

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791355

研究課題名(和文)医療用加速器によるTc-99m製造法の開発

研究課題名(英文)Feasibility study for production of Tc-99m by using a medical cyclotron.

研究代表者

永津 弘太郎(Nagatsu, Kotaro)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号：30531529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：核医学で汎用されるTc-99mの安定供給を考え、従来の原子炉による製法ではなく、医療用加速器を利用した製造について検討を行った。同時に製造作業における簡便性並びに作業者の被ばく低減を目指し、標的物質の調製からTc-99mの回収・精製に至る一連の工程を遠隔自動化することを試みた。

本研究では、およそ6～8 mCi/μAhの照射終了時収率でTc-99mを製造し、2種類のカラムを利用することで放射化学的純度99%以上の[^{99m}Tc]TcO₄⁻を75分以内に得ることに成功した。適用条件をさらに検証することで、Tc-99mの製造において加速器が原子炉を代替することも可能であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To combat the Mo-99/Tc-99m crisis in Japan, we are proposing a small-scale direct Tc-99m production by using a medical cyclotron. We developed an automated Tc-99m production system with satisfaction of both easy-operability and low radiation exposure during the process including target preparation.

The Tc-99m yield reached to about 6 to 8 mCi/micro-Ah at the end of bombardment, and [Tc-99m]TcO₄⁻ with >99% radiochemical purity was successfully obtained within 75 min by using two chelating-columns purification. The cyclotron-based Tc-99m production method has a potential to be an alternative of the conventional reactor-based Mo-99/Tc-99m supply.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：テクネチウム99m 医療用加速器 モリブデン99

1. 研究開始当初の背景

放射性同位元素生産用原子炉の老朽化に伴い、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の安定供給が世界的な課題となっている。現在の同核種製造には高濃縮ウランが利用されており、安全保障面から制限が多く、本邦内に新たな従来型生産拠点を設けることは現実的に不可能となっている。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ は核医学画像診断において最も多く利用される核種であり、医療安全保障の観点から、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 並びにその親核種である ^{99}Mo の国産化が強く望まれている。しかし、当該用途に供することが可能な原子炉が本邦内に存在しないことから、実用的な出口を考えた当該核種製造には、別の新たな手法を検討する必要がある。

本研究で検討を行った加速器による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 及び ^{99}Mo の製造は、上述した原子炉製法を代替する手法として十分な可能性を有する核反応が存在する。また、実用化に至った場合には、当該製造施設の建設・運用費等が安価な計画を見込むこともできる。さらに本邦では、およそ 150 基に及ぶ医療用加速器が日々稼働していることから、これらの休止時間はもとより、積極的に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造のための稼働を検討することにより、究極的には一般の PET 核種同様、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の院内製造や近隣施設への頒布・販売等も視野に入れることが出来る。

2. 研究の目的

本研究では、いわゆる一極集中の製造体制ではなく、個々の施設で必要量を多少上回る程度の小規模 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を医療用加速器で直接製造すること(およそ 100 mCi/施設・日)を目標に、その簡便な製造法確立を試みた。ここでは、操作の簡略化及び作業者の被ばく低減に鑑み、標的物質の調製から $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の回収・精製に至る一連の工程を遠隔自動化することが含まれる。

なかでも被ばく低減を目的に、従来高価で大掛かりな装置に頼っていた固体標的の移送装置を省略する製造法の開発を試みる。即ち、照射容器内で固体標的を溶解し、流動性を持つ液体とすることで、安価な移送を可能にする製造系の構築を目指す。本方針によって製造の簡便化と装置の単純化を図る結果、技術展開の導出を容易にし、幅広い利用への障害を低減できる期待が持たれる。

本製法で得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ について、既存医薬品との化学的な品質同等性を評価し、実用化の可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1). 標的調製及び照射

標的物質に濃縮同位体 ^{100}Mo を採用し、下記 2 点を主題とする照射方法を検討した。

標的の遠隔調製を目的に、酸化 ^{100}Mo 水溶液 ($^{100}\text{MoO}_3$) を、加熱した照射容器内へ噴霧・乾燥させることで照射可能な状態を得る方法(図 1)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 生成量を増加させるべく、粉末状 ^{100}Mo をそのまま照射する垂直照射法(図 2)



図 1 開発した標的容器及び遠隔調製した酸化 ^{100}Mo 標的



図 2 垂直照射用炭化珪素製標的容器

について、1500 mg の ^{100}Mo 粉末を 30% 過酸化水素水に溶解し、酸化 Mo 水溶液を調製した。約 1 L/min の窒素流へ当該 Mo 溶液を約 0.3 mL/min で混和させながら標的容器内へ噴霧した。標的容器を 130 ~ 150 °C で加熱・維持することで、噴霧した Mo 水溶液を瞬時に乾燥させ、集中した酸化 Mo 層を一定の厚みで析出させることが出来た。

では、500 mg の ^{100}Mo 粉末を秤量し、そのまま容器内へ準備、Nb 箔で密封することで照射準備を完了させた。両標的とも、陽子ビーム 18 MeV、10 ~ 15 μA の条件で 1 ~ 3 時間の照射を行った。

(2). 標的の溶解並びに遠隔回収

照射後、いずれの条件でも 30% 過酸化水素水並びに 25% アンモニア水を直接、標的容器内部へ順次導入し、標的の溶解を行った。

照射容器内で得られた上記 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液は、近傍に設置した TcO_4^- に対して選択性を持つ TEVA 樹脂 (Eichrom 社) へ導き、 TcO_4^- を保持させると同時に、大部分の ^{100}Mo との分離を行った。当該樹脂を希薄アンモニア水及び 1.5 規定硝酸で洗浄後、8 規定硝酸にて TcO_4^- を脱離させ、配管経由、窒素圧にてホットセルへ移送した。

ホットセル内部では、回収した粗製 TcO_4^- 溶液を等量の NaOH と混和し、TEVA 樹脂同

様に TcO_4^- に対し選択性を有する AnaLig 樹脂 (GL Sciences 社) へ NaTcO_4 を吸着させた。当該樹脂を生理食塩液にて洗浄し、脱硝酸を図った後、純水で TcO_4^- を溶出することで、精製 TcO_4^- を最終製品として得た。

4. 研究成果

(1). 標的の遠隔調製及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 収率評価

酸化 Mo の噴霧に 1 時間、その後乾燥を確実なものとするための余熱時間に 30 分を掛けることで、標的の調製を完了させることが出来た。当該標的からは照射終了時収率として約 5.6 mCi/ μAh の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が得られた。本値は励起関数から予測される理論収率¹⁾と良い一致を示した。

(2). 粉末標的の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 収率評価

粉末標的の準備は手作業を要するものの、その作業は単純であり、短時間で完了できる。さらに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の期待収率を酸化物標的の約 1.4 倍に出来ることから、魅力的な製造法と考えられる。本研究では、重力によって粉末標的の保持が可能な垂直照射法を採用することで、当該物質を用いた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造を試みた。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ は照射終了時約 8 mCi/ μAh の収率で得られ、酸化物標的同様、理論収率と一致することを確認した。

(3). 遠隔的溶解並びに回収

照射終了後、標的容器内へ過酸化水素水並びにアンモニア水を導入することで、ほぼ全量の Mo 標的 (酸化物、粉末共) が溶解することを確認した。但し、本工程では過激な酸化反応に基づく発泡及び溶液の噴出を制御する必要があった。従って、標的容器出口に補助溶解槽を設置し、本問題を解決した。

また、溶解液として利用する過酸化水素は、常に発泡性の液体として振舞う。例えば本研究で行った標的容器からホットセルに相当する 10~15 m の配管中を移送する場合等、移送途中で生ずる気泡の影響で圧力が吸収され、安定した液送に障害を及ぼすことが確認された。即ち、ス様な長距離移送に供する液体は、過酸化水素の除去が必要となる。従って、一次精製として TEVA 樹脂を標的容器近傍に設置し、過酸化水素を除くことで、本課題を解決した。

ホットセルへ回収した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は硝酸酸性溶液となっており、薬剤調製のためには脱硝酸工程を要する。本研究で採用した AnaLig 樹脂は、 TcO_4^- がある濃度以上のカウンターカチオン (Na^+ , K^+ 等) と共存するとき、如何なる pH であっても選択的に吸着する性質を持つ。従って、ホットセルへ回収した $\text{TcO}_4^-/\text{HNO}_3$ 溶液を等量の NaOH と混和した後、当該樹脂へ導入した。このとき、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の樹脂への吸着率は 99% 以上を示した。僅かに残留する NO_3^- 等を除去するため、生理食塩液 ($\text{Na}^+ = 154 \text{ mEq}$) 10 mL を同樹脂へ導い

た場合も、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の良好な保持 (99% 以上) が維持されることを確認した。

樹脂からの $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 脱離は、 Na^+ 濃度を減少させることで行い、純水 10 mL による回収を試みた。その結果、91% 程度の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が回収されることを確認した。液量を増加させても回収率に大きな変化はなかった。

上述の全工程、即ち、標的の溶解から最終精製までは 75 分で完了し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の物理的半減期に基づく損失を 13% に留めることが出来た。この結果、粉末標的、10 $\mu\text{A} \times 3$ 時間の照射の組合せにより、約 165 mCi の $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ が最終製品として得られ、本研究目標の一つである “一製造あたり 100 mCi の $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を得る” を満足することが出来た。

(4). 副生成核種の評価

表 1 に、濃縮同位体純度 99.6% 以上の ^{100}Mo を、18.0 MeV 及び 40.37 MeV の陽子ビームで照射した際に確認される副生成核種を表 1 に示す。

表 1 各照射条件で確認される生成物

Nucl. ($T_{1/2}$)	Ep = 18 MeV	Ep = 40 MeV
	450 mg $^{100}\text{Mo}^*$ in $\phi 10$	600 mg ^{100}Mo in $\phi 10$
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6.0 h)	8.0 mCi/ μAh	評価せず ²⁾
^{99}Mo (66 h)	2.6 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$	0.85 mCi/ μAh
^{93}Tc (2.8 h)		2.6% of ^{99}Mo
^{94}Tc (4.9 h)	0.033% of $^{99\text{m}}\text{Tc}$	3.2%
^{95}Tc (20 h)	0.036%	1.6%
$^{95\text{m}}\text{Tc}$ (61 d)		0.3%
^{96}Tc (4.3 d)	0.012%	6.5%
$^{92\text{m}}\text{Nb}$ (10 d)		0.1%
$^{95\text{m}}\text{Nb}$ (3.6 d)		0.3%
^{96}Nb (23 h)		9.7%
^{97}Nb (1.2 h)	5.2%	45.7%
$^{98\text{m}}\text{Nb}$ (0.9 h)		26.5%

* ^{100}Mo 濃縮同位体組成 (^{100}Mo , >99.6%)

^{98}Mo , <0.39%; ^{92}Mo , <0.004%;
 ^{94}Mo , <0.0018%; ^{97}Mo , <0.0015%;
 ^{95}Mo , <0.0014%; ^{96}Mo , <0.0013%

低エネルギー条件では ^{99}Mo ($^{100}\text{Mo}(\text{p},\text{pn})$) 及び ^{97}Nb ($^{100}\text{Mo}(\text{p},\alpha)$) を除き、僅かに含まれる ^{100}Mo 以外の Mo 同位体から、様々な Tc 同位体が生成することが確認された。本研究で利用した ^{100}Mo は、現在入手可能な最高品位のものであり、これ以上の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核種純度の向上は期待できないものと考えられる。しかし、Mo 及び Nb は分離可能かつ、それぞれの Tc 同位体生成量は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に対して 4/10,000 程度 (照射終了時) である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の利用時間帯として考えられる照射終了後 3~5 時間が経過しても、利用の目安となる品質基準 (核種純度 99% 以上) を満たすことは可能と評価した。

高エネルギー帯の条件は、主に ^{99}Mo の製造を意図したものである。即ち、加速器を利用する $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの調製可能

性を評価した。多様な副生成核種が存在するものの、Tc 及び Nb をジェネレータ及び最終製品中に混入させないことは、本研究で開発を行った分離精製装置を改良することで可能と考えられる。具体案として、前述した TEVA 樹脂等を用い、まず、標的 Mo 溶液から Tc 及び Nb を除去する。これら雑成分を除いた ^{99}Mo には大量の ^{100}Mo が共存するため、既存の Mo 吸着カラムを応用したジェネレータ調製が難しい。従って、当該溶液をそのまま保管し、 ^{99}Mo の崩壊を待つ。用時、当該溶液から $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を吸着・回収するなどの方法(仮に液体ジェネレータと呼ぶ)を検討することにより、加速器法に特化したジェネレータ調製が構築できるものと考えた。但し、当該手法の開発は、本研究の範囲を超えると判断し、これ以上の評価及び検討は行わなかった。

(5) $^{99\text{g}}\text{Tc}$ (ground state) 生成量評価

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータから得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 中の $^{99\text{g}}\text{Tc}$ は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の減衰のみに由来する一方、 $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ 反応を利用する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造では、同反応により $^{99\text{g}}\text{Tc}$ が直接生成することが知られている。最終製品中の $^{99\text{g}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 比について、以下の評価を行った。

粉末 ^{100}Mo を 1 時間照射し、15.8 mCi の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($1.82\text{E}13$ 個)を得た。十分に減衰させた本試料を ICP-MS で測定し、当該試料中に含まれる $^{99\text{g}}\text{Tc}$ を 5 Bq ($4.80\text{E}13$ 個)と評価した。ここに含まれる $^{99\text{g}}\text{Tc}$ は、照射によって直接生成する $^{99\text{g}}\text{Tc}$ 、照射中に減衰する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 由来、分離精製中に減衰する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 由来、及び 試料冷却中に減衰する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 由来の総量となる。これらを勘案し、一般的な製造条件と考えられる 1~6 時間照射における最終製品中の $^{99\text{g}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 比(計算値)を求めた(表 2)。

表 2 $^{99\text{g}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 生成量の検討

照射時間 [h]	$^{99\text{g}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 比
1	2.63
2	2.84
3	3.06
4	3.28
5	3.51
6	3.75

当該条件において、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の約 3 倍量に相当する $^{99\text{g}}\text{Tc}$ が直接生成すると見積もった。本比(2.6~3.8)をジェネレータ製 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に当てはめる時、前回溶出時から 28~36 時間後に得られる品質に相当すると評価した。従って、高い比放射能を持った $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が要求される一部の薬剤標識には、加速器法で調製した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が適用できないことが予期された。

(6) 加速器法 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の標識率評価

本法で得られた $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (; 図 3) は、ラジオ TLC による評価で、99%以上の放射化学純度を有することを確認した。

同 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を所定の放射能濃度に調製し、市販される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識キット 5 種(骨シンチ hydroxymethylene diphosphonate, ; 脳血流シンチ exametazime, ; 腎シンチ dimercapto succinic acid, ; 心シンチ tetrofosmin, ; 及び肝脾シンチ stannous colloid,)の標識効率についてラジオ TLC による評価を行った。(図 4 ~ 8 及び表 3)

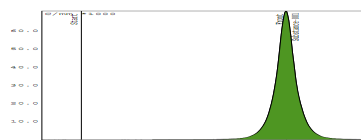


図 3 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$



図 4 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{HMDP}$

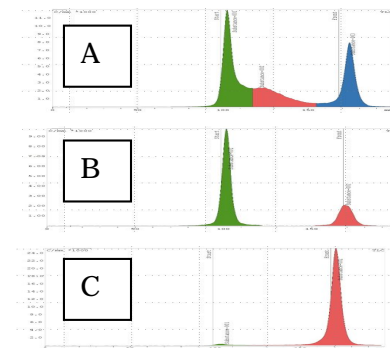


図 5 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{exametazime}$



図 6 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$

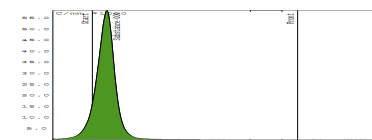


図 7 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{tetrofosmin}$



図 8 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Sn colloid}$

表3 ^{99m}Tc 標識率評価

TcO_4^- (Rf = 0.9 - 1.0) 99%+
MEK/ silica gel
HMDP (Rf = 0.9 - 1.0) 99%+
$\text{NH}_4\text{Cl} + \text{urea} + \text{Na}_2\text{SO}_3 /$
silica gel + poly-phosphoric acid
exametazime
A 法 (Rf = 0.9 - 1.0) 30%
MEK/ silica gel
B 法 (Rf = 0.0 - 0.1) 75%
Saline/ silica gel
C 法 (Rf = 0.9 - 1.0) 98%
Paper/ 50% CH_3CN
DMSA (Rf = 0.0 - 0.1) 99%
Acetone/ alumina
tetrofosmin (Rf = 0.1 - 0.2) 99%+
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{acetone} / \text{silica gel}$
Sn colloid (Rf = 0.0 - 0.1) 96%
MEK/ silica gel

エキサメタジム(, 図5)を除き,良好な標識結果を得た。標識不良となったエキサメタジムは,調製の際,高い比放射能を有する ^{99m}Tc を利用することが定められており, ^{99g}Tc が過剰に存在する加速器製 ^{99m}Tc を利用した本結果は妥当なものと考えられた。

(7) . まとめ

本研究の総括として,以下の結論を得た。
 ・加速器による ^{99m}Tc の直接製造に関し,標的の調製を含む遠隔自動化に成功した。
 ・本製法により, ^{99m}Tc をおよそ6 - 8 $\text{mCi}/\mu\text{Ah}$ の照射終了時収率で製造することが出来た。
 ・約75分以内に精製を完了させ,最大165 mCi の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 水溶液を,高放射核種純度,高放射化学的純度で得ることが出来た。
 ・本法で得られた ^{99m}Tc は,市販される標識キットに対し,一つの化合物を除いて良好な標識結果を示すことを確認した。
 ・以上のことから,医薬品としての更なる評価を要するものの,加速器による ^{99m}Tc の製造及び実用化の可能性は十分にあり,従前の原子炉製法の補助,あるいは代替製法になりうるものと評価した。

(8) . 参考資料

1) Scholten, B. et al. Appl. Radiat. Isot. 51, 69-80 (1999)

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 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

永津弘太郎, 峯岸克行, 張明栄
 医療用小型加速器による Tc-^{99m} の遠隔製造

法の開発(第53回日本核医学会学術総会, 2013/11, 福岡国際会議場)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
 出願状況(計 0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕
 ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

永津 弘太郎 (Nagatsu Kotaro)
 独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員
 研究者番号: 30531529

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: