

JMTR を用いた放射化法による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の国産化技術開発

(受託者) 独立行政法人日本原子力研究開発機構

(研究代表者) 河村 弘 大洗研究開発センター

(再委託先) 株式会社千代田テクノロ、富士フイルム R I ファーマ株式会社

(研究開発期間) 平成 23 年度～ 25 年度

1. 研究開発の背景とねらい

本事業では、「照射ターゲットの開発」、「 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の分離・抽出・濃縮法の開発」及び「 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤化の確立」について研究開発を行い、JMTR を用いた (n, γ) 法による ^{99}Mo 国産化を目的としている。

我が国の核医学診断件数は約 140 万件/年であり、そのうち約 90 万件 (2007 年度核医学使用実態調査より) については、半減期 6 時間のテクネチウム-99m (以下、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$) を検査薬として使用している。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は半減期 66 時間のモリブデン-99 (以下、 ^{99}Mo) から製造される。我が国の ^{99}Mo 需要は、米国に次ぎ世界第 2 位であるにもかかわらず、全量を輸入に頼っている。しかし、近年、製造用原子炉のトラブル等に伴う停止^[1]、アイスランドの火山噴火による空路障害などにより、 ^{99}Mo を安定して輸入することが困難になったこともあり、我が国で ^{99}Mo を製造することが喫緊の課題となっている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ はその親核種である ^{99}Mo が唯一の原料である。 ^{99}Mo は主に (n, f) 法で製造されており、カナダ、オランダ、ベルギー、南アフリカ等の数ヶ国から供給されている。一方、米国が提唱する GTRI (地球的規模脅威削減イニシアティブ) において、各国に対して研究炉用燃料として提供された HEU がテロリストの手に渡ることを防ぐため、全ての国において民生用である研究炉用燃料の HEU から低濃縮ウラン (LEU、U-235 濃縮度 20% 未満) への転換が要請されている^[2]。しかしながら、LEU は HEU に比べて、U-238 が多く含まれることから毒性の強いプルトニウムの生成が HEU と比較して約 24 倍になるとの試算があり、危惧すべき課題点もある。そのような背景から、日本における ^{99}Mo 国産化は、国民の健康維持、すなわち「健康の安全保障」、かつ核不拡散及びテロの脅威低減、すなわち「国家の安全保障」に重点をおいて進めていくことが求められており^[3]、JMTR を用いた (n, γ) 法による ^{99}Mo 製造の技術開発 (図 1 参照) を開始し、

3 年計画の 1 年目の研究成果を述べる。

2. 研究開発成果

2.1 JMTR を用いた照射技術開発

(n, γ) 法で製造される ^{99}Mo は、(n, f) 法により製造される ^{99}Mo に比べ放射能が低く製造量が少ないことが課題とされている。(n, γ) 法による ^{99}Mo 生成を増大させるためには、「照射ターゲット中に含まれる Mo 含有量を多くすること」及び「 ^{98}Mo が濃縮された MoO_3 原料を用いること」

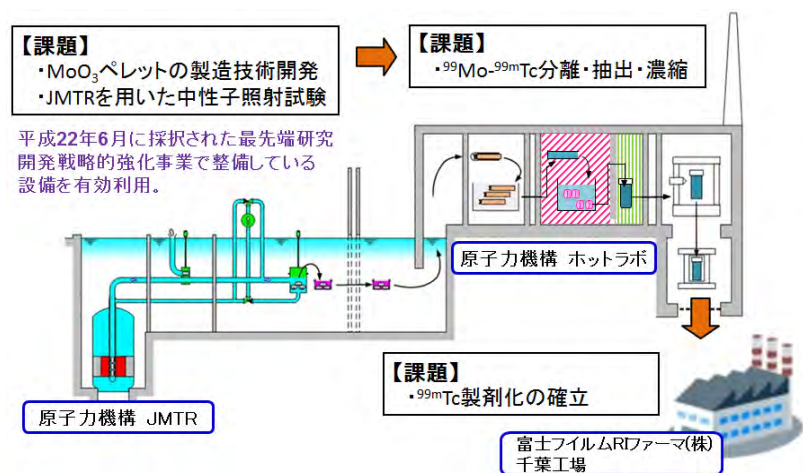


図 1 JMTR を用いた (n, γ) 法による ^{99}Mo 製造の技術開発課題

が必要不可欠となる。このため、照射ターゲットとなる高密度 MoO_3 ペレットの開発、比放射能を上げるための ^{98}Mo 濃縮 MoO_3 ペレットの開発、JMTR にある水カラビット照射装置を用いた照射試験に用いるラビット設計のための核熱評価及びラビット容器とペレット溶解装置の製作等の照射前準備を行った。

一般的にセラミックスの製造方法として用いられる一軸加圧成型法、ホットプレス法、熱間静水圧焼結法などで製造した MoO_3 ペレットは、焼結密度が低いという

欠点があった。また、 MoO_3 ペレット形成時に樟脳、ポリビニルアルコール (PVA) などのバインダーを添加しなければならず、 MoO_3 ペレット中に不純物が混入する可能性があった。このため、大電流を流してプラズマを発生させることで低い温度でも焼結を可能とする、「プラズマ焼結法」に着目し、「大量製造性」と照射ターゲット再利用のための「ホットラボ内作業性」を念頭に置き、高密度 MoO_3 ペレットの製造技術開発を行った。 MoO_3 ペレットの焼結温度と焼結密度の依存性を図2に示す。この結果、焼結する温度の上昇とともに、 MoO_3 ペレットの焼結密度が増加すること、大気中で焼結温度を 500°C 以上 540°C 未満とすることにより、焼結密度が $90\% \text{T.D.}$ 以上の高密度 MoO_3 ペレットが得られ、従来の焼結温度よりも低い温度で目標焼結密度を達成できた。また、高密度 MoO_3 ペレットを酸化処理する工程、すなわち室温以上 120°C 未満の反応温度範囲では MoO_3 ペレットをオゾンガスに暴露することにより、高密度 MoO_3 ペレットを NaOH で溶解した際に生じる不溶解性残渣がない高純度の溶液を目標時間(3時間)内で得ることができた。一方、比放射能を高くするために、 ^{98}Mo が濃縮された MoO_3 原料 (^{98}Mo 濃縮 MoO_3 粉末) の入手方法、粉末特性及び高密度 MoO_3 ペレットの製作性を調べた。その結果、天然粉末では焼結温度 550°C で焼結密度の目標値 ($92\sim 97\% \text{T.D.}$) を達成したのに対し、濃縮粉末を使用したペレットでは $87\% \text{T.D.}$ と低い値を示した。これは、始発粉末の大きさや結晶状態が焼結密度に影響することが示唆された。

JMTR の HR-1 用ラビットは、外径 $\phi 32\text{mm}$ 、全長 150mm に照射試料(高密度 MoO_3 ペレット)を装荷して、照射する容器である。ラビットの設計にあたっては、高密度 MoO_3 ペレットの配置及びラビット構造を決定し、GENGTC コードを用いて、照射試料の温度評価を行った。また、JMTR キャプセル等設計基準の「ラビット設計基準」に記載されている評価項目について適用性の評価を行い、ラビット装荷位置におけるレサジーあたりの中性子束 ($\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$) を MCNP により照射量の均一性を確認した。この評価結果に基づいて、開発した高密度 MoO_3 ペレットを 8 個装荷し、ラビットの製作を行った。

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 分離・抽出を溶液で行うため、 MoO_3 ペレットを短時間で溶解できる装置の開発を行った。 MoO_3 ペレット溶解装置の開発にあたっては、攪拌及び超音波による物理的作用によって MoO_3 ペレットの溶解を促進させる方法を採用した。製作した MoO_3 ペレット溶解装置の性能試験を行い、 MoO_3 ペレット (199.4g) を 6M-NaOH 溶液 402mL にて溶解可能であることを確認した。また、溶解試験で得られた MoO_3 ペレット溶解液を溶解槽から貯蔵槽へ真空ポンプによる移送試験を行い、チュ

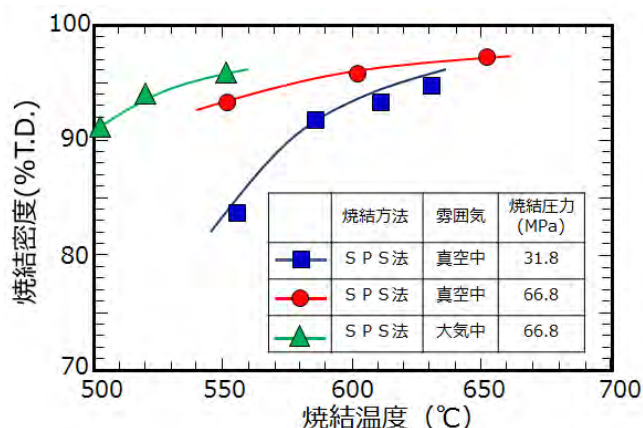


図2 MoO_3 ペレットの焼結温度と焼結密度の依存性

ープ、フィルタ及び接続部等から漏れがなく、良好に移送できることを確認した。

2. 2 ⁹⁹Mo/^{99m}Tc の分離・抽出・濃縮法の開発

大型ジェネレータを用いて抽出した ^{99m}Tc は、製薬会社にて製剤化され、注射器に入れた形で病院に頒布する利用形態(マスターミルク)と、小型ジェネレータを病院に供給し、病院にて Tc キットに標識して投与する利用形態がある。国内需要は、前者が約 8 割と大部分を占めていること、小型ジェネレータによる薬事審査の認可まで最大 10 年程度の期間が必要になる可能性があることから、本事業ではマスターミルクを対象とし、分離・抽出・濃縮法の開発を行った。

まず、文献調査の結果、37TBq (1, 000Ci) の ⁹⁹Mo から ^{99m}Tc を高濃度かつ大量に得るための方法

として、メチルエチルケトン (MEK) を用いた溶媒抽出によって大量の ^{99m}Tc を抽出でき、かつアルミナを利用したカラムによって ^{99m}Tc を簡便に濃縮(カラム法)できることが分かった。一方、蒸発を利用した ^{99m}Tc の濃縮方法(蒸発法)については、煩雑な操作を伴うが、高い濃縮度が得られることが特徴的であり、またその実証試験は 9. 25TBq (250 Ci) の実績があり、現状として目標とする取扱量に近い方法であることが分かった。

この調査に基づき、Tc の同族元素である Re を用いたカラム法による分離・抽出・濃縮特性を調べた。その結果、Re 回収率が ^{99m}Tc 放射能換算として 2. 5TBq (68Ci) ~ 24. 6TBq (665Ci) で 90% 以上の回収率であり、Re 濃縮率が Re 量 428 μg (^{99m}Tc 放射能 12. 5TBq (338Ci)) 時において、約 30 倍に濃縮(表 1 参照)でき、目標とする Re 濃度 12. 7 μg/mL (^{99m}Tc 換算で 370GBq (10Ci) /mL) を達成した。得られた Re 溶離回収液の不純物分析として回収液中の Mo 濃度及び MEK 濃度を測定した結果、Mo 濃度が約 0. 033ppm、MEK 濃度が約 572ppm であり、放射性医薬品基準の ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 放射能比(≦ 0. 015%) 及び医薬品の残留溶媒ガイドラン記載の MEK 許容値(≦ 5000ppm) に対して十分低いことを確認した。一方、蒸発法による分離・抽出・濃縮特性も調べた。この結果、カラム法と比較して回収液量が約 1/3 になるため、濃縮率は 90 倍以上であり、目標値に対して約 5 倍の濃度が得られることが分かった。蒸発法によって得られた Re 溶離回収液の不純物分析として Mo 濃度及び Al 濃度を測定した結果、一部の溶離回収液中の Mo が多く含まれていた。

これまでの実験検証で得られた知見を基に、⁹⁹Mo/^{99m}Tc 抽出・分離・濃縮装置を設計・製作した。また、製作した ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 抽出・分離・濃縮装置による特性試験を行い、Re 回収率が低いこと、これにより回収液中の Re 濃度が 9. 0 μg/mL であり、目標値 12. 7 μg/mL を満足できなかった。この回収率の低下は、カラム処理に用いた溶液 (MEK、水及び生理食塩水) のカラム処理速度 (流出速度) が速いことに起因していることから、装置の改良を行い、目標値を満足することができた。

2. 3 ^{99m}Tc 製剤化の確立

照射原料となる ⁹⁸Mo の品質確認及び ⁹⁹Mo の品質に与える ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮工程の影響評価による課題の抽出及び対策の検討を行うとともに、本製造方法における医薬品原料製造に適

表 1 カラム法による繰返しミルクング試験結果

| Re添加量: 428μg | | | |
|-----------------|--------------|-------------|---------|
| 繰返し回数 | 濃縮前 (μg/ml) | 濃縮後 (μg/ml) | 濃縮率 (倍) |
| 1 st | 0.91 (472ml) | 26.7 (16ml) | 29.4 |
| 2 nd | 0.90 (473ml) | 26.5 (16ml) | 29.3 |
| 3 rd | 0.91 (469ml) | 26.5 (16ml) | 29.0 |
| 4 th | 0.91 (470ml) | 24.6 (16ml) | 27.0 |
| 5 th | 0.91 (469ml) | 27.0 (16ml) | 29.6 |

した環境制御及び工程管理に係る調査等を行った。まず、図3に示す通り、放射能濃度に関して、液量と検定日時における放射能濃度の規定から、検定日時における放射能濃度が決定される。現在、承認を受けている^{99m}Tcで標識された製品の検定日時における放射能濃度は、最大で0.74GBq/mL

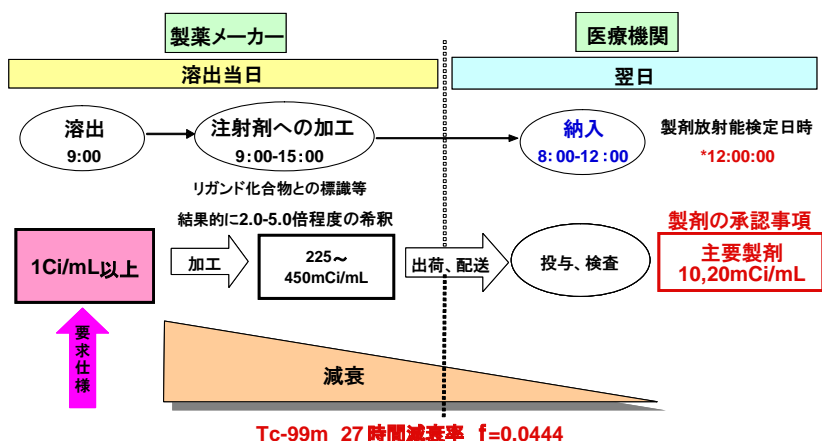


図3 医薬品製造開始時に必要となる放射能濃度の評価

(20mCi/mL)である。それに対して医薬品の製造工程では、リガンド化合物との標識や濃度調整等により、原料が2~5倍に希釈される。一方、製造にかかる時間や日本全国への供給に要する時間を考えると、検定日時の27時間前に製造を開始する必要がある。^{99m}Tcは、半減期が6.02時間なので、27時間後の放射能量は約1/22となり、希釈と放射能の減衰を合わせると、^{99m}Tc溶液の放射能濃度は、製造開始時において37GBq/mL(1Ci/mL)以上が必要となる。

次に、世界各国から供給されている核分裂によるモリブデン溶液の品質仕様を調査した。また、現在薬事承認を得ているモリブデン酸ナトリウム溶液の別紙規格と過テクネチウム酸ナトリウムジェネレータ及び注射液の放射性医薬品基準を確認するとともに、米国及び欧州の薬局方と比較した。溶媒抽出によって放射化法による⁹⁹Mo/^{99m}Tcを国産化するにあたり、不純物であるメチルエチルケトンの許容量について参考値を示した。その上でメチルエチルケトン、モリブデン及びアルミニウムの測定方法を確立し、炉外試験で得られた試料について不純物量を測定した。その結果、本方法で製造する^{99m}Tc溶液は、医薬品の原料に適した品質を確保できる見通しを得た。この結果を受けて、本製造方法によって得られた^{99m}Tc溶液を医薬品原料として使用する際の工程及び必要となる薬事上の手続きについて調査し、次年度以降の実施項目について整理した。

3. 今後の展望

2年度目である平成24年度は、JMTRに新設する水力ラビット照射装置(HR-2)を用いて照射する天然同位体比のMoO₃ペレット及び⁹⁸Mo濃縮MoO₃ペレットを製作し、諸特性評価(製作性、化学的特性など)を行うとともに、HR-2用ラビットを製作する。また、JMTR再稼働後、既存の水力ラビット照射装置(HR-1)を用いた照射試験を実施し、照射済MoO₃ペレット溶解液を用いて、⁹⁹Mo/^{99m}Tc分離・抽出・濃縮試験及び評価を行い、標識用試薬を用い^{99m}Tc溶液の品質試験を行う。得られた結果に基づいて、最終年度には実証試験を行い、⁹⁹Mo国産化への見通しをつける。

4. 参考文献

- [1] K. Mendelsohn, J. Pantaleo, et al., DOE report 2005.
- [2] “The Supply of Medical Radioisotopes -An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain-”, OECD/ NEA No.6967, 2010.
- [3] 「我が国のテクネチウム製剤の安定供給」に向けてのアクションプラン, 第28回原子力委員会, 平成23年7月7日.