

최종보고서

Ho-166 치료제의 유럽국가 기술수출 협력
Technical Cooperation for the wider uses of Ho-166
Therapeutic Agents in European Countries

KAERI
연구기관
한국원자력연구소

과 학 기 술 부

제 출 문

과학기술부장관 귀하

본 보고서를 "Ho-166 치료제의 유럽국가 기술수출 협력"과제 최종보고서로 제출합니다.

2002 . 4 .

연구기관명 : 한국원자력연구소

연구책임자 : 박 경 배

연구원 :

동위원소·방사선응용연구팀

홍 영 돈

최 선 주

신 병 철

박 응 우

최 상 무

한 광 희

요 약 문

I. 제 목

Ho-166 치료제의 유럽국가 기술수출 협력

II. 연구개발 목적 및 필요성

현재 한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제인 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 는 2001년 7월 신약으로 정식 등록되었다. 또한, 피부암 치료용 $^{166}\text{Ho-Patch}$, 식도암 치료용 $^{166}\text{Ho-Stent}$, 관상동맥재협착치료용 $^{166}\text{Ho-Balloons}$ 등도 유효성을 확인하였으며 안전성 검증연구 등이 완료될 예정이다.

체코는 10MW급 연구로(LVR-15)를 보유하여 Ho-166 등 β 선 방출 핵종을 양산할 수 있는 체제를 구축하고 있으며 KAERI가 개발한 Ho-166 치료제에 관심이 높으며 상품화 의지가 매우 강하다.

한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제의 체코내 상품화를 1차 목표로 두고 장기적으로는 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대를 위한 거점 확보를 위하여 산·학·연 공동협력체제 구축을 통한 Ho-166 치료제 기술 개발 결과를 체코와의 공동협력을 통하여 기술의 해외수출 및 상품화 촉진을 목적으로 하고 있다.

III. 연구개발내용 및 범위

방사성의약품의 생산 및 개발과 관련된 연구기관인 NRI 및 NPI에 대한 일반현황을 파악하였으며 방사성의약품의 임상적용실험 수행을 위한 체코내 기관의 상호관계를 조사하였다.

아울러 체코와의 협력 성과를 가시화 시키기 위한 노력으로 전문가 상호방문을 통한 Ho-166 치료제의 개발현황 및 협력방안에 대한 협의를 수행하였다.

또한 체코에서의 Ho-166 치료제 생산을 위하여 기술정보를 제공하였으며, 우리나라의 임상 적용 기술 및 임상 결과에 대한 체코내 세미나를 통하여 우수성을 홍보하였다.

아울러 실질적인 협력 추진을 위하여 협의록을 서명 교환하였으며, 기관간 협력 약정체결을 추진하여 서명 예정이며, Ho-166 치료제 관련 공동 협력을 위한 AGREEMENT가 체결될 것이다.

IV. 연구개발 결과

전문가 상호방문을 통하여 체코에서의 Ho-166 치료제 생산을 위하여 기술정보를 제공하였으며 현재는 연구차원에서 Ho-166 치료제 개발이 이루어지고 있는 상태이다.

임상적용 기술 이전과 관련하여서는 현재 임상 수행을 위한 체코내 보건당국으로부터 허가를 취득하지 못한 상태로 실질적인 내용의 협력은 이루어지지 않고 있으나, 우리나라의 임상 적용 기술 및 임상 결과에 대한 체코내 세미나를 통하여 우수성을 홍보하였다.

체코전문가의 방문시 상호 협력을 위한 기틀을 마련하였으며, 상호 책임자간 서명된 협의록을 교환하였다.

KAERI-NPI간 기술협력약정(Technical Cooperation Arrangement Between Korea Atomic Energy Research Institute And Nuclear Physics Institute Academy of Sciences of the Czech Republic)체결을 위하여 협의한 결과 상호 동의에 의하여 최종안이 마련되어 조만간 체결할 예정이다.

이 TCA의 부속서로서 Ho-166 치료제의 체코내 개발을 위한 Agreement (AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents) 초안을 작성, 서명을 위한 준비중에 있다.

V. 연구개발 결과의 활용 계획

체코의 원자력일반에 대한 조사의 경우 체코와의 국제협력추진에 도움을 줄 수

있을 것이며, KAERI-NPI간 기술협력약정은 한국원자력연구소의 NPI와의 공동협력 연구 추진에 기여할 수 있을 것이다.

우리나라 독자적으로 Ho-166 치료제를 유럽지역에서 상품화를 위하여서는 Ho-166 핵종 생산을 위한 기반시설을 갖춘 시설확보가 요구되나 이는 실질적으로 불가능하다.

그러나 체코의 NPI와의 협력을 통한 경우 체코의 방사성의약품 관련 기준이 EU 기준에 부합하기 때문에 Ho-166 치료제가 상품화될 경우 그 효과를 즉시 얻을 수 있을 뿐 아니라 EU가 정한 기준 등에 쉽게 맞출 수 있어 실제적인 치료제 활용의 확대를 기할 수 있다. 또한 경제적으로는 관련기술의 제공을 통하여 판매 수익의 일부를 수득할 수 있다.

Ho-166 치료제에 대한 체코 NPI와의 기술협력이 성공적으로 이루어질 경우 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대 거점을 확보할 수 있을 것이다.

SUMMARY

I . Project Title

Technical Cooperation for the wider uses of Ho-166 Therapeutic Agents in European Countries

II . Objectives and Importance of the Project

KAERI has developed radiopharmaceuticals using Holmium-166 for the treatment of deleterious diseases such as ¹⁶⁶Ho-Patch for the skin cancer, ¹⁶⁶Ho-stent for the esophageal cancer, ¹⁶⁶Ho-filled and coated balloon for the radio-brachytherapy. Moreover, ¹⁶⁶Ho-CHICO has been recently approved as new liver cancer drug by KFDA.

Czech has a research reactor (10Mw) which makes possible to produce Ho-166 and radiopharmaceuticals utilizing Ho-166 can be developed through the collaboration between Czech and KAERI.

Czech has put their priority in developing the radiopharmaceuticals based on reactor produced Ho-166 and a related fabrication will be extended to other EU countries including Germany, France, etc after a development of project. The collaboration will be based on the mutual agreement for developing the between research institutes, industries and academic institutes and further researches should be followed by the issue of developing radiopharmaceuticals using Ho-166.

III. Scope and Contents of the Project

NRI and NPI in Czech where the radiopharmaceuticals are produced and the development of radiopharmaceuticals is conducted at were evaluated for the

present condition which provides the facilities, capabilities and other relevant scopes for the collaboration.

To strengthen the collaboration, detailed discussions for the practical collaboration have been made through the visitation to the research institution of each counter part. In addition, feasible techniques required for the production of Ho-166 has provided by Czech and KAERI held a presentation session to present the novel effects of the Ho-166 related research including clinical researches.

For implementing the collaboration between NPI and KAERI, an institutional basis technical cooperation agreement(TCA) will be concluded.

Furthermore, agreement for the substantial collaboration on Ho-166 related researches will be made after the conclusion of the TCA.

IV. Results of the Project

Technical specialists on the Ho-166 production visited each counter part for the exchange of virtual information although present research is limited for the only research purpose.

Transferring the technology for clinical application is facing the difficulty on getting the authorization from the relevant administrative organization in Czech, while the excellent effects of clinical application using Ho-166 has been advertised through the several presentations.

Practical collaboration has been full-fledged through the visitation of specialists on each counter part institution and MOU has been exchanged.

Technical Cooperation Arrangement between KAERI and NPI has been confirmed under the mutual acceptance.

It was acknowledged for the necessities on the exchange of Agreement between NPI and KAERI on Ho-166 therapeutic agents, therefore, it's preliminary arrangement will be ready to be exchanged between each delegate.

V. Proposal for Applications

In general, full assistance on the non-proliferation nuclear energy matter will be provided to Czech from KAERI and vice versa. And the Technological Cooperation Agreement will be beneficial and also play a major role in virtual collaboration between KAERI and NPI.

An ultimate goal of collaboration has played on the exportation of Ho-166 to the other European countries rather than Czech through the collaboration. To fulfill the goal, basic foundation for the production of Ho-166 and its commercialization into the radiopharmaceuticals are required in Czech, however, it was found out to be the main obstacles for the accomplishment of final goal in present.

On the other hand, it will accelerate the commercialization of KAERI developed Ho-166 therapeutic agents into other European countries once authorization is acquired in Czech because the regulatory authorization for the approval as a commercialization of radiopharmaceuticals in Czech is very similar to other EU countries. Thereby, its commercialization of Ho-166 products in Czech will lead to potential commercialization on other EU countries and this would be returning to KAERI in the form of investment profits.

In conclusion, it is certain that the technical exportation of Ho-166 based therapeutic agents that have been developed KAERI into European countries such as France and Germany, etc. will be ensured through the successful technical collaboration program between KAERI and NPI in Czech Republic.

CONTENTS

Chapter 1 Introduction	1
Chapter 2 Nuclear Activities in the Czech Republic	3
1. General	3
2. Nuclear Power Generation	5
3. Nuclear Facilities	8
4. Governmental Organizations on Nuclear Activities	11
Chapter 3 Nuclear-related Research Institutes : NRI Rez and NPI	13
Section 1 Nuclear Research Institute Řež plc	13
1. General	13
2. Organization and Responsibilities	17
3. Resrach Reactor(LVR-15)	28
4. Cooperative Relationship of KAERI-NRI	33
5. Radiopharmaceutical Distributor(Lacomed Ltd.)	34
Section 2 Nuclear Physics Institute of the ASCR	36
1. ASCR	36
2. Nuclear Physics Institute	39
Chapter 4 KAERI's R&D Activities on Holmium-166	47
1. ¹⁶⁶ Ho-CHICO	47
2. ¹⁶⁶ Ho-Patch	50
3. ¹⁶⁶ Ho-Stent	52
4. ¹⁶⁶ Ho-filled balloon and coated balloon	53
Chapter 5 Collaboration between KAERI and NPI	57
1. Major Achievements	57
2. Future Plan	60
Chapter 6 Conclusion and Recommendation	61
Appendix	63

제 목 차 례

요 약 문	i
SUMMARY	v
CONTENT	ix
제 목 차 례	xi
표 차 례	xiii
그 림 차 례	xiii
제 1 장 서 론	1
제 2 장 체코의 원자력 일반 현황	3
1. 일반현황	3
2. 원자력발전현황	5
3. 원자력관련 시설	8
4. 원자력 정부기관	11
제 3 장 원자력 관련 연구소 : NRI Rez 및 NPI	13
제 1 절 Nuclear Research Institute Řež plc	13
1. NRI 현황	13
2. 조직 및 임무	17
3. 연구용원자로 (LVR-15)	28
4. 체코 NRI와의 협력관계	33
5. 체코 방사성의약품 분배회사(Lacomed Ltd.)	34
제 2 절 NPI of the ASCR 현황	36
1. ASCR 일반현황 및 임무	36
2. Nuclear Physics Institute	39
제 4 장 우리나라의 홀뮴 관련 연구개발 현황	47
1. 내부 방사선 치료용 ¹⁶⁶ Ho-CHICO 개발	47
2. 피부암 치료용 ¹⁶⁶ Ho-Patch 개발	50

3. 식도암 치료용 166Ho-Stent 개발	52
4. 관상동맥의 재협착 치료를 위한 Ho-166 방사선 치료	53
제 5 장 체코 NPI와의 협력 주요성과 및 향후 추진방향	57
1. 주요성과	57
2. 향후 추진 방향	60
제 6 장 결론 및 건의사항	61
첨 부 자 료	63

표 차 례

<표 1> 원자력발전소 현황	6
<표 2> 체코의 운전중 연구용원자로	9
<표 3> 연구용원자로(LVR-15)의 특성	30
<표 4> LVR-15의 방사성동위원소 생산 조사공 특징	32

그 림 차 례

(그림 1) 체코의 정부구조	4
(그림 2) CEZ 운영중인 발전소의 지리적 분포	5
(그림 3) 연구용원자로 LVR-15 상부사진	10
(그림 4) SONS(State Office for Nuclear Safety) 조직도	12
(그림 5) NRI 전경	14
(그림 6) NRI 조직도	16
(그림 7) LVR-15에 설치된 실험공 Layout	28
(그림 8) Hot cell에서의 작업 장면	29
(그림 9) ASCR 조직도	37
(그림 10) Scientific Divisions of ASCR	38
(그림 11) NPI 조직도	40
(그림 12) 간암의 치료 전후 영상	49
(그림 13) 낭성 뇌종양 치료 전 후 영상	49
(그림 14) ¹⁶⁶ Ho-Patch를 이용한 피부암 치료전, 3개월 후 사진	51
(그림 15) ¹⁶⁶ Ho-Stent 코팅장치 및 코팅전후 Stent 사진	52
(그림 16) ¹⁶⁶ Ho-DTPA 토끼 신장에서의 시간방사능 곡선	54
(그림 17) ¹⁶⁶ Ho-DTPA와 ¹⁶⁶ Ho-coated balloon의 흡수선량 비교	56
(그림 18) 체코의 방사성의약품 생산 및 공급체계	59

제 1 장 서 론

Ho-166의 간암, 류마티스, 피부암 치료에 대한 임상실험은 IAEA 회원국가에서 관심을 보이고 있으며, 특히 2000년도 제44차 IAEA 총회시 개최된 기술전시회(방사선 및 방사성동위원소를 이용한 삶의 질 향상, Pillars for Quality of Life)에서도 이를 확인하였다.

현재 한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제인 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 는 2001년 7월 신약으로 정식 등록되었다. 또한, 피부암 치료용 $^{166}\text{Ho-Patch}$, 식도암 치료용 $^{166}\text{Ho-Stent}$, 관상동맥재협착치료용 $^{166}\text{Ho-Balloons}$ 등도 유효성을 확인하였으며 안전성 검증연구 등이 완료될 예정이다.

체코의 NPI는 Cyclotron 생산 핵종인 F-18을 이용한 PET 18F-DG를 생산 공급하기 위하여 EU GMP 기준에 부합되는 관련 시설을 1999년에 설치 완료하여 PET용 방사성의약품 생산 공급하고 있다.

최근 β 선 방출 핵종을 이용한 치료제 개발 및 상품화에 보다 큰 비중을 두어 Hot cell 등 생산 설비를 갖추고 있으며 의약품 생산을 목적으로 시설 확충하였다.

또한, 체코는 10MW급 연구로(LVR-15)를 보유하여 Ho-166 등 β 선 방출 핵종을 양산할 수 있는 체제를 구축하고 있으며 KAERI가 개발한 Ho-166 치료제에 관심이 높으며 상품화 의지가 매우 강하였다.

체코는 지리적으로 프랑스, 독일, 오스트리아, 스위스, 이탈리아 등과 가까운 거리에 위치하고 있어 유럽국가로의 수출 전진기지로서 가장 적합하며 우리나라가 개발한 Ho-166 치료제의 유럽국가에서의 상품화에 도움을 줄 수 있을 것이다.

한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제의 체코내 상품화를 1차 목표로 두고 장기적으로는 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대를 위한 거점 확보를 위하여 산·학·연 공동협력체제 구축을 통한 Ho-166 치료제 기술 개발 결과를 체코와의 공동협력을 통하여 기술의 해외수출 및 상품화 촉진을 목적으로 하고 있다.

이를 위하여 Ho-166 치료제 제조 기술 이전은 한국원자력연구소, (주)동화약품이 주관하며, Ho-166 치료제 특히 간암치료용 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 및 피부암 치료용 $^{166}\text{Ho-Patch}$ 의 임상적용 기술 이전은 연세의료원이 담당한다.

체코에서의 우리나라가 개발한 Ho-166 치료제의 체코내 상품화를 위해서는 우선 체코의 원자력 관련기관에 대한 조사가 이루어져야 한다.

이에 따라 방사성의약품의 생산 및 개발과 관련된 연구기관인 NRI 및 NPI에 대한 일반현황을 파악하였으며 방사성의약품의 임상적용실험 수행을 위한 체코내 기관의 상호 관계를 조사하였다.

아울러 체코와의 협력 성과를 가시화 시키기 위한 노력으로 전문가 상호방문을 통한 Ho-166 치료제의 개발현황 및 협력방안에 대한 협의를 수행하였다.

현재 체코는 임상 수행병원으로 Faculty Hospital을 선정하여 임상시험을 위한 시스템을 갖추었으며, Ho-166 생산을 위하여 체코 안전규제기관로부터 이미 허가를 취득한 상황이다.

체코전문가의 방문시 상호 협력을 위한 기틀을 마련하였으며, 상호 책임자간 서명된 협의록을 교환하였다. 이는 Ho-166 치료제 협력을 위한 기본사항이 기술된 것으로 KAERI-NPI간 협력의 근간이 된다.

또한 NPI 기관의 현황을 파악해본 결과 한국원자력연구소의 중성자빔 이용에 관한 공동연구추진이 가능할 것으로 판단되어 KAERI-NPI간 기술협력약정(Technical Cooperation Arrangement Between Korea Atomic Energy Research Institute And Nuclear Physics Institute Academy of Sciences of the Czech Republic)체결을 위하여 협의한 결과 상호 동의에 의하여 최종안이 마련되어 조만간 체결할 예정이다.

이 TCA의 부속서로서 Ho-166 치료제의 체코내 개발을 위한 Agreement (AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents) 초안을 작성, 상호교환하였으며 기관간 협력약정 체결후 서명될 예정이다.

제 2 장 체코의 원자력 일반 현황

1. 일반현황

체코는 1993년 1월 1일 체코슬로바키아연방 해체로 분리 독립하였으며 면적은 78,864km²로 한반도의 1/3에 해당하며 평지:산악 비율은 7:3으로 독일, 폴란드, 오스트리아, 슬로바키아에 둘러싸인 중부유럽의 내륙국이다.

인구는 10,292,933명(2001.3.1.현재)으로 체코인(94%), 슬로박인(3%)으로 구성되어 있다.

정부형태는 의원내각제이며 양원제(하원:200명, 상원:81명)로 구성되어 있다. 2000년 현재 체코의 국민총생산 규모는 492억불이며 1인당 GDP는 5,160불로서 주요자원은 석탄, 철광석, 주석, 우라늄이다.

체코는 서구유럽과 가장 근접된 중앙에 위치하고 있고 공업기반 및 도로망등 경제하부구조가 비교적 잘 정비되어 있어 노동 임금이 싼 동구를 발판으로 서구로 진출하려는 선진국 기업들의 직접투자 추세가 급증하고 있다. 다만, 공산치하에서 습관화된 노동문화로 인한 생산성 제고 문제가 해결해야할 과제이다.

체코시장은 낮은 개인 소득 수준(약 350 \$/월) 때문에 현재 저가품 위주의 시장으로 형성되어 있으나 향후 개인소득 증가와 함께 중급품 시장으로의 점진적 전환이 예상되어 우리 상품의 수출확대 기회가 커질 것으로 판단된다.

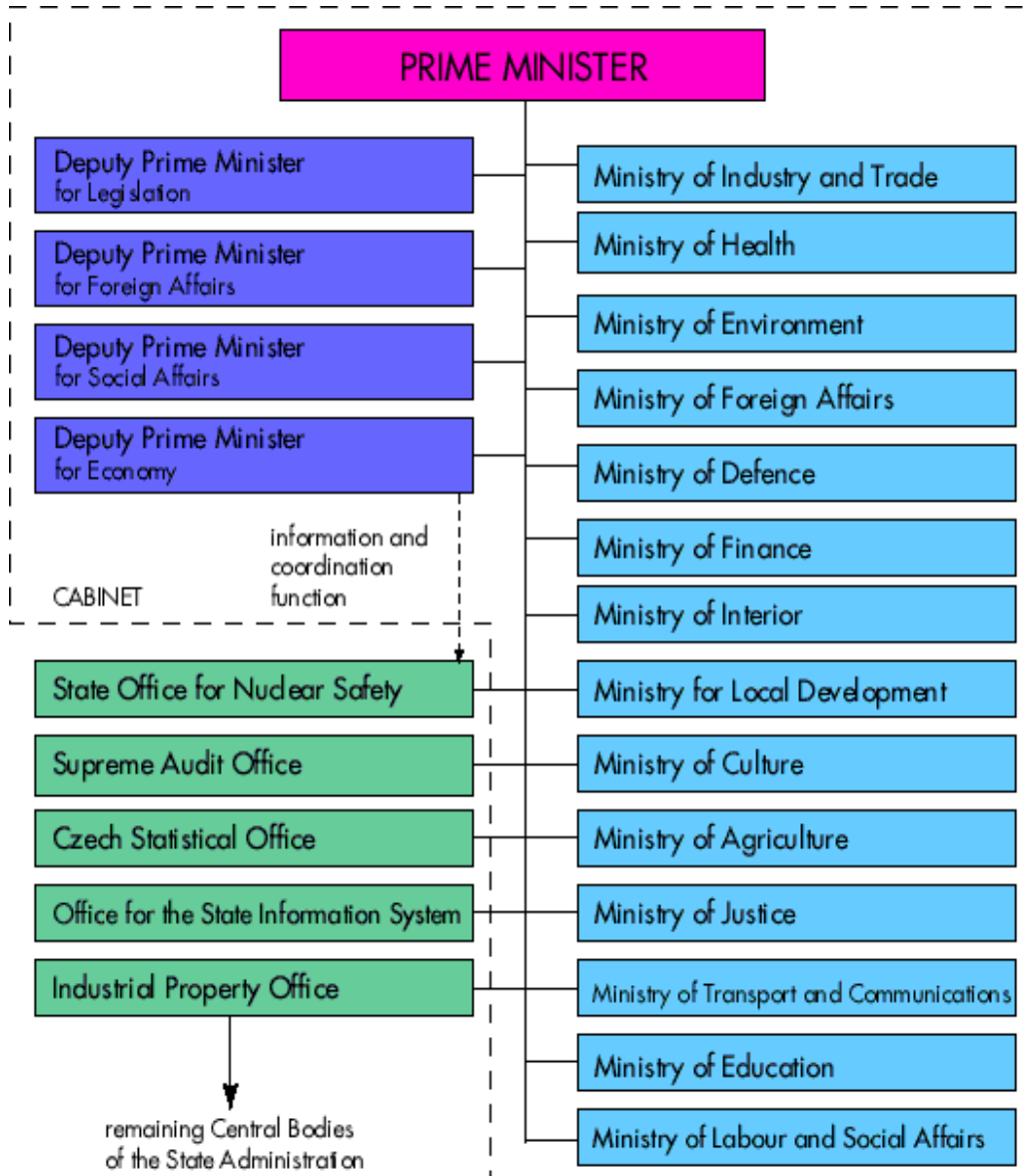
우리나라와 체코의 관계는 90.3.22 외교관계 수립한 이래 90.6.13 주 체코슬로바키아 대사관이 개설되었으며 91.7.19 주한 체코슬로바키아 대사관이 개설되었다. 그러나 93.1. 1 체코슬로바키아 분리에 따라 주체코공화국대사관으로 명칭을 변경하였으며, 우리나라의 주한 대사관은 주한 체코대사관 및 주한 슬로바키아 대사관으로 분리하였다.

체코는 휴전후 40년간 중립국 감독위원회 위원국으로 활동하였으나 93년 체코슬로바키아 연방 분리시, 북한이 체코의 중감위 지위승계를 거부에 따라 체코 중감위 대표단을 철수하였으며 체코측은 프라하주재 북한대사관원 다수를 추방하였다.

현재 체코는 99.2월 KEDO의 13번째 회원국으로 가입하여 13만불 재정 기여를 하였다.

체코와는 지난 사증면제협정(94.10 서명, 94.11 발효)을 체결하였으며, 과학기술협

력협정 (95.3 서명, 95.4 발효) 및 원자력 협력협정 (2001.3 서명)을 체결한 상태이다.



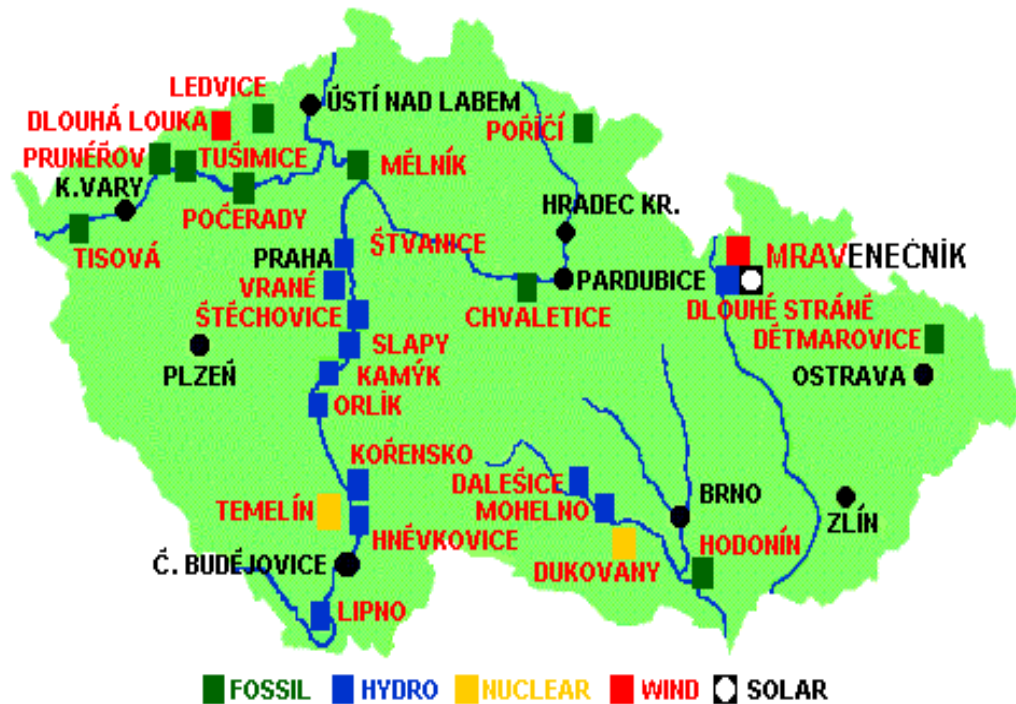
(그림 1) 체코의 정부구조

2. 원자력발전현황

1999년 체코의 총전력 생산량은 64,308 GWh(e)이며, 체코전력공사(Czech Power Enterprises : CEZ)가 체코 전력생산량의 75% 이상을 담당하고 있다. CEZ는 주식회사의 형태로서 국영 전력회사인 Czech Power Works의 분리 후에 국가의 재정투자로 1992년 5월 설립되었다.

CEZ는 현재 10개 화력발전소, 13개 수력발전소와 1개 원자력발전소 및 소규모의 풍력 및 태양열 발전소를 운영하고 있다.

CEZ는 최종수요자에게 직접 전력을 공급하지는 않고 있으며 8개의 지역사업자에게 전력을 공급하고 있다.



(그림 2) CEZ 운영중인 발전소의 지리적 분포

원자력발전과 관련하여서는 체코는 현재 Dukovany 1~4호기(VVER-440) 운전중 이고, Temelin 1~2호기(VVER-1000)가 건설중이다.

원자력발전 전력량은 1999년 13,357 GWh(e)이었으며 이는 총전력 생산량의 20.8%를 담당하고 있다.

Temelin 1호기는 1999년 1월 격납용기의 건전성 시험을 종료하고 2000년 8 월 이면 연료를 최초장전 하였으며 2001년 5월 상업운전을 개시할 예정이다. 2호기의 경우 2002년 11월 상업운전을 개시할 전망이다.

<표 1> 원자력발전소 현황

구분	발전소명	원자로형	제조사	전기출력 (MWe)	착공연도	상업운전 개시연도
운전중	Dukovany-1	VVER	Skoda	440	1979.1	1985.5
	Dukovany-2	VVER	Skoda	440	1979.1	1986.3
	Dukovany-3	VVER	Skoda	440	1979.3	1986.12
	Dukovany-4	VVER	Skoda	440	1979.3	1987.1
총계		VVER×4		1,752		
건설중	Temelin-1	VVER	Skoda	981	1987.2	2001.5
	Temelin-2	VVER	Skoda	981	1987.2	2002.11
총계		VVER×2		1,962		

(출처) 2001. 3 : IAEA 발전현황 자료

Dukovany 원자력발전소는 체코전력공사 (Czech Power Enterprises : CEZ)가 소유하고 있으며 1996년 1월에 운전기간을 10년간 연장할 방침을 표명하였다. 이들 원전은 EU의 안전기준을 만족하고 있으며 안전성에 관한 정기적 검사가 이루어지고 있는 실정이다.

또한 원전의 안전성을 우려하는 오스트리아는 체코정부에 대하여 동 발전소의 건설 계속여부를 묻는 국민투표 실시와 건설계획의 일수 중단을 요구하였으나 이에 대해 체코 정부는 의회의 반대로 인하여 국민투표를 실시할 수 없다고 오스트리아의 건설중단요구를 거부하였다.

Temelin 원전은 체코의 에너지계획의 수정과 오스트리아의 강한 우려 표명에 따라 4기에서 2기로 줄여 현재는 1기가 운전중이고 1기가 건설 중에 있다.

3. 원자력관련 시설

가. 우라늄 시설

체코에서의 우라늄 채광산업은 1945년 구소련과의 협정에 기초하여 체코슬로바키아에서 시작었다. 1965~94년 사이 우라늄 생산량은 104,000MT에 달하며, 체코에는 4개의 주요 우라늄 광산이 있으나 두 지역은 미개발 상태이며, 2개의 북부 Bohemia와 서부 Moravia에서 채굴하고 있다. 1989년까지 우라늄 농축은 구소련에서 수입하여 사용하였다.

나. 폐기물 시설

체코에서 방사성폐기물은 Dukovany 발전소 운전중폐기물과 사용후핵연료가 주요발생원이다.

체코는 원자로에서 발생하는 폐기물을 임시저장하기 위하여 1991년 Dukovany 발전소지역에 방사성폐기물의 수집처리 발전소내 저장시설을 포함한 방사성폐기물 처리시설을 설치하여 운영하고 있다.

1988년에는 사용후 핵연료봉을 3년간 냉각시킨 후 슬로바키아내 Jaslovske Bohunice에 습식 중간 저장시설에 보내어 저장하였으나 1992년 체코슬로바키아에서 체코와 슬로바키아로 분리 독립한 이래로 사용후 핵연료의 이동은 이루어지지 않고 있다.

현재는 Dukovany 발전소부지에 건식 중간사용후핵연료처리시설을 포함한 방사성폐기물저장시설이 건설중에 있다.

발전소 이외의 발생원으로부터 발생된 저준위폐기물은 Nuclear Research Institute(NRI)에 처리를 위하여 보내 처리하고 있다. 처리후에는 프라하 북서쪽 60Km지역에 위치한 Litomice지역에 천층처분을 위해 이송되고 있다. 현재 이 시설의 최대 처리 용량은 800m³이고 현재 70%가 채워진 상태이다.

다. 연구용 원자로

체코의 연구용원자로 운전경험은 1957년 임계에 도달한 LVR-15(NRI Rez에 위치)로 거슬러 올라간다. 현재 이 연구로는 10MW급으로 현재 가동중인 상용원자로 (VVER) 핵연료 실험, 방사성동위원소 생산에 주력하여 사용하고 있다.

이 연구로에 대한 자세한 내용은 NRI에서 다루기로 한다.

이밖에도 현재 운전중인 연구용원자로로는 LR-O(NRI Rez에 위치) 코드 평가를 위한 열출력 시설로 활용되고 있으며 VR-IP(프라하 공과대학 소재) 등이 있다.

<표 2> 체코의 운전중 연구용원자로

	Type	Power Steady	Thermal neutron flux	Fast neutron flux	Modulator Material	Fuel Enrichment
LVR-15	Tank	10MW	1.0E14	1.5E14	Light Water	36~80
VR-IP	Pool	6kW	3.0E10		Light Water	36
LR-O	Pool	3kW	1.1E09	1.1E09	H2O H3BO3	2~4.4



(그림 3) 연구용원자로 LVR-15 상부사진

4. 원자력 정부기관

1992년 체코슬로바키아의 분리에 따라 체코공화국은 전신 체코슬로바키아 원자력위원회(Czechoslovak Atomic Energy Commission)의 임무를 MIT(Ministry of Industry and Trade)와 신설된 SONS(State Office for Nuclear Safety)로 이관되었다.

MIT는 원자력에너지의 이용 및 개발, 긴급대비계획 및 환경보호 원칙의 개발에 타 정부기구와 협력, 정부경제정책의 관점에서 원자력분야 활동조정, 체코가 서명한 계약실행을 위한 법률체계를 포함한 원자력분야 국내법률체계 개발을 수행하고 있다.

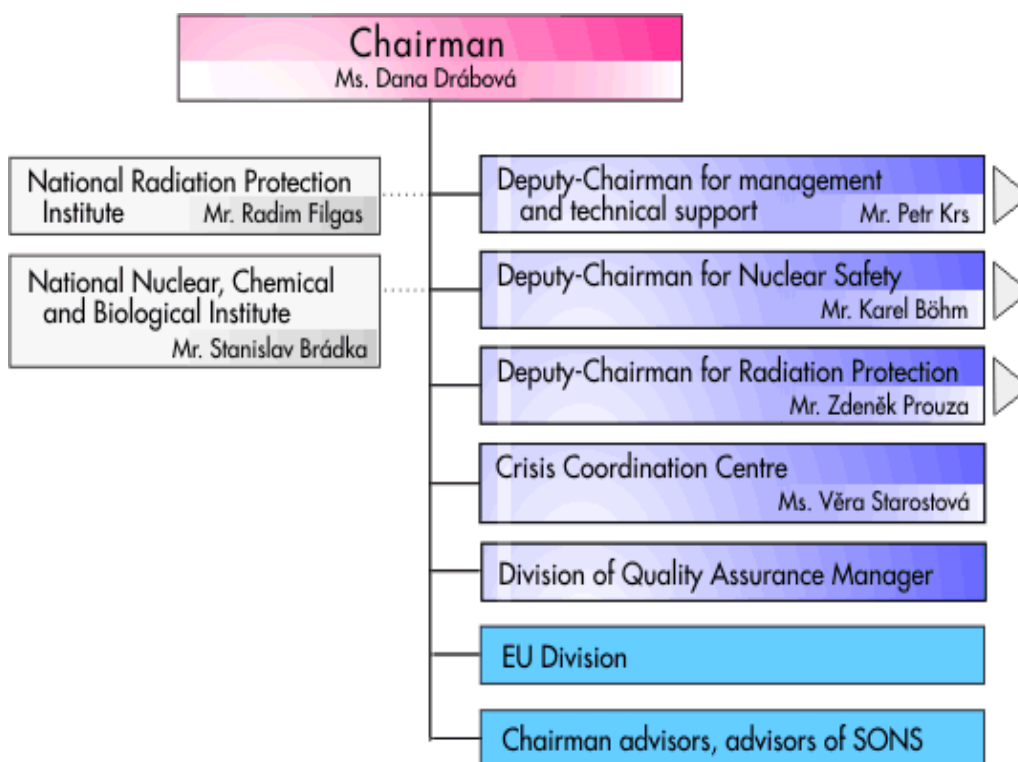
SONS는 MIT와 직접적인 관계를 갖고 있지 않으며 수상에 직접 보고하는 독립체계로 운영되고 있다. 이는 Act No. 21/1992에 의해 설립되었으며 1993년 11월 Act No 287/1993에 의해 보다 상세히 그의 기능이 설정되었으며 주로 원자력 안전분야를 다루며 방사선방호 업무를 수행하고 있다.

SONS는 원자력시설, 방사성폐기물 및 사용후핵연료와 관련한 원자력안전 감독, 안전구정 및 방사선 방호 준수를 위한 감찰, 계량 및 제어를 포함한 핵물질 감독, 핵물질 및 시설의 물리적 방호 감독, IAEA와의 기술협력조정역할 등을 수행하고 있다.

SONS는 안전기준을 서구기준으로 향상시키기 위하여 Dukovany와 Temelin 에서 안전평가를 실시하고 있으며 40-50명에 달하는 사찰관을 포함하여 80명으로 구성되어 있다.

SONS의 원자력 안전 R&D 프로그램을 설정하여 수행하고 있으며 프로그램에 대한 재원은 MIT에서 지원을 받아 운영되고 있다.

체코는 발전소 운영자가 모든 책임을 갖는 법률 시스템이 구축되어 있으며, 발전소 운영책임자가 긴급하다 판단될 경우 운영자는 발전소를 폐쇄하고 Power를 줄일 수 있는 권한을 갖고 있다.



(그림 4) SONS(State Office for Nuclear Safety) 조직도

제 3 장 원자력 관련 연구소 : NRI Rez 및 NPI

제 1 절 Nuclear Research Institute Řež plc

1. NRI 현황

Nuclear Research Institute Řež plc는 Czechoslovak 원자력프로그램중 R&D 부문을 수행하기 위하여 Czechoslovak Academy of Sciences내에 1955년 설치된 Nuclear Research Institute의 업무를 계승하기 위하여 설치된 기관이다.

체코슬로바키아 Nuclear Research Institute의 최초 주요임무는 가스냉각 중수로 발전로에 관한 연구를 수행하였다.

1971년 동 연구소는 Czechoslovak Atomic Energy Commission으로 이관되었으며, 주요임무는 고속증식로 및 이온화 방사선의 이용분야로 전환하였다. 1980년대에는 세계적 경향에 따라 VVER (PWR) 원자로에 관한 연구를 중점적으로 수행하였다.

NRI는 Czechoslovakia 원자력 연구개발 프로그램을 수행하는데 주도적인 위치에 있었다.

1992년 12월 동 연구소는 체코의 Nuclear Research Institute Řež plc로 변경되었으며, 주식회사의 형태로 56 % Czech Republic National Property Fund, 30 % CEZ a.s.(Czech Power Company plc), 11 % Skoda Plzen a.s. (plc), 3 % Village Husinec-REZ의 대주주로 구성되어 있다.



(그림 5) NRI 전경

NRI Řež는 주로 발전용원자로의 안전성 향상을 위한 연구를 수행하고 있으며 조직은 7개의 부서로 구성되어 있으며 직원은 620여명이다.

NRI의 임무는 다음과 같이 3개 분야로 크게 분류할 수 있다.

○ 원자력기술을 활용한 연구개발을 수행하며 원자력발전소 이외에서 발생하는 방사성폐기물의 관리를 수행한다.

- 부지선정 및 환경영향 평가 등을 포함한 전략적인 원자력 발전 계획 및 원자력폐기물관리분야에서 정부기관 및 SONS 지원

- 발전소 수명연장 및 세계가 납득할만한 수준을 유지할 수 있도록 발전소 안전을 유지할 수 있도록 원자력발전소의 효율적인 운영을 위한 연구 및 서비스 수행

- 이온화 방사선의 이용 증진 및 기초 및 응용연구 수행, 산업 및 의약품 개발을 위한 조사 서비스 수행

- 원자력폐기물의 처리 및 처분에 관한 연구 및 서비스 수행

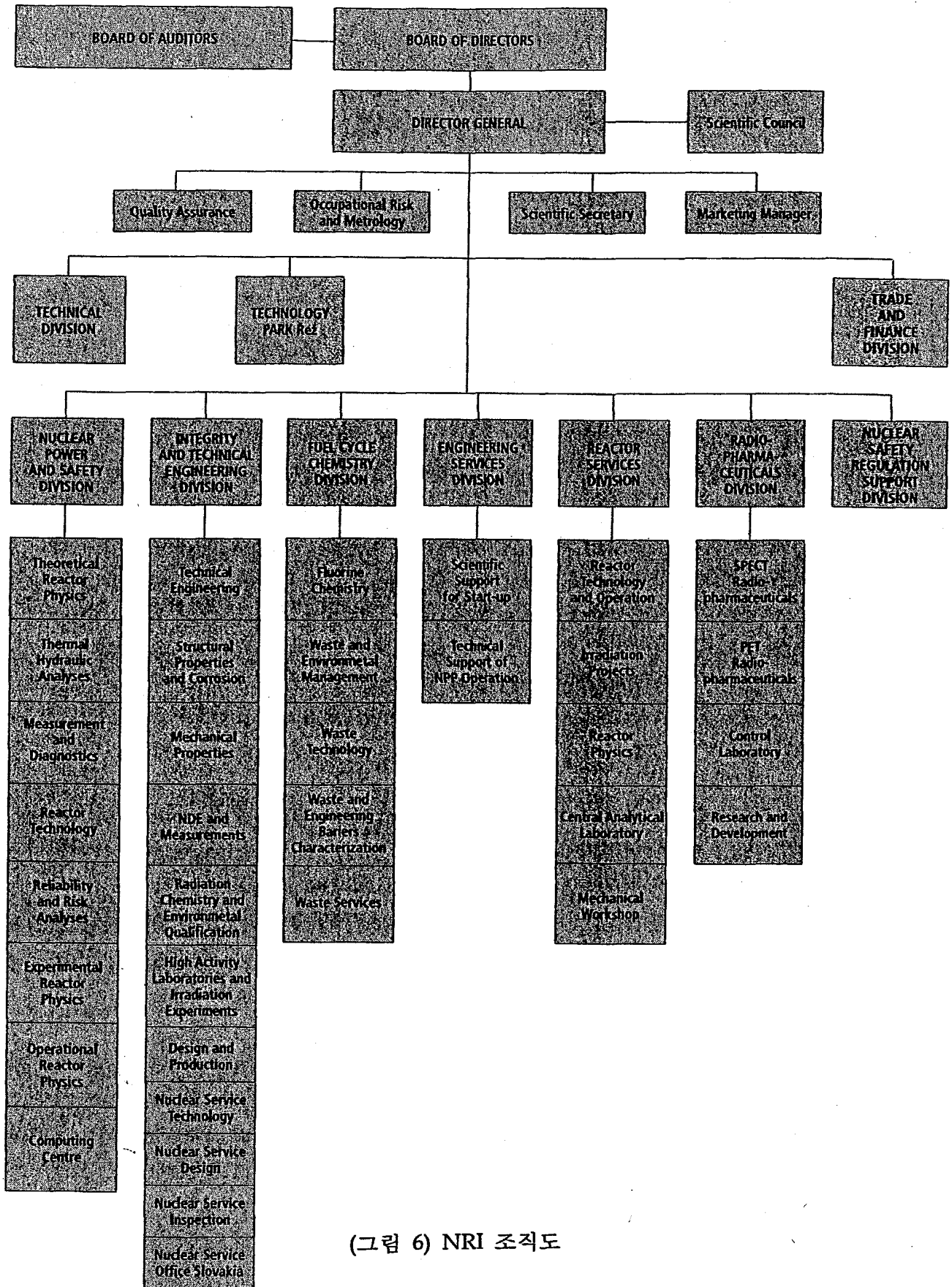
- 방사화학 연구 및 방사성의약품 생산을 수행한다.

- 현재 진행중이거나 향후 유망한 연구/개발 수행에 필요한 기반을 구축한다.
- 연구개발 결과를 비원자력 산업분야 활용을 위하여 노력한다.
 - 위험성을 내포하고 있는 산업분야에서 개발된 계량, 분석, 정보시스템을 활용할 수 있는 기술을 개발하며,
 - 개발된 화학 기술의 실제적 이용을 위하여 노력하며,
 - 환경보호를 위한 기술을 개발하며,
 - 위험성 폐기물의 처리 및 처분과 함께
 - 다양한 분야에서의 자문서비스를 제공한다.

현재 NRI가 수행하고 있는 연구는 Ministry of Industry and Trade로부터 수탁하여 진행중인 13개 프로젝트가 있다. 이중 방사성의약품 개발과 관련한 연구는 Development of diagnostical and therapeutical radiopharmaceuticals based on synthetic peptides 이다. 또한 State Office for Nuclear Safety로부터 7개 과제를 수행하고 있다.

Grant Agency of CR로부터 9개 과제를 수행하고 있으며, 의료적 목적 이용 및 동위원소 생산 관련 연구는 2개로 다음과 같다.

- Centre of fundamental and applied thermal neutron research
(Boron Neutron Capture Therapy)
- Development of radionuclides preparation on reconstructed experimental reactor LVR- 15



(그림 6) NRI 조직도

2. 조직 및 임무

NRI의 주요 활동은 7개 기술부서에서 수행되고 있다. 여기서는 여러 부서들 중 방사성의약품 연구개발 조직인 Radiopharmaceuticals Division을 중점으로 언급한 후 각 부서에 대한 간략한 설명을 기술하였다. 또한 방사성동위원소 생산을 위한 연구용원자로의 특성을 언급하고자 한다.

가. Radiopharmaceuticals Division

동 부서가 수행하는 주요임무는 1) 의료용 동위원소 생산을 위한 Cyclotron(U-120) 운영, 2) 방사성의약품의 개발, 3) 방사성의약품 제조, 4) 표지화합물 개발 및 제조 등이다.

현재 생산 공급하고 있는 방사성의약품 및 표지화합물은 다음과 같다.

- Gallium Citrate (^{67}Ga) Injection,
- Indium Chloride(^{111}In) Sterile Solution,
- Thallous Chloride(^{201}Tl) Injection,
- Sodium Orthoiodohippurate (^{131}I) Injection,
- Monoiodobromosulphophtalein (^{131}I) Injection
- Metaiodobenzylguanidine (^{131}I) Injection
- Trimethyl-HIDA, DTPA, MAG3, MDP, HEDPA, and DMSA.

2000년에 Radiopharmaceuticals Division은 방사성의약품의 일상생산 및 품질관리 등 고유의 업무 이외에 체코의 병원들의 수요를 충족시키기 위하여 새로운 방사성의약품 연구개발에 최초로 착수하였다. 이중 대부분의 연구개발 주요분야는 PET용 방사성의약품 개발에 주력하고 있다.

동 부서는 IAEA 기술협력사업의 일환으로 Na Homolce hospital의 PET Centre에 설치된 Hot Lab.에서 PET용 방사성 의약품중 가장 대표적인 ^{18}F -FDG 생산을 위한 기술개발 및 품질관리를 위하여 많은 노력을 기울였다. 그 결과 현재는 ^{18}F -FDG

를 생산하여 병원에 공급하여 임상실험이 진행중에 있다.

이와 아울러 진단용 및 치료용 의약품 개발을 위하여 노력하고 있다.

특히 진단용 핵종인 Tc-99m을 peptide에 직접 표지방법으로 표지하여 개발된 표지화합물을 대상으로 동물실험이 진행중에 있다. 또한 Tc-99m 발생기 생산 기술개발과 관련하여 발생기에 사용되는 흡착 칼럼의 개선을 위한 연구가 수행되고 있다.

1) 방사성의약품의 일상생산

NRI는 방사성의약품의 생산 및 표지화합물 생산에 관하여 자국법인 Law on Pharmaceuticals(No. 79/1997 Coll.)에 따라 제조업 허가를 취득하여 생산하고 있다.

방사성의약품부(Radiopharmaceuticals Division)에서 생산되는 모든 방사성의약품은 체코 보건당국약품 등록 및 판매허가를 받은 것으로 2000년에 개정된 법에 따라 모든제품에 대하여 새롭게 설정된 체코 및 유럽공동체(EU) 기준에 따라 등록을 마친 상황이다.

아울러 방사성의약품부는 제품 생산을 위한 QA 체계를 운영하고 있으며 시설 및 제조 부문에서 자국 및 EU 기준에 따른 GMP 기준에 부합하도록 운영되고 있다.

이 시설은 매년 State Institute for Drug Control(우리나라의 '식품의약품안전청'과 유사한 역할을 수행하고 있음)의 사찰관으로부터 정기적인 검사가 이루어지고 있다.

다음은 2000년에 일상 생산 및 공급된 방사성의약품 및 표지화합물이다.

○ 방사성의약품

- ¹³¹I-iodohippurate injection for test of renal function
- Sodium iodide (Na¹³¹I) - solution for oral application for thyroid therapy
- Thallous chloride (Tl-201) injection for myocardial perfusion scintigraphy
- Gallium citrate (Ga-67) injection for localisation of tumours and abscesses
- Indium chloride (In-111) sterile solution as a labelling agent
- ¹⁵³Sm-EDTMP injection for palliation of painful bone metastases

○ 표지화합물(Tc-99m용 Kits)

- DTPA kit for diagnostics of morphologic and functional changes of renal parenchyma, diagnostics of local processes in the central neural system
- Trimethyl-HIDA kit for diagnostics of various types of the gall ways defects
- DMSA kit for kidney scintigraphy
- MDP kit for bone scintigraphy
- MAG3 kit for monitoring of renal function
- HIBIDA kit for visualisation of the hepatobiliary system and examination of the hepatobiliary function, which is effective also at high levels of bilirubine
- HMPAO kit for brain scintigraphy

2000년 부터는 ^{131}I -Rose Bengal의 생산이 중단되었으며 HMPAO kit의 등록에 따라 일상생산 및 공급이 이루어지고 있다.

2) PET용 방사성의약품

Na Homolce Hospital의 PET centre에 새로운 작업 시설이 설치되어 State Institute for Drug Control로부터 방사성의약품 생산을 위한 허가를 취득하여 자동 합성장치를 이용하여 고품질의 ^{18}F -FDG을 생산하고 있다.

생산되고 있는 ^{18}F -FDG의 방사화학적 순도는 95 % 유지하고 있으며, 이는 EP의 기준(Pharm. Eur. requirements)에 부합하는 수준이다. 생산된 제품의 안전성은 10 시가 동안 유지되었다.

동물실험을 통하여 확인한 약리 독성학적 측면에서도 매우 안정적이었다.

현재 이에 대한 임상실험은 State Institute for Drug Control, State Office for Nuclear Safety 및 Na Homolce hospital의 Ethic Committee로부터 정식허가를 받아 수행되고 있다.

이와 더불어 다른 종류의 F-18, O-15, C-11을 이용한 PET 용 방사성의약품 개발이 진행중에 있다.

3) 연구개발 활동

현재 Tc-99m을 이용한 octreotide 표지 연구를 수행하고 있으며, 직접 표지방법을 선택하여 표지하고 있다.

이들의 표지 방법은 개발되어 높은 수율로 표지할 수 있으나 동물실험을 통하여 확인한 결과 somatostatine receptors를 함유하고 있는 장기에서의 축적은 일어나지 않고있는데 이는 Tc-99m 표지시 octreotide가 가지고 있는

S-S bond의 cleavage에 의한 것을 판단되고 있다. 또한 octreotide를 이용한 I-111 표지실험이 진행중에 있다.

I-131을 Paclitaxel에 표지 연구가 수행중이며 1 Batch를 생산하여 동물실험을 완료하였다.

아울러 이 Paclitaxel을 Lipiodol에 반응시켜 간동맥으로 직접 주입하여 수술이 불가능한 간 종양의 치료를 위하여 이용할 계획이다. 이를 위해서는 체내에서의 이 화합물의 작용기전을 정확히 파악하여야할 필요가 있다.

Czech Academy of Sciences와의 협력 일환으로 새로운 European research project EUREKA EU 2245 : New Generation of Reagents for Diagnostic Radioimmunoassays에 착수하였다. 이 프로젝트를 통하여 Iodine 방사성동위원소를 이용한 scFv와의 표지 가능성 연구를 수행하여 향후 radio-immunoassays에 활용할 계획이다.

또한 IAEA의 기술협력사업의 일환으로 IAEA project EGY/0/013 : Utilization of Cyclotron Facility 및 IAEA project CZR/4/007 : Cyclotron for Short Lived Medical Radioisotopes에 참여하고 있다.

나. NUCLEAR POWER AND SAFETY DIVISION

○ 주요활동

- Plant performance evaluation
- Fuel performance evaluation
- Safety, risk and reliability assessment

- Advanced control, instrumentation and diagnostic systems
- Noise analysis
- Experimental hydrodynamics research
- Accident management
- Core physics analyses for NPPs and research reactors
- Experimental verification and validation of reactor physics codes
- RPV dosimetry
- Space-time reactor kinetics
- Experimental measurements on the critical facility LR-0:
 - in-core flux distribution,
 - neutron fluence on the reactor pressure vessel,
 - criticality issues for spent fuel storage facilities
- Non-nuclear environmental studies (risk and reliability analyses).

○ 주요 연구 실적

- PSA level 1 for the NPP Dukovany (VVER 440/213),
- diagnostic and fuel-failure predicting system for the NPP Dukovany,
- diagnostic system - reactor pressure vessel internals vibration for the NPP Dukovany,
- operator support system for VVER-440 reactor shutdown,
- safety analyses for DBA and BDBA, VVER-440 and VVER-1000,
- broad amount of works for the verification of neutronic codes for VVER cores.

○ 주요 연구수행 참여

- PSA level 2 for the NPPs Temelin (VVER 1000) and Dukovany VVER

1000)

- preparation of the Safety Analysis Reports for the Temelin NPP,
 - incidents and operational occurrences evaluation (NPP Dukovany),
 - safety evaluation review of the NPP Dukovany,
 - participation in the IAEA, EC and OECD international research projects,
 - participation in the international users and research clubs (CAMP, ACE/MACE, CATHARE, ESCADRE etc.)
 - participation in the Phare projects.
- Nuclear Power and Safety Division operates Zero-Power Reactor LR-0, aerodynamic tunnel and other facilities for experimental hydrodynamic research.

다. INTEGRITY AND TECHNICAL ENGINEERING DIVISION

- 주요 활동
- Structural integrity of reactor pressure vessel and other primary circuit components
 - Steam Generator repair and maintenance including SG tubes NDE
 - LBB assessment for VVER plants
 - Equipment Qualification programme
 - Reactor materials corrosion, irradiation assisted stress corrosion cracking, flow-accelerated corrosion
 - Reactor materials mechanical properties: fracture mechanics, surveillance programmes, reactor pressure vessel annealing assessment
 - Microstructural investigations of structural materials.
 - Qualified UT NDE Testing

○ 주요 연구 실적

- Reactor pressure vessel surveillance programmes for all Czech and Slovak VVER 440/213 units,
- Evaluation of reactor pressure vessel annealing (2 units of VVER-440/230 type at Jaslovske Bohunice),
- Application of LBB approach to VVER 440/213 and VVER 440/230 units,
- Optimization of the primary and secondary circuit seismic protection system.
- Reactor pressure vessel and other reactor components life extension
- Assessment of steam generator tube integrity
- Valve diagnostics and rebuilding dossiers
- In-service inspection qualification for RPV and piping components
- Assessment of microbiological corrosion

○ 주요 연구수행 참여

- Reactor pressure vessel and other reactor components life extension,
- SG maintenance of all VVER NPPs at Czech and Slovak Republic,
- Reassessment of the surveillance programmes, incl. retrospective dosimetry,
- On-going qualification of cable assemblies,
- Loca testing with respect to the equipment functionality,
- Application of LBB approach to VVER 1000 units,
- Assessment of steam generator tube integrity,
- Czech PISC project - probability of defect detection.

- Integrity and Technical Engineering Division operates hot and semi-hot cells, test facilities for materials and components research, corrosion and MIC

test loops and valve diagnostic centre. All qualified personell and manipulators for SG repair and maintenance.

라. FUEL CYCLE CHEMISTRY DIVISION

○ 주요 활동

- Treatment and processing of solid and liquid radioactive waste
- Operation of storage facilities
- Research and development of waste treatment and conditioning technologies (bituminization, cementation, vitrification)
- R&D in the field of deep geological repository planning and preparation
- Development of pyrochemical separation processes for Partitioning and Transmutation technologies
- Research and development in the area of liquid nuclear fuel chemistry for advanced (molten-salt) reactor systems

○ 주요 연구 실적

- Experimental bituminization technology for fixing the technological conditions and for the pre-operational verification of NPP (VVER) waste conditioning
- High-temperature processes equipment based on "cold crucible" high-frequency heating for vitrification technology development and corium behavior research
- New types of chlorinated cobalt dicarbolyde reagents for selective alpha and gamma radionuclides development and testing
- Natural analog study of the Ruprechtov locality
- Safety Analysis of NPP Dukovany Surface Repository including the near-/far-field and biosphere processes evaluation

- Realization of the non-destructive characterization of the radioactive waste packages by gamma scanning
 - Fluoride volatility technological line for the verification study of the spent fuel partitioning process
 - Electroseparation technology for the development of Molten-Salt Transmutation Reactor fuel cycle
- The division operates hot and semi-hot cells, alpha-radiochemical laboratories and the radioactive waste treatment facility.

마. NUCLEAR SAFETY REGULATION SUPPORT DIVISION

- The division assists the State Office for Nuclear Safety in providing an independent safety analysis review and technical support for licensing processes.

바. ENGINEERING SERVICES DIVISION

- The Division was established in 1999
 - It is independent on Temelin management.
- 주요 임무
- to ensure Scientific Supervision of Temelin Nuclear Power Plant Commissioning provided in accordance with the Statute of Scientific Supervisory Group - SSG (approved by the Board of Directors of CEZ a.s.) and contract concluded between CEZ a.s. and NRI Rez plc.
 - SSG assists the Temelin operator by supervising over fulfillment of the nuclear safety related requirements during NPP Temelin commissioning.

사. REACTOR SERVICES DIVISION

○ 주요활동

- Irradiation of materials in instrumented reactor capsules and in high pressure reactor water loops
- Water chemistry control and corrosion in the NPP primary systems
- Production of radioisotopes for medicine, pharmacy, research, agriculture and industry
- Production of silicon semiconductors
- Neutron beam experiments for neutron scattering, neutron diffractography and neutron capture therapy
- Activity transport in the NPP primary circuit and reactor shielding
- In-core instrumentation
- Reactor dosimetry
- High-temperature sensors development
- Testing of radiation resistance of chemical compounds
- Sterilization of medical and pharmaceutical materials
- Radiation technology - crosslinking, polymerisation, grafting
- High-dose dosimetry
- Radiation chemistry related to nuclear technology
- Neutron and Gamma ray transport and shielding calculations
- Neutron metrology
- Reactor pressure vessel fluence calculations (DORT, TORT, LEPRICON)
- Fission products calculations, actinide inventory (ORIGEN 2).

○ 주요 연구실적

- Assessment of cable aging

○ The division operates a 10 MW research reactor, a pressurized and boiling reactor water loops and hot cells.

○ The division also operates CENTRAL ANALYTICAL LABORATORY

※ **CENTRAL ANALYTICAL LABORATORY**

- 주요 활동

- Advanced analytical techniques development
- Advanced analytical services
- Production of labeled compounds

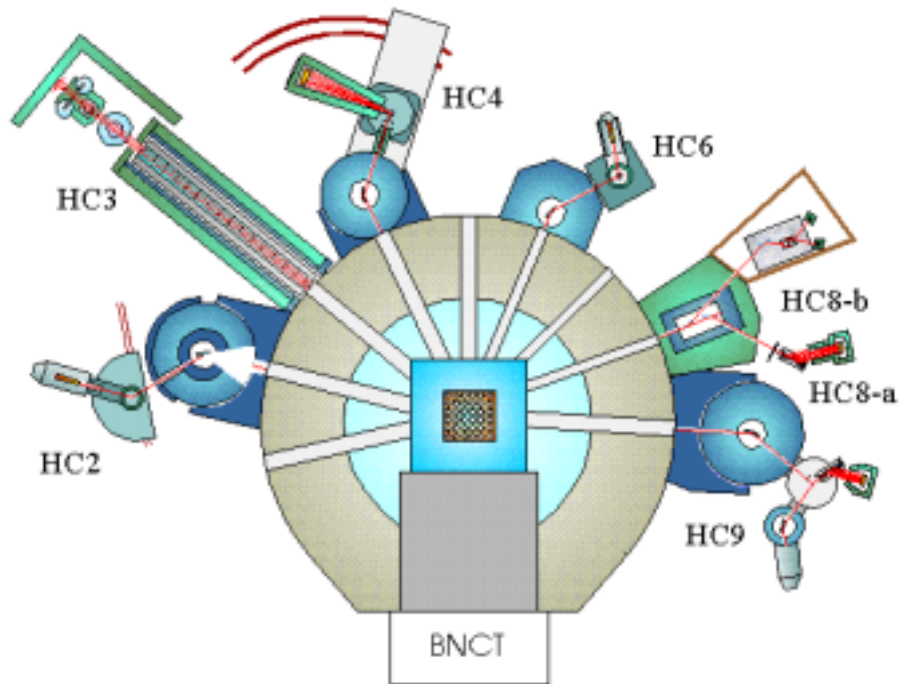
- 주요 연구 실적

- Development of precise and accurate methods for safeguard control of nuclear material,
- Analytical methods for experimental facilities,
- Investigation of cementation barriers permeability in radwaste repositories, using diagnostic radioemanation method,
- Analytical methods for the determination of low concentrations of hazardous long-lived radioisotopes in surroundings of radwaste repository,
- Monitoring of radionuclide pollution in forest ecosystems,
- Analytical services in the network of IAEA analytical safeguards laboratories
- C-14 labeled compounds production

3. 연구용 원자로 (LVR-15)

가. 일반현황

연구용 원자로는 Reactor services division에서 운영하고 있으며 10 MW급으로 high-pressure reactor water loop, hot cells 등 설치되어 있다.



(그림 7) LVR-15에 설치된 실험공 Layout

LVR-15에서 조사된 표적을 처리하기 위하여 5개의 Hot Cell을 갖추고 있다.

첫 번째 Hot Cell은 기울어진 형태의 channel로 원자로 상부와 연결되어 있으며 조사된 표적의 수납하는 시설로 활용되고 있다. 또한 이 Hot Cell은 표적해체를 위한 장비가 설치되어 있다.

조사된 시료는 2번째 및 4번째 Hot Cell에서 취급하고 있으며, 3번째 Hot Cell은 loop 및 probe의 조사채널 검사 및 체결을 위하여 이용되고 있으며 원자로 조사공으로부터 Hot Cell까지 조사 Channel을 삽입할 수 있도록 Cell의 천장에 인입 Hole이 설치되어 있다.

5번째 Hot Cell은 조사된 물질을 이송하기 위하여 설치되어 있다. 각 Hot Cell은 mANIPULATOR가 설치되어 있으며 첫 번째 및 5번째 Hot Cell의 Lifting 능력은 80kg 이며, 두 번째와 네 번째의 경우 20kg 이다.



(그림 8) Hot cell에서의 작업 장면

나. 수행업무

이 원자로를 이용하여 다음과 같은 업무를 수행하고 있다.

- material testing experiments of the reactor pressure vessel at water loops and material testing at irradiation rigs
- activation analysis with the pneumatic rabbit system
- experiments at beam tubes in the field of basic and applied research
- irradiation of iridium for medical purposes, irradiation for radio-pharmaceutical production
- irradiation of silicon single crystals
- experiments at the thermal column in the field of neutron capture therapy

<표 3> 연구용원자로(LVR-15)의 특성

maximum reactor power	10 Mwth
maximum thermal neutron flux in the core	$1.5 \times 10^{18} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$
maximum fast neutron flux in the core	$3 \times 10^{18} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$
thermal neutron flux at the end of the beam tube	$1 \times 10^{13} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$
thermal neutron flux in irradiation channel in fuel	$1.2 \times 10^{18} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$
thermal neutron flux in irradiation channel in reflector	$9 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$

1) EXPERIMENTAL FACILITIES

- high-pressure water loops

- vertical channels for material testing (rigs)
- vertical irradiation channels
- pneumatic rabbit system for short-time irradiation
- nine horizontal channels (beam tubes)
- thermal column
- hot cells

2) 방사성동위원소 생산

핵의학 분야 진단용 및 치료용 개방선원과 아울러 방사선을 이용한 중양치료 및 사용조사시설에서 사용할 수 있는 밀봉선원 등 다양한 종류이 방사성동위원소들이 이 원자료를 이용하여 생산되고 있다.

현재 이 원자료를 이용하여 생산되고 있는 방사성동위원소는 다음과 같다.

○ 방사성의약품 생산을 위한 방사성동위원소 생산 : Sm-153, Tb-161, Dy-165, Ho-166, Er-169, Re-186

○ 발생기 핵종 : Mo-99/Tc-99m, Sn-113-In-113m, W-188/Re-188

○ 밀봉 방사선원용 방사성동위원소 Co-60, Ir-192, Ta-182, Au-198

○ 기타 핵종 : S-35, Na-24 등

방사성동위원소 생산을 위해 사용되는 원자로 조사공의 특징은 다음과 같다.

<표 4> LVR-15의 방사성동위원소 생산 조사공 특징

rotary irradiation channel DONA		diam. 83 mm
	max. neutron flux density - $2 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
narrow channel in Be reflector		diam. 40 mm
	max. neutron flux density - $9 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
narrow channel in H2O reflector		diam. 40 mm
	max. neutron flux density - $9 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
narrow channel surrounded with fuel		diam. 40 mm
	max. neutron flux density - $9 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
wide channel surrounded with fuel		diam. 62 mm
	max. neutron flux density - $9 \times 10^{17} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
wide channel in H2O reflector		diam. 62 mm
	max. neutron flux density - $1.6 \times 10^{18} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	
wide channel in H2O reflector		diam. 83 mm
	max. neutron flux density - $1.6 \times 10^{18} \text{ n/m}^2 \cdot \text{s}$	

4. 체코 NRI와의 협력관계

앞에서 언급한 바와 같이 과학기술협력협정 및 원자력협력협정이 체결된 상태이다. 원자력연구소와 체코연구기관과의 협력은 1995년 3월 서명된 과학기술협력협정의 일환으로 체코 NRI와 1995년 3월 5일 Memorandum of Understanding between Nuclear Research Institute Řež plc and KAERI을 체결하였다.

이는 원자력의 평화적 이용증진을 위하여 정보·기술·인력 교환 기회 제공 및 상호 관심 분야 협력체제 구축을 목적으로 하고 있으며 주요 협력분야는 다음과 같다.

- 협력분야
 - 건전성 및 핵물질 관련 문제
 - 원자력 안전성연구
 - 방사성폐기물관리
 - 신형 원자로기술
 - 원자로물리학연구
 - 방사성동위원소 생산·방사선 응용 분야

이 양해각서는 최초 서명 후 5년간 유효하며 양측이 종료 요청하지 않는 한 2년 주기 자동연장되고 있다.

동 협력약정의 후속조치로서 1995년 8월 NRI 소장을 포함한 대표단이 원자력연구소를 방문하여 MOU에 체결된 6개 분야에 대한 양측의 R&D 현황을 발표하고 다음 8개 Project의 action plan에 합의하여 ROD 작성하였다.

- ① Evaluation & Innovation of the Nuclear Reactor Materials
- ② Expert Exchange in the Area of PSA & Severe Accident
- ③ Research on Experimental Thermal Hydraulics for Advanced Reactors
- ④ Research on Fuel&Reactor Physics Area
- ⑤ Research on Cladding Corrosion Tests
- ⑥ Development&Commercialization of New Radiopharmaceuticals
- ⑦ Radioactive Waste Management
- ⑧ Joint Research & Development on Decontamination, Decommissioning and Radwaste Recycling Technology

그러나 현재까지 1997년 수행된 LVR-15 연구로를 이용한 조사시험을 위하여 RPV material specimens irradiation을 제외하고는 실질적인 협력은 이루어지지 못하고 있는 실정으로 공동협력 과제 개발이 필요한 것으로 판단된다.

5. 체코 방사성의약품 분배회사(Lacomed Ltd.)

Labelled Compounds for Medicine Czech Republic

동 회사는 1992년 설립된 민간 회사로서 NRI에서 생산되는 진단용 및 치료용 방사성의약품 및 표지화합물을 공급하고 있는 독점회사이다.

또한 이 회사에서는 핵의학에 이용되는 방사성물질(방사성동위원소) 및 표지화합물을 수출/수입하는 역할도 수행하고 있다.



취급하는 방사성의약품은 다음과 같다.

- Thallous chloride[Tl-201] : myocardial perfusion scintigraphy
- Gallium citrate[Ga-67] : localization of tumours and abscesses
- Sodium orthiodohippurate[¹³¹I] - test of renal function
- Bengal rose[I-131] : functional examination of liver and hepatobiliary system
- Sodium iodide[I-131] : thyroid therapy
- Indium chloride[In-111] : as an labelling agent, may be used for labelling of monoclonal antibodies
- Sm-EDTMP injection[Sm-153] : palliation of painful bone metastases

또한 Tc-99m 표지를 위한 표지화합물들은 다음과 같다.

- DTPA : diagnostics of morphologic and functional changes of renal parenchyma
- DMSA : kidney scintigraphy
- HIDA : diagnostics of various types of the gall ways defectes
- MAG 3 : monitoring of renal function
- MDP : bone scintigraphy

- HIBIDA : hepatobiliary system scintigraphy and examination of the hepatobiliary function

아울러 H-3, C-14 등을 표지한 화합물들도 취급하고 있다.
이외에도 동 회사가 공급하는 것으로는 다음과 같다.

- Tc generators
- wide range of radio-, lumino- and enzyme-immunodiagnosics kits for diagnostics of thyroid tumours, bone metabolism, infection diseases, in endocrinology, gynecology, cardiology, diabetology, immunology and hematology
- radiochemicals
- radiotherapy sources Ir-192
- equipments (gama-spectrometers, luminometers, shakers)

또한 외국 15개 회사의 방사성의약품을 수입 공급하는 역할을 수행하고 있으며 다음은 이 회사가 수입하는 업체이다.

- B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Germany
- IZOTOP Institute of Isotopes Co. Hungary
- BIOMEDICA, Austria
- ORGENICS Ltd., Israel
- Diagnostic Products Corporation, USA
- NEN Life Science Products, USA
- DPC Bierman, Germany
- DuPONT PHARMA, Belgium
- ORION Diagnostica, Finland
- IZINTA - Trading Co. Hungary
- ALIMA Inc., USA
- DSL Inc., USA
- POLATOM Radioisotopie Centre, Poland
- INCSTAR Co. USA
- Axis Biochemicals ASA, Norway
- MDS Nordion S.A., Belgium
- Immunodiagnostic System Ltd., England
- Nucletron B.V., Netherlands

제 2 절 NPI of the ASCR 현황

NPI를 기술하기 이전에 우선 상위기관인 The Academy of Sciences of the Czech Republic (ASCR)에 대하여 언급한 후 NPI에 대하여 기술하고자 한다.

1. ASCR 일반현황 및 임무

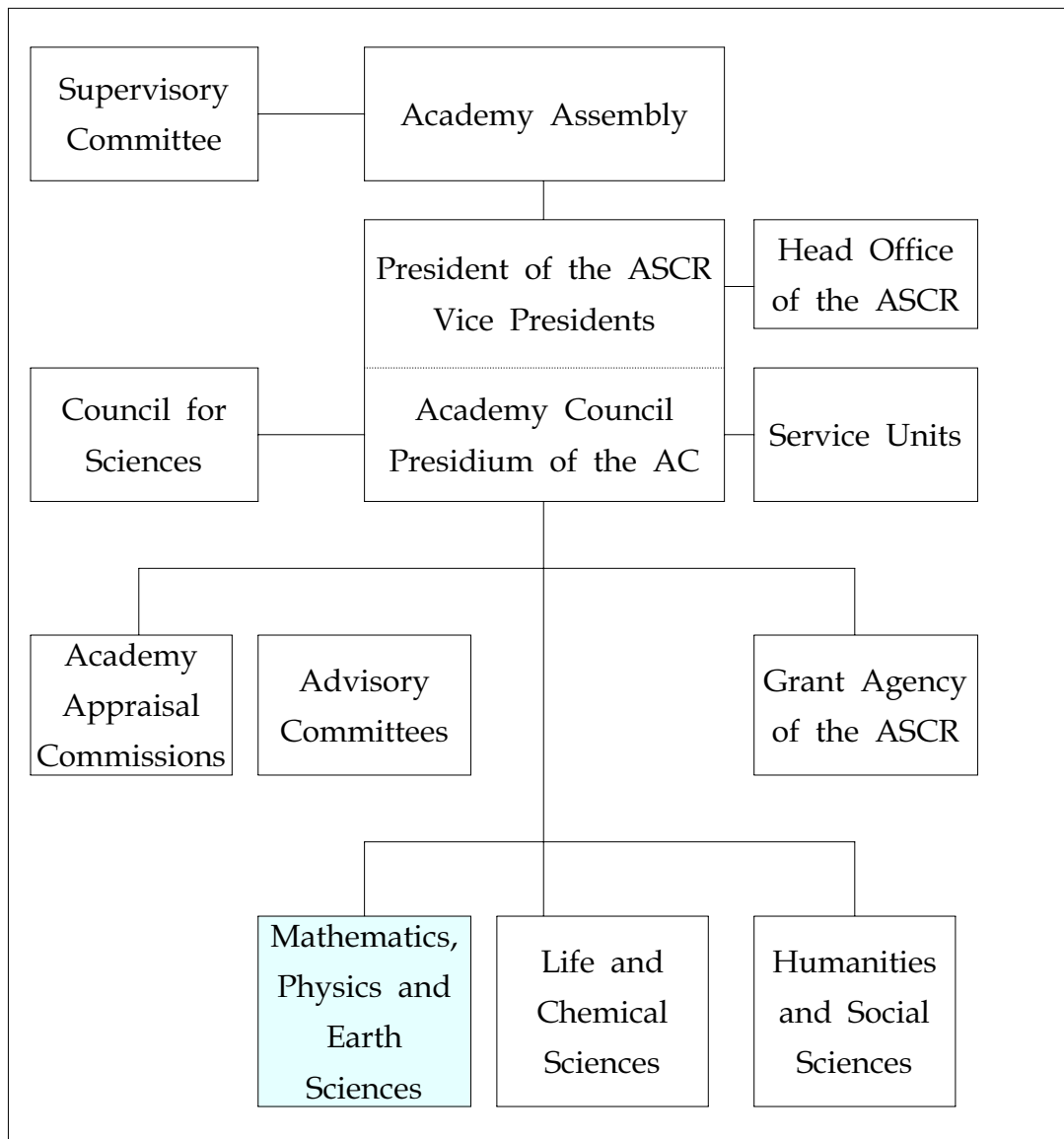
가. 일반현황

The Academy of Sciences of the Czech Republic (ASCR)은 체코가 체코슬로바키아로부터 분리 독립에 따라 Czechoslovak Academy of Sciences의 업무를 맡은 기관으로 1992년 Czech National Council (Act No. 283/1992 of the Collection of Acts)에 의하여 설립되었다.

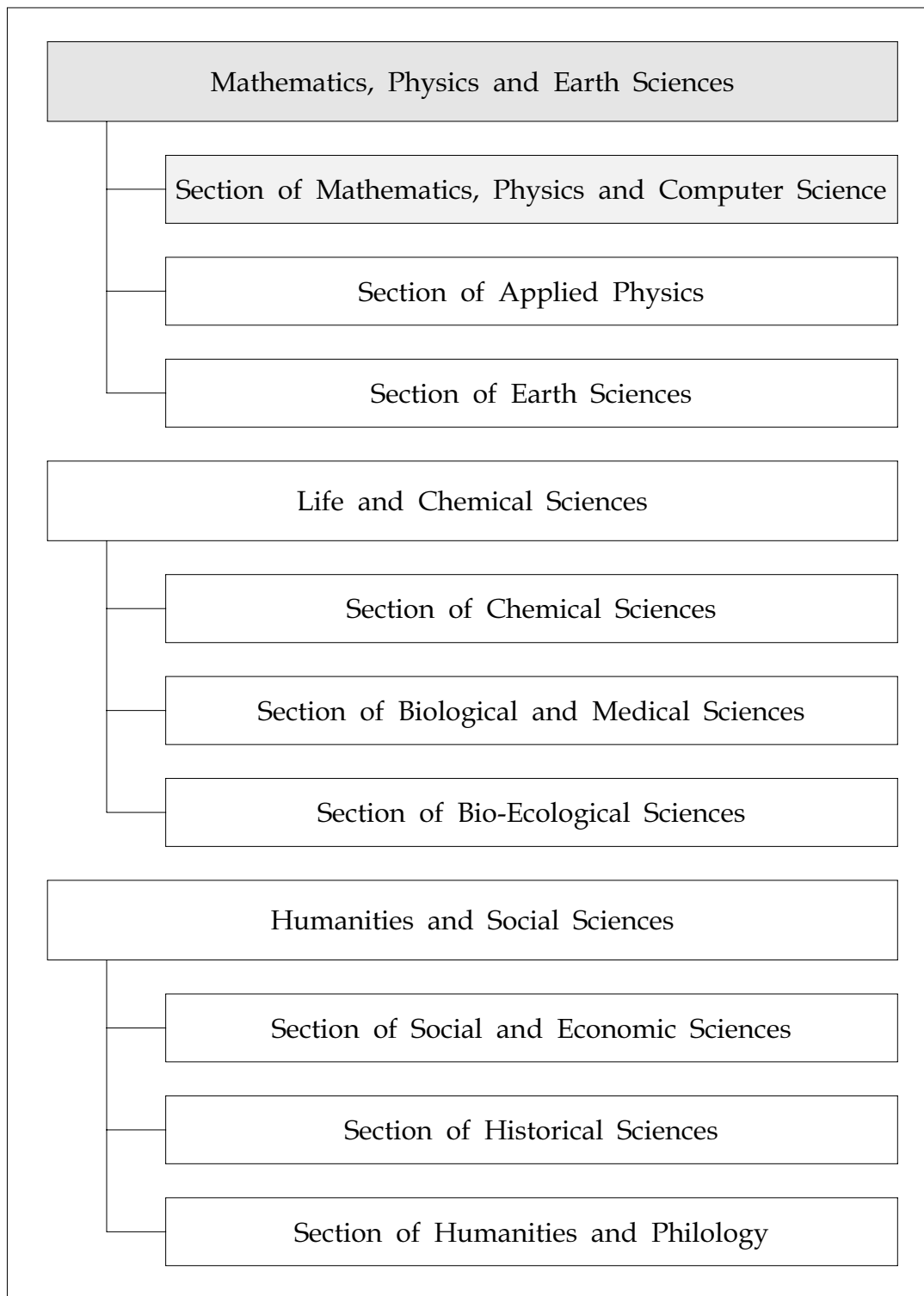
ASCR체코의 공공연구기관으로 과학주요분야의 국가역량 강화 및 현존하는 문제들에 대한 최선의 해결방안 도출을 위하여 노력하며, 과학적 지식을 창출하기 위하여 기초 및 응용 연구를 수행하고 있다.

이기관에 설치된 세 개의 과학부(Scientific Division)인 i) Division of Mathematics, Physics, and Earth Sciences, ii) Division of Chemical and Life Sciences, iii) Division of Humanities and Social Sciences을 통하여 60 여개 연구기관을 관리하고있으며 6400여명의 직원으로 구성되어 있다.

ASCR은 기관자체의 과학정책을 설정하고 국가 연구개발 정책 주요사안에 대하여 조언하고 국가 자체 및 국제연구프로그램을 추진하고 있으며 기술이전 및 과학 지식의 개발을 장려하기 위하여 응용연구 및 산업부문의 협력 증진을 위하여 노력하고 있다.



(그림 9) ASCR 조직도



(그림 10) Scientific Divisions of ASCR

2. Nuclear Physics Institute

가. 일반 현황

NPI는 ASCR의 Mathematics, Physics and Earth Sciences Division의 Section of Mathematics, Physics and Computer Science에 소속된 6개 연구기관의 하나이다. 6개 연구기관은 Astronomical Institute, Institute of Computer Science, Institute of Information Theory and Automation, Institute of Physics, Mathematical Institute, Nuclear Physics Institute이다.

NPI는 1955년에 설립된 Czechoslovak Academy of Sciences 산하의 Institute of Nuclear Research의 Physics Section이 분리되어 1972년 설립된 기관이다.

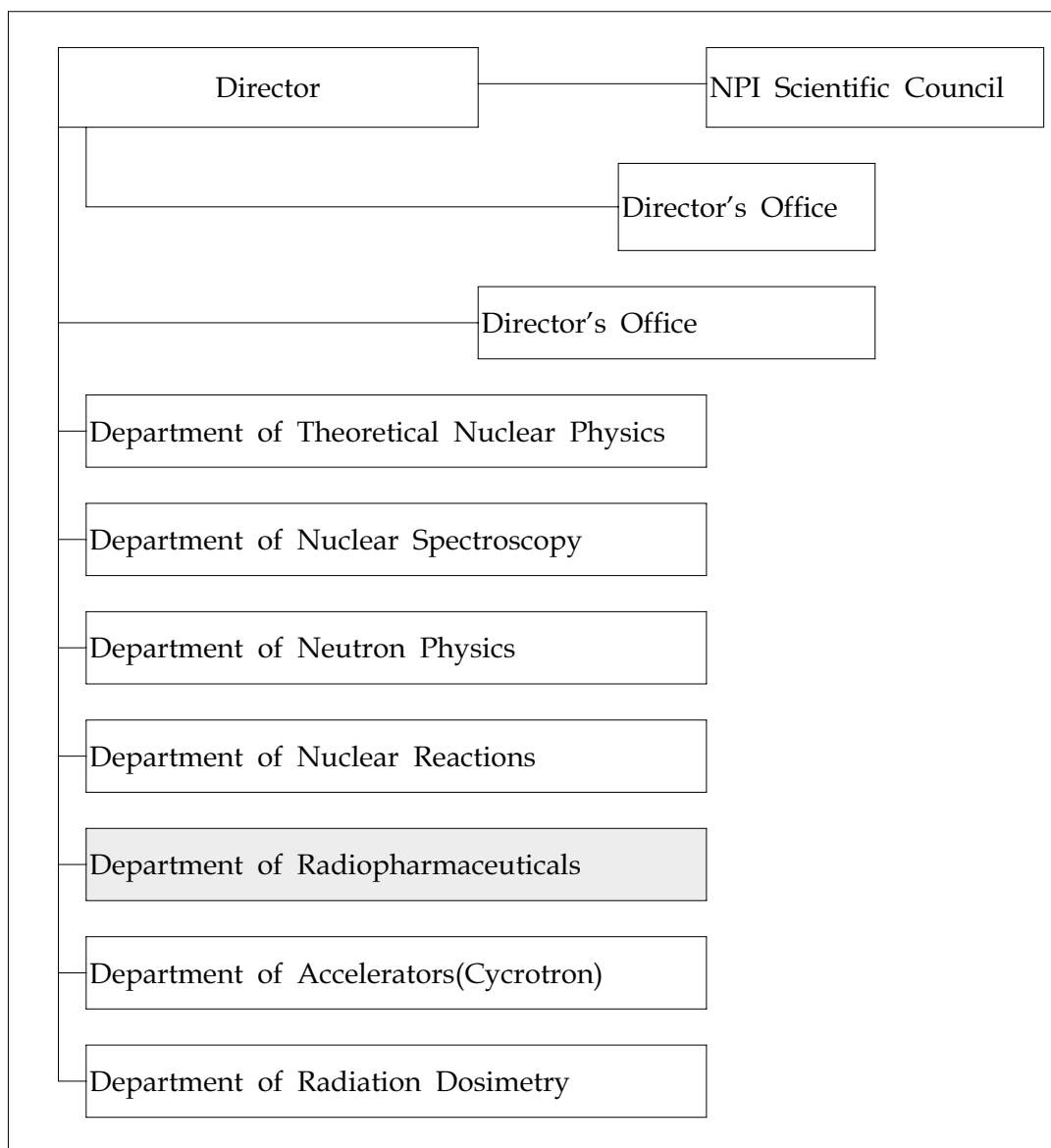
1994년에는 ASCR 산하 Institute of Radiation Dosimetry가 NPI로 흡수되었다.

나. 임무

NPI는 기초 연구분야에서 저/중에너지 핵물리 연구를 중점으로 베타 및 감마 방사선의 nuclear spectroscopy(핵분광학)에 관한 연구, 중이온(Heavy ion)의 충돌을 포함한 핵반응 및 hyper-nuclear physics, 수학물리 및 neutron scattering을 이용한 solid phase 연구에 관한 연구를 수행하고 있다.

또한 응용연구 분야에서는 핵분석기법(nuclear analytical method)을 이용한 연구 및 자연 방사선장에서의 흡수선량 평가 등을 포함한 이온화 방사선의 dosimetry 분야 연구 및 방사성의약품 개발이 진행되고 있다.

동 연구소가 보유하고 있는 가장 큰 시설은 U-120M 싸이클로트론으로 핵물리 실험 뿐만아니라 방사성의약품 생산에 이용되고 있다.



(그림 11) NPI 조직도

다. NPI 역사

1955년 Czechoslovak Academy of Sciences(CSAS) 산하 Nuclear Physics Institute 로 설립되었으며 나중에 Nuclear Research Institute로 개명되었다.

1972년에는 동 연구소가 여러 개의 연구기관으로 분리되었으며 가장 큰 기관이 Czechoslovak Commission for Atomic Energy의 Nuclear Research Institute로 분리되었다. 동 기관은 추후 Nuclear Research Institute Rez, plc로 발전되었다.

이 시기에 핵물리 기초연구기관이 탄생하였으며 이 기관은 현재의 Nuclear Research Institute로 개칭되었다.

1979년 Nuclear Research Institute가 수행하여 오던 Low Temperature Physics Department는 프라하에 위치한 Institute of Physics of CSAS로 이관되었다.

1993년에는 체코의 독립에 따라 CSAS의 계승기관인 ASCR로 NPI가 이관되었다.

1994년에는 과거 NPI가 수행해오던 Institute of Radiation Dosimetry가 NPI에 병합되었으며, Czech Environmental Institute가 수행해오던 Neutron Activation Analysis Laboratory가 이관되었다.

라. NPI 부서 및 역할

1) Department of Radiopharmaceuticals

이 부서는 새로이 조직된 부서로서 1998년 중반 설치되었으며 체코 유일의 싸이클로트론인 U-120M을 이용한 방사성의약품에 관한 연구 개발 및 생산을 위한 업무를 수행하고 있다.

방사성의약품에 대한 연구는 지난 1994년 ^{18}F -FDG 생산을 위한 연구를 최초로 수행된 것으로써 이후 본격적인 방사성의약품 개발 프로그램을 수행하고 있다.

현재 연구에 활용하고 있는 싸이클로트론은 물리 연구분야에서는 가끔 사용되고 있으며 이의 주요한 임무는 동위원소 생산에 이용되고 있다.

이러한 방사성의약품 개발프로그램을 수행하기 전에 우선 싸이클로트론에 대한 성능 개선이 추진되었다.

현재는 Hot Cell들이 갖추어진 청정시설을 설치하였으며 QC 실험실을 설치하였다. 또한 NPI가 방사성의약품의 생산 공급을 위하여 체코보건당국으로부터 GMP 인증을 획득하였다.

^{18}F -FDG 생산은 1998년에 수행되었으며, 폐 진단을 위한 Rb-81/Kr-81m 발생기의 상용생산은 2000년부터 착수되었으며 짧은 반감기에 인하여 인접 지역병원에 공급하여 사용되고 있다.

현재는 치료용 핵종인 Ho-166을 이용한 endoradiotherapy 및 피부암 치료제 개발이 진행되고 있다. 있는

또한 의료적 목적에 활용하기 위한 연구를 수행중에 있으며 현재 진행중인 연구로는 전이암 치료를 위하여 알파 방출 싸이클로트론 생산 방사성동위원소인 핵종인 At-211이 있다. 아울러 neointimal hyperplasia 방지를 위한 방사성스텐트 개발 연구를 수행중이에 있다.

현재 수행중인 주요 연구분야로는 EU 가 수행중인 EUREKA project 프로젝트의 일환으로 monoclonal antibodies에 I-125 및 I-123을 표지시킨 진단제 개발이 진행중이다.

또한 싸이클로트론 생산 알파 방출 동위원소인 At-211을 monoclonal antibodies인 astatine-labelled micro- and macro-complexes 와 표지시킨 치료용 방사성의약품 개발이 진행중이다.

At-211을 이용한 치료제 개발을 위하여 공동협력 일환으로 At-211이 NPI에서 조사 분리한 후 스웨덴의 Uppsala University (Sweden)에 보내 EGF 및 DNA intercalators 등과 같은 치료제 개발연구가 수행되고 있다.

종양치료를 위하여 NPI는 현재 monoclonal antibodies에 astatine 표지를 위한 연구가 진행중이다.

또한 방사성 스텐트 개발을 위한 다양한 연구가 수행되고 있다. 이중 일부는 스텐트를 단순히 직접조사에 의하여 생산될 수 있는 것들도 있다.

이러한 스텐트는 Proton 에너지를 방출하는 것으로 Palmaz-Schatz stent로서 이들의 생산을 위하여 동시에 6개를 조사시킬 수 있는 장치를 개발하여 활용하고 있다.

현재는 NPI 주관하에 체코의 몇몇 병원들에서 임상실험이 진행중이다.

Ho-166과 관련한 방사성의약품 개발분야에서 현재 진행중인 연구로는 내부방사선근접치료를 위한 ^{166}Ho -chitosan complex, ^{166}Ho -poly(L-lactic acid) microspheres

(PLA-MS), ^{166}Ho -macroaggregates (MA) 및 피부암 치료용 ^{166}Ho foils 등을 개발하고 있다.

Ho-166은 Nuclear Research Institute Rez plc에서 연구용원자료를 이용하여 $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$ 반응으로 neutron flux = 10^{14} n/cm²·s으로 방사화시켜 생산되고 있다. 현재 이 연구용원자료를 이용하여 3.7 GBq/mg의 Ho-166을 생산할 수 있다.

2) Theoretical Nuclear Physics.

- Hypernuclear physics.
- Interactions of hadrons with nuclei.
- Non-nucleonic degrees of freedom - exchange currents.
- Interacting boson model of nuclei and beyond.
- Standard model of elementary particles interactions and beyond.
- Mathematical physics.

3) Nuclear Spectroscopy.

- Low-energy nuclear electron spectroscopy.
- Heavy ion physics : Investigation of nuclear matter under extreme conditions (collaboration with WA98, TAPS, HADES).
- In-beam nuclear spectroscopy.
- Research with anti-Compton spectrometer.
- Low-temperature nuclear orientation studies of beta-decay.
- Experiments on multi-detector correlation system.
- Applications of radionuclide X-ray fluorescence analysis (R-XRF) and neutron activation analysis (NAA) in archeological, biomedical and environmental studies, and for quality assurance.

4) Neutron Physics.

- Residual strain measurements.
- Neutron optics.
- Small angle neutron scattering (SANS).
- Neutron interferometry.
- Radiative neutron capture.
- Nuclear analytical methods.

5) Nuclear Reactions.

- Reactions with light nuclei.
- Study of light exotic nuclei using radioactive beams and few-nucleon transfer reactions.
- Low energy reactions in few nucleon systems.
- Study of light induced drift applications.
- Study of radiation-induced mutagenesis.
- Accelerators (cyclotron).

6) Radiation Dosimetry.

- They are supported by Technical and Economic Administration, and by Director's Office. Joint Laboratory of the Radiation Chemistry of the Nuclear Physics Institute ASCR and of the Nuclear Research Institute plc also works at Rez.

마. 싸이클로트론

Isochronous Cyclotron U-120M은 NPI가 소유하고 있는 기초연구시설로 체코가 보유하고 있는 유일한 싸이클로트론이다.

이는 1977년부터 운영되고 있으며 NPI 및 체코와 슬로박 실험수행 그룹의 수요를 충족시키기 위하여 기초 연구 및 응용연구에 이용되고 있다.

현재 이 싸이클로트론을 이용하여 생산하고 있는 방사성동위원소는 F-18, Ga-67, Tl-201 및 In-111 등이며 표적은 싸이클로트론에서 바로 조사된 후 NRI 동위원소실 (Radioisotope Department)에서 처리된 후 체코의 각 병원에 공급되고 있다.

현재는 NPI의 실험 그룹의 요청에 따라 Ge-68, Bi-207, V-48 생산을 위한 표적 조사가 진행중이다.

제 4 장 우리나라의 홀뮴 관련 연구개발 현황

하나로」를 이용하여 쉽게 생산할 수 있는 ^{166}Ho 은 94%의 베타선(평균 0.61 MeV, 최대 1.766 MeV(48%), 1.855 MeV(51%))과 6%의 감마선(0.081 MeV(6.24%), 1.379 MeV(0.93%))을 방출하여, 감마카메라로 영상을 얻을 수 있어 체외에서 추적할 수 있고 반감기가 26.8 시간으로 비교적 짧으며 베타선의 침투깊이가 평균 2.2 mm로서 주위 정상조직으로의 불필요한 조사 및 시술자가 받는 피폭을 줄일 수 있다.

1. 내부 방사선 치료용 ^{166}Ho -CHICO 개발

현재 국내에서 간암치료법으로 활용되고 있는 비수술적인 방법은 작은 간암의 경피치료법으로 에타놀주입법, hot saline 주입법, 극초단파 및 고주파 소작술 등이 있으며 진행성인 큰 간암에서는 동맥화학색전술, 방사선에 의한 치료 방법 등이 있다.

약물 치료시 항암제를 경구 또는 정맥 투여 할 경우 약물이 일단 혈류를 통해 전신에 퍼졌다가 병소에 도달하게 되므로 병소에는 미량만이 집적된다. 따라서 병소에 적정량을 집적시키기 위해서는 많은 양의 약물을 투여해야 하고 이로 인한 부작용이 심각한 문제로 대두되고 있다.

방사선에 의한 치료 방법에는 인체 밖에서 방사선을 조사하여 병소를 치료하는 외부 방사선 치료법과 방사선 물질을 병소에 직접 주입하여 제거하는 내부 방사선 치료법이 있다. 종래에는 외부 방사선 치료 방법이 주로 이용되어 왔는데, 이 경우 방사선을 외부에서 조사하므로 내부의 병소에 방사선이 도달하기 위해서는 투과력이 강한 방사선을 이용해야 하므로 주변 정상조직 또는 인체의 다른 장기가 피폭되어 손상되는 문제점이 초래되었다. 이에 방사성 물질을 병소 조직이나 기관에 직접 투여하여 병소만을 방사선 조사할 수 있는 내부방사선치료법이 많은 관심을 끌고 있다. 내부방사선치료법이 이용될 수 있는 대표적인 질환에는 각종 암과 류마티스 관절염 등이 있으며 그 효율성이 뛰어나서 점점 응용 범위가 확대되고 있다.

간암은 성인 남자 사망률 1위를 차지하고 있는 악성 종양으로 예후가 극히 불량하여 치료를 받지 않으면 6 개월 이내에 사망한다. 수술적인 방법으로 종양을 제거하는 방법이 최선이지만 병원에 내 원하는 환자의 20%만이 수술에 의한 치료가 가능한 실정에 있다. 근래 간동맥 화학 색전술, 경피에탄올 주입법, 외부방사선 치료법 등 비수

술적인 치료방법이 개발 적용됨으로써 조기에 발견하면 완치 내지는 생존율이 현저히 향상되고 있다. 그러나 이들 비수술적 치료방법은 치료시 환자의 고통, 많은 재발 및 완치를 기대할 수 없는 단점이 있다. 따라서 보다 효과적인 간암 치료법의 개발이 중요한 과제가 되고 있다.

최근에는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 체내에 방사능 물질을 투여하여 방사선에 의해 종양만을 괴사하고 주위 조직이나 기관에는 장애가 없는 방사성 동위원소 제제가 이용되기 시작하였다. 널리 시행되고 있는 방법으로서 방사성 핵종이 포함되어 있거나 표지되어 있는 미세입자를 간동맥에 직접 주입하는 간동맥 치료법이 있다. 이것은 간의 정상 세포는 간정맥에서 80% 이상의 영양분을 취하는 반면 간암세포는 주로 간동맥에서 영양분을 취한다는 사실에 기초하여 간동맥에 방사성 물질을 투여한 것이다.

내부 방사선 치료법에 주로 사용되는 방사성동위원소들은 연부 조직 침투가 작으며 고 에너지를 방출하여 선택적으로 암종양을 치료할 수 있는 물질로 평가되어지는 ^{131}I , ^{90}Y , ^{198}Au 등이 임상적으로 간암 치료에 이용되어 왔다. 그러나 이들은 고 에너지의 γ -선도 동시에 방출하거나, 교질 상태로 사용하는 것으로 입자가 작아 방사성 물질인 동위원소가 누출되어 보편화 되지 못하였다.

내부 방사선 치료에 이용되기 위해서는 방사성 물질이 주입된 부위에서 누출되지 않게 하기 위해 방사성 핵종을 체내 또는 체외에서 핵종과의 높은 친화력, 투여 후 투여한 부위에 고른 분포, 주변 조직에의 영향 최소화, 생체내 반감기가 핵종의 반감기보다 길어 방사선 붕괴가 거의 완료된 후 입자가 조직 내에서 자연 분해되는 담체(carrier)와 결합시켜 사용하여 핵종 및 담체 분해물질이 체외로 배설될 수 있어야 한다.

류마티스 관절염 치료시 다양한 항류마티스 제제의 사용에도 불구하고 만성적으로 활막염이 지속되는 경우에는 활막절제술이 치료에 도움이 된다. 활막절제술은 외과적 활막절제술과 방사선 활막절제술로 구분할 수 있는데, 방사선 활막절제술은 비교적 빠른 효과를 기대할 수 있고, 입원기간이 단축되고, 수술로 인한 후유증이 없다는 장점이 있다. 방사선 활막절제술시 사용된 ^{90}Y , ^{198}Au 은 교질 형태로 방사성 동위원소의 누출이 문제가 되었다. 이러한 단점을 보강한 $^{165}\text{Dy-FHMA}$ ($^{165}\text{Dysprosium Ferric Hydroxide Macroaggregates}$)이 개발되어 미국에서 이용되고 있으나 제작법이 복잡하고 철분이 축적된다는 문제가 있다.

원자력연구소는 $^{165}\text{Dy-FHMA}$ 와는 달리 수산화철이 함유되어 있지 않아 철분 축적이 없고 제작이 간편한 $^{165}\text{Dy-HMA}$ 을 개발하는데 성공하여 류마티스 관절염 환자에서 만성적으로 지속되는 슬관절염에 대한 치료효과와 안정성을 검증하였다. 그러나 이들 $^{165}\text{Dy-FHMA}$ 와 $^{165}\text{Dy-HMA}$ 의 경우 ^{165}Dy 의 반감기가 2.3시간으로 비교적 짧아 원거리의 병원에서 이용하기에는 어려움이 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 반감기가

보다 긴 ^{166}Ho 을 이용한 표지화합물 개발이 절실히 요구되었다.

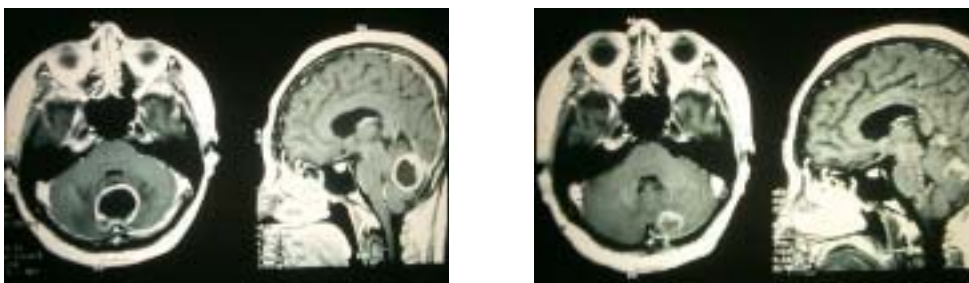
이에 따라 지금까지 알려진 치료용 방사성의약품의 단점을 보완하고 이상적인 특성을 지닌 새로운 제제를 개발하기 위하여 쉽게 다량으로 제조할 수 있는 ^{166}Ho 과 천연의 폴리머 중에서 무독성, 생체친화성, 생체분해성의 특징을 가진 키토산(chitosan)을 이용하여 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 를 개발하였다. $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 는 동물실험을 거쳐 경피주사에 의한 소간암치료의 임상시험을 시행하였고, 류마티스 슬관절염 치료에 대한 장기간의 안전성 및 효과연구를 수행하였다.

$^{166}\text{Ho-CHICO}$ 는 현재까지 진행성 간암의 경우 약 150건, 소간암의 경우 약 300건의 임상실험을 수행하여 2001년 7월 간암치료제로서 국산 신약으로 등록되었다.



(그림 12) 간암의 치료 전후 영상

낭성뇌종양 및 복강내 전이암에 대한 임상은 각각 40건, 50건을 수행하여 치료효과가 매우 우수한 결과를 얻을 수 있었다.



(그림 13) 낭성 뇌종양 치료 전 후 영상

또한 류마티스 슬 활막염 치료를 위한 목적으로 수행한 실험에서는 65%이상의 병세 호전이 나타났으며, 활막절제술의 경우 71% 이상 호전되었으며 관절강 밖으로의 누출은 미미하며 특이한 부작용은 나타나지 않았다. 앞으로는 병소에 직접 주사하여 치료가 가능한 직장암, 신장암 등으로의 적용범위 확대를 위하여 노력할 것이다.

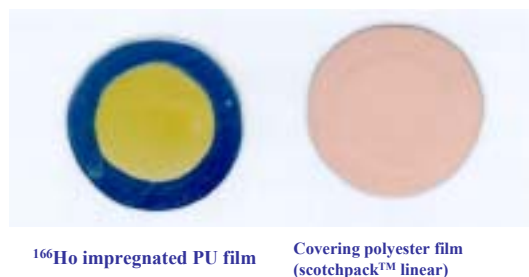
^{166}Ho -CHICO는 외과 수술의 대체법으로 입원 또는 통원 기간이 대폭단축할 수 있으며, 구토, 통증, 발열 등의 특별한 부작용이 없이 치료가 가능하다. 또한 악성 및 양성의 난치성 질환에 광범위하게 이용할 수 있다.

2. 피부암 치료용 ^{166}Ho -Patch 개발

오존층 파괴로 인한 자외선의 과다 피폭 등으로 피부질환, 특히 피부암의 발생이 점차 증가하고 있다. 피부암은 인체에서 발생하는 악성 종양 중 가장 흔한 종양으로 이의 치료에는 국소소각, 방사선 치료 혹은 수술적 제거가 가장 흔히 사용되는 방법이다. 그러나 피부암의 경우, 수술하기 어려운 부위에 암이 발생하거나 다발성으로 발현되는 경우가 많고 이런 경우에는 수술 요법이 불가능하고 수술요법이 가능하더라도 수술 후 피부이식이 쉽지 않은 관계로 수술 요법보다는 방사선 요법이 시행되고 있다.

방사선 조사는 치료효과가 비교적 좋아 자주 이용되고 있는데, 단점은 투과력이 강한 방사선을 사용하므로 인접 장기 특히 뼈나 연골 등의 손상이 우려되고, 분할 조사하므로 치료기간이 길고 입원하여야 하며, 고가의 장비를 통해 조사해야 하므로 매우 번거롭다는 점이다.

적절한 반감기와 방사능을 갖는 방사성 물질을 필름형태로 피부에 일정시간 동안 부착시켜 치료부위만을 방사능에 노출시켜 치료효율을 높이고 기타 정상조직의 방사선 피폭에 의한 부작용을 극소화할 수 있는 장점을 갖춘 이상적인 피부암 치료제인 피부 부착형 ^{166}Ho -Patch를 개발하였다.

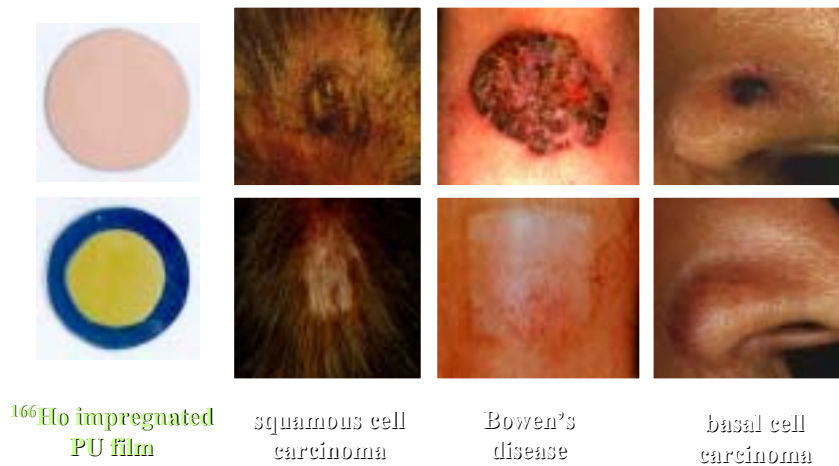


^{166}Ho impregnated PU film

Covering polyester film
(scotchpack™ linear)

^{166}Ho -Patch는 안정핵종(^{165}Ho) 제제를 용매에 녹여 얇게 도포 한 후 원자로에서 중성자 조사하여 생산한다. 이러한 팻취는 기존의 X-선, 전자선, γ -선을 이용하는 방사선 치료법과는 달리 β -선을 이용할 수 있으므로 투과력이 작아 주변장기 특히 뼈나 골수에 대해 방사선 조사의 염려가 없고, 주변조직까지 방사선이 투과하지 못하므로 1회에 적정 조사선량을 한번에 조사할 수 있다. 따라서, 종래 4~6 주 정도 걸리던 시술 기간을 1 회 1~2 시간으로 줄일 수 있어 치료기간이 매우 짧고 통원기간을 크게 줄일 수 있다. 뿐만 아니라 반감기가 비교적 짧으므로 쉽게 붕괴되어 소실될 수 있다. 또한, 다발성 피부암의 경우 동시에 여러 곳을 치료할 수 있고 환부의 모양과 크기에 따라 팻취의 모양과 크기를 적절히 조절할 수 있으므로 수술하기 어려운 부위, 또는 넓은 부위 등을 치료할 수 있다.

현재까지 15 명의 피부암환자 30 부위의 병소를 대상으로 ^{166}Ho -Patch를 환부에 치료하고 최대 3 년 동안 추적 관찰한 결과, 모든 예에서 종양괴사를 보였으며, 과다 선량 조사시에도 최대 8 mm의 정도의 조직만 손상되었고, 그 이하의 연부조직이나 뼈에는 전혀 손상이 없었다. 특이할 사항은 기존 외부 방사선으로는 불가능하고 수술치료로도 매우 어려운 1인이 15 군대의 병변을 갖고 있는 경우를 모두 성공적으로 치료하였는데 이는 ^{166}Ho -Patch의 큰 장점이라 할 수 있다.



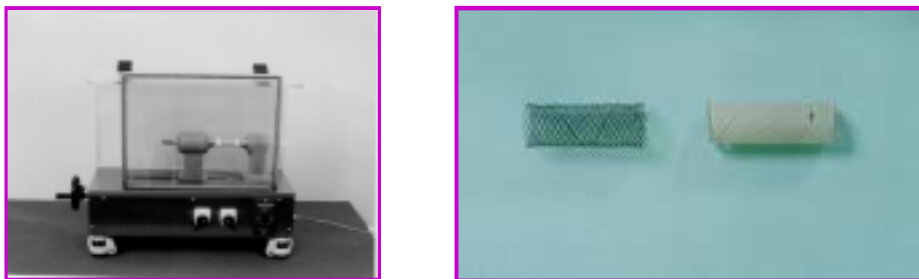
^{166}Ho -patch(피부암 치료 전과 치료 3개월후의 비교)

(그림 14) ^{166}Ho -Patch를 이용한 피부암 치료전, 3개월 후 사진

3. 식도암 치료용 ^{166}Ho -Stent 개발

식도암은 종양자체 혹은 주위조직의 침범으로 인한 식도 내강의 협착으로 음식물 섭취가 곤란하고 이에 따른 영양결핍, 면역력 약화등으로 생존율이 매우 낮은 악성종양이다. 우리 나라에서도 드물지 않은 암으로 식도암 환자의 90%는 연하곤란을 호소한다. 또한 환자의 약 50%는 절제가 불가능하여 보존적 수술, 방사선 혹은 항암 약물치료, 스텐트 장치술 등의 치료가 일반적으로 시행되고 있다. 이러한 치료방법을 이용한 경우, 음식물을 삼키기 어려운 문제를 해결해 주지만 내구수명이 짧아 적당치 못하다. 현재까지 여러 종류의 stent가 개발되어 식도의 좁아진 부위에 이를 삽입하여 물리적으로 내강을 넓혀주는 시술을 하고 있으나 이러한 단순 금속 stent는 시간이 지남에 따라 종양의 크기가 커지고 암침윤이 계속되면 다시 식도 내강이 좁아지는 결과를 초래하는 제한점을 가지고 있다.

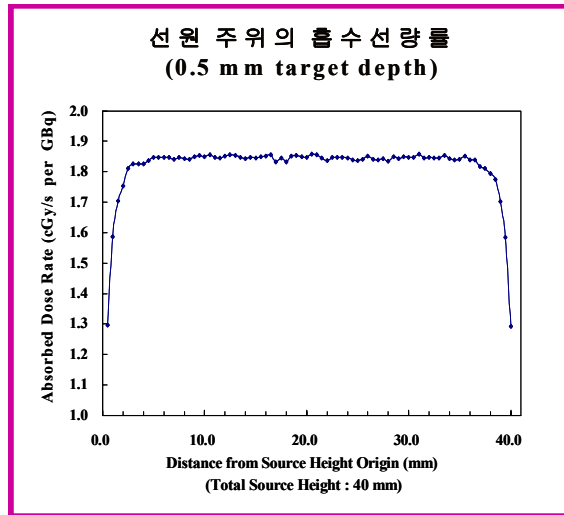
이에 따라 방사선 동위원소 ^{166}Ho 을 피복시킨 자가 팽창성 스텐트를 식도암 환자에서 설치하였을 때 환자의 연하곤란을 즉각적으로 해결해 줄 수 있고 관내 방사선치료효과로 환자의 생존 기간 연장 및 스텐트 설치시 오는 합병증 중의 하나인 종양의 과도성장을 지연시켜 스텐트의 장기적 개통성을 유지할 수 있다. 이러한 ^{166}Ho -Stent를 만들기 위하여 우선 코팅장치를 개발하였으며, ^{166}Ho -Stent는 방사성 핵종이 골고루 분포되어 있는 방사성 슬리브와 금속 stent로 구성된 일종의 어셈블리로서 병소에 균일한 방사선을 방출함으로써 효과적인 치료를 기대할 수 있다.



(그림 15) ^{166}Ho -Stent 코팅장치 및 코팅전후 Stent 사진

또한 ^{166}Ho -Stent를 이용하여 황견을 대상으로 식도부위에 삽입한 결과 ^{166}Ho 으로 방사선에 의한 식도점막의 파괴를 관찰하여 실제환자에 적용할 경우 표층부위의 종양을 제거할 수 있고 식도 내강을 넓혀줄 수 있는 가능성을 얻었다.

^{166}Ho -Stent는 풍선도자 이후 평활근세포의 증식, 혈관내 증식, 재협착을 줄이기 위하여 관상동맥의 내강 방사선조사 뿐만 아니라 기타 간·담도계 등의 질환에도 적용 가능할 것으로 기대된다.



4. 관상동맥의 재협착 치료를 위한 Ho-166 방사선 치료

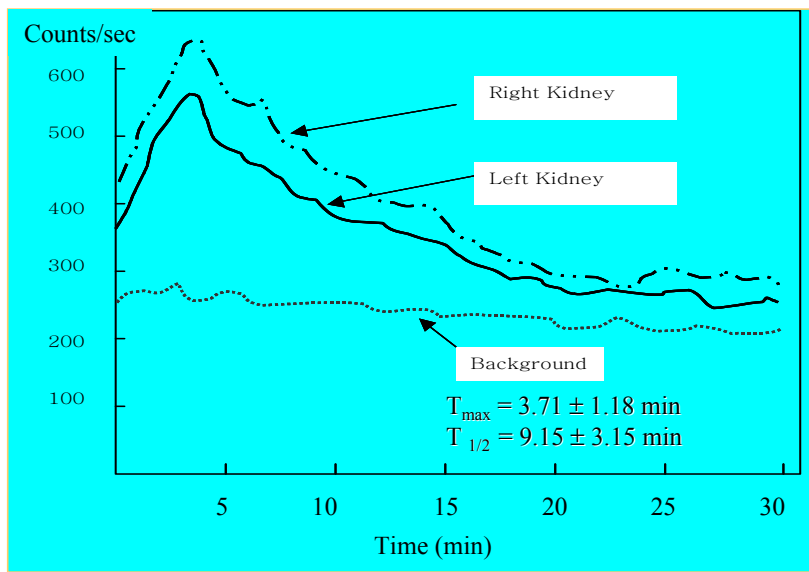
가. ^{166}Ho -Liquid filled Balloon 개발

협착성 심혈관 질환은 혈관내에 콜레스테롤과 불용성 칼슘 등이 축적되어 혈관 내경을 좁게 만드는 질환으로 급성 혈관폐색이나 합병증의 유발로 심각한 결과를 초래한다. 관상동맥에 협착성 질환이 있을 경우 이의 치료방법으로 경피적 관동맥 확장성형술(PTCA)이 널리 시행되며 재협착을 방지하기 위해서 풍선도자를 고에너지 β -선 방출선원으로 채우거나 방사성 stent를 영구적으로 삽입하는 방법이 있다. 그러나 용액상태의 ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{198}Au 등의 β -선 방출 방사성 화합물들을 풍선에 직접 주입할 경우에 풍선 손상에 의한 방사능 누출로 인한 체내의 다른 장기나 골수로의 흡수 위험성을 배제할 수 없다. $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ 을 액체선원으로 기존의 풍선도자에 적용한 관상동맥 재협착 방지연구를 수행하여 그 효과가 우수함을 증명하였다. 그러나 풍선 파열시 방사능 누출이 매우 느리게 일어나며 체내에 오래 머무르는 단점이 있다.

이에 따라 풍선파열시 방사능 피폭을 최소화하기 위하여 ^{188}Re 의 경우

$^{188}\text{Re-DTPA}$, $^{188}\text{Re-MAG}_3$ 를 액체선원으로 사용하며 시술중 풍선 파열시 신장과 뇨를 거쳐 빠르게 체외로 배설될 수 있도록 안전에 초점을 맞추고 있다. 그러나 ^{188}Re 은 중성자속이 10^{15} 이상되는 원자로에 의해서만 대량 생산이 가능하기 때문에 국내 사용을 위해서는 전량을 수입에 의존하는 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator만을 이용해야하는 단점이 있다. 이에 따라 「하나로」에서 대량생산이 가능한 ^{166}Ho 의 풍선도자 액체선원으로서의 $^{166}\text{Ho-DTPA}$ 를 개발하였다.

이렇게 개발된 $^{166}\text{Ho-DTPA}$ 에 대하여 풍선파열시 체내 거동을 규명하기 위하여 토끼를 대상으로 실험한 결과 체외로의 유출이 빠른 것을 알 수 있었다.



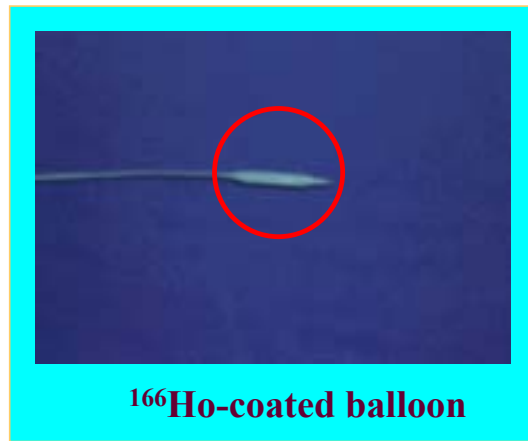
(그림 16) $^{166}\text{Ho-DTPA}$ 토끼 신장에서의 시간방사능 곡선

나. $^{166}\text{Ho-Coated Balloon}$ 개발

액체선원을 기존의 풍선도자에 사용할 때 감마선원의 경우 수백 mCi, 베타선의 경우 10-100 mCi의 방사능이 요구되므로 환자와 의료진의 방사선에 대한 안전문제가 제기된다. 보다 효과적인 치료를 위해서는 방사선량의 분포가 PTCA를 시행한 부위에 국한되고 정상혈관과 심장에는 적은 양이 조사되어야 하며 치료시간이 수분 이내로서 치료에 의한 혈전이나 다른 관상동맥의 합병증이 없어야 한다.

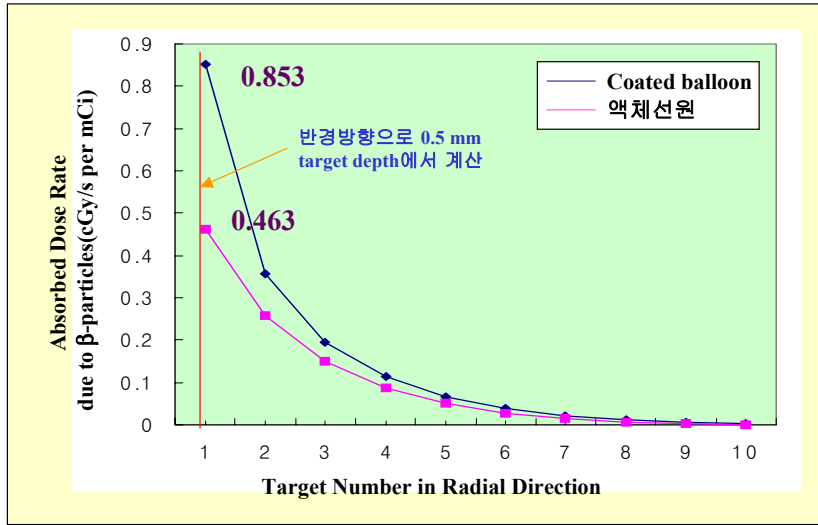
기존의 풍선도자를 고에너지 β -선 방출선원으로 채우는 대신에 그 표면을 방사성 동위원소 ^{166}Ho 으로 coating하는 새로운 형태의 풍선을 개발하였다. 이는 액체선

원을 이용할 경우 정상혈관에 대한 방사선피폭을 최소화하고 터졌을 경우 액체선원으로 부터 방사선이 과도하게 피폭되는 것을 근본적으로 해결할 수 있다. 또한 ^{166}Ho -coated balloon의 두께는 10~20 μm 정도이며 전자현미경으로 폴리머 matrix 내에 $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 의 분포도를 확인한 결과 폴리머 matrix 내에 균일하게 분산되어 있으므로 이들로부터 방출되는 방사선도 균일함을 알 수 있었다.



그러나 풍선에 물리적으로 코팅하는 것이므로 코팅된 표면으로부터의 방사성물질의 유출과 코팅 표면이 벗겨질 가능성이 있다.

^{166}Ho -coated balloon의 문제점이 완전히 제거된다면 액체선원을 사용할 때 보다 훨씬 간편하게 이용할 수 있을 것이며 ^{166}Ho -coated balloon을 이용하여 액체선원과 같은 선량으로 치료할 경우 요구되는 방사성량을 절반으로 줄일 수 있어 환자 및 시술자의 피폭을 최소화할 수 있다.



Target No는 선원으로부터 0.5mm 간격으로 설정됨

(그림 17) ^{166}Ho -DTPA와 ^{166}Ho -coated balloon의 흡수선량 비교

제 5 장 체코 NPI와의 협력 주요성과 및 향후 추진방향

1. 주요성과

한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제의 체코로의 기술이전을 통한 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대 거점 확보를 위하여 2000년 7월 체코 방문을 통하여 체코는 Ho-166 치료제에 관심이 높으며 상품화 의지가 강한 것을 파악하였다.

또한 이러한 체코와의 협력이 원활하게 이루어질 경우 Ho-166 치료제의 실제적인 상품화에 성공하여 유럽지역으로의 판로 개척을 위해서는 상당한 기간이 소요되나, 유럽지역에 위치한 체코를 거점으로 확보할 경우 상품화의 효과를 즉시 얻을 수 있을 뿐 아니라 EU가 정한 기준 등에 쉽게 맞출 수 있어 실제적인 치료제 활용의 확대를 기할 수 있을 것으로 판단하였다.

기술수출의 기본방향은 Ho-166 치료제 기술 개발 결과를 체코와의 공동협력을 통하여 기술의 해외수출 및 상품화 촉진을 위하여 산·학·연 공동협력을 통한 기술수출을 목표로 Ho-166 치료제 제조 기술 이전은 한국원자력연구소와 (주)동화약품이 수행하며 Ho-166 치료제의 임상적용 기술 이전(연세의료원)이 수행하는 것으로 설정하였다.

이에 따라 우선 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 를 이용한 간암치료제로서 유럽지역에서 상품화를 위하여 동 치료제의 생산에 필요한 기본정보를 제공하였으며 2001년 5월 체코측 전문가 방문이 있었으며 이시기에 우리나라의 $^{166}\text{Ho-CHICO}$ 생산시설 및 임상실험기관인 연세의료원을 방문하여 임상적용에 관한 견학을 실시하였다.

체코전문가 방문시 협력방향의 기본 골격을 설정하였으며 첨부한 Meeting Minute를 서명하였다.

이 협의에서는 Ho-166 치료제의 생산 기술 협력을 위하여 실질적인 협력 약정을 체결할 것을 합의하였다.

이에 따라 협력약정 체결을 위하여 협의를 진행한 결과 원자력연구소와 체코 NPI간 방사성의약품 개발 및 중성자 물리분야를 포함한 협력가능분야가 있을 것으로 판단되어 기관간 기술협력약정 체결을 추진하였으며 이의 일환으로 Ho-166 치료제 개발관련 연구를 수행하기로 하였다.

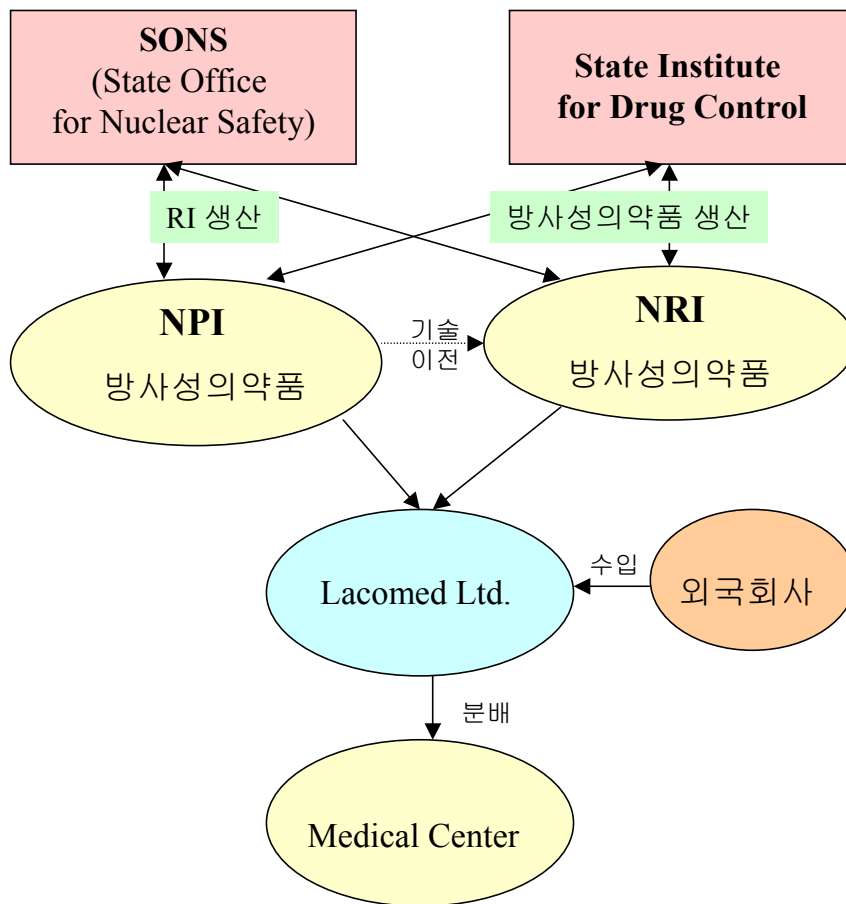
또한 2001년 10월 원자력연구소 및 연세의료원의 전문가들로 구성하여 체코 NPI

및 임상수행예정 병원을 방문하여 협력을 위한 협의와 아울러 우리나라의 Ho-166 치료제관련 연구 개발현황 및 연구개발 결과를 발표하였다.

이에 따라 Technical Cooperation Arrangement Between Korea Atomic Energy Research Institute And Nuclear Physics Institute Academy of Sciences of the Czech Republic 체결을 위한 협의를 수행하여 조만간(2001년 12월초) 서명될 예정이다.

또한 이의 Attachment 연구로서 Ho-166 치료제 개발을 위하여 AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents을 체결할 예정이다.

체코의 방사성의약품 생산 및 공급체계를 고려할 때 실질적인 기술수출에 다른 상품화는 다소 늦추어질 것으로 판단된다.



(그림 18) 체코의 방사성의약품 생산 및 공급체계

2. 향후 추진 방향

체코는 현재 Ho-166 치료제 개발을 위하여 우리나라의 KINS와 유사한 역할을 수행하는 SONS로부터 방사성동위원소(Ho-166) 생산을 위한 인허가를 신청하여 취득한 상황이다.

또한 치료제 생산과 관련하여서는 State Institute for Drug Control로부터 임상 적용 허가를 취득하여야 하기 때문에 실질적인 임상적용 시기는 다소 늦추어질 것으로 판단된다.

State Institute for Drug Control로부터 임상적용 허가를 취득하기 위해서는 동화약품의 역할이 매우 중요하며, 실질적인 임상적용을 위해서는 연세의료원의 역할이 매우 중요하다.

이에 따라 향후 체코의 임상적용 병원으로 예상되는 Faculty Hospital의 의사들에게 임상적용 시술절차 및 시행에 따른 protocol을 제시하여야 할 것이다.

그러나 현재까지는 State Institute for Drug Control로부터 임상적용 허가를 취득하지 못한 상황으로 다소 그 시기는 늦추어질 것으로 판단된다.

그러나 이미 생산 기술에 대한 실험자료를 활용하여 이미 체코가 Ho-166 치료제를 생산할 수 있는 수준까지 거의 도달한 상황으로 조만간 그 가시적인 성과가 있을 것으로 판단된다.

또한 체코가 Ho-166 치료제를 생산할 수 있는 능력을 가져 생산이 가능할 지라도 체결이 추진되고 있는 AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents에 기술된 바와 같이 실질적인 상품화를 위해서는 별도의 계약이 추진되어야 하고 이것이 안전장치로 작용할 수 있어 체코 자체적인 상품화는 상호 협의에 이루어질 것이다.

이 AGREEMENT는 2002년 2월경 체결될 예정이다.

제 6 장 결론 및 건의사항

현재 본 연구과제를 통하여 체코 원자력관련기관 현황 및 주요활동과 더불어 방사성의약품 개발 현황 및 방사성의약품의 개발에 따른 인허가 체계 및 기관을 파악하였다.

또한 실질적인 협력 추진을 위하여 협력방향을 이미 설정하여 AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents을 체결할 것이다.

또한 기관간 협력 추진을 위하여 기관간 기술협력약정도 조만간 체결될 것으로 원자력연구소와 NPI가 방사성의약품 개발 및 중성자빔 활용을 위한 공동연구 추진이 기대된다.

또한 ^{166}Ho -CHICO의 경우 체코내 생산을 위한 생산기술협력이 어느 정도 성과에 도달하여 체코도 조만간 생산기술 확보가 예상된다. 그러나 이는 단순히 개발차원의 수준에 머무르고 있으나 향후 Ho-166 생산 허가를 취득하였으므로 대량생산체제가 가능해질 경우 체코내 상품화가 가능할 것으로 판단된다.

특히 ^{166}Ho -CHICO의 상품화를 위해서는 체코내에서 자체적으로 CHICO cold kit의 개발이 이루어져야하나 우리의 경험으로 판단할 때 상당한 시일이 소요될 것으로 체코가 단순히 이의 실험을 성공적으로 수행하였다 하더라도 실질적인 임상적용실험 수행을 위해서는 동화약품과의 협력이 필수적이다.

또한 동 연구의 성과가 가시적으로 나타나기 위해서는 체코 NPI가 체코보건당국인 State Institute for Drug Control로부터 임상적용 허가를 취득하여야 하므로 다소 그 시기는 늦추어질 것으로 판단된다.

NPI가 State Institute for Drug Control로부터 임상적용 허가 취득을 위해서는 약1년이 소요될 것으로 예상되며 SONS로부터 Ho-166 생산허가를 취득하기 위였기 때문에 실질적인 성과를 거두기 위해서는 앞으로 1년 이상의 협력이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

우리나라가 개발한 관상동맥 협착성 질환 치료용 Ho-166 치료선원과 피부암 치료용 Ho-166 patch 등의 협력도 기대되고 있으며, 상호 협력을 통한 Ho-166을 이용한 새로운 치료제 개발이 진행될 수 있을 것이다.

첨 부 자 료

1. KAERI-NRI 협력약정
 - Memorandum of Understanding between Nuclear Research Institute Rez plc and Korea Atomic Energy Research Institute
2. 체코 전문가의 KAERI 방문시 Ho-166 치료제 관련 협력 협의록
 - Meeting Minute
3. KAERI-NPI 기관간 기술협력약정(안)
 - Technical Cooperation Arrangement Between Korea Atomic Energy Research Institute And Nuclear Physics Institute Academy of Sciences of the Czech Republic
4. KAERI-NPI Ho-166 치료제 관련 협정(안)
 - AGREEMENT Between Nuclear Physics Institute And Korea Atomic Energy Research Institute On Holmium-166 Therapeutic Agents

Memorandum of Understanding
between
Nuclear Research Institute Řež plc
and
Korea Atomic Energy Research Institute

Nuclear Research Institute Řež plc (NRI Řež) and Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), hereinafter referred to as the Parties, recognize their mutual interest in promoting cooperation in the peaceful uses of nuclear energy. To this end, the Parties agree to undertake the activities as set forth below.

Article 1 - Objectives of Cooperation

The general objectives of cooperation are to provide opportunities to exchange ideas, information, technology, personnel and to collaborate on subject matters of mutual interest.

Article 2 - Fields of Cooperation

The Parties will cooperate in the fields of nuclear energy for peaceful purposes. The collaborative activities under this Memorandum of Understanding (MOU), hereinafter referred to as the Collaborative Program, will be outlined in the Annexes to this MOU by mutual agreement of the Parties. The contents of the Collaborative Program will be subject to modifications or supplements from time to time as agreed upon by the Parties.

Article 3 - Methods of Cooperation

The principal methods of cooperation include the transfer of information from one party to the other; meetings organized to discuss specific and agreed topics, visits of or attachments by teams or individuals representing one party to facilities of the other party, the implementation of joint research projects or specific projects sponsored by either party, and using one party's facilities, built or to be built, to do R&D work desired by the other party.

Article 4 - Coordination

A coordinator will be designated by each party to provide a central point of contact in each organization, and through whom all communications and arrangements for cooperation will be made. The Parties may establish a joint meeting for the effective coordination of cooperative activities under this MOU, composed of representatives designated by each party. The meeting will conduct a joint review and formulation of the Collaborative Program and take place alternately in the Czech Republic and the Republic of Korea. Within the framework of the Collaborative Program, coordinators of the Parties may agree to carry out specific projects by concluding separate arrangements between them, if necessary.

Article 5 - Sources of Finance

The cooperative activities under this MOU will be, in principle, based on financial support available to each Party. Such financial conditions will be specified in the Annexes to this MOU which outline the details of the Collaborative Program pursuant to Article 2 above. The Parties may depart from this general principle in financial sources by mutual agreement, when necessary. Prior to being involved in any specific projects according to Article 4 above, the Parties will determine the detailed terms and conditions including financial sources to be set out in separate arrangements.

Article 6 - Transfer of Information

All proprietary information transferred under or arising from the use of information transferred under this MOU may be made available for noncommercial programs of either party, but shall not be disseminated or published or transferred to third parties without mutual written agreement of the Parties.

Article 7 - Intellectual Property Rights

Prior to carrying out any cooperative activities which may create or furnish an intellectual property, the Parties will agree on the terms and conditions applicable to it on an equitable basis in the form of the Intellectual Property Addendum to this MOU.

Article 8 - Amendments

Any amendments and supplements to this MOU are subject to mutual written agreement of the Parties.

Article 9 - Term & Termination

This MOU will be in effect for an initial period of five(5) years from the date of final signature of the Parties and will be extended automatically for additional periods of two(2) years, unless it is terminated at any time at the discretion of either party upon ninety(90) days advance notification in writing by the party seeking to terminate the MOU.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this MOU.

On behalf of NRI Řež

On behalf of KAERI



.....
Signature

.....
Signature

Dr. František PAZDERA
Name

Dr. Jae-In SHIN
Name

Director General
Title

President
Title

5 March 1995
Date

5 March 1995
Date

Annex I
to Memorandum of Understanding
between
Nuclear Research Institute Řež plc
and
Korea Atomic Energy Research Institute

The Parties have agreed to carry out the following projects within the framework of the Collaborative Program:

- (1) Integrity and Materials Related Problems
- (2) Nuclear Safety Research
- (3) Radioactive Waste Management
- (4) Advanced Reactor Technology
- (5) Reactor Physics Research
- (6) Radioisotopes Production and Radiation Application

For NRI Řež

For KAERI

Signature:



Signature:



Name: Dr. František PAZDERA

Name: Dr. Jae-In SHIN

Title: Director General

Title: President

Date: 5 March 1995

Date: 5 March 1995

Responsible Managers:

	NRI Řež	KAERI
MOU		
Administration	František PAZDERA Tibor KÁNTOR
(1) Integrity and Materials Related Problems	Jiří ŽĎÁREK
(2) Nuclear Safety Research	Ivo VÁŠA
(3) Radioactive Waste Management	Lumír NACHMILNER
(4) Advanced Reactor Technology	Ivo VÁŠA
(5) Reactor Physics Research	Vladimír LELEK
(6) Radioisotopes Production and Radiation Application	Jan KYSELA

Meeting Minute

Participants

NPI Side

Mr. F. Melichar

Mr. Kropacek

Mrs. Chistkova

KAERI Side

Mr. Kyung Bae PARK

Mr. Byung-Chul SHIN

Mrs. Sun-Ju CHOI

Mr. Young- Don HONG

BACKGROUND

As of July 2000, KAERI representatives visited the NPI to discuss the possibility of bilateral technical cooperation for the development of Radiopharmaceuticals based on Ho-166.

During the visit, NPI expressed their interest in the production of Ho-166 therapeutic agents at NPI and the commercialization of those in Czech Republic and European Countries as well.

NPI and KAERI expressed their mutual interest in collaboration to jointly develop Ho-166 therapeutic agents at NPI.

Also, KAERI and NPI recognized that the commercialization of Ho-166 therapeutic agents in Czech Republic as well as in the European Countries should be implemented through the joint collaboration in that Ho-166 is a radioisotope produced using a research reactor with a 26.8-hour half-life.

From these points of view, KAERI proposed the implementation of bilateral Technical cooperation for the technology transfer of the information on the production and application of Ho-166 therapeutic agents especially Ho-166 Chitosan Complex.

The information included the production technology and clinical trial.

As of December 2000, KAERI was allocated research grant from the government for the implementation of this cooperation.

As a consequence, KAERI proposed to NPI to exchange the representatives for setting up the cooperative relationship.

PURPOSE

This meeting is aim to materialize the bilateral cooperation on the production and application of high specific radioactive Ho-166 and its related therapeutic agents at NPI. This will be achieved by utilizing existing facilities at NPI.

As the first stage of relationship, NPI and KAERI are initiating a technical cooperation to extend the applicability of Ho-166 Chitosan Complex in the Czech Republic to the point where it can be effectively used to treat the malignant and benign diseases such as liver cancer, rheumatoid arthritis. The collaboration items will be extended to other Ho-166 related radiopharmaceuticals.

The purpose of this meeting is to establish cooperative relationship between two organizations for the production and application of high specific radioactive Ho-166 and Ho-166 therapeutic agents at NPI, to identify practical condition and difficulties, to develop a plan to overcome the difficulties, and to set up the future milestone.

Therefore, NPI and KAERI discuss the following items;

- Cooperation activities
- Cooperation fields and methods
- Coordination of cooperative activities
- Fiscal management
- Transfer of information
- Intellectual property
- Future plan, etc.

CONTENTS OF DISCUSSION

Cooperation activities

The collaboration activities are to provide opportunities to exchange information, technology and personnel for the production of Ho-166 therapeutic agents including their applications.

For efficient implementation, KAERI shall provide information and production technology of Ho-166 and Ho-166 Chitosan Complex to NPI as well as arrange to transfer the clinical application techniques to the staff of the Medical Center designated by NPI.

The implementation of joint research projects on other items will be added agreed upon by both organizations.

Fiscal Management

The cooperative activities will be, in principle, based on financial support.

Unless otherwise, the costs associated with performance of the work shall be the responsibility of the organization that incurs the costs.

For visiting scientists, all costs shall be the responsibility of the staff member's home organization unless otherwise agreed upon prior to the visit.

The host organization shall provide all reasonable conveniences to the visiting scientist.

Information Transfer

All proprietary information transferred may be made available for noncommercial programs, but shall not be disseminated or published or transferred to the other organization without mutual written agreement.

Coordination

A coordinator will be designated by each organization to provide a central point of contact in each organization, and through whom all communications and arrangements for cooperation will be made.

Intellectual Property Rights

At present, KAERI offered its intellectual property rights on Ho-166 Chitosan Complex and Ho-patch to Dong-wha pharmaceutical company. It means that KAERI does not have any right on the commercialization of Ho-166 Chitosan Complex.

Therefore, the commercialization of Ho-166 Chitosan Complex in Czech Republic as well as in the European Countries will be agreed between NPI and Dong-wha pharmaceutical company. So does the Ho-patch for skin cancer treatment.

To carrying out any new collaboration activities which may create or furnish an intellectual property, both organization will agree on the terms and condition applicable to it on an equitable basis in the form of the Intellectual Property Agreement.

Future Plan

Both organizations should conclude the Technical Cooperation Agreement or Memorandum of Understanding on the production of Ho-166 therapeutic agents and their applications in Czech Republic.

After the conclusion of that, the representatives composed of KAERI experts and medical staffs will visit the NPI for providing the technical information on the production and clinical applications of Ho-166 therapeutic agents.

First of all, NPI shall confirm the possibility of mass production of high specific radioactive Ho-166 and the clinical applicability of Ho-166 Chitosan Complex. Also,

NPI shall acquire the admission for the practical uses of Ho-166 Chitosan Complex from its health-related government organization, especially for the treatment of liver cancer and rheumatoid arthritis.

NPI shall designate the Medical Center for carrying out its clinical study.

In case of attaining the fruitful results, both organizations will cooperate to commercialize those in the European Countries.

ITEMS OF UNDERSTANDING

Both organizations agreed to conclude the Technical Cooperation Agreement or Memorandum of Understanding on the production of Ho-166 therapeutic agents and those applications in Czech Republic.

Also, both organizations agreed a visit of KAERI experts and medical staffs to the NPI for providing the technical information on the production and clinical applications of Ho-166 therapeutic agents.

NPI side agreed to acquire the admission for the practical uses of Ho-166 Chitosan Complex, from its health-related government organization, especially for the treatment of liver cancer and rheumatoid arthritis.


NPI side agreed to notify the designated Medical Center for carrying out its clinical study.

Both organizations agreed to exchange newly developed applications of Ho-166 and the results of clinical trials in Czech Republic and in the Republic of Korea by means of arranging seminars, exchanging technical papers, and so on.

Both organizations agreed to cooperate for getting the government authorization from other European Countries when Ho-166 products commercialized by means of assigning its role of NPI and KAERI, respectively. In this case, a separate agreement will be prepared in due time.

SIGNATURE

NPI Side
BY: 
F. Melichar

KAERI Side
BY: 
Kyung Bae PARK

Date : May 17, 2001

Date : May 17, 2001

**Technical Cooperation Arrangement
Between
Korea Atomic Energy Research Institute
And
Nuclear Physics Institute
Academy of Sciences of the Czech Republic**

Preamble

This Technical Cooperation Arrangement (hereinafter referred to as TCA) is made on__day of____2001 between Korea Atomic Energy Research Institute, a corporate body established under the Korea Atomic Energy Research Institute Law, 1973, having its principal place of business at 150 Duckjin-dong, Yusong-ku, Taejon, Republic of Korea (hereinafter referred to as KAERI) and Nuclear Physics Institute of Academy of Sciences of the Czech Republic, established in 1956 by the Presidium of former Czechoslovak Academy of Sciences and being a part of Academy of Sciences of the Czech Republic in the sense of law 283/1992, having its principal place of business at CZ-250 68 Rez near Prague, Czech Republic (hereinafter referred to as NPI).

WHEREAS, KAERI and NPI (hereinafter referred to as Parties) consider the advantages that may be obtained from a close scientific and technological cooperation ; and

WHEREAS, the Parties consider the common desire of both Parties to cooperate, on the basis of equality, reciprocity and mutual benefit, in the nuclear physics and chemistry.

NOW, THEREFORE, in consideration of the foregoing and of mutual promises hereinafter set forth, the Parties agree as follows :

Article 1 Objectives

The general objectives of cooperation are to provide opportunities to exchange ideas, information, technology, personnel and to collaborate on subject matters of mutual interest.

Article 2 Fields of Cooperation

The Parties will cooperate in the fields of nuclear physics and chemistry. The collaborative activities under this TCA, hereinafter referred to as the Collaborative Program, will be outlined in the Annexes to this TCA by mutual agreement of the Parties. The contents of the Collaborative Program will be subject to modifications or supplements from time to time as agreed upon by the Parties.

Article 3 Methods of Cooperation

The principal methods of cooperation include the transfer of information from one party to the other, meetings organized to discuss specific and agreed topics, visits of or attachments by teams or individuals representing one party to facilities of the other party, the implementation of joint research projects or specific projects sponsored by either party, and using Parties facilities, built or to be built, to do research and development work desired by the other party.

Article 4 Coordination

A coordinator will be designated by each party to provide a central point of contact in each organization, and through whom all communications and arrangements for cooperation will be made. The Parties may establish a joint meeting for the effective coordination of cooperative activities under this TCA, composed of representatives designated by each party. The meeting will conduct a joint review and formulation of the Collaborative Program and take place alternately in the Czech Republic and the Republic of Korea. Within the Fields of Cooperation, coordinators of the Parties may agree to carry out specific projects by concluding separate arrangements between them, if necessary.

Article 5 Sources of Finance

The cooperative activities under this TCA will be, in principle, based on financial support available to each party. Such financial conditions will be specified in Subsidiary of this TCA which outline the details of the Collaborative Program pursuant to Article 2 above. The Parties may depart from this general principle in financial sources by mutual agreement, when necessary. Prior to being involved

in any specific projects according to Article 4 above, the Parties will determine the detailed terms and conditions including financial sources to be set out in separate arrangements.

Article 6 Transfer of Information

All proprietary information transferred under or arising from the use of information transferred under this TCA may be made available for noncommercial programs of either party, but shall not be disseminated or published or transferred to third parties without mutual written agreement of the Parties.

Article 7 Intellectual Property Rights

Prior to carrying out any cooperative activities which may create or furnish an intellectual property, the Parties will agree on the terms and conditions applicable to it on an equitable basis in the form of the Intellectual Property Addendum to this TCA.

Article 8 Amendments

Any amendments and supplements to this TCA are subject to mutual written agreement of the Parties.

Article 9 Entire Agreement

This TCA constitutes the entire agreement between both Parties and supersedes all previous negotiations, representations, undertakings and agreements heretofore made between both Parties with respect to the subject matter, and shall not be modified except by the mutual agreement in writing by duly authorized officers of the Parties hereto.

Article 10 Governing Law

The validity, construction and performance of this TCA shall be governed by and interpreted in accordance with the laws of the respective countries of the Parties.

Article 11 Dispute

Any differences or disputes arising from the interpretation or application of this TCA shall be settled by an amicable effort by both Parties.

Article 12 Term & Termination

This TCA will be in effect for an initial period of five(5) years from the date of final signature of the Parties and will be extended automatically for additional periods of five(5) years, unless it is terminated at any time at the discretion of either party upon six(6) months advance notification in writing by the party seeking to terminate the TCA.

Article 13 Notices

Any notice or other communication to be given by one party to the other party pursuant to this TCA will be given in writing to the respective addressee set forth below :

If to KAERI :

Name : Pyoung Hoon Choi
Title : Head, Office of International Cooperation
Address : Korea Atomic Energy Research Institute
P. O. Box 105, Yusong, Taejon, 305-600
Republic of Korea
Telephone : 82-42-868-8288
Facsimile : 82-42-862-8465
E-Mail : phchoi@kaeri.re.kr

If to NPI :

Name : Jaroslav Dittrich
Title : Scientific Secretary
Address : Nuclear Physics Institute ASCR
CZ-250 68 Rez
Czech Republic
Telephone: 420-2-2094-1147

Facsimile : 420-2-2094-1130

E-Mail : dittrich@ujf.cas.cz

Either party may change its address for purpose of receipt of notice by giving at least thirty(30) days prior written notice of such change to the other party, in the manner prescribed above. Any notice so transmitted will be deemed to have been received on the date upon which it was hand-delivered or sent by facsimile, or if mailed, on the thirtieth(30th) day following the mailing thereof.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this TCA.

On behalf of KAERI

On behalf of NPI

Signature

Signature

Name

Name

Position

Position

Date

Date

AGREEMENT
Between
Nuclear Physics Institute
And
Korea Atomic Energy Research Institute
On
Holmium-166 Therapeutic Agents

BACKGROUND

A Technical Cooperation Arrangement (TCA) between the Nuclear Physics Institute of the Czech Republic (herein after NPI) and the Korea Atomic Energy Research Institute (herein after KAERI) was signed on_____.

The TCA provides that the both sides may collaborate on technical projects related to the peaceful use of nuclear energy as a Collaborative Program. These collaborations may include the exchange of scientists and engineers and the implementation of joint research projects in which the NPI and the KAERI agree to share the work and/or costs.

The NPI and the KAERI (herein after referred as to the Parties) recognize their mutual interest in collaboration to produce Holmium-166 therapeutic agents developed by the KAERI using the NPI facilities as well as to jointly develop new Holmium-166 therapeutic radiopharmaceuticals.

The Parties wish to jointly collaborate under this agreement for the commercialization of Holmium-166 therapeutic agents in the Czech Republic as well as in European Countries.

The Collaborative project would benefit both Parties.

Article 1- OBJECTIVE

The contents of this collaboration can be confined to the production and application of high specific Holmium-166 and Holmium-166 therapeutic agents.

The collaboration items shall be extended from time to time in writing as appendixes of this agreement as agreed upon by the Parties.

The Parties should agree to the commercialization of Holmium-166 therapeutic agents in the Czech Republic as well as in European Countries in the form of a separate agreement on the terms and conditions.

This will be achieved by utilizing existing facilities at the NPI.

Article 2- COLLABORATION ACTIVITIES

The collaboration activities are to provide opportunities to exchange information, technology, and personnel for the production of Ho-166 therapeutic agents and their applications.

NPI shall confirm the possibility of the mass production of high-specific Holmium-166 and the clinical applicability of Holmium-166 therapeutic agents.

KAERI shall provide information and production technology of Holmium-166 and Holmium-166 therapeutic agents developed by KAERI to NPI.

2-1 Fields of Cooperation

The contents of this collaboration will be subject to the production and application of high-specific radioactive Holmium-166 and Holmium-166 therapeutic agents at NPI.

Supplements of collaboration items will be annexed from time to time as agreed upon by the Parties.

2-2 Methods of Cooperation

The principal methods of cooperation include the transfer of information from one party to the other, meetings organized to discuss specific and agreed upon topics, visits of teams or individuals representing one party to facilities of the other party, the implementation of joint research projects or specific projects sponsored by either party, and utilization of one party's facilities for R&D work agreed upon by the Parties.

Article 3- COORDINATION

A coordinator will be designated by each party to provide a central point of

contact in each organization. All communications and arrangements for cooperation will be given in writing to the coordinator.

Article 4- FISCAL MANAGEMENT

The cooperative activities under this agreement will be, in principle, based on financial support available to each Party.

Unless otherwise agreed upon by the Parties, the costs associated with performance of the work described in Article 2- Collaboration Activities shall be the responsibility of the Party that incurs the costs.

For visiting scientists, all costs shall be the responsibility of the staff members home organization unless otherwise agreed upon prior to the visit.

The host organization shall provide all reasonable conveniences to the visiting scientist.

Article 5- TRANSFER OF INFORMATION

All proprietary information transferred under or arising from the use of information transferred under this agreement may be made available for noncommercial programs of either party, but shall not be disseminated, published or transferred to third parties without the mutual written agreement of the Parties.

Article 6- INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

Prior to carrying any collaboration activities, which may create or furnish an intellectual property, the Parties will agree on the terms and condition applicable to it on an equitable basis in the form of the Intellectual Property Agreement separate from this agreement.

Article 7- DURATION AND TERMINATION

This agreement shall become effective upon the date following the signatures below and shall remain in effect for a period of five years, unless permanently terminated or extended by an amendment to this agreement.

The parties may mutually agree to continue joint activities, which are not completed at the time of termination or expiration of this agreement, until such

activities are completed.

Either Party may terminate this agreement at any time by giving thirty days written notice to the other Party.

Even if this agreement is terminated, Article 5 - Transfer of Information and Article 6 - Intellectual Property Rights shall be effective.

Article 8- AMENDMENTS

Any amendments and supplements to this agreement are subject to mutual written agreement of the Parties.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this agreement.

On behalf of NPI

On behalf of KAERI

Signature

Signature

Name :

Name :

Title :

Title :

Date :

Date :

Appendix I

Production of Holmium-166 Chitosan Complex at NPI

1. Introduction

The NPI and the KAERI are initiating a collaboration to extend the applicability of Ho-166 Chitosan Complex in the Czech Republic to the point where it can be effectively used to treat malignant and benign diseases such as liver cancer and rheumatoid arthritis.

2. Scope of Work

KAERI side

KAERI will provide the following information to NPI to produce the Holmium-166 Chitosan Complex.

- Production of Holmium-166
- Preparation and Quality Control technique of Holmium-166 Chitosan Complex

KAERI will arrange to transfer the clinical application techniques and the results to the staff of the Medical Center designated by NPI.

NPI side

NPI shall acquire from its health-related governmental organization the admission for the practical uses of the Ho-166-chitosan complex especially for the treatment of liver cancer and rheumatoid arthritis.

Also, NPI shall designate the Medical Center for carrying out its clinical study.

NPI

KAERI

Signature

Signature

Name :

Name :

Title :

Title :

Date :

Date :

서 지 정 보 양 식					
수행기관보고서번호	위탁기관보고서번호	표준보고서번호	INIS 주제코드		
KAERI/RR-2208/2001					
제목 / 부제	Ho-166 치료제의 유럽국가 기술수출 협력				
연구책임자 및 부서명	박 경 배 (하나로이용연구단 동위원소·방사선응용연구팀)				
연구자 및 부서명	홍 영 돈, 최 선 주, 신 병 철, 한 광 희, 박 응 우, 최 상 무 (동위원소·방사선응용연구팀)				
출판지	대전	발행기관	한국원자력연구소	발행년	2002
페이지	p.	도표	있음(○), 없음()	크기	A4
참고사항					
공개여부	공개(○), 비공개()		보고서종류	연구보고서	
비밀여부	대외비(), _ 급비밀				
연구수행기관	한국원자력연구소		계약번호		
초록 (15-20줄내외)	<p>한국원자력연구소가 개발한 Ho-166 치료제의 체코내 상품화를 1차 목표로 두고 장기적으로는 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대를 위한 거점 확보를 위하여 산·학·연 공동협력체제 구축을 통한 Ho-166 치료제 기술 개발 결과를 체코와의 공동협력을 통하여 기술의 해외 수출 및 상품화 촉진을 목적으로 하고 있다.</p> <p>방사성의약품의 생산 및 개발과 관련된 연구기관인 NRI 및 NPI에 대한 일반현황을 파악하였으며 방사성의약품의 임상적용실험 수행을 위한 체코내 기관의 상호 관계를 조사하였다.</p> <p>실질적인 협력 추진을 위하여 협의록을 서명 교환하였으며, 기관간 협력약정체결을 추진하여 서명 예정이며, Ho-166 치료제 관련 공동 협력을 위한 AGREEMENT가 체결될 것이다.</p> <p>체코의 원자력일반에 대한 조사의 경우 체코와의 국제협력추진에 도움을 줄 수있을 것이며, KAERI-NPI간 기술협력약정은 한국원자력연구소의 NPI와의 공동협력연구 추진에 기여할 수 있을 것이다.</p> <p>체코의 NPI와의 협력을 통하여 체코의 방사성의약품 관련 기준이 EU 기준에 부합하기 때문에 Ho-166 치료제가 상품화될 경우 그 효과를 즉시 얻을 수 있을 뿐 아니라 EU가 정한 기준 등에 쉽게 맞출 수 있어 실제적인 치료제 활용의 확대를 기할 수 있다. 또한 경제적으로는 관련기술의 제공을 통해 판매 수익의 일부를 수득할 수 있다.</p> <p>또한 Ho-166 치료제에 대한 체코 NPI와의 기술협력이 성공적으로 이루어질 경우 독일, 프랑스 등 유럽선진국으로의 기술 수출 확대 거점을 확보할 수 있을 것이다.</p>				
주제명키워드 (10단어내외)	기술협력, 공동연구, 홀뮴-166, 방사성의약품, NPI, 체코				

BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET							
Performing Org. Report No.		Sponsoring Org. Report No.		Standard Report No.		INIS Subject Code	
KAERI/RR-2208/2001							
Title/ Subtitle		Technical Cooperation for the wider uses of Ho-166 Therapeutic Agents in European Countries					
Project Manager and Department		PARK Kyung Bae RI Radiation Application Research Team, HANARO Center					
Researcher and Department		HONG YD, CHOI SJ, SHIN BC, PARK WW, CHOI SM, HAN KH (RI Radiation Application Research Team)					
Publication Place	Daejeon	Publisher	KAERI		Publication Date	2002	
Page	p.	Ill. & Tab.	Yes(○), No ()		Size	A4	
Note							
Open	Open(○), Closed ()		Report Type		Research Document		
Classified	Restricted(), ___Class						
Performing Org.	Korea Atomic Energy Research Institute		Contract No.				
Abstract (15-20 Lines)		<p>Czech has put their priority in developing the radiopharmaceuticals based on reactor produced Ho-166 and a related fabrication will be extended to other EU countries including Germany, France, etc after a development of project. The collaboration will be based on the mutual agreement for developing the between research institutes, industries and academic institutes and further researches should be followed by the issue of developing radiopharmaceuticals using Ho-166.</p> <p>To strengthen the collaboration, detailed discussions for the practical collaboration have been made through the visitation to the research institution of each counter part. For implementing the collaboration between NPI and KAERI, an institutional basis technical cooperation agreement(TCA) will be concluded. Furthermore, agreement for the substantial collaboration on Ho-166 related researches will be made after the conclusion of the TCA.</p> <p>It will accelerate the commercialization of KAERI developed Ho-166 therapeutic agents into other European countries once authorization is acquired in Czech because the regulatory authorization for the approval as a commercialization of radiopharmaceuticals in Czech is very similar to other EU countries. Thereby, its commercialization of Ho-166 products in Czech will lead to potential commercialization on other EU countries and this would be returning to KAERI in the from of investment profits.</p> <p>It is certain that the technical exportation of Ho-166 based therapeutic agents that have been developed KAERI into European countries such as France and Germany, etc. will be ensured through the successful technical collaboration program between KAERI and NPI.</p>					
Subject Keywords (About 10 words)		Technical Cooperation, Cooperative Research, Holmium-166, Radiopharmaceutical, NPI, Czech Republic					

주 의

1. 이 보고서는 과학기술부에서 시행한 원자력연구개발사업의 연구 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술부에서 시행한 원자력연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가 과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개 하여서는 아니됩니다.