular context it is also our understanding that actinium-227 and thorium-227 will not be regulated by the atomic energy law, but rather by the radiation safety regulations.

Based on the information provided, the Norwegian Radiation and Nuclear Safety Agency considers thorium-227, produced via decay of actinium-227, to be an alpha-emitting nuclide for medical use in line with radium-223.

トリウム 227 の分類に関するお問い合わせ

トリウム 227 の医療利用の明確化についての問い合わせにお答えします。バイエルからの 2019 年 1 月 28 日のカバーレターによると、トリウム 227 核種は、標的複合体に結合したアルファ線放出核種として、研究や癌治療で利用するために、アクチニウム 227 の壊変によって IFE [エネルギー技術研究所、ノルウェー、ケラー] で日常的に生産されています。

トリウム 227 がアクチニウム 227 (IAEA の定義によると「原料物質」ではない) に由来する限り、トリウム 227 もそうだと考えていません。この特定の文脈において、アクチニウム 227 とトリウム 227 は原子力法ではなく、放射線安全規制によって規制されることも私たちの理解です。

提供された情報に基づいて、ノルウェーの放射線および原子力安全庁は、アクチニウム 227 の壊変によって生成されたトリウム 227 を、ラジウム 223 と同様、医療用のアルファ線放出核種であると見なしています。

Kind regards

Ingrid Espe Heikkilä
Section leader

Jan Frede Unhjem
Senior adviser

Copy: Harald Dugstad, Bayer AS
Jørgen Borrebæk, Bayer AS
Håvar Gausemel, Bayer AS

Postal address:
UNBANOKK
P.O. Box 329 Skøyen NO-0213
Oslo, Norway
T +47 67 16 25 00
01 00494
F +47 67 14 74 07

Office:
Grini næringspark 13, 1361
Østerås, Norway
dsa.no
dsa@dsa.no

Swift address:
Bank account:
8276 01 00494
IBAN: NO76 8276
Org.no: 867 668 292

Note on composition of dry thorium-film

Håvar Gausemel, Bayer AS

乾燥トリウムフィルムの組成に関する注釈

ホーヴァル ガウスメル, バイエール AS

Introduction

In connection with the TTC-project, the composition of the dry thorium-film has been discussed. The main reason for this interest is the regulation on handling of fissile material in the Netherlands, where thorium is regarded as fissile material. The limit for handling such material without a special license is maximum 3 % by weight, which means that there is a need to justify whether or not the dry thorium-film is within this limit or not.

前書き

TTC プロジェクトに関連して、乾燥トリウムフィルムの組成が議論されている。この関心の主な理由は、トリウムが核分裂性物質とみなされるオランダにおける核分裂性物質の取り扱いに関する規制である。特別なライセンスなしでそのような材料を扱うための制限は、最大で重量 3%であり、これは乾燥したトリウムフィルムがこの制限内にあるかどうかを正当化する必要があることを意味する。

The composition of the dry thorium film containing ^{227}Th has not been determined in detail. What is known, is the activity of the ^{227}Th , which can be used to deduce the amount of thorium present. In addition, determination of the chloride content has been attempted, and the result was that the content was less than 0.5 mg. However, if chloride is present in excess compared to ^{227}Th , there must be a counter-ion, a common cation like Na, Mg, K or Ca, to name the most likely candidates.

^{227}Th を含有する乾燥トリウムフィルムの組成は詳細には確かめられていない。知られていることとしては、 ^{227}Th の放射能であり、これは存在するトリウムの量を推測するために使用することができる。また、塩化物含量の測定が試みられ、その結果、含量は 0.5mg 未満であった。しかし、塩化物が ^{227}Th と比較して過剰に存在する場合、最も可能性の高い候補を挙げるには、Na、Mg、K または Ca のような一般的な陽イオンである対イオンが存在する必要があります。

ICP-MS

To investigate this, ICP-MS measurements have been performed on the metal ions in a cold sample, i.e. a sample made in the same way and with the same chemicals as the normal solution, except for ^{227}Th which was not added. The 10 ml solution is therefore identical to the normal thorium-solution prior to evaporation to dry film. The cations found in solution ought therefore to be the same as the cations found in the dry film except for the cases where the chloride is volatile. The ICP-MS measurements were done at Karlsruhe Institute of Technology, Germany, and the results are included in Appendix 1.

ICP 質量分析法

これを調べるため、ICP 質量分析測定は、コールドサンプル、すなわち通常の溶液と同じ方法で作られ、同じ化学物質であるサンプル内の金属イオンに対して行われた。これは添加されなかった ^{227}Th にも同様に期待される。従って、10 ml 溶液は乾いたフィルムに蒸発する前の通常のトリウム溶液と同一である。つまり、溶液の中で見つかった陽イオンは、塩化物が揮発性である場合を除いて、乾燥膜に見られる陽イオンと同じであるはずである。ICP 質量測定はドイツのカルスルーエ工科大学で行われ、その結果は付録 1 に含まれています。

Calcium

Based on the ICP-MS results, one only need to include the results for calcium, Ca, as the content of Ca is fairly high, 2276 $\mu\text{g/l}$. It is well-known that the corresponding chloride, CaCl_2 , is not volatile.

To calculate the mass of the chloride, one may simply take the mass of Ca (40.08 g/mol), divide by the molar mass to obtain the number of moles, multiply by 2 to allow for the number of moles of Cl, and multiply by the molar mass of Cl (35.45 g/mol). This gives:

$$2276 \mu\text{g/l} \cdot (2 \cdot 35.45 \text{ g/mol})/40.08 \text{ g/mol} = 4026 \mu\text{g/l of Cl}$$

In total, the mass of CaCl₂ is therefore (2276 + 4026) μg/l = 6302 μg/l

Thus, in a 10 ml solution there will be 63.02 μg of CaCl₂.

カルシウム

ICP 質量測定の結果に基づき、Ca の含有量が 2276 μg/l とかなり高いため、カルシウムの結果のみを含める必要があります。同様の塩化物である CaCl₂は揮発性でないことはよく知られている。塩化物の質量を計算するには、単に Ca(40.08 g/mol)の質量を取り、モル質量で割ってモル数を求め、2 を掛けて Cl のモル数を求め、そして Cl のモル質量(35.45g/mol)を掛けるだけです。これは以下の通りとなります。

$$2276 \mu\text{g/l} \cdot (2 \cdot 35.45 \text{ g/mol})/40.08 \text{ g/mol} = 4026 \mu\text{g/l}$$

したがって合計で CaCl₂ の質量は、(2276 + 4026) μg/l = 6302 μg/l

つまり、10 ml 溶液では、CaCl₂ の 63.02 μg があります。

Thorium

As for ²²⁷Th, a maximum of 100 MBq is stored as dry film. 100 MBq corresponds to:

$$A = \lambda N; \text{ where } \lambda = \ln(2)/t_{1/2}$$

$$N = t_{1/2} A/\ln(2) = 18.68 \text{ days} \cdot 24 \text{ hours/day} \cdot 3600 \text{ s/hour} \cdot 100 \text{ MBq} / \ln(2) = 2.33 \cdot 10^{14}$$

The number of moles (M) is: $N/N_A = 2.33 \cdot 10^{14}/6.022 \cdot 10^{23} = 0.388 \text{ nmol}$

The mass (m) is given as: $M m_{\text{mol}} = 0.388 \text{ nmol} \cdot 227 \text{ g/mol} = 88.0 \text{ ng}$

As for thorium chloride, ThCl₄, four times as many moles of chloride as thorium will be present, so the weight of ThCl₄ will be (calculation similar to CaCl₂ above):

$$(88 \text{ ng} + (88 \text{ ng} \cdot (4 \cdot 35.45 \text{ g/mol})/227 \text{ g/mol}) = 143 \text{ ng}$$

トリウム

²²⁷Th に関しては、最大 100 MBq が乾燥膜として保存されます。100MBq は以下に相当します;

$$A = \lambda N; \text{ ここで } \lambda = \ln(2)/t_{1/2}$$

$$N = t_{1/2} A/\ln(2) = 18.68 \text{ 日} \cdot 24 \text{ 時間/日} \cdot 3600 \text{ 秒/時間} \cdot 100 \text{ MBq} / \ln(2) = 2.33 \cdot 10^{14}$$

モル(M)数は次のとおりです: $N/N_A = 2.33 \cdot 10^{14}/6.022 \cdot 10^{23} = 0.388 \text{ nmol}$

質量(m)は次のように与えられます: $M m_{\text{mol}} = 0.388 \text{ nmol} \cdot 227 \text{ g/mol} = 88.0 \text{ ng}$

塩化トリウム ThCl₄ については、トリウムの 4 倍の塩化物モルが存在するので、ThCl₄ の重量は(上記の CaCl₂ と同様の計算)になります:

$$(88 \text{ ng} + (88 \text{ ng} \cdot (4 \cdot 35.45 \text{ g/mol})/227 \text{ g/mol}) = 143 \text{ ng}$$

Composition

Looking at the composition of the dry film, and taking only the three species Th, Ca and Cl into account, thus overestimating the contribution of at least the two first species, the total weight is:

$$(63.02 \mu\text{g} + 0.143 \mu\text{g}) = 63.16 \mu\text{g}$$

The contribution of Th is therefore:

$$0.088 \mu\text{g}/63.16 \mu\text{g} = 0.0139, \text{ which is } 0.14 \%$$

Thus the composition of the dry film is 0.14 % ²²⁷Th.

組成

乾燥したフィルムの組成を見て、3 種の Th、Ca、Cl のみを考慮に入れ、少なくとも 2 つの最初の種類の寄与を過大評価すると、総重量は次のとおりです。

$$(63.02 \mu\text{g} + 0.143 \mu\text{g}) = 63.16 \mu\text{g}$$

したがって、Th の寄与は次のとおりです。

$$0.088 \mu\text{g}/63.16 \mu\text{g} = 0.0139, \text{ すなわち } 0.14 \%$$

したがって、乾燥フィルム組成としては ^{227}Th が 0.14% である。

Discussion on validity of result

Based on the cation composition determined by ICP-MS, the contribution from ^{227}Th is less than 0.15 %. This contribution is significantly lower than the limit of 3 % by weight for fissile material. The sample analysed is expected to be representative for the typical solution used for production of dry thorium-film, and due to the results, a deviation of up to 20 times in the calcium concentration would be acceptable when looking at the weight limit for fissile material. As the procedure for thorium-film production is standardised, there is no reason to expect such deviations.

結果の妥当性に関する検討

ICP 質量分析によって確認された陽イオンの組成に基づくと、 ^{227}Th からの寄与は 0.15%未満である。この寄与は、核分裂性物質に対する重量 3%の制限よりも大幅に低い。分析されたサンプルは、乾燥トリウムフィルムの製造に使用される典型的な溶液の代表的なものであり、その結果、核分裂性物質の重量制限からするとカルシウム濃度の最大 20 倍の偏差は許容されるであろう。トリウムフィルムの生産の手順が標準化されているので、そのような偏差が予想される理由はありません。

Conclusion

The conclusion on the composition of the dry thorium-film is that it will contain 0.14 % ^{227}Th by weight. This is well below the limit of 3 % for permissible handling of fissile material.

結論

乾燥トリウムフィルムの組成に関する結論は、それが重量で 0.14%の ^{227}Th を含むこととなります。これは核分裂性物質の取扱いが許容される 3%の限度を大きく下回っています。

Appendix 1 ICP-MS results

Table1 ICP-MS results. Complete results (including blanks) are available. The relevant column is the column labelled “Kald_Th_3M HCL”, giving the concentration of the ion in µg/l.

付録 1 ICP 質量分析結果

表 1 ICP 質量分析測定の結果。完全な結果（ブランクを含む）が利用可能です。関連する欄は「Kald_Th_3M HCL」とラベル付けされた欄で、µg/l のイオン濃度となっています。

µg/L	IDL	SDL	Kald_Th_3M HCL	RSD [%]
Li	0,005	0,186	0,335	18,42
B	2,209	47,62	84,28	18,83
Na	2,568	51,35	<D.L.	
Mg	0,064	18,81	311,6	2,01
Al	0,300	1,664	77,63	0,71
K	2,694	53,87	<D.L.	
Ca	17,15	68,59	2276	1,00
Ti	0,052	36,53	100,4	12,12
V	0,046	69,73	269,9	8,61
Cr	0,051	262,1	455,0	19,21
Mn	0,005	0,481	4,099	3,91
Fe	6,516	46,65	<D.L.	
Co	0,005	0,088	<D.L.	
Ni	0,011	0,991	26,42	1,25
Cu	0,017	0,346	3,130	3,70
Zn	0,233	4,664	<D.L.	
As	0,027	15,98	155,2	3,43
Se	0,328	4,901	<D.L.	
Rb	0,004	0,073	<D.L.	
Sr	0,009	0,144	<D.L.	
Y	0,001	0,062	<D.L.	
Zr	0,002	0,106	0,541	6,57
Nb	0,001	0,020	<D.L.	
Mo	0,006	0,077	1,020	2,52
Ru	0,001	0,018	<D.L.	
Rh	0,007	0,000	<D.L.	
Pd	0,001	0,020	<D.L.	
Ag	0,001	0,011	<D.L.	
Cd	0,002	0,048	<D.L.	
Sn	0,003	0,147	0,738	6,63
Sb	0,001	0,020	<D.L.	
Cs	0,002	0,001	<D.L.	
Ba	0,003	1,302	<D.L.	
La	0,001	0,012	0,018	24,77
Ce	0,001	0,068	0,285	7,97
Pr	0,001	0,002	0,006	12,08
Nd	0,001	0,018	<D.L.	
Sm	0,001	0,024	<D.L.	
Eu	0,001	0,003	<D.L.	
Gd	0,001	0,005	<D.L.	
Tb	0,001	0,002	<D.L.	
W	0,001	0,010	0,061	5,43
Os	0,001	0,020	<D.L.	
Ir	0,001	0,014	<D.L.	
Pt	0,001	0,020	<D.L.	
Au	0,001	0,020	<D.L.	
Tl	0,001	0,075	0,189	13,42
Pb	0,004	0,414	7,406	1,86
Bi	0,001	0,011	0,041	9,17
Th	0,001	0,919	7,722	3,97
U	0,001	0,013	<D.L.	
Ra-226	0,001	0,004	<D.L.	
Ac/Th-227	0,001	0,004	<D.L.	

<参考4>

A brief translation from Swedish to English of letter from the Inspectorate for Strategic Products

戦略製品担当監察官からの手紙のスウェーデン語から英語への簡単な翻訳

Executive officer: Linda Hinas

2020-03-17

Bayer AS
Drammensveien 283
N-0283 Oslo

Product request for a medical product containing thorium-227

トリウム 227 を含む医療製品の製品要求

Background

Bayer AS has on 10 October 2019 submitted a product request regarding a medical product containing thorium-227 to the Inspectorate for Strategic Products (“Inspektionen for strategiska produkter, ISP). The company's assessment is that the product is not classified in accordance with Annex I to Council Regulation (EC) No 428/2009 (updated by EU 2019/2199) and that it is therefore not subject to authorization requirements.

背景

バイエル AS は 2019 年 10 月 10 日、トリウム 227 を含む医療製品に関する製品要求を戦略製品検査官 (Inspektionen for strategiska produkter,以下 ISP) に提出しました。同社の評価は、製品が理事会付則 (EC)No 428/2009(EU 2019/2199 によって更新)に附属書 I に従って分類されていないため、承認要件の対象ではないということです。

Statement

The ISP considers that the medical product containing thorium-227 is not classified in accordance with Annex I to Council Regulation (EC) No 428/2009. The product is thus not covered by export authorization requirements under Article 3 (1) of the said Regulation.

This means that export of the product described in the product request containing thorium-227 can be carried out without an export authorization in accordance with Article 3 (1) of the said Regulation.

However, the ISP would point out that, if certain conditions are met, the ISP may decide that a product which is not subject to authorization requirements under Article 3 (1) of the said Regulation, shall still be subject to export authorization requirements under Article 4 of this Regulation, so-called catch-all.

In addition, special legislation may apply when exporting to certain destinations, for example countries that are subject to UN or EU embargo or sanctions. For more information on current embargo and sanctions, please refer to the ISP website. ISP recommends that you contact ISP for a statement in advance before any export to these countries takes place.

陳述

ISP は、thorium227 を含む医療製品は、理事会付則(EC)No 428/2009 への附属書 I に従って分類されていないと考えています。したがって、製品は、上記の規制の第 3 条(1)に基づく輸出承認要件の対象ではありません。

これは、トリウム 227 を含む製品要求に記載された医療製品の輸出が、当該付則の第 3 条(1)に従った輸出許可なしに行われることを意味します。

しかし、ISP は、もし特定の条件が満たされた場合、ISP は、当該付則の第 3 条(1)に基づく承認要件の対象ではない製品は、この付則の第 4 条、いわゆる全品目輸出管理制度に基づく輸出承認要件の対象となることを決定することができると指摘しています。

また、特定の目的地(例えば、国連や EU の禁輸措置または制裁の対象国)に輸出する場合、特別な法律

が適用される場合があります。現在の禁輸措置および制裁の詳細については、ISP のウェブサイトを参照してください。ISP では、これらの国への輸出が行われる前に、事前に ISP に連絡して意見を求めることをお勧めします。

Stefan Villa
Director PDA

<参考5>



UNITED STATES
NUCLEAR REGULATORY COMMISSION
WASHINGTON, D.C. 20555-0001

August 22, 2019

Shaemus Gleason
Global Radiopharmaceutical Strategic
Operations Leader
Pharmaceuticals Division
Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.
Oncology SBU
Whippany, NJ 07981

SUBJECT: LICENSING OF TH-227 CHLORIDE

Dear Mr. Gleason:

Thank you for meeting with the U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) staff concerning Bayer's Thorium-227 (Th-227) chloride treatment (TTC) last July. The purpose of our meeting was to obtain additional information regarding the Th-227 used to produce TTC, and the proper application of NRC requirements under the Atomic Energy Act of 1954, as amended (AEA) and NRC regulations with regard to this material, specifically, whether it constitutes "byproduct material" or "source material." We discussed targeted alpha therapy, the TTC manufacturing and administration processes, and radiation protection information for TTC.

件名：塩化トリウム-227のライセンス

グリーソン様：

昨年7月にバイエルの塩化トリウム-227 (Th-227) 療法 (TTC) について、米国原子力規制委員会 (NRC) のスタッフとお会いしていただきありがとうございます。私たちの会議の目的は、TTCの製造に使用されるTh-227に関する追加情報、およびこの物質が特に「副生成物物質」または「原料物質」のいずれの性質を有するかに関連して、改正 (AEA) 及びNRC規制としての1954年の原子力法に基づくNRC要件への適切な適用について情報を取得することでした。私たちは、標的アルファ療法、TTCの製造および管理プロセス、およびTTCの放射線防護情報について議論しました。

The definition of byproduct material under AEA § 11e.1 includes "any radioactive material (except special nuclear material) yielded in or made radioactive by exposure to the radiation incident to the process of producing or utilizing special nuclear material." Because Th-227 is expressly a decay product of material produced in a nuclear reactor, this material falls squarely within this definition, and therefore constitutes byproduct material under the AEA and NRC regulations. Therefore, Th-227 in TTC would be licensed as byproduct material under Title 10 of the *Code of Federal Regulations (10 CFR)*, Parts 30 and 35 or equivalent NRC Agreement State provisions for animal and bench research and for medical use. We previously communicated this information verbally subsequent to Bayer's visit in July 2018. Per your request, we are providing this response in writing to facilitate licensing of TTC at your clinical

trial sites.

AEA§11e.1に基づく副生成物質の定義には、「特殊な核物質の製造または利用のプロセスに付随する放射線照射によって生成された、または放射化した放射性物質（特殊な核物質を除く）」が含まれます。 Th-227は明らかに原子炉で生成された物質の壊変生成物であるため、この物質はこの定義にまさに該当し、したがってAEAおよびNRC規制に基づく副生成物質の性質を有します。したがって、TTCのTh-227は、連邦規則集（10 CFR）のタイトル10、パート30および35、または動物および基礎研究並びに医療用途のための同等のNRC協定州の規定に基づいて副生成物として認可されます。 2018年7月のバイエルの訪問後、既にこの情報を口頭で伝えました。ご要望に応じて、臨床試験サイトでのTTCのライセンス供与を容易にするために、この回答を書面で提供します。

In accordance with 10 CFR 2.390 of the NRC's "Agency Rules of Practice and Procedure," a copy of this letter will be available electronically for public inspection in the NRC Public Document Room or from the Publicly Available Records component of NRC's Agencywide Documents Access Management System (ADAMS). ADAMS is accessible from the NRC Web site at <https://www.nrc.gov/reading-rm/adams.html>. If you have any questions please contact myself or Said Daibes, Ph.D. at Said.DaibesFigueroa@nrc.gov or (301) 415-6863.

NRCの「機関の慣行および手順の規則」の10CFR 2.390に従って、この書簡のコピーは、NRC公開文書室において、またはNRCの機関全体の文書アクセス管理システム（ADAMS）の公開記録コンポーネントから電子的に一般閲覧が可能です。 ADAMSには、NRC Webサイト（<https://www.nrc.gov/reading-rm/adams.html>）からアクセスできます。 ご不明な点がございましたら、私自身もしくはSaid Daibes Ph.D（ Said.DaibesFigueroa@nrc.gov）または（301）415-6863までお問い合わせください。

Sincerely,

/RA/

Christian Einberg, Branch Chief
Medical Safety and Events Assessment Branch
Division of Materials Safety, Security, State
and Tribal Programs
Office of Nuclear Material Safety
and Safeguards

SUBJECT: LICENSING OF TH-227 CHLORIDE DATE August 22, 2019

ADAMS Accession No.: ML19197A327

***via email**

OFFICE	MSST	MSST	MSST	OGC	
NAME	SDaibes	CEinberg	LDimmick	AGendelman*	
DATE	7/17/19	8/22/19	7/17/19	8/13/19	

**OFFICIAL RECORD
COPY**