

内閣府原子力委員会
第2回医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会
令和3年12月15日

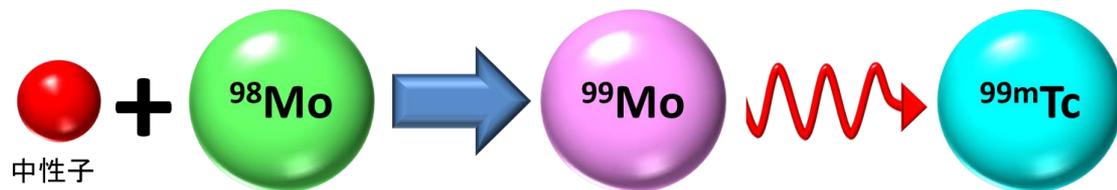


資料3

^{99m}Tc 製剤の国産化に向けたJAEAの取組み (中性子放射化法による ^{99}Mo 国内製造)

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構

中性子放射化法 (n,γ) による⁹⁹Moの製造



中性子捕獲によって生成された⁹⁹Moには、ウラン235核分裂法と比較して放射性廃棄物の発生を大幅に削減しながら、後続の処理スキームを大幅に簡素化するという主な利点がある。

⁹⁹Mo製造方法の比較

	核分裂法	放射化法
ウランの使用	有	無
プルトニウムの生成	有	無
核拡散抵抗性	低い	高い
比放射能	高い	低い
⁹⁹ Mo製造コスト	高い	(安い)

【社会実装に向けた⁹⁹Mo製造目標】

- 比放射能：1 Ci/g.Mo以上
(製薬メーカー引渡し時)
- 総放射能：1,000 Ci/週以上
(製薬メーカー引渡し時)
- 製造頻度：毎週又は隔週

(第1回医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会：北岡委員提示資料より)

□ 比放射能の低さ

核分裂製造法に比べて ^{99}Mo の比放射能が $1/5,000 \sim 1/10,000$ であるため、抽出、分離、濃縮方法の検討が必要。濃縮度合いによって現在の $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータで利用するには内蔵されるカラムサイズでは難しいため、新たなジェネレータを開発するか、 ^{99}Mo 壊変により生成された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を抽出し、さらに溶媒抽出した高濃度 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を利用することができるか

□ 精製技術の開発

照射後の大量 ^{99}Mo 精製技術開発が必要である。精製の担い手の育成、精製施設の場所について検討が必要。精製施設は照射炉の近辺が望ましく、かつ複数あるとリスク回避になるがコストが見合うか

□ ターゲット回収

少しでも高い比放射能を得るために天然モリブデンよりも濃縮モリブデンの使用が望ましいが、高価であるため再利用するための回収ノウハウを構築できるか

□ 医薬品原料としての実用性

放射性医薬品基準に記載されている医薬品原料としての品質、安定供給、海外製品と競争力のある価格が担保できるか

つくば国際戦略総合特区

Project 6

「核医学検査薬（テクネチウム製剤）の国産化」



つくば国際戦略総合特区のプロジェクトとして、「核医学検査薬(テクネチウム製剤)の国産化」が平成25年10月11日に追加され、基礎基盤技術開発に着手。

【参画機関】

日本原子力研究開発機構（マネジメント、照射評価）、(株)千代田テクノル（抽出技術）、筑波大学（品質評価）、(株)アート科学（吸着技術）、太陽鋳工(株)（リサイクル技術）

課 題	開 発 項 目	目 標
比放射能の低さ & 精製技術の開発	①照射ターゲットの製造 技術開発	新たな製造方法による高密度MoO ₃ ペレットの 安定製造技術を確立。
	② ^{99m} Tc溶液の分離・抽出・ 濃縮技術の高度化	MEK(メチルエチルケトン)を用いた溶媒抽出法 による ^{99m} Tc分離・抽出・濃縮技術を確立。
	③Mo吸着剤の開発とMo ジェネレータの設計及び確証	PZC(高分子ジルコニウム化合物)に代わるリサ イクル可能なMo吸着剤の製造技術を創出 (200mg/g)。
ターゲット回収	④Moリサイクル技術開発	Mo吸着剤に吸着したMoを高い収率で回収す る技術を確立(回収率：95%以上)。
医薬品原料としての 実用性	⑤ ^{99m} Tc製剤化に向けた技術 開発	本方法による ^{99m} Tc溶液の核医学検査薬の基 準値を設定。低放射能濃度での検査実施。

①照射ターゲットの製造技術開発

照射ターゲットとして使用する三酸化モリブデン(MoO_3)は、昇華温度が700℃程度と低く、一般的なセラミックスの焼結方法である一軸加压成形法、ホットプレス法などでは高密度化が困難。

高密度化のための焼結法の選定

○放電プラズマ焼結 (SPS) 法

機械的な加压とパルス通電加熱とによって、被加工物の焼結・接合・合成を行う加工法

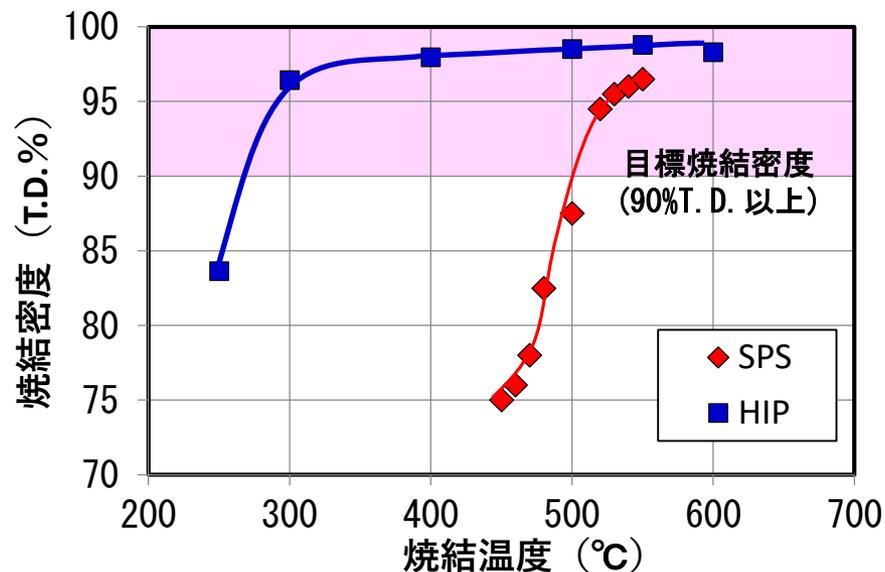
○熱間等方圧加压 (HIP) 法

高い圧力と温度の相乗効果を利用して、金属の接合及び粉体の焼結を行う方法

製造性の比較

SPS法	HIP法
<p>プレス加压 電流加熱 MoO_3</p>	<p>炉内ガス加压 炉内ガス加熱 MoO_3</p>
1回の焼結処理で 数個製作	1回の焼結処理で 数十～数百個製作

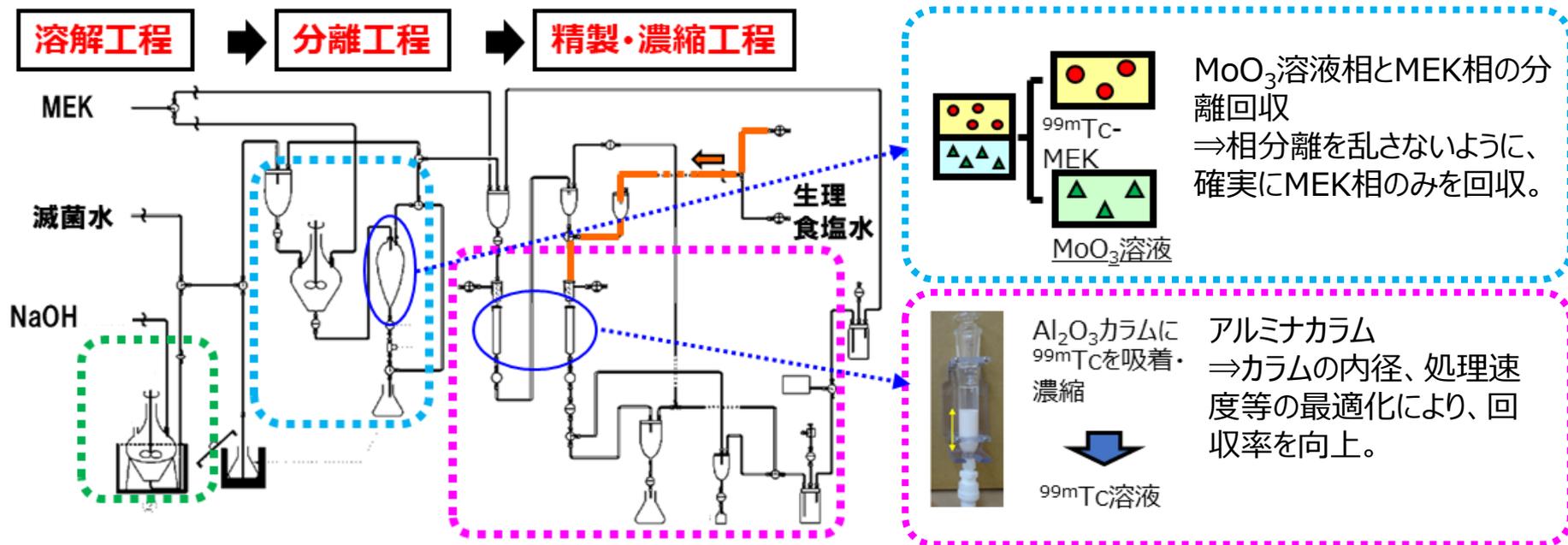
製造方法による焼結特性



双方とも焼結密度95%T.D.以上を達成。さらに、HIP法は安定かつ大量製造が可能。

研究用原子炉で中性子照射した高密度MoO₃ペレットを実用型^{99m}Tc分離濃縮装置を用いて、国産^{99m}Tcのニーズを満足するための技術確立を目指す。

(目標) ペレット処理量：300～400g、^{99m}Tc回収率：80%以上



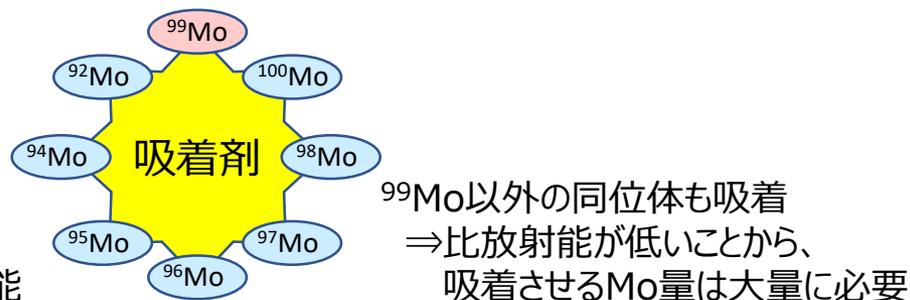
実用型^{99m}Tc分離濃縮装置による分離抽出工程

- ❑ ^{99m}Tcと化学的性質が同じであるReを利用したコールド試験の結果、ほぼ100%回収可能であることを実証。
- ❑ R2年度からKURを利用した数十mCiレベルのホット試験を実施。
- ❑ R3年度からJRR-3を利用し、数Ci～数十Ciレベルのスケールアップ試験を開始。

放射化法では⁹⁹Moの比放射能が低いことから、高い吸着性能を有するMo吸着剤が必要。

【核分裂法：mgオーダーの吸着】

【放射化法：gオーダーの吸着】

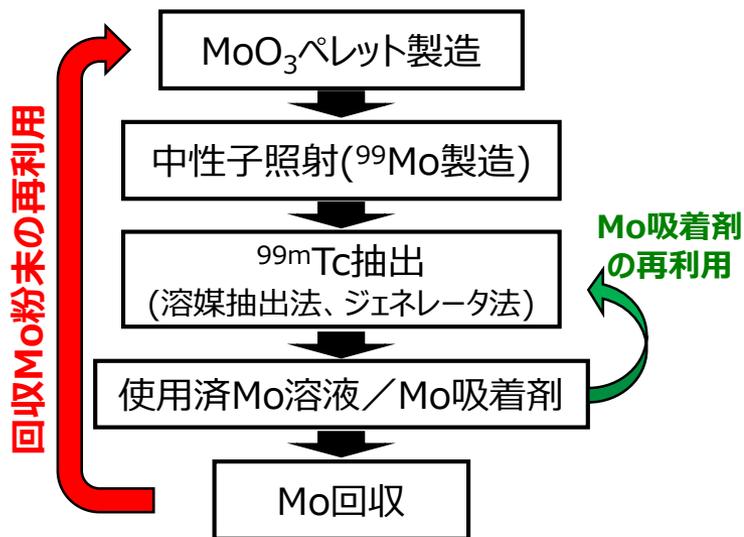


ジェネレータに使用するMo吸着剤のMo吸着量を200mg-Mo/g（アルミナの約10倍）と設定し開発

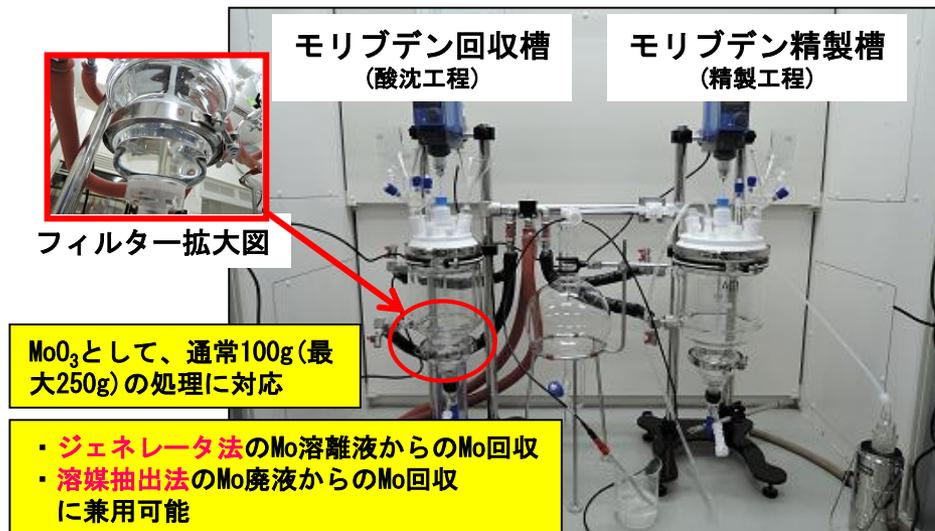
	 PZC (高分子ジルコニウム化合物)	 改良型PZC	 PTC (高分子チタニウム化合物)
原料	四塩化ジルコニウム	ジルコニウムテトラプトキシド	チタンテトライソプロポキシド
コスト	高い	安い	安い
吸着性能 (mg-Mo/g)	約250	約180	約200
リサイクル	可	可	可

- ❑ 再生可能な無機高分子系吸着剤（改良型PZC、PTC）を新たに開発。
- ❑ 現行の市販のジェネレータに使用されているアルミナを改良し、Mo吸着量の向上にも見通し。
- ❑ 今後、高純度の^{99m}Tc溶液 20mCi/mL（0.74GBq/mL）を実現できることを目指す。

Mo廃液には放射化法で必要かつ高価な⁹⁸Mo原料がほとんど残っているため、有効利用の観点から、Moの回収再利用が必要不可欠。



Moリサイクルの概念図



JMTRホットラボ施設内に設置したMoリサイクル装置

各抽出法によるMo回収率の評価結果

	酸沈工程における損失量		精製工程における損失量		Mo回収率
	濾液量	Mo濃度	濾液量	Mo濃度	
溶媒抽出法	2.56 L	0.238 g/L	5.32 L	0.389 g/L	97.51%
ジェネレータ法	2.72 L	0.218 g/L	5.49 L	0.307 g/L	96.58%

□ 溶媒抽出法やジェネレータ法で用いたMoを**収率95%以上**でMoO₃として回収可能。

放射化法による $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 製造から得た ^{99m}Tc 溶液が市販されている ^{99m}Tc 製剤と同等以上の品質であることを検証

^{99m}Tc 溶液の医薬品基準と試験結果

項目	放薬基*1	USP *2	EP(non-fission) *3	目標基準値	予備結果*4
^{99m}Tc 量(%)	90~110	90~110	90~110	-	(58MBq)
放射化学的異物(%)	< 5	< 5	< 5	<5	5.0
放射核的純度 ($\mu\text{Ci}/\text{mCi } ^{99m}\text{Tc}$)					
^{99}Mo	<0.15 (<0.015%)	<0.15	(<0.1%)	<0.15 (<0.015%)	0.0
^{131}I	-	<0.05	-	-	-
^{103}Ru	-	<0.05	-	-	-
^{89}Sr	-	<0.006	-	-	-
^{90}Sr	-	<0.00006	-	-	-
他核種	-	<0.1, a emitter	(<0.01%)	-	-
pH	4.5 ~ 7.0	4.5 ~ 7.5	4.5 ~ 8.0	4.5~7.5	6.27
非放射性不純物					
Al(ppm)	<10	<10	<5	<10	<10
MEK(%)	-	<0.1		<0.5	0.078
その他、医薬品として要求される基準値					
エンドキシン(Eu/mL)	<0.03	-	-	<0.03	>3
浸透圧(mOsm)	285	-	-	270~300	282

基準値を設定

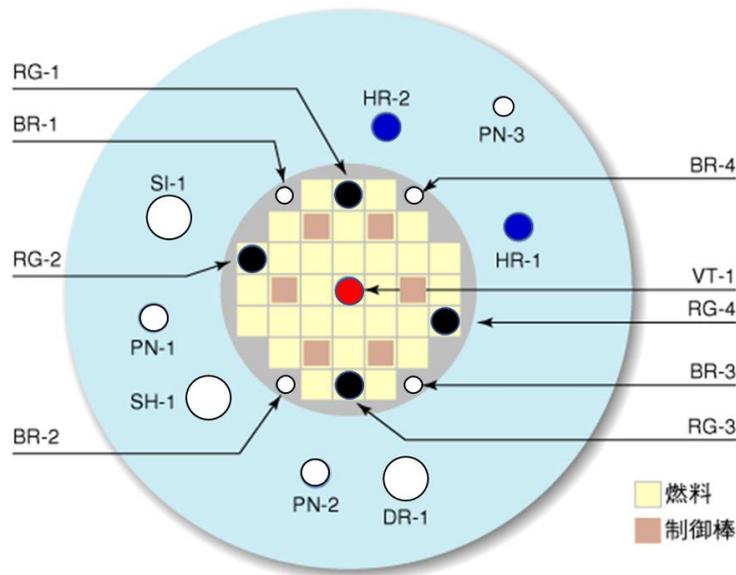


* 1 : 放射性医薬品基準、* 2 : 米国薬局方(USP)、* 3 : 欧州薬局方(EP)、* 4 : 京大炉での試験結果

- 京大炉で照射した MoO_3 試料を用いた試験結果は基準値を概ね満足。
(超純水での装置洗浄及び高純度の試薬使用で対応可能)
- 放射化法で製造した ^{99m}Tc 溶液と市販品との同等性を非臨床試験で評価予定。

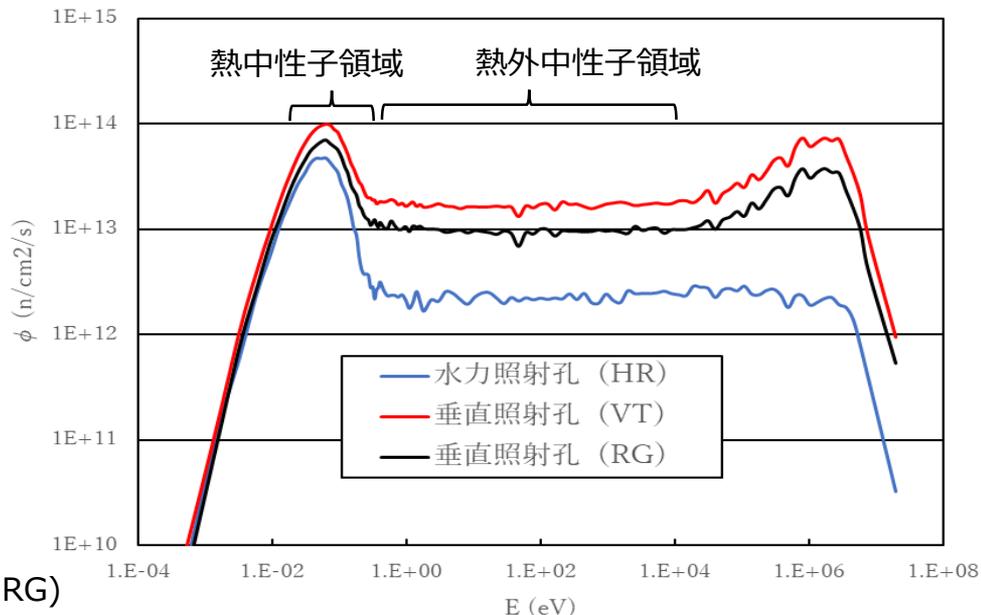
JRR-3を利用した照射製造計画と課題





● 水力照射孔(HR) ● 垂直照射孔(VT) ● 垂直照射孔(RG)

各照射孔における中性子スペクトル



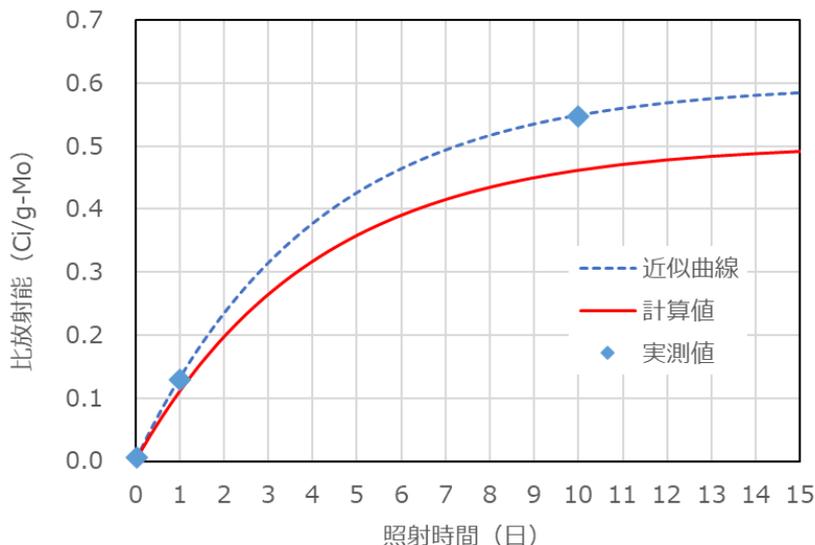
設備	照射孔	照射時間	Φ_{th} (n/cm ² /s)	用途
水力照射設備	HR-1 HR-2	10分 ～ 1サイクル	9.5×10^{13}	RI製造 放射化分析
気送照射設備	PN-1 PN-2 PN-3	5秒 ～ 20分	5.0×10^{13}	放射化分析
垂直照射設備	VT RG-1～4 BR-1～4	1サイクル～	$2.0 \sim 3.0 \times 10^{14}$	燃料・材料照射 RI製造
回転照射設備	DR-1	1サイクル～	3.0×10^{13}	燃料・材料照射

- ❑ RI製造には水力照射孔と垂直照射孔を使用
- ❑ 水力照射は照射時間の調整が容易
- ❑ 垂直照射は照射時間の調整が困難
- ❑ 垂直照射孔の中性子フラックス
熱外中性子で水力照射孔の約10倍
熱中性子で水力照射孔の約2倍

- ⁹⁹Moについては、JRR-3を用いた照射技術が未確立。今後3年程度をかけ、^{99m}Tc製剤の原料供給に至るまでの基礎基盤技術等の開発に取り組んでいく予定。
- 令和3年度は水力照射孔（HR-1, 2）によるモリブデンの試験照射を実施。

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	
JRR-3 運転	← 調整運転 →						12 01	28 02	16 03	10 20 04	15 25 04	19	← 定期自主検査 →
照射 試験	 試料：天然Mo サイズ：Φ10×5mm 重量：約1g 密度：60%T.D. 焼結方法：一軸加圧成型						▲ 1回目 HR-1 1時間	▲ 2回目 HR-1 1日	▲ 3回目 HR-1 10日	▲ 4回目 HR-2 1日			

試験照射（水力照射孔HR-1）の結果

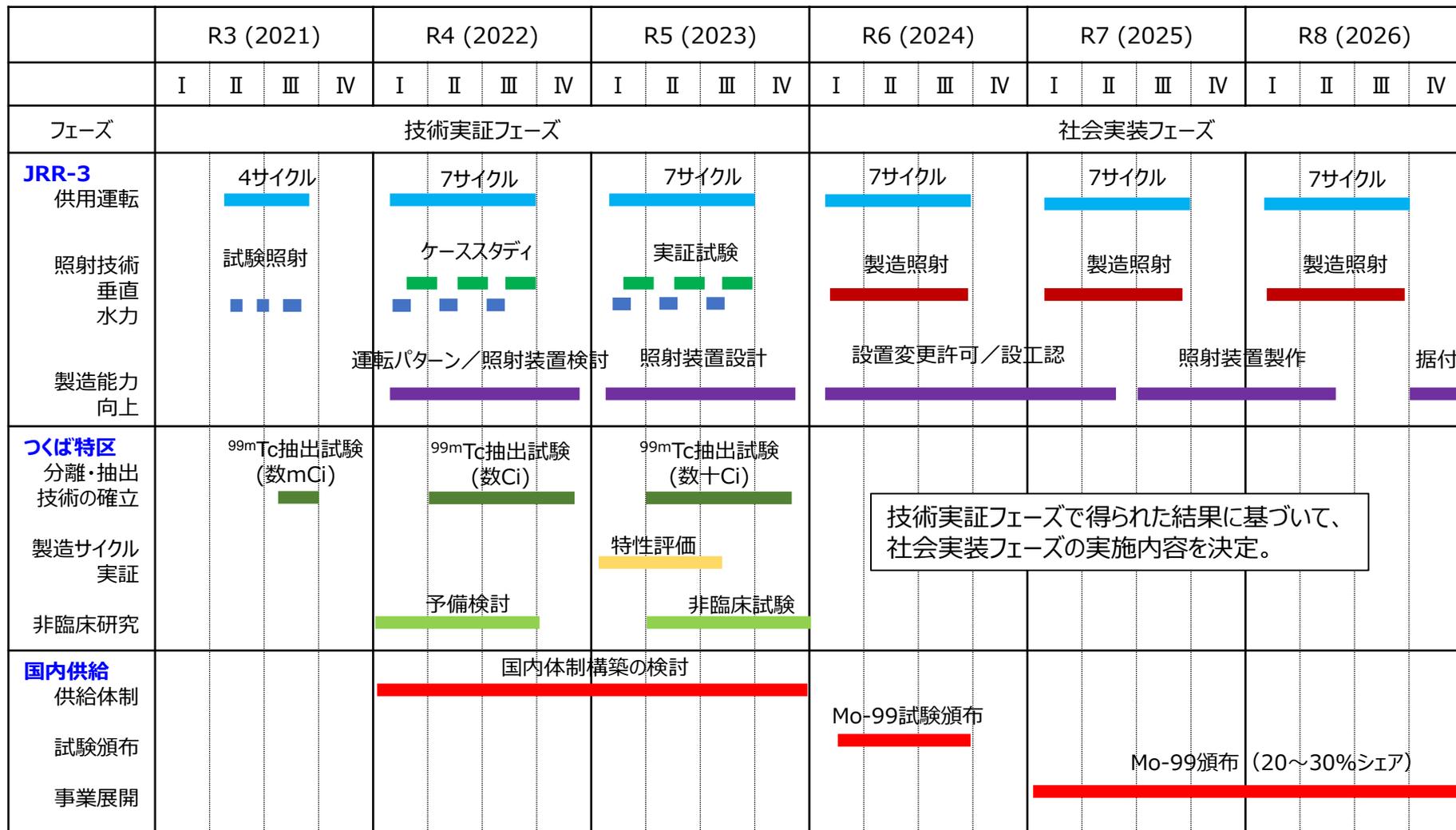


天然Moを使用し、一般的な焼結方法で製作したターゲットをHR-1孔で照射した結果、

- ✓ 比放射能が**0.5Ci/g-Mo以上**の⁹⁹Moを製造
- ✓ 当初の**試算の2割増**
⇒熱外中性子の共鳴吸収の影響が大きい



- 高濃縮 & 高密度ターゲットを使用
⇒約6倍（**3Ci/g-Mo**）の比放射能が得られる
- 垂直照射孔で照射する
⇒熱外中性子フラックスが高く、さらに比放射能を高くすることができる。



^{99m}Tc 国産技術が確立できても、原料となる ^{99}Mo の安定供給が求められる。

- JMTRの廃止措置計画が令和3年3月17日に認可され、これまで燃材料の照射試験やRI製造を担ってきた照射炉が、日本になくなることとなる。
- 国内の照射可能な原子炉は、現時点では再稼働したJRR-3のみとなり、安定的にRI製造を行うためのリスクが大きくなった。
 - ✓ 定期事業者検査などJRR-3停止期間中はRI製造も停止する。
 - ✓ JRR-3はビーム利用が主目的であり、RI製造のみを優先にすることは難しい。
 - ✓ 長期的な円滑運用を実現する燃料マネジメント（使用済燃料の処理処分含む）



短期的：国内RI供給体制の強化

「常陽」の早期再稼働及びRI製造への活用
試験研究炉と加速器の補完的連携の構築

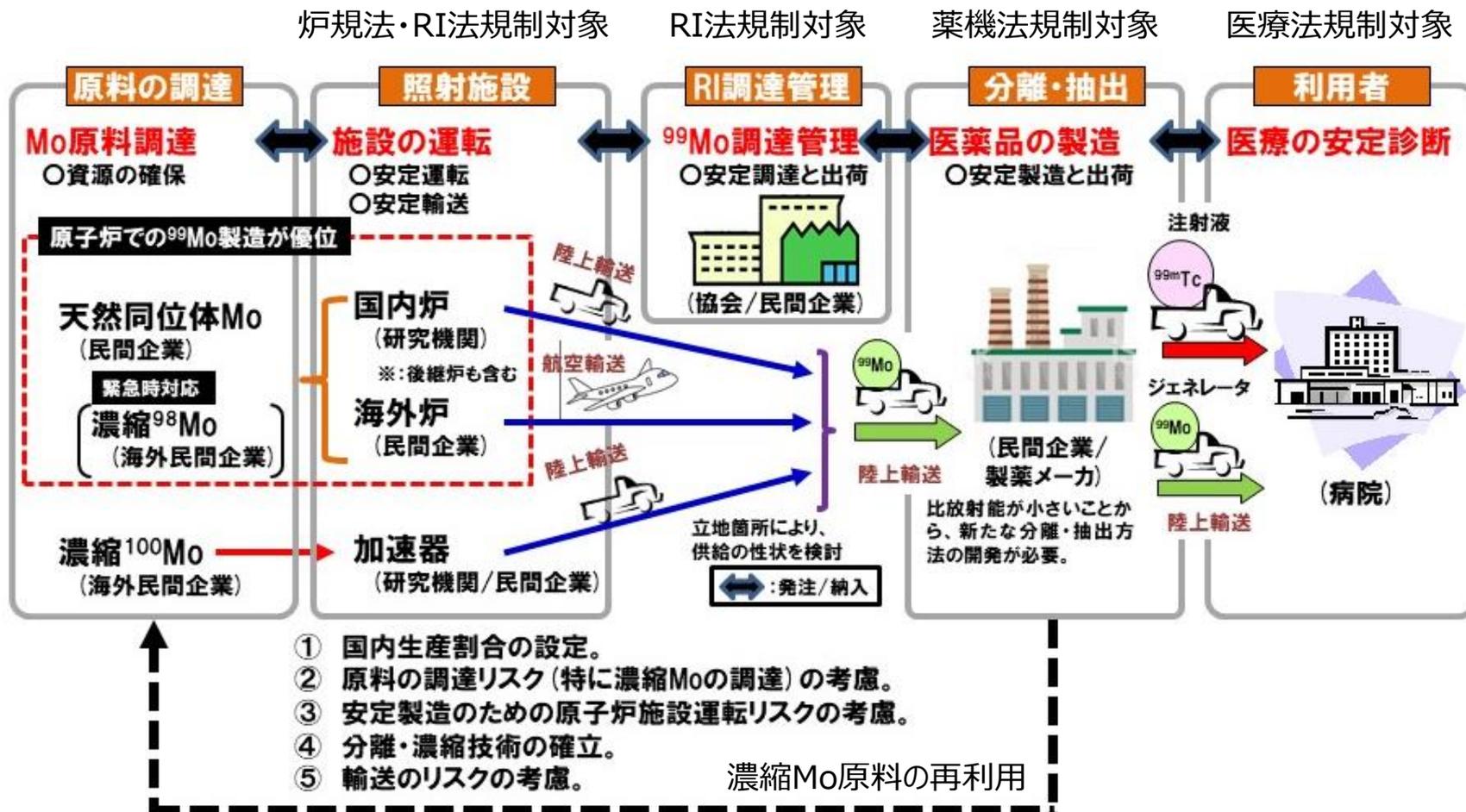
中期的：海外炉での本国産技術（中性子放射化法）を生かした純国産化

韓国（HANARO）、インドネシア（RSG-GAS）、カザフスタン（WWR-K）など

長期的：新規試験研究炉の設置

もんじゅサイト新試験研究炉、JMTR後継炉、JRR-3後継炉

中性子放射化法による99Mo/99mTc製造シナリオ



- ① 国内生産割合の設定。
- ② 原料の調達リスク (特に濃縮Moの調達) の考慮。
- ③ 安定製造のための原子炉施設運転リスクの考慮。
- ④ 分離・濃縮技術の確立。
- ⑤ 輸送のリスクの考慮。

濃縮Mo原料の再利用

- 99Mo/99mTc製造・実用の鍵となる供給目標値を関係者間で統一する。
- 供給目標値に応じた製造施設の特性を最大限に活用するベストミックスを決定する。
- フェーズごとに規制及び事業主体が異なり関係省庁及び官民の連携が求められる。

国内ニーズに即したRIの安定供給には、
国による**リソースの確保**と**リスクの肩代わり**が必要不可欠

□ 人的・技術的リソース

試験研究炉によるRI製造にかかわる人材について、核化学・放射化学分野などの技術者・研究者が一線を退いて、人材が不足している。



加速器分野の技術者・研究者との技術交流及び技術的支援により、リソースを確保する。

□ 施設共用リソース

民間企業が大量の非密封RIを使用できる設備を新たに導入するにはリスクが高い。



RIの研究開発から製造までできる大型の共同利用施設を整備し、一元的に管理運営する。

世界的には、RI製造に国が全面的に支援している。 16

- 100万件/年を超える国内需要（検査件数）がある⁹⁹Mo/^{99m}Tcの国内製造の実現は、海外依存を減じ、医療分野経済安全保障に貢献するものである。
- ⁹⁹Mo製造について国産化の割合を設定し、⁹⁹Mo製造する施設に関わらず、共通技術開発を効率かつ合理的に進めることが必要不可欠である。
- 当面はJRR-3のみによる間欠的な供給になると予想されるが、それでも、製薬メーカーが国内製造を導入することを後押しする供給スキームを国として構築するべき。