

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、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、JMTR を用いた (n, γ) 法による ^{99}Mo 国産化のための研究開発を行った。

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。本報告は、JMTR を用いた (n, γ) 法による ^{99}Mo 製造の技術開発の 3 カ年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生成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「 ^{99}Mo が濃縮された MoO_3 原料を用いること」が必要不可欠となるため、照射ターゲットとなる高密度 MoO_3 ペレット(目標値：90～95%T.D.)の開発、試験研究炉及び Co60 照射装置を用いた照射試験を行った。

高密度 MoO_3 ペレットの開発に関して、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、高密度 MoO_3 ペレットの試作及び特性評価を行った。図 1 に MoO_3 ペレットの焼結

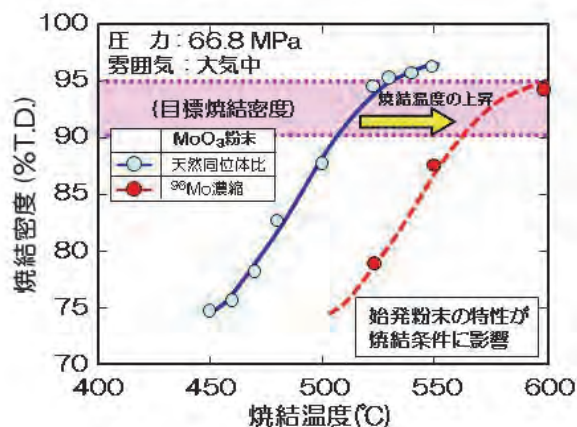


図 1 プラズマ焼結法による MoO_3 の焼結特性

特性の結果を示す。この結果、焼結する温度の上昇とともに、MoO₃ 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℃以上 540℃未満とすることにより、焼結密度が 90%T. D. 以上の高密度 MoO₃ 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、試作した MoO₃ 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、⁹⁸Mo が濃縮された MoO₃ 粉末を用いた高密度 MoO₃ 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 MoO₃ 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。この結果、始発粉末の特性(平均粒子径及び 2 次粒子の存在)により、焼結温度の最適化が必要であることが分かった。

JMTR 再稼働の遅れにより、京都大学研究用原子炉(KUR)を用いて、開発した高密度 MoO₃ ペレットの照射を行った。KUR の照射試験に用いた MoO₃ ペレットは、形状を φ18×10 mm とし、ペレット 3 個をアルミニウム製密封容器に He ガスにて封入し、KUR の水圧輸送管もしくは傾斜照射孔(SLANT)にて、熱出力 1MW で中性子照射した。照射済 MoO₃ ペレットは、JMTR ホットラボの鉛セルに搬入し、照射後試験として、SEM を用いた粒子観察、X 線回折装置を用いた結晶構造解析、NaOH 溶液に対する MoO₃ ペレットの溶解特性及びその Mo 溶解液の放射能測定を行った。照射済 MoO₃ ペレットの照射後試験により、照射済 MoO₃ ペレットの粒子径は、未照射 MoO₃ ペレットと比べほぼ同程度の大きさであるとともに、結晶構造に変化がないことを確認した。次に、照射済 MoO₃ ペレットの溶解特性を調べた結果、未照射 MoO₃ ペレットの時と同様の結果を得、目標溶解時間を達成した、また、溶解した Mo 溶解液中の ⁹⁹Mo 放射能を測定した結果、全中性子エネルギーを考慮することにより ⁹⁹Mo 生成量の計算値(図 2 参照)とほぼ一致することが分かった。

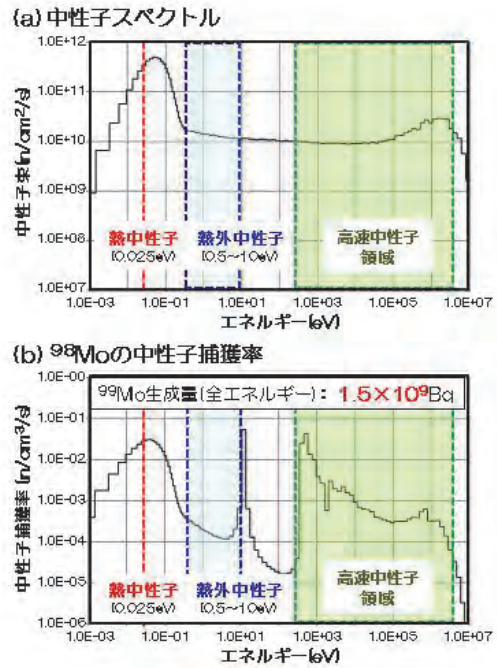


図 2 KUR 照射領域における中性子スペクトルと ⁹⁹Mo の中性子捕獲率の評価

2.2 ⁹⁹Mo/^{99m}Tc の分離・抽出・濃縮法の開発

⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮方法について文献調査し、国内需要の 20%に相当する 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)による溶媒抽出法が有望であることが分かった。本調査により、^{99m}Tc と同族元素である Re を用いた ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮試験装置の最適化試験を通して、⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮装置(図 3 参照)

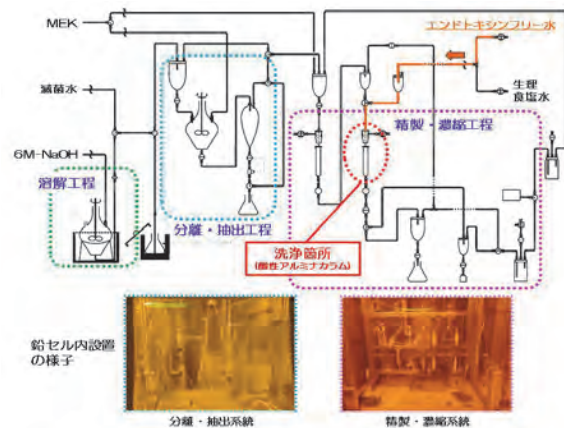


図 3 開発した ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮試験装置の系統図

の開発を完了し、JMTR ホットラボ施設の鉛セル内に設置後、照射した MoO₃ ペレットを溶解した ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 溶液を用いて、分離・抽出・濃縮試験を行った(表 1 参照)。

第 1 回試験では、回収直後の ^{99m}Tc 回収率は 22~65%で目標値(80±5%)を満足できなかった。一方、抽出した ^{99m}Tc 溶液の品質は、^{99m}Tc 以外の放射性核種は検出されず、pH、残留有機溶媒(MEK 濃度)、化学的純度等については目標を達成した。本結果を踏まえて、①^{99m}Tc 回収率の向上、②^{99m}Tc 溶液のエンドトキシン及び浸透圧の改善を行った。

^{99m}Tc 回収率の向上に関しては、強アルカリ性を有する水相が僅かに MEK 相に混入することで回収率が低下するが、これは強アルカリ性溶液が酸性アルミナカラムの ^{99m}Tc(Re)の吸着性能の低下が原因であることを明らかにした。また、エンドトキシン混入防止に関しては、装置の洗浄及びカラム洗浄に使用する水を超純水装置で得られる水(規格値：<0.001EU/ml)に変更し、取扱器具は、250℃×30 分以上の乾熱滅菌もしくは洗浄(6%過酸化水素水+超純水または日局方生理食塩水)したものを使用した。一方、浸透圧の低下防止は、試験装置の洗浄水と生理食塩水の注入系統を分離した。

以上の改良・改善策を講じた第 2 回試験(⁹⁹Mo 放射能として最大 390MBq、Re153 μg(^{99m}Tc 放射能：120Ci 相当)添加)を行った。その結果、回収直後の ^{99m}Tc 回収率は目標値(80±5%)を一部達成することが分かった。本結果に基づき、さらにカラム内径を 16mm から 14mm とし、^{99m}Tc の模擬元素である Re を用いた試験を行い、安定的に 80%以上の目標回収率を満足する結果を得た。これらの分離・抽出・濃縮工程の改良・改善策により、回収率の向上のみでなく、抽出した ^{99m}Tc 溶液中の ^{99m}Tc 濃縮度の改善も可能とし、エンドトキシン及び浸透圧についても、基準を満足した。

JMTR で照射した高い放射能を有する ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 溶液の取扱いについて、分離・抽出・濃縮工程時の健全性を評価するために、MEK の高放射線環境下における分解特性について調べた。MEK の吸収線量は、JMTR で製造される ⁹⁹Mo 放射能を 37TBq(1000Ci)、かつ操作時間を 5 分として、約 1000Gy と評価した。Co-60 照射施設にて、溶媒抽出に用いる水相(⁹⁹Mo/^{99m}Tc 溶液)及び有機相(MEK)の分解特性を調べた結果、約 10 倍の吸収線量(10kGy)でも、放射線分解の影響(図 4 参照)は、ほとんど無いことを明らかとし、JMTR での実証試験に必要な試験データを蓄積できた。

表 1 照射済 MoO₃ ペレットを溶解した ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 溶液による ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離濃縮試験の結果

試験No.	^{99m} Tc回収率 (%)	濃縮係数	
第 1 回試験	1-1	65	19.4
	1-2	29	8.9
	2-1	48	14.7
	2-2	33	10.0
	3-1	28	7.5
	3-2	22	6.2
第 2 回試験	1-1	42	13.7
	1-2	80	26.4
	2-1	62	19.6
	2-3	67	20.9
	3-1	72	21.7
	3-2	74	22.4

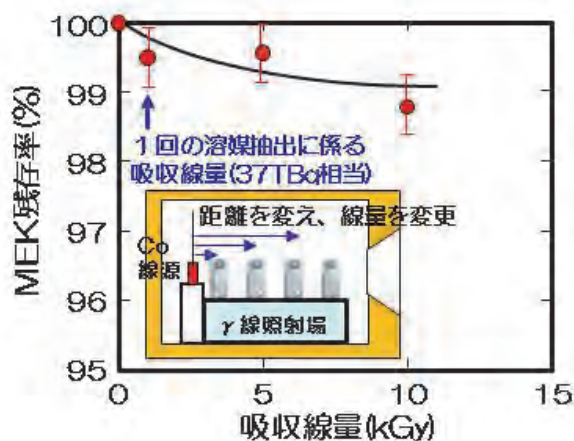


図 4 Co 照射による MEK の分解特性

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した環境制御及び工程管理に係る調査等を行った。また、溶媒抽出を用いた放射化法による ⁹⁹Mo/^{99m}Tc を国産化するにあたり、溶媒抽出に使用される MEK の含有許容量について参考値を示し、実際に抽出した ^{99m}Tc 溶液の品質試験を行った。

設定した規格値に基づいた ^{99m}Tc 溶液の品質試験の結果、Al 及び MEK については一定の基準値 (Al : 10ppm 以下、MEK : 5,000ppm 以下) を満足した。また、2 種類の標識用試薬 (MDP 及び MAG3) を用いた標識試験の結果、放射化学的純度に問題のないことを確認した。一方、⁹⁹Mo/^{99m}Tc 分離・抽出・濃縮工程時のエンドトキシン除去対策を講じることにより、エンドトキシンが検出限界以下となる ^{99m}Tc 溶液の抽出を可能とした。また、^{99m}Tc 溶液の浸透圧の基準値を 286mOsm±5% と定め、浸透圧低下の原因を明らかにし、本試験装置においては初期溶出液の廃棄容量 (4 mL) を決定し、基準値を満足する ^{99m}Tc 溶液の製造に見通しを得た。

また、抽出した ^{99m}Tc 溶液に対して、^{99m}Tc 溶液の放射化学的純度試験として、①展開溶液を MEK とし薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いた薄層クロマトグラフィーと②放射性医薬品基準に規定されている方法、すなわち 75%vol メタノールを展開溶液としたろ紙クロマトグラフィーの 2 種類の方法で調べた結果、両方法とも放射化学的純度に問題の無いことを明らかにした。

これら ^{99m}Tc 溶液の品質確認試験及び標識試験で得られた知見に基づき、^{99m}Tc 溶液の品質基準値を表 2 の通り定めた。

表 2 (n, γ) 法により製造した ^{99m}Tc 溶液原料の品質基準値の設定

項目	pH	浸透圧 (mOsm)	放射化学的異物 (%)	MEK (ppm)	⁹⁹ Mo (%)	Al (ppm)	エンドトキシン
基準値	4.5~7.5	270~300	<5	5,000	<0.015	<10	検出限界以下

3. 今後の展望

本研究開発により、既存 ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 製造方法を把握し、ウランを用いない (n, γ) 法による ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 製造に係る要素技術を確認することにより、(n, γ) 法による ⁹⁹Mo 製造したものから高純度・高放射能を有する ^{99m}Tc 溶液の原料製造に見通しが得られた。今後、試験研究用等原子炉施設の新規制基準への適合性の確認に係る対応により、早急の JMTR 再稼働を目指し、本研究開発で確立した技術を活用して、JMTR を用いた照射試験により実証試験を行っていく。一方、本研究開発で得られた実績・成果は、茨城県が推進している「つくば国際戦略総合特区」の一環として、平成 25 年 10 月 11 日に「核医学検査薬の国産化」が新規プロジェクトとして追加されたことから、高度化研究として発展させ、国産 ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 製造の技術的成立性の実証も行っていく。

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.