

令和6年第19回原子力委員会
資料第1号

令和6年度 医療用等ラジオアイソトープ アクションプランフォローアップ 【Mo-99/Tc-99m】

令和6年6月18日



国立研究開発法人日本原子力研究開発機構

医療用RIの国産化等を実現させるために「医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン」(令和4年5月原子力委員会決定)が策定

■官民連携により実施する国内体制を構築し、製薬企業との協力体制を構築する。(2023年度)

■製造技術を確認し、JRR-3で製造した⁹⁹Moの試験供給を開始する。(2025年度)

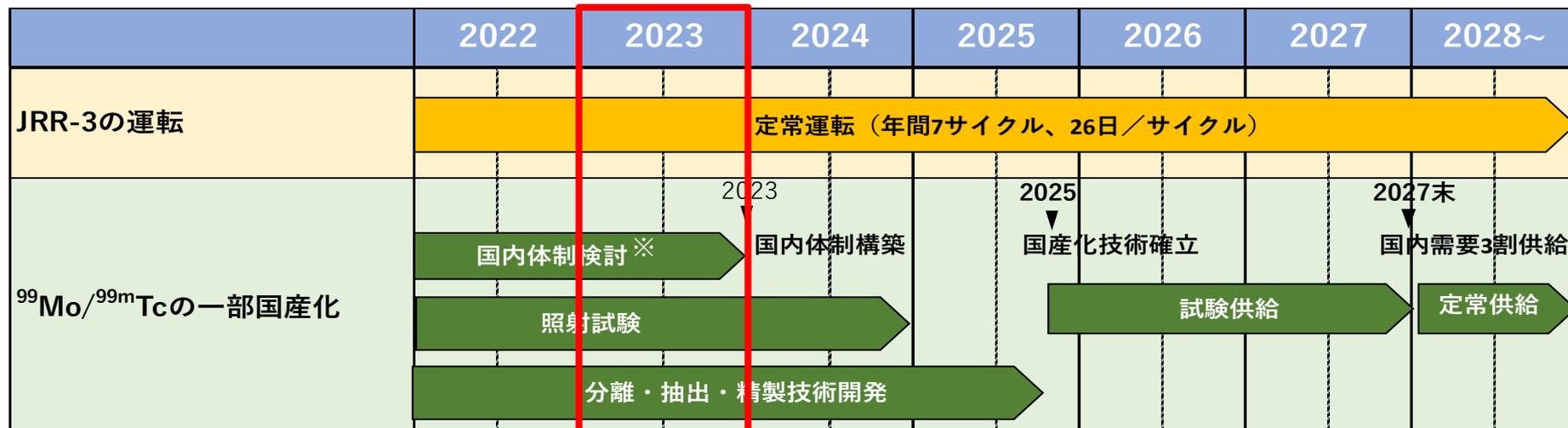
≪最終目標≫ 各機関協力の下、国内需要の約3割の国内製造を目指す。(2027年度)

【JAEAとしての活動:第4期(令和4年度～令和10年度)中長期計画】

産学官の共創によるイノベーション創出への取組の強化

核医学検査薬(テクネチウム製剤)の原料となるモリブデン99 の安定した国内供給体制の強化を目指し、JRR-3 の性能を有効に活用した社会実装のための照射製造技術開発を推進する。

⁹⁹Mo/^{99m}Tc国産化に向けた年度展開



※ 関係機関との共同研究の締結、全体会合への参画を実施

国内体制構築に向けた検討状況

○全体会合の概要

JRR-3を用いた ^{99}Mo の製造をはじめ、医薬品の原料として利用できるように $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の分離・抽出、濃縮、供給等における技術的課題の解決を推進するため、具体的な工程の検討、課題解決のための官民連携体制の構築、出荷先となる製薬企業との協力体制の構築等、関係機関との実務的な議論を行ってきた。

○全体会合参加者

日本アイソトープ協会
日本放射性医薬品協会
日本原子力研究開発機構
内閣府原子力政策担当室
文部科学省原子力課

○開催実績(年2回程度)

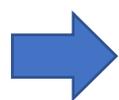
第1回:2022年 8月 1日(月) 16:00~17:45
第2回:2022年12月 5日(月) 15:30~17:30
第3回:2023年 6月22日(木) 10:00~12:00
第4回:2023年12月 4日(月) 15:00~17:00
第5回:2024年 4月17日(水) 14:00~16:00

国内体制構築に向けた課題

各プロセスにおける個別の課題が明らかになり、関係者間の共通認識が形成された。
(赤文字は機構の課題)

検討項目	課題
国産化に係るシナリオと実施体制	<ul style="list-style-type: none"> ① 出発原料(天然Mo／濃縮Mo) ② 製薬のための供給原料(^{99}Mo溶液／$^{99\text{m}}\text{Tc}$溶液)と輸送方法※ ③ 供給スキーム確立に必要な立地条件と設備 ④ 供給スキームの体制・分担(中間事業者が未定)※
^{99}Mo 製造技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ① JRR-3における^{99}Mo照射製造技術 ② 製薬メーカーの要求とJRR-3による^{99}Mo製造能力
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 分離・抽出技術	<ul style="list-style-type: none"> ① 溶媒抽出法(MEK(メチルエチルケトン)法)の技術開発 ② カラム法(活性炭法)の技術開発
医薬品原料としての実用性	<ul style="list-style-type: none"> ① 輸入品との競争力のある価格の担保(国からの支援)※ ② 品質保証 <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 出発原料及び照射に係る品質保証 ⇒ 製薬としての原料基準 ⇒ 製剤に係る品質保証

※ 国内サプライチェーンの成立にボトルネックとなる課題



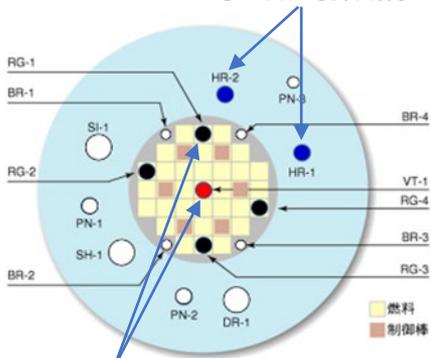
課題を具体的にどう解決していくのか整理することで、国内体制構築の方向性が示される。

JRR-3を用いた⁹⁹Mo照射製造技術

JRR-3の⁹⁹Mo照射製造能力

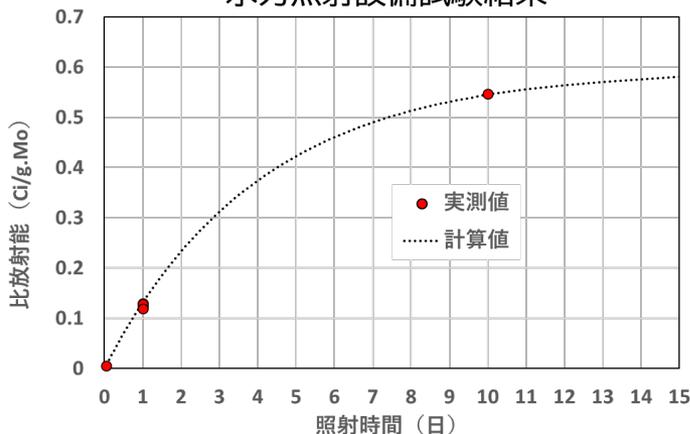
⁹⁹Moの製造能力を確認するため、JRR-3の水力照射設備及び垂直照射設備を用いて照射試験を実施した。また、その結果から製造・供給能力を試算した。

水力照射設備



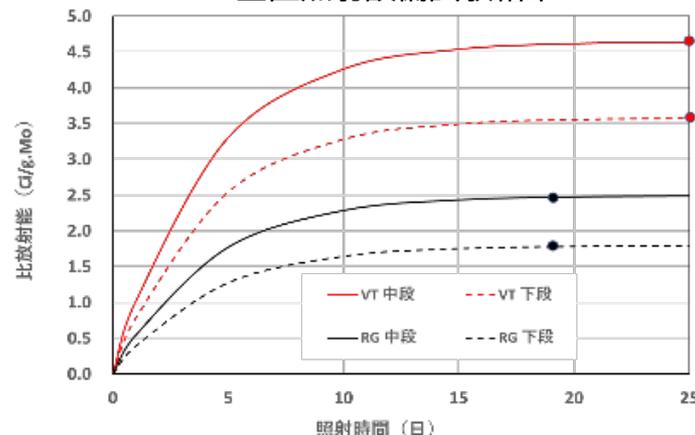
垂直照射設備

水力照射設備試験結果



□ HR-1、2孔:比放射能0.45~0.5Ci/g.Mo (6~7日照射)

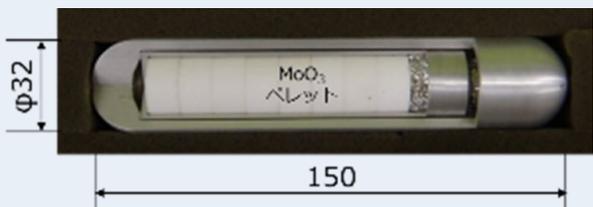
垂直照射設備試験結果



□ VT孔:3.5~4.6Ci/g.Mo(1サイクル照射)
 □ RG孔:1.8~2.5Ci/g.Mo(1サイクル照射)

【⁹⁹Mo製造量の試算】

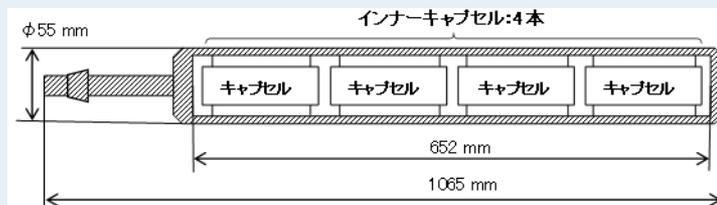
水力照射設備



キャプセル1本あたり150g×3本(450g)のMoO₃を照射
 水力照射設備を使い1回の照射時間は7日間

1回の製造量:約135 Ci(5 TBq)
 → 炉心取出し直後。減衰により出荷時の放射能は100Ci程度になる

垂直照射設備



インナーキャプセル1本あたり230g×4本(920g)のMoO₃を照射
 RG孔を用い、1回の照射時間は1サイクル(26日間)

1回の製造量:RG孔 約1,300 Ci(48 TBq)
 → 炉心取出し直後。減衰により出荷時の放射能は1,000Ci程度になる

実用化に向けスケールアップした試料(令和3、4年の10倍)を照射し、溶解試験を実施するとともに、生成量、比放射能等の評価を実施した。

- 概ね目標とする放射エネルギー(0.42Ci/g)の製造を確認した。
- ペレットのスケールアップによる照射結果への影響がないことを確認した。
- 実用サイズのモリブデンペレットの溶解に成功した。

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
R5年度	← 定期事業者検査 →					01	02	03	04	05	06	
					● 水力照射 (1回目)			● ● 水力照射 (2、3回目)		● 水力照射 (4回目)	● 水力照射 (5回目)	



Moペレット

<R4年度使用ペレット>

サイズ : Φ10×5mm

重量 : 約1.2g

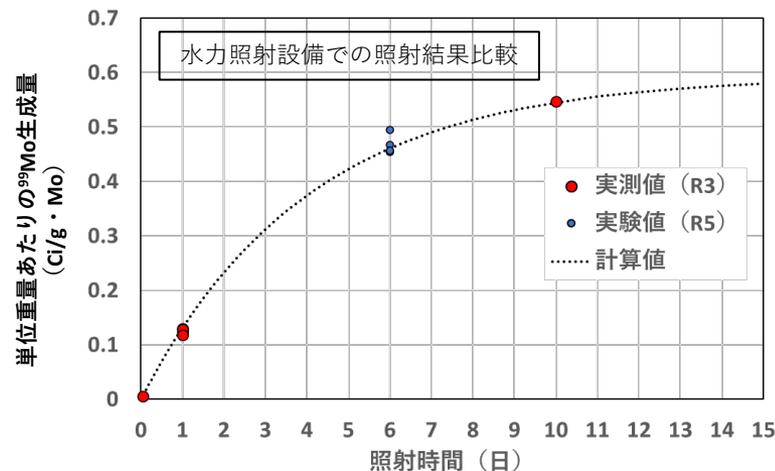
10倍

<R5年度使用ペレット>

サイズ : Φ20 or 23×10mm

重量 : 約10 or 13 g

照射結果



スケールアップ試料の照射結果は過去の結果と同等

JRR-3照射による⁹⁹Moの供給能力



JRR-3の運転サイクル、照射設備ごとの製造能力と試料取出しのタイミングを考慮すると、水力照射設備では毎週100Ci、垂直照射設備ではサイクル運転終了後(月1回)に1,000Ciの供給が可能な見込み。

JRR-3における⁹⁹Mo照射製造計画モデル



JRR-3を用いた ^{99}Mo の照射製造試験の結果、製造能力の見通しは得られてきているが、供給については課題が明らかとなってきた。

製薬メーカーの希望とJRR-3からの供給能力の乖離

検討項目	製薬メーカーの希望(*)	水力照射	垂直照射
供給頻度	・週単位 ・曜日を固定	・週1回 ・固定曜日の出荷は可能	・月1回
供給量	・約660Ci/週 (2社合計)	・約100Ci/週	・約1,000Ci/月

(*)週3回調達を仮定し、週1回を国産にした場合を想定

課題

- ・水力照射では固定曜日の毎週供給は可能だが1回の供給量が少ない。
- ・垂直照射では1回の供給量が多いが頻度が少ない。
- 現状では製薬メーカーが希望する供給頻度と量を同時に賄うのは困難である。

課題解決に向け、幅広い検討が必要である。また、定期事業者検査等により、JRR-3が運転停止する期間の供給も課題となる。

^{99m}Tc 分離・抽出技術

— 溶媒抽出法 —

【目的】 放射化法の課題点である低い⁹⁹Mo比放射能から製剤として使用できる国産化^{99m}Tc分離抽出方法の選定のための基盤技術を確立する。

99mTc分離抽出の候補方法と開発現状

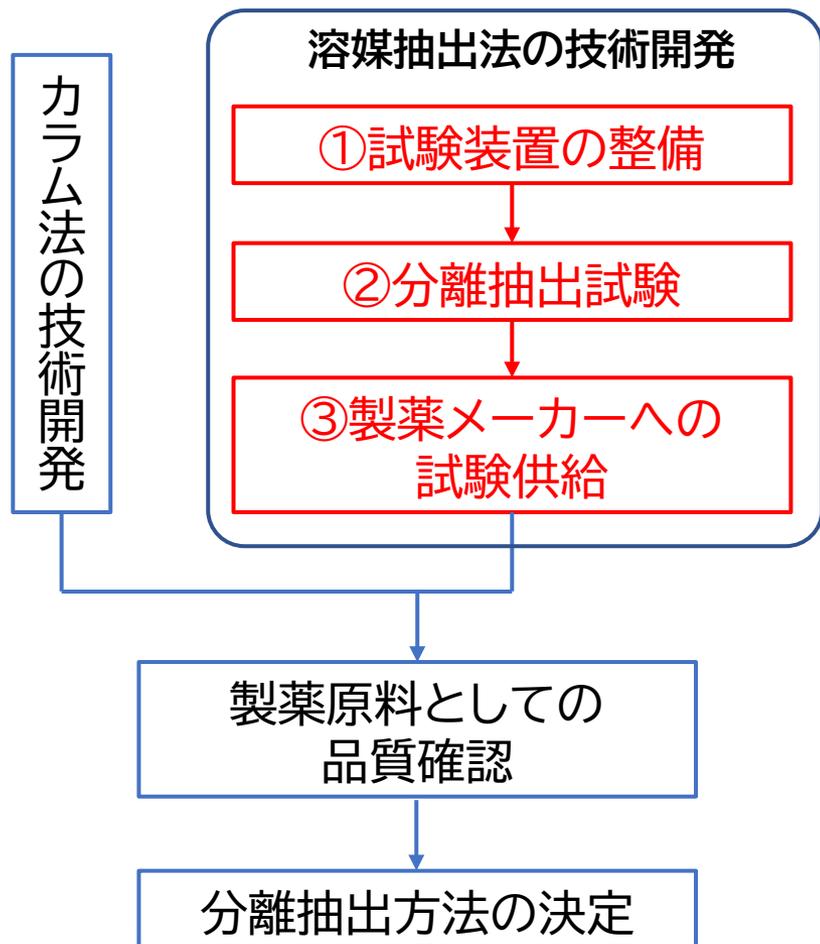
- 日本では、放射化法における⁹⁹Mo/^{99m}Tc分離・抽出開発は溶媒抽出法(MEK法)とカラム法(活性炭法)の2つの方法で実証試験を実施している。
- 上記実証試験を経て、両者のメリット、デメリットを踏まえた上で分離抽出方法を決定、実用化を目指す。JAEAは溶媒抽出法の技術開発を実施している。

方法	溶媒抽出法 (MEK法)	カラム法 (活性炭法)
概要	<ol style="list-style-type: none"> 1. ⁹⁹Mo を含むモリブデン酸ナトリウム水溶液から MEK(メチルエチルケトン)で^{99m}Tc 抽出 2. 塩基性Al₂O₃カラムで^{99m}Tcを抽出したMEKを精製 3. 酸性Al₂O₃カラムに^{99m}Tc吸着 4. 生理食塩水を酸性Al₂O₃カラムに流して^{99m}Tc回収 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ⁹⁹Moを含むモリブデン酸ナトリウム水溶液をカラムに流して^{99m}Tc吸着 2. アルカリ溶液で活性炭から^{99m}Tcを溶出 3. 溶出した^{99m}TcをAl₂O₃カラムに吸着 4. 生理食塩水をAl₂O₃カラムに流し^{99m}Tc回収
特徴	<ul style="list-style-type: none"> • スケールアップが容易 • 全自動化装置も可能 • 放射性物質を含んだ有機溶媒が廃液として発生する 	<ul style="list-style-type: none"> • カラムに溶液を流すのみの単純操作であり、容易に^{99m}Tc回収 • 全自動装置化が容易
実績	<ul style="list-style-type: none"> • 試験研究レベルでの実証済(1GBqレベル) 回収率 65.5~113.8% • ^{99m}Tc溶液の放射能測定、回収率の評価 	<ul style="list-style-type: none"> • 試験研究レベルでの実証済(1TBqレベル) 平均回収率 93.5% • ^{99m}Tc溶液の非臨床検査(マウス試験)を実施

溶媒抽出法の技術開発の現状

分離抽出方法について検討するための ^{99m}Tc 溶液試料を製薬メーカーに提供するため、JAEAでは、令和4年度より溶媒抽出法の技術開発を実施している。

99mTc分離抽出方法決定までの流れ



溶媒抽出法の技術開発の現状と今後

①試験装置の開発

- **JAEA**では、つくば国際総合戦略特区のプロジェクトを活用して整備した試験装置を有しており、それを活用して**溶媒抽出法による分離抽出試験**を行い、選定のための試験データを取得している。

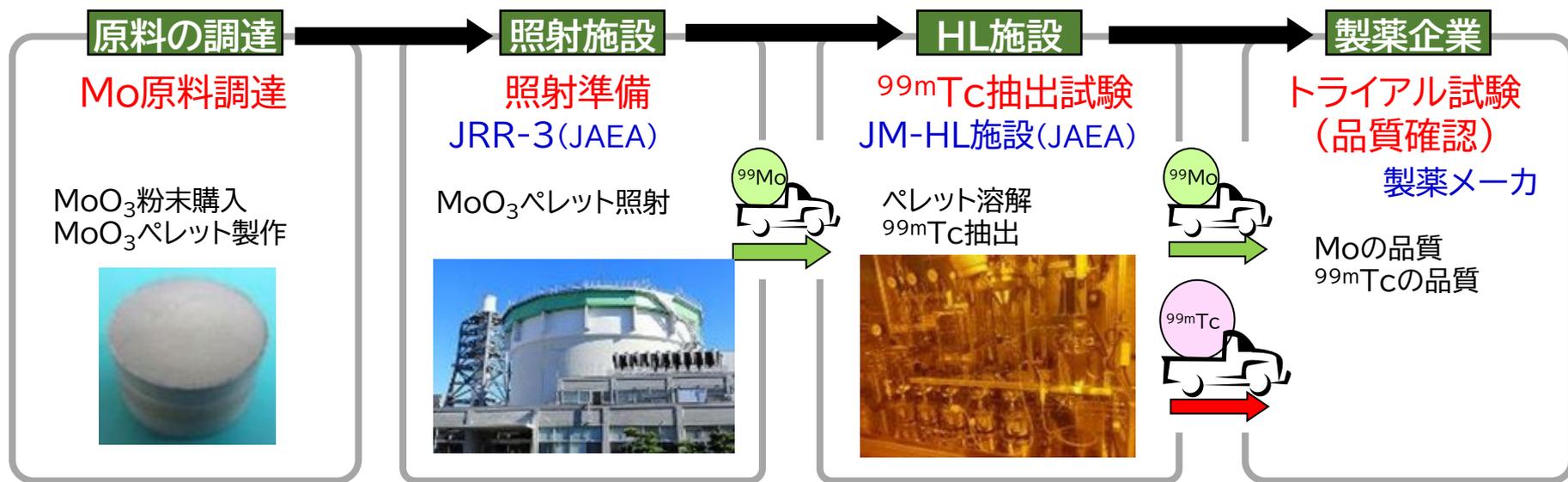
②分離抽出試験

- 大洗研究所ホットラボ施設において令和4年度から**分離抽出試験を実施**。令和5年度も継続し、データを取得するとともに、課題を抽出した。

③製薬メーカーへの試験供給

- 分離抽出試験によって得られた試料を製薬メーカーに試験供給し品質確認を行うトライアル試験を開始した。

○ 溶媒抽出法による試験フロー



○ 溶媒抽出法による試験内容

1) 99mTc抽出試験(令和3年度～)

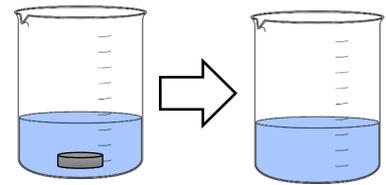
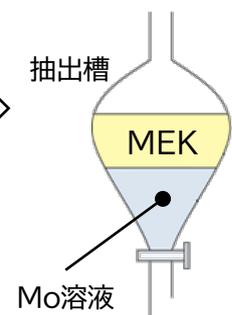
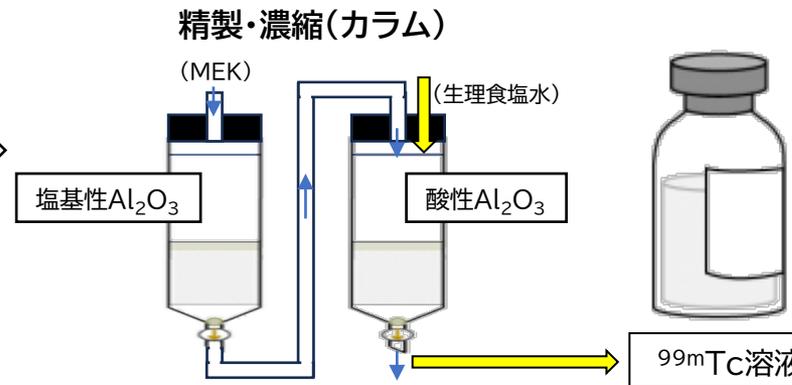
JRR-3で照射したMoO₃ペレットをJMTR-ホットラボ施設に輸送し、MoO₃ペレットの溶解試験及び**実用型試験装置による99mTc分離抽出試験**を実施している。

2) トライアル試験 (令和5年度～)

製薬製造のためのMo溶液の品質基準の策定や品質管理の体制確立に向けての**課題・解決策を明確にするため、試験供給と品質確認のトライアル試験**を製薬会社と協力し実施している。

< ^{99m}Tc 抽出試験の実績 >

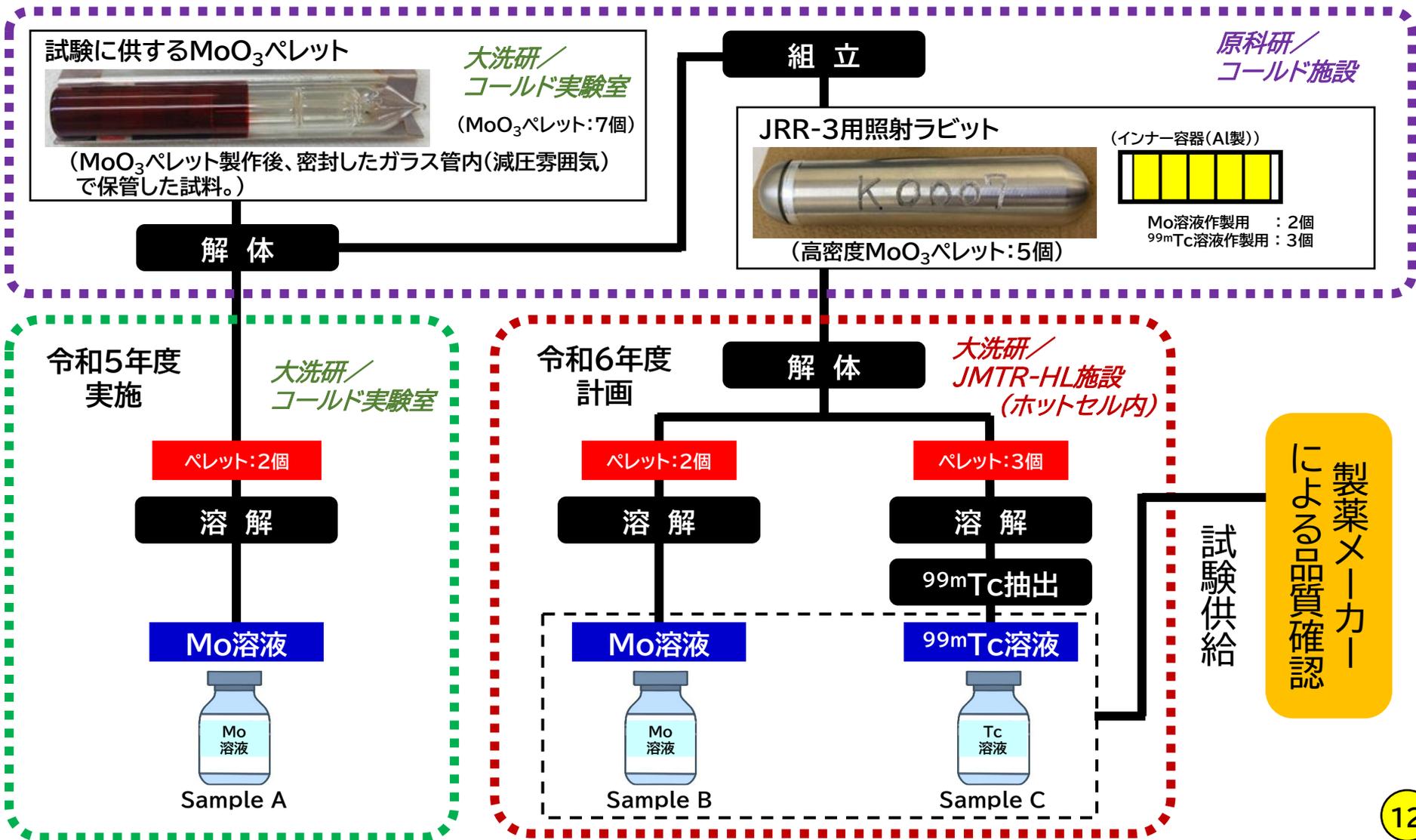
令和3年度:1回(10月)、令和4年度:3回(5月、6月、1月)、令和5年度:2回(9月、11月)

	1. 溶解	2. 抽出分離	3. ^{99m}Tc 回収		
操作手順	 <p>MoO₃ 6M-NaOH</p> <p>Mo溶液</p>	 <p>抽出槽</p> <p>MEK</p> <p>Mo溶液</p>	 <p>精製・濃縮(カラム)</p> <p>(MEK)</p> <p>塩基性Al₂O₃</p> <p>(生理食塩水)</p> <p>酸性Al₂O₃</p> <p>99mTc溶液</p>		
試験条件	<ol style="list-style-type: none"> MoO₃ペレットをNaOHで溶解 Mo溶液を装置に導入 	<ol style="list-style-type: none"> MEKを添加 Mo溶液を抽出槽に移動 攪拌 Mo溶液とMEKの分離 	<ol style="list-style-type: none"> MEKを塩基性Al₂O₃カラムに通液(不純物除去) 	<ol style="list-style-type: none"> MEKを酸性Al₂O₃カラムに通液 ^{99m}Tcの吸着 カラムの洗浄 	<ol style="list-style-type: none"> 生理食塩水を酸性Al₂O₃カラムに通液 ^{99m}Tc回収 放射能測定
試験結果	溶解時間 :約2~3時間 溶解後溶液:無色透明 不溶解性残渣無 問題なく溶解可能	Mo溶液からMEKへの ^{99m}Tc 抽出率 :約85%以上 安定した抽出率	^{99m}Tc 溶液 :放射性不純物が基準以下の高純度 ^{99m}Tc 溶液が回収 ^{99m}Tc 回収率 回収率のばらつきが大きく不安定(課題点)		

- 溶解、抽出には問題ないが、 ^{99m}Tc の**回収率にばらつきがある**ため、精製・濃縮するAl₂O₃**カラムを改善する必要がある**。

試験状況 — トライアル試験 —

令和5年度は未照射Moを用いた模擬試験を実施した。令和6年度は照射Moから分離抽出した試料を試験供給し、製薬メーカーによる品質確認を行う。



- JRR-3での照射による ^{99}Mo の製造量を確認した。
 - ⇒ 水力照射設備の製造能力:約135 Ci/週・・・100Ci/週の供給が可能
 - ⇒ 垂直照射設備(RG孔)の製造能力:約1,300Ci/サイクル(26日間)・・・1000Ci/月の供給が可能
- Moペレットをスケールアップした照射試験を実施した。
 - ⇒ 目標とする放射エネルギー(0.42Ci/g)を製造できることを確認した。
 - ⇒ スケールアップによる照射への影響はなく、溶液化にも成功した。
- 製薬メーカーの要望(約660Ci/週の供給)を満たすため、課題に対する幅広い検討が必要である。
- 溶媒抽出法による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の分離抽出試験を実施した。
 - ⇒ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 回収率の安定化に向けた改良が必要である。
- トライアル試験を開始した。
 - ⇒ 試料の試験供給及び製剤化のための品質確認のため、製薬メーカーと協力し、トライアル試験を実施している。

照射試験、分離抽出試験及びトライアル試験の結果を関係機関と評価し、 ^{99}Mo の国産化に向けた課題解決に資する。