

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22760674

 研究課題名（和文）DT 反応中性子を使った Tc-99m 製剤製造のための
Mo-100 原料サイクルの開発

 研究課題名（英文）Development of reuse of Mo-100 Irradiation Sample for
Production of Medical Radio Isotope Tc-99m Using DT neutrons.

研究代表者

金 政浩（KIN TADAHIRO）

九州大学・大学院総合理工学研究院・助教

研究者番号：80450310

研究成果の概要（和文）：

医療用放射性核種は大きな割合を海外からの輸入に頼っている。これらの国内製造にむけ、加速器中性子を用いた製造法が開発されている。特に今回は ^{99m}Tc の親核種である ^{99}Mo に着目した。加速器中性子による方法では製造される ^{99}Mo の比放射能が低く、従来の抽出分離法で ^{99m}Tc を取り出すことが出来ないため、新たに昇華分離法の装置を製作して用いる。加速器中性子による方法では、照射試料として高価な ^{100}Mo を使用するため、その再利用が重要となってくる。当研究では、本分離法によって再回収される原料に分離過程で含まれる不純物について調査し、再利用のための知見を得た。

研究成果の概要（英文）：

In Japan, almost all of medical radio isotopes are imported from foreign countries. To produce them in Japan, new routes using accelerator-based neutron sources have been developed. In this study, ^{99}Mo which is the mother nuclide of a medical isotope ^{99m}Tc was focused. With the new routes, since the specific activity of the product is low, we cannot use commonly-used separate extraction method. Therefore, we developed a separation extraction apparatus based on sublimation method. For the production routes because expensive enriched ^{100}Mo have to be used, it is important to reuse ^{100}Mo sample. Therefore, in this study, impurities that are contaminated through separate extraction procedure were measured. Finally we found how to reuse the sample.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：総合工学・原子力学

キーワード：放射線工学、ビーム科学

1. 研究開始当初の背景

^{99m}Tc は、現在世界で最も多く使用される放射性薬剤である。日本でも全ての体内適用放射性医薬品の投与件数の約6割を占め、主に

体機能検査のために様々な薬剤が各々の症例を対象に販売されている。これらは、国内だけでも年間約80～100万件の使用実績がある。

^{99m}Tc 製剤はこれだけの需要がある一方、約 6 時間という短い半減期のため、有効期間(いわゆる消費期限)が 24–30 時間^[1]であり、医療施設で薬剤の在庫を置くことができない。そこで、医薬品企業は毎日新しい薬剤を製造し、検査開始までに全国の医療施設に届ける必要があり、いかにして「安定供給」を行うかということが最重要課題となっている。しかしながら、現在わが国は ^{99m}Tc の親核種である ^{99}Mo を完全に輸入に頼っており、自給率は 0%である。また、世界の総需要の約 6 割を 2 基の 40 年以上稼働している老朽化した原子炉(NRU:カナダ, HFR:オランダ)で賄っているという非常に不安定な状態で、かねてより安定供給に対する問題が指摘されていた。そのような中、平成 21 年に両方の原子炉が修理と故障で同時に停止するという自体がおき、夏にかけて供給量が全世界的に滞り、日本核医学会でも ^{99m}Tc 製剤の不足に関する緊急セッションが開かれたほどのインパクトがあった。平成 22 年春には再び供給が開始されることが見込まれているが、現在の体制では再びこのような事態が起こる懸念はいつもあると言えよう。

この状況を打開するためには、国内での生産ということが鍵になる。現在、 ^{99}Mo は原子炉内で核分裂生成物として得る方法が取られている。しかし、 ^{99}Mo 製造のために新設の原子炉を作り、大量の濃縮ウランを使用することは、核不拡散の観点から問題があり、さらに原子炉は定期的にメンテナンスが必要で、その期間製造が完全に停止してしまうという問題もある。施設自体も付帯設備まで含めると大変巨大かつ巨額の先行投資が必要であることは否めない。

今、世界はまさに新しい安定供給源を求めつつも、手をこまねいている状況にある。

[1] http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/men_u_tenpu_base.html、各医薬品添付文書

2. 研究の目的

原子力研究開発機構を中心として、問題を打開する新たな RI 製造法^[2] (以下「高速中性子法」)を提唱している。

研究課題採択時、高速中性子法による ^{99}Mo 等の医療用 RI 製造の原理実証実験は原子力研究開発機構 核融合中性子源施設(FNS)の小型加速器を用いて、すでに終了しており、第 49 回核医学会学術総会で報告し、実用レベルの量が製造可能であることは証明済みであった^[3-7]。

本課題では、その中でも $^{100}\text{Mo}(n,2n)$ 反応から ^{99m}Tc の親核種である ^{99}Mo を得る方法について、新たに必要不可欠な知見を加える。それは、原料となる同位体濃縮された ^{100}Mo のサイクル(以下「原料サイクル」(図 1)の手

法開発と実証研究である。以下にその概要を記す。

原料となる ^{100}Mo の天然同位体存在比は 9.6%であり、その他に 6 つの安定同位体がある。高速中性子法では、目的外の安定同位体も反応を起こし、それらが ^{99m}Tc 製剤を精製する際の不純物となる可能性がある。それら不純物の影響を取り除くと同時に、 ^{99}Mo の製造効率を上げるため、同位体濃縮された ^{100}Mo を使うメリットは大きい。最大のデメリットはその価格となるが、高速中性子法では、原料の ^{100}Mo がほとんど失われないため、 ^{99}Mo が崩壊し、 ^{99m}Tc が抽出できなくなった後、再び同じ原料に対して高速中性子法を用いて ^{99}Mo を製造できる(原料の再利用)。この原料サイクルは高速中性子法が新規手法であるため、いまだ開発・実証されていない。



図 1: 原料サイクルの概念図

そこで、本課題では、 ^{99}Mo 崩壊後の放射済み ^{100}Mo 原料の再利用において問題となる可能性がある、副生成物の放射能および分離抽出過程で混入する不純物について定量的に把握する。このことによって、 ^{99}Mo 製造がサイクリックにできる事の実証と問題点の洗い出しを行い、その解決策を導くことも目的とした。

[2] Y. Nagai and Y. Hatsukawa, Journal of the Physical Society of Japan, 78, 033201 (2009)

[3] 永井泰樹、初川雄一、特許出願番号:特願 2009-041574(2009 年 3 月)

[4] 永井泰樹、他、核医学会第 49 回学術総会演題番号 M2XIIG1、(2009 年 10 月)

[5] 初川雄一、他、核医学会第 49 回学術総会演題番号 M2XIIG5、(2009 年 10 月)

[6] 金政浩、他、核医学会第 49 回学術総会演題番号 M2XIIG7、(2009 年 10 月)

[7] 岩本信之、他、核医学会第 49 回学術総会演題番号 M2XIIG4、(2009 年 10 月)

3. 研究の方法

まず、初年度に ^{99}Mo の原料である ^{100}Mo として、95%に同位体濃縮された $^{100}\text{MoO}_3$ を入手した。これは、先行研究で ^{nat}Mo で得ら

れた結果に引き続き、実際の医療用 RI 製造に用いるスペックの原料(同位体濃縮したもの)を用いた実証試験、および ^{99m}Tc 抽出分離、標識のために用いる。

① FNS の 80 度コースにおいて、この ^{100}Mo 原料に高速中性子を照射した。化学形は酸化物粉末であったため、これを 5g 分 FEP フィルムに封入し、照射位置に設置した。サンプルを通過した中性子量を測定するため、中性子モニタとして、原料サンプルのビーム上流側と下流側にそれぞれ Nb 箔を配置し、原料サンプルをサンドイッチした。

照射は 6 時間行い、短半減期核種を崩壊させるため、24 時間冷却した後、ゲルマニウム検出器でガンマ線測定を行った。

② さらに、研究協力者の開発した下記の新昇華分離法を用いた装置^[8]でこれらの分離を行い、得られた ^{99m}Tc の放射性純度を再度ゲルマニウム検出器で崩壊ガンマ線を測定することによって調査した。図 2 に分離抽出装置の概要図^[8]を示す。

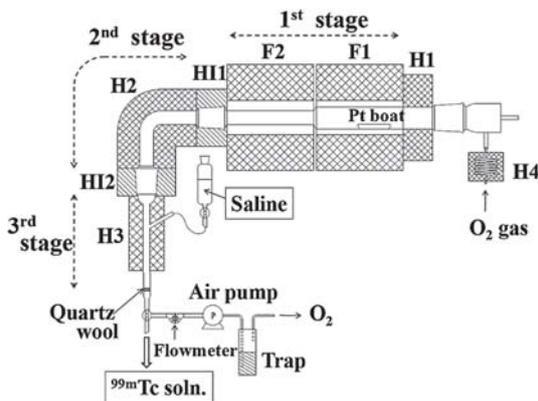


図 2: 昇華分離装置の概要。F1、F2 は各々温度調整が可能な電気炉であり、H1、H2、H3、H4 はマンテルヒーターである。HI1、HI2 は保温部で構成されている。サンプルは白金ボートに乗せ、 Tc_2O_7 と MoO_3 の蒸気圧の差を利用して両者を分離する。

③ 次に、本課題の原料サイクルの最終段階である、照射分離後の ^{100}Mo の再照射原料化について調査を行った。

すでに放射性の不純物が製剤に与える影響が極めて小さいことは確認済みであるため、以後の試験は $^{nat}\text{MoO}_3$ 試薬を用いたコールドランで行った。

実際の照射試料は、まず照射用にペレット形状に成形する。その後、白金ボート上にのせ、昇華分離が行われる。実際は、ゆっくり温度を上げ、 Tc_2O_7 が昇華したあと、さらに温度を上げ、 MoO_3 も昇華させて、凝縮部で収集する。

今回の試料は Tc を含まないが、実際の分離抽出過程と同様の作業をおこなった。これらの過程で、まず購入した試薬(A)、ペレット成形した試薬(B)、白金ボート上の残渣(C)、凝集部で回収された試薬(D)が得られる。

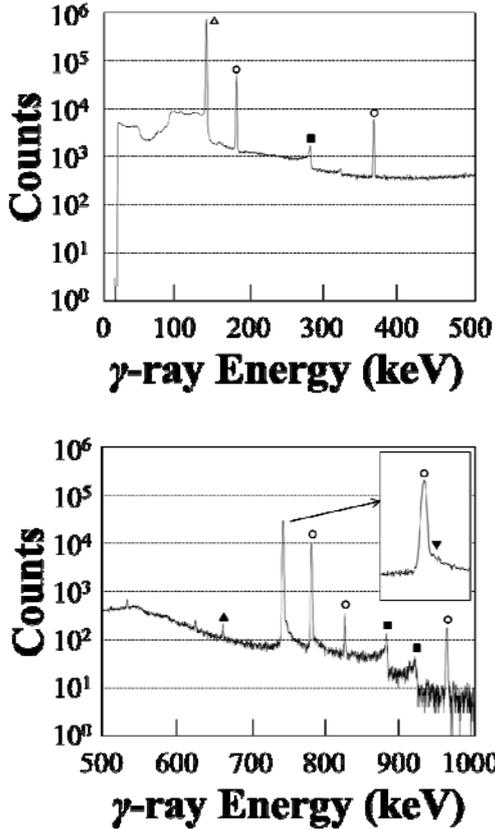
これらについて、ICP-MS 分析法によって、各々 A~D のサンプルに含まれる不純物濃度を測定した。分析対象核種は環境からのコンタミネーションの多い核種から、Mo 試薬自体にもともと含まれている不純物までを対象にした。具体的には、 ^{23}Na 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{29}Si 、 ^{47}Ti 、 ^{53}Cr 、 ^{55}Mn 、 ^{57}Fe 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{118}Sn 、 ^{182}W である。分析は九州大学中央分析センターで行った。

[8] Yasuki NAGAI, Yuichi HATSUKAWA, Tadahiro KIN, et al., Journal of the Physical Society of Japan, 80, 083201, (2011)

4. 研究成果

研究の方法①で示した結果について述べる。照射済みの試料をゲルマニウム検出器で測定した結果、図3に示す様なガンマ線スペクトルを得ることが出来た。この図より、目的核種として抽出したい ^{99m}Tc からの放射線以外に顕著なものは ^{99}Mo であることがわかった。

図3: 照射直後の原料サンプルからのガンマ線スペクトル



ル。各々、 Δ は ^{99m}Tc 、 \circ は ^{99}Mo 、 \blacktriangledown は ^{97}Zr 、 \blacktriangle は ^{97}Nb からの崩壊ガンマ線を示している。 \blacksquare はサムピークである。

次に②の方法によって得られた、分離抽出後のガンマ線スペクトルを図4に示す。

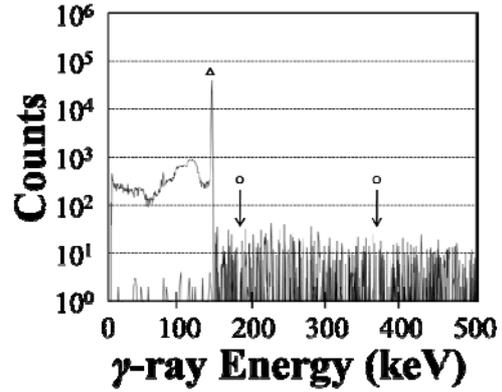


図4: 昇華法による分離抽出物のガンマ線スペクトル。凡例は図2と同様である。比較すると、 ^{99m}Tc 以外の残留放射能が観測されないことがわかる。

ここで、図3と図4に示した ^{99m}Tc からのガンマ線(図中の Δ)とそれ以外の核種からのガンマ線を比較すると、中心的に含まれていた ^{99}Mo 以外の核種からのガンマ線も全く観測されていないことが確認できた。

ここまでの研究で、原料サイクルのうち、抽出分離までに含まれる放射性の不純物については問題がないレベルであるという知見が得られた。

最後に③の方法で得られた成果を示す。ICP-MSによる分析に必要な検量線は各々の対象核種について、ICP用混合標準液(XSTC-622)を希釈することによって、図5にその一部を示すように良好な直線性で得られた。

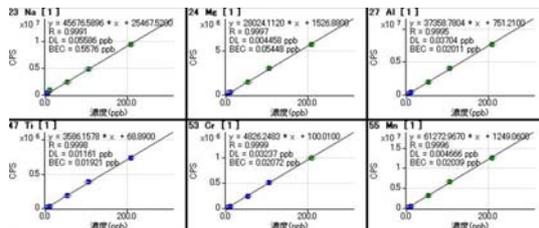


図5: ICP-MS 分析の検量線の一部

分離作業やICP-MSの前処理によるコンタミの代表的なものとして ^{23}Na がある。これについては、(B)のみ1691ppbという高い値を計測したが、他は170ppb以下であり、おそらくICP-MSの前処理で混入したと思われる。当然のことではあるが、ヒューマンエラーによりNaが混入する事がありうる事が判明した。ただし、これは ^{100}Mo の再試料化という観点からは問題のない濃度である。

さらにその他の元素については、特に(C)と(D)を比較することにより、「昇華分離中の元素毎の濃度変化」を知る事ができる。Al、Mn、Ni、Cu、Snについては約1.5~2倍の濃

度に上昇した。いずれも ppb オーダーの不純物であり、原料サイクルの開発の上で問題になる量ではなかった。一方、Mg、Ti、Cr、Zn、Sn はほとんど濃度に変化が見られず、本手法によるコンタミが起きにくいことがわかった。また、その他の元素である Si、Fe、W については、むしろ、濃度が減少していることがわかった。

一方、(C)のサンプルには注意が必要である事もわかった。ICP-MS 分析は溶液がアルカリでは使用することが出来ないため、基本的に全てのサンプルはアンモニア水で溶解したあと、濃塩酸で中和する作業を行っていた。しかし、(C)のサンプルのみ、アンモニア水での溶解時に沈殿が生じた。これは白金ボート上の残渣であるため、白金が混入している可能性を考え、王水での溶解を試みたが、不可能であった。最終的に不純物として何が混入したかを同定することはできなかったが、ICP-MS 分析には本沈殿を濾過することで対応した。

これを踏まえて、原料サイクルでは次のことが重要となることがわかった。ひとつの方法としては、昇華装置の白金ボート上の残渣はアンモニア水で溶解したのち、濾過して用いる方法である。しかし、この場合、凝集部で回収された原料と残渣とで化学処理が異なるため、余計な手順を増やすことになる。そこで、今後原料サイクルを確立して行く上では、分離抽出後の白金ボート上の残渣は、さらに熱を加え続けて、全て分離抽出装置の凝集部に集めて回収する手法を提案する。

以上の結果から、原料サイクルに必要な、副生成放射性物質および、分離抽出過程まで含めた非放射性のものについての検討を全て行う事ができた。この結果は、原料サイクルが現実的なものであり、初期コストはかかるものの、ランニングコストは再利用によって小さくできることを示している。また、今後の高速中性子法による医療用等 RI 研究において、他核種の抽出分離過程についても、今回と同様の手法で原料サイクルが可能かどうか検討する手順も示すことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① New Production Routes for Medical Isotopes ^{64}Cu and ^{67}Cu Using Accelerator Neutrons, T. Kin, et al., Journal of the Physical Society of Japan, Vol. 82, 034201 (2013)、査読有

DOI: 10.7566/JPSJ.82.034201

[学会発表] (計 2 件)

- ① 加速器高速中性子源を利用した新しい $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造サイクルの開発、金政浩など、日本原子力学会 2010 年秋の大会、2010/9/16
- ② 加速器中性子を用いた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等の医療用 RI 製造研究、金政浩など、第 73 回応用物理学会学術講演会、2012/9/11

6. 研究組織

(1)研究代表者

金 政浩 (KIN TADAHIRO)
九州大学・総合理工学研究院・助教
研究者番号：80450310

(2)研究分担者

()
研究者番号

(3)連携研究者

()
研究者番号