

## 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

研究代表者 河村 弘 独立行政法人日本原子力研究開発機構大洗研究開発センター  
参画機関 独立行政法人日本原子力研究開発機構、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,  $\gamma$ ) 法による  $^{99}\text{Mo}$  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、 $^{99}\text{Mo}$ ) から製造される。我が国の  $^{99}\text{Mo}$  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<sup>[1]</sup>、アイスランドの火山噴火による空路障害などにより、 $^{99}\text{Mo}$  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  $^{99}\text{Mo}$  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  $^{99}\text{Mo}$  が唯一の原料である。 $^{99}\text{Mo}$  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<sup>[2]</sup>。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、JMTR を用いた (n,  $\gamma$ ) 法による  $^{99}\text{Mo}$  製造の技術開発を開始し、3 カ年計画の 2 年目の研究成果を述べる。なお、本年度は、JMTR 再稼働の延期により、代替手段として、京都大学の研究用原子炉 (KUR) を用いた照射試験を実施した。

### 2. 研究開発成果

#### 2.1 JMTR を用いた照射技術開発

(n,  $\gamma$ ) 法で製造される  $^{99}\text{Mo}$  は、(n, f) 法により製造される  $^{99}\text{Mo}$  に比べ比放射能が低く生成量が少ないことが課題とされている。(n,  $\gamma$ ) 法による  $^{99}\text{Mo}$  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「 $^{99}\text{Mo}$  が濃縮された  $\text{MoO}_3$  原料を用いること」が必要不可欠となるため、(1) 照射ターゲットとなる  $\text{MoO}_3$  ペレットの開発、(2) 比放射能を上げるための  $^{99}\text{Mo}$  濃縮  $\text{MoO}_3$  ペレットの開発を行うとともに、それを検証するための、(3) JAEA の JMTR にある HR-2 を用いた照射試験のための核熱評価、(4) 照射前準備 (HR-2 用ラビット容器の製作、ペレット溶解装置のホットセル内設置及びエンドトキシン低減化対策のための設備整備)、(5) 京都大学原子炉実験所にある KUR を用いた照射試験を行った。

昨年度から実施している  $\text{MoO}_3$  ペレットの開発に関して、本年度は、プラズマ焼結法の一つであるプラズマ活性焼結法 (Ed-PAS 法) について、高密度  $\text{MoO}_3$  ペレットの製造技術開発を行った。試作試験の結果、条件は 530 °C × 67 MPa (大気中) と決定し、製作後、 $\text{MoO}_3$  ペレットはオゾン雰囲気

中で 80℃×2 時間、酸化処理した。本方法で製作した MoO<sub>3</sub> ペレットは、直径 20±0.1 mm、高さ 10±0.3mm 及び焼結密度 90.0~94.9%T.D. であり、昨年度と同様に仕様を満足した。また、MoO<sub>3</sub> ペレットの熱的特性(熱拡散率、熱伝導率、熱膨張率など)を調べ、熱伝導率の実験式を構築し、ラビットの設計・製作に資することができた。一方、<sup>98</sup>Mo が濃縮された MoO<sub>3</sub> 粉末を用いた高密度 MoO<sub>3</sub> ペレットの試作試験を行い、その特性評価を行うとともに、天然同位体比を有する MoO<sub>3</sub> 粉末との製造特性を比較し、ペレットの焼結密度への影響を明らかにした。図 1 に照射試験に供する MoO<sub>3</sub> ペレットの焼結特性の結果を示す。この結果、濃縮粉末を使用したペレットでは、焼結密度 90%T.D. 以上とするために、天然同位体比の MoO<sub>3</sub> 粉末に比べ、570 °C 以上の焼結温度が必要であった。これは、始発粉末の平均粒子径及び 2 次粒子の存在が、焼結温度に大きく影響することが分かった。

KUR の照射試験に用いた MoO<sub>3</sub> ペレットは、KUR の水圧輸送管で照射可能なカプセルに装荷することから、形状を φ18×10 mm とした。

MoO<sub>3</sub> ペレットは、ペレット 3 個 (33g) をアルミニウム製密封容器(図 2 参照)に He ガスにて封入し、KUR の水圧輸送管(熱中性子束: 約 1.8×10<sup>17</sup>m<sup>-2</sup>s<sup>-1</sup>)にて、中性子照射した。照射後、密封容器をカプセルから取出し、事業所外運搬にて JMTR ホットラボに搬入した。搬入後、照射済 MoO<sub>3</sub> ペレットを取出し、照射済 MoO<sub>3</sub> ペレットの SEM 観察による粒子径測定及び X 線回折による結晶構造分析を行い、本照射条件では特性に変化がないことを明らかにした。次に、JMTR ホットラボの L-2 セル内に設置した MoO<sub>3</sub> ペレット溶解装置を用いて、照射済 MoO<sub>3</sub> ペレットの溶解試験を行い、目標の溶解時間内に溶解可能であることを明らかにした。

## 2.2 <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc の分離・抽出・濃縮法の開発

本年度は、Tc と同族元素である Re を用いた <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc 分離・抽出・濃縮試験装置の最適化試験を行い、<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc 分離・抽出・濃縮装置を JMTR ホットラボ施設の鉛セルに設置した(図 3 参照)。鉛セル内に設置後、照射した MoO<sub>3</sub> ペレットを溶解した <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc 溶液を用いて、分離・抽出・濃縮試験を行った。

まず、<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc 分離・抽出・濃縮試験装置の最適化試験として、回収率の向上と品質向上を図った。回収率の向上に関しては、カラムユニットへの溶液の通液速度に着目し、さらにカラム下部のデッドスペースを縮小した結果、Re の回収率は 91%と改善された。次に、回収液の品質向上に関しては、Re が吸着しているカラムの洗浄を十分行った結果、不純物である Mo、Al 及び MEK

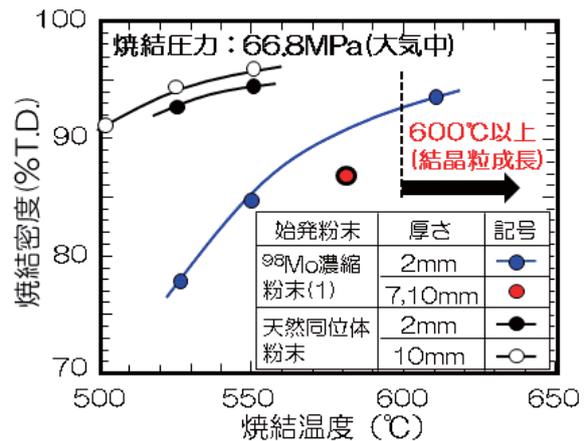


図 1 MoO<sub>3</sub> ペレットの焼結特性の結果

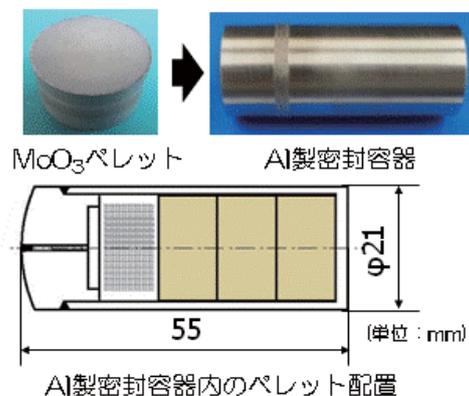


図 2 KUR 用照射試料の概要

(メチルエチルケトン)の濃度は、洗浄液量とともに減少することが確認でき、各不純物量を基準値内に抑え、品質基準を満足した。さらに、エンドトキシン0.01EU/mL以下の滅菌水を洗浄水として使用することにより、回収液のエンドトキシン濃度も基準値以下とできる見通しを得た。

これらの炉外試験の結果に基づいて、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  溶液を用いて、分離・抽出・濃縮試験を行った。2回目及び3回目で照射した  $\text{MoO}_3$  ペレットを使用し、これを3週に分けて、試験を実施した。また、回収した  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  溶液は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  回収率を評価するために放射能測定を行うとともに、富士フイルム RI ファーマへ輸送し、不純物分析 (Mo、Al 及び MEK)、エンドトキシン試験、放射核的純度試験 ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、放射化学的純度試験及び浸透圧試験による品質確認を行った。表1に  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  回収率の結果を示す。この結果、得られた  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の回収率は回収液量約 20ml で 20~65%であった。これは、本装置を用いたセル外でのコールド試験結果 (Re の回収率 91%) を大きく下回る結果であった。この原因として、後の確認試験で、溶媒抽出後の水相 ( $\text{MoO}_3$  溶液) と有機相 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  含有 MEK) の分離回収工程において、僅かでも有機相に水相が混入することで、次工程のアルミナカラムによる  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の吸着・回収に大きく影響することが分かった。つまり、鉛ガラス窓越しからの目視による相境界の判別が困難であり、有機相に水相が混入した結果、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の回収率が低下したためと考えた。平成 25 年度は、試験装置の一部改良を行い、セル外からの目視による分離回収が可能な方法を検討し、回収率の向上に資する。

### 2.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤化の確立

昨年度、現在我が国に輸入されている  $^{99}\text{Mo}$  の品質及び薬事承認されている過テクネチウム酸ナトリウム注射液の規格を確認し、炉外試験で得られた模擬溶液 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の代替として化学的性質が類似する Re) を使用して、必要と考えられる品質確認項目を設定するとともに、その分析方法を確立した。また、医薬品原料に適した要求事項への対応を検討し、今後求められることが予想される無菌医薬品についての新たなガイドラインの対応や、本製造方法によって得られた  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  溶液を医薬品原料として使用する際に必要となる薬事上の手続きを調査した。

設定した規格値に従って品質試験を実施した結果、MEK 濃度、Mo 濃度及び Al 濃度については規格値を満足する見通しを得た。一方、エンドトキシンへの対応として、使用する器具や  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を吸

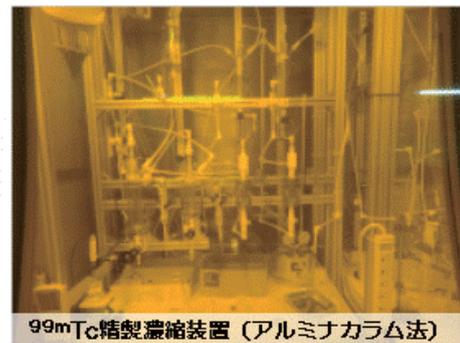
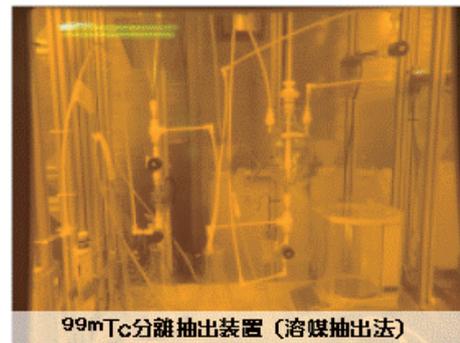


図3 鉛セル内に設置した  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  分離・抽出・濃縮試験装置

表1 照射済  $\text{MoO}_3$  ペレットを用いた  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  回収率の結果

試験 No.	$^{99}\text{Mo}$ 放射能 (MBq)	Re 添加量 ( $\mu\text{g}$ ) <sup>*</sup>	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 回収率 (%)
1-1	661	(添加無)	64.2
1-2	514	(添加無)	28.9
2-1	391	38	47.9
2-2	306	38	32.4
3-1	115	64	27.2
3-2	89	64	22.1

<sup>\*</sup>: Re 38  $\mu\text{g}$  =  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  1.1TBq相当

着した酸性アルミナカラムをエンドトキシンフリー水で洗浄することにより、洗浄液量の増加に伴いエンドトキシンの低減化に見通しを得た。

次に、上記の分離・抽出・濃縮試験で得られた  $^{99m}\text{Tc}$  溶液の品質確認試験(表2参照)を行った。その結果、不純物試験項目のうち、Mo、Al、MEK、放射性核種純度試験 ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ )、放射化学的純度は基準を満足する結果であった。また、 $^{99m}\text{Tc}$  を MDP (メチレンジホスホン酸) と MAG3 (メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン) に標識して放射化学的純度を調べた結果、規格値を満足する結果であった。しかし、エンドトキシン試験においては、6回の試験の内、2回が陽性であり、使用する器具の洗浄方法や滅菌の採用、並びに試験環境の改善などの課題が残った。また、浸透圧試験では、計6回の試験で徐々に低下していく傾向が見られ、装置やカラムの洗浄に使用するエンドトキシンフリー水の装置内残留により、生理食塩水を希釈していることが分かった。このことから、平成25年度は、装置に注入するエンドトキシンフリー水と生理食塩水の注入ラインを別系統とする等の改善を図る必要があることを明らかにした。

表2 回収した  $^{99m}\text{Tc}$  溶液の品質確認試験の結果

項目	基準値	試験No.					
		1-1	1-2	2-1	2-3	3-1	3-2
pH	4.5~7.0	5.30	5.30	5.30	4.98	4.99	5.03
放射化学的純度	>95%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%
放射性不純物	<0.015%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
不純物							
Al	<10 ppm	0.82	0.48	1.0	3.0	2.6	1.8
MEK	<5,000 ppm	2429	182	590	542	177	660
エンドトキシン	<0.03 EU/ml	不可	可	可	可	可	不可
浸透圧	286 mOsm	285	250	235	180	170	222

### 3. 今後の展望

3年度目である平成25年度は、JMTR再稼働までに、KURを用いた  $\text{MoO}_3$  ペレットの照射試験を引き続き行い、低照射量での照射済  $\text{MoO}_3$  ペレットの諸特性評価(構造変化、溶解特性など)を実施する。また、照射済  $\text{MoO}_3$  ペレット溶解液を用いて、 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  分離・抽出・濃縮試験を行い、エンドトキシンの低減及び  $^{99m}\text{Tc}$  回収率改善の効果を評価するとともに、得られた  $^{99m}\text{Tc}$  溶液の品質試験を行う。得られた結果に基づいて、さらに溶媒として用いている MEK の放射線分解に関する検討、 $^{99m}\text{Tc}$  溶液の放射能による医薬品標識への要因調査等を行い、JMTRでの実証試験を目指す。

### 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.