

新規医療イノベーションのためのシンポジウム

加速器とRI製造

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の自給策の可能性

畑澤、加藤

KEK, RCNP 中井浩二



(II) RINGサイクロトロン

陽子(400MeV, 1 μ A)

⇒ J-PARC/LINAC (希望)

陽子(400MeV, 300 μ A)

⁹⁹Mo-^{99m}Tc ミルキング

治療用

RING Cyclotron

$E_p = 20 \sim 400 \text{ MeV}$
(d, α , ³He、重イオン)

RI使用許可1900種

AVF Cyclotron

(I) AVFサイクロトロン

陽子(65MeV)、 α 、³He 高橋、林

¹²⁴I、⁶²Zn、(⁵²Fe)、¹⁹¹Pt … 診断用

²¹⁰At 治療用?

(III) AVFサイクロトロン

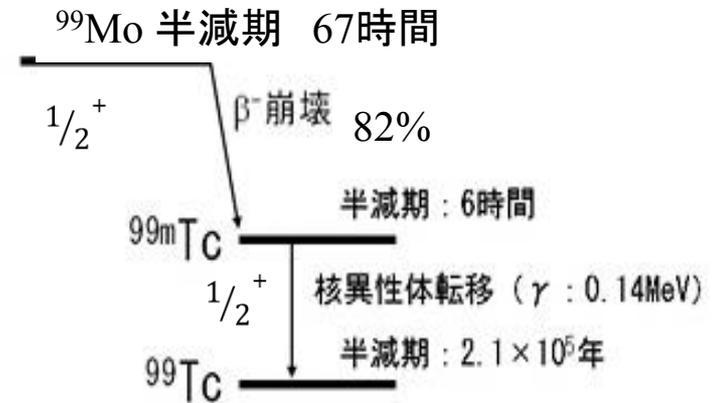
陽子(20MeV, 1 μ A)

⇒ PET サイクロトロン (住友) 熊田

^{99m}Tcの直接生成 治療用

Mo-99の製造

核分裂片に多く含まれる Mo-99 のミルキングによって得られる Tc-99m が放出する141keV γ 線を使って行う医療用イメージング法 (SPECT) は、1950年代から原子核分裂の平和利用の代表的手法として強い支持のもと開発されてきた。しかし、高濃縮ウランを使う原子炉を必要とするので、その供給は世界の5ヶ所にかぎられていた。



オランダ、カナダ、ベルギー、フランス、南アフリカで薬剤を製造
(日本での消費約60億円) 日本は全てMo-99 の輸入に依存してきた。
核不拡散: 高濃縮ウランが使えない状況が来る。
低濃縮ウランで可能か? ^{239}Pu ができる問題がある。

2010年4月のアイスランド火山噴火で欧州からの供給ストップ、
カナダの原子炉もトラブルで停止状態。我が国での問題の顕在化。
(日本の年間使用推定数は90万件)

2012年あたりから文科省、内閣府、厚生省、原子力委員会で
官民を交えた議論

原研RI 製造部

Neutron induced fission from ^{235}U

↑閣議決定により廃部

RIの供給は輸入に依存すればよい。原研がRIを製造販売することは不適切 ??

原子炉による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造

JAEA/千代田 $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$

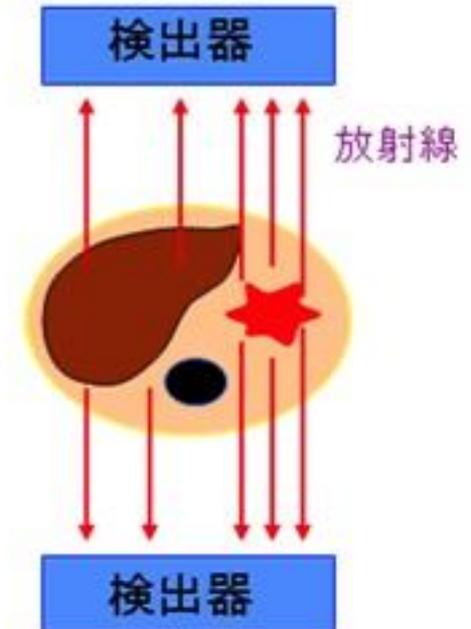
加速器による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造

1. 永井グループ $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
2. 江尻グループ $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
3. RCNPグループ $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}, ^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
4. RCNP/SHIグループ $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$

国産化/自給自足
濃縮ウラン使用排除



SPECT装置



SPECT：国内の1,200 を超える病院で核医学検査に活用

核医学検査(単光子放出核種)

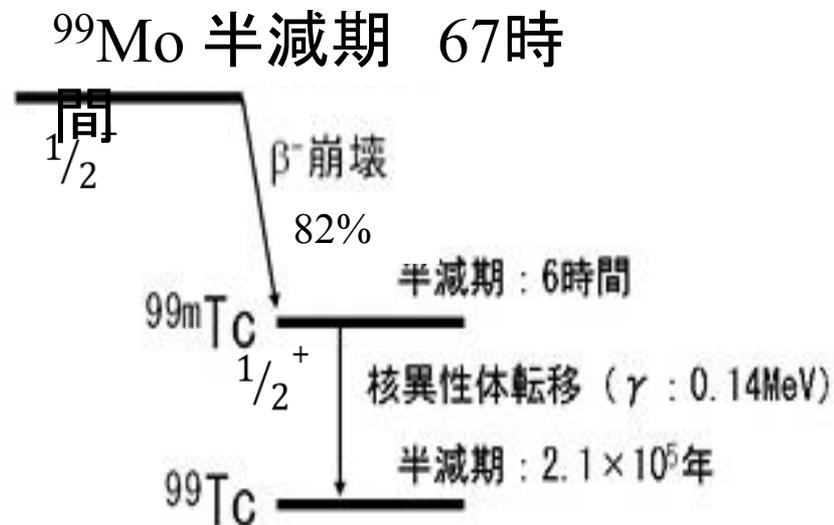
脳(循環動態)	^{99m}Tc -DTPA	肝・胆道	^{99m}Tc -HIDA
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		^{99m}Tc -PMT
脳血流	^{123}I -IMP	唾液腺	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
	^{99m}Tc -HMPAO	Meckel憩室	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
	^{99m}Tc -ECD	消化管出血	^{99m}Tc -赤血球
	^{133}Xe ガス	腎	^{99m}Tc -DMAS
神経受容体	^{123}I -Iomazenil		^{99m}Tc -MAG3
脳脊髄液腔	^{111}In -DTPA		^{99m}Tc -DTPA
甲状腺	Na^{123}I カプセル		^{131}I -馬尿酸ナトリウム
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		
	^{131}I -アドステロール	睾丸	^{99m}Tc -HSA
副腎皮質	^{131}I -MIBG	胎盤	^{99m}Tc -HSA
副腎髄質	^{99m}Tc -MAA		^{99m}Tc -赤血球
肺(血流)	^{99m}Tc -コロイド	脾	^{99m}Tc -スズコロイド
	^{99m}Tc -HSA	骨髄	^{99m}Tc -スズコロイド
肺(換気)	^{133}Xe ガス		^{111}In - Cl_2
	^{81m}Kr ガス	リンパ節	^{99m}Tc -レニウムコロイド
心筋(血流)	$^{201}\text{TlCl}$		ド
	^{99m}Tc -sestamibi		^{99m}Tc -スズコロイド
	^{99m}Tc -tetrofosmin	骨	^{99m}Tc -MDP
心筋(脂肪酸)	^{123}I -BMIPP		^{99m}Tc -HMDP
心筋(神経)	^{123}I -MIBG	腫瘍	^{67}Ga -クエン酸ガリウム
心筋梗塞	^{99m}Tc -ピロリン酸		ム
心プール	^{99m}Tc -HSA		$^{201}\text{TlCl}$
	^{99m}Tc -赤血球		
静脈	^{99m}Tc -MAA		
肝	^{99m}Tc -フチン酸		
	^{99m}Tc -スズコロイド		

Table 2: Summary of feasible experiments and future prospect

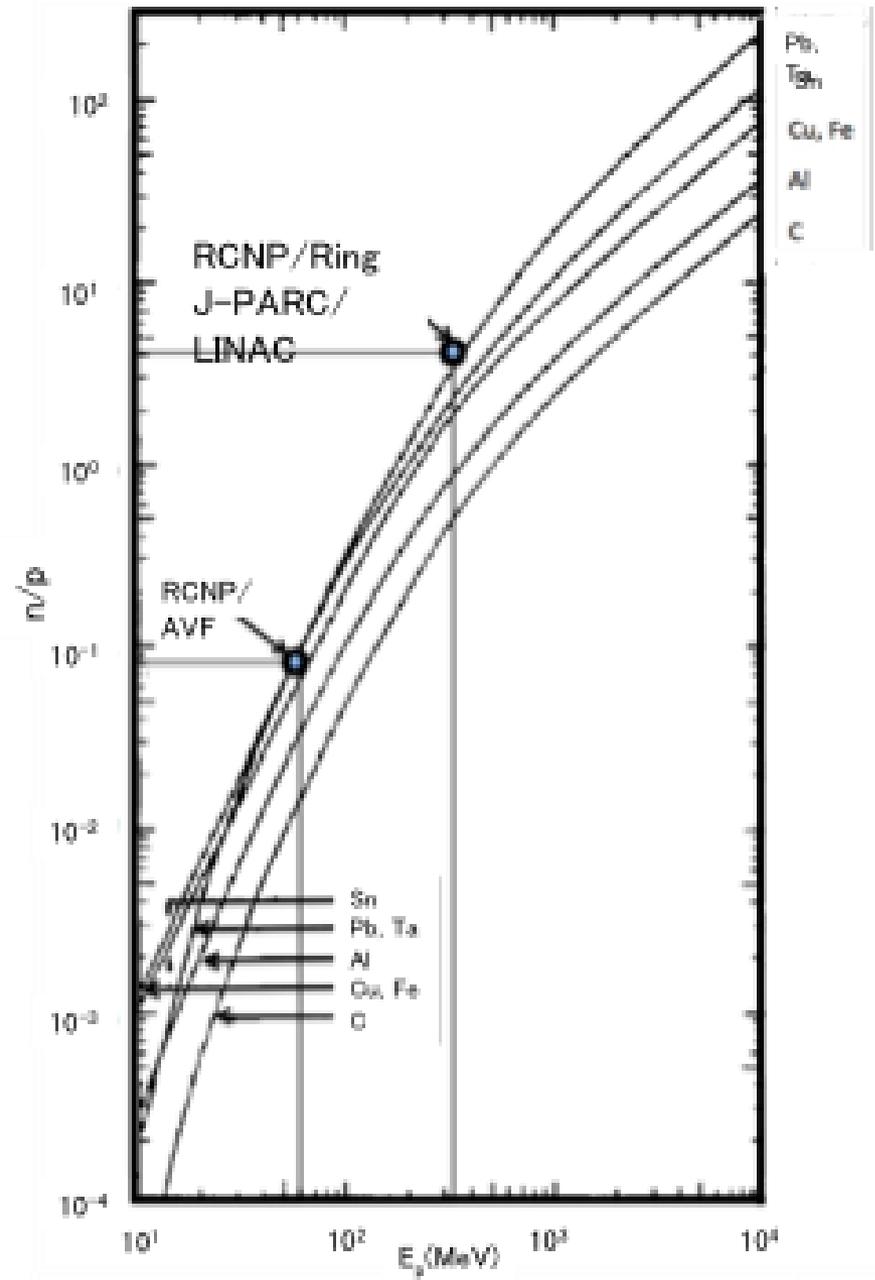
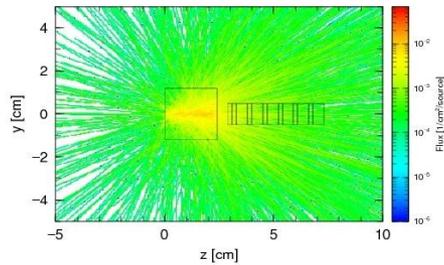
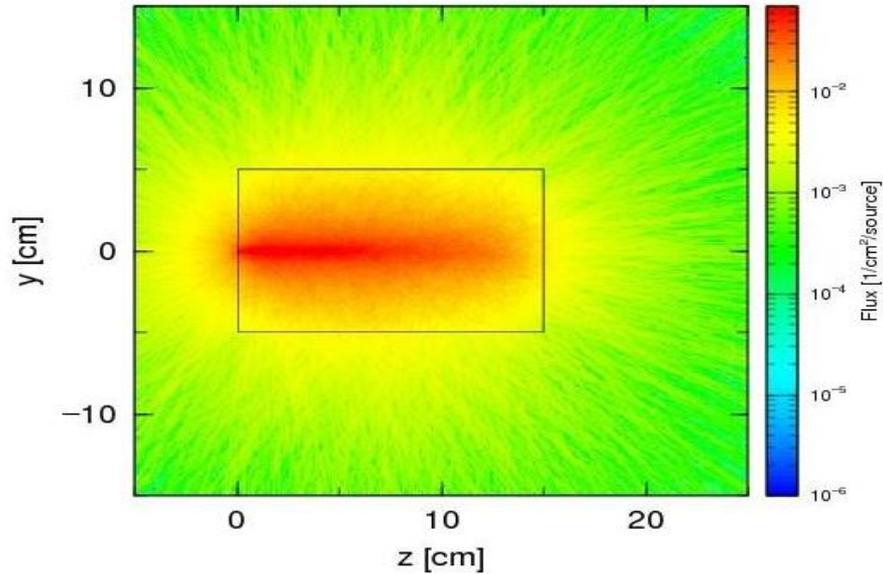
	Scenario(1) [Section-3, 4, 5]	Scenario(2) [Section-6]	Scenario(3) [Section-7]
	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Direct Production of ^{99m}Tc
	$^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$ with spallation neutron	$^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$	$^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$
<i>Feasibility studies at RCNP</i>			
beam	proton 400 MeV, 35 nA	proton 80 MeV, 1 μA	proton; 20 MeV, 50nA
target	natural Mo	natural Mo	96% enriched ^{100}Mo
yield	10 kBq/g/0.5h	40 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$	21 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$
<i>Proposal for production at any Japanese accelerator</i>			
	Scenario(1)	Scenario(2)	Scenario(3)
facility	J-PARC, ADC/TEF-T(parasitic use)	Existing cyclotrons	PET cyclotron
beam	proton; 400 MeV, 330 μA	(Sendai,Takasaki,Saitama	proton; 15 ~ 20 MeV, 100 μA
target	natural Mo	Chiba,Osaka,)	>99.% enriched ^{100}Mo
yield	2 GBq/g/10h		3.5 GBq/ $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 1 TBq/500g/10h		= 350 GBq/100 $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 150 TBq/year(52week:3times/week)	<i>[Local support for emergency]</i>	
		<i>e.g. Osaka-U. Hospital</i>	
target	>90% enriched ^{100}Mo	natural Mo	
yield	1,500 TBq/year	~4 GBq/10 $\mu\text{A}/10\text{h}$	
demand	[Japanese consumption ~350TBq/year]	<i>[3.7GBq/week]</i>	

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ に関する核データと薬剤製造に対する要請

1. ^{99}Mo の半減期は 67時間。化学操作に約3日間でも問題は無い。
2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期は 6時間。遠距離の輸送は困難。
3. $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ の崩壊を利用するMilking用機器が製品化されている。(Mo-Generator)
4. Tc投与の場合、高純度が求められる。 ^{99}Mo についても比放射能は高くなければならない。
5. 普及している薬剤製品と同品質の ^{99}Mo を製造する必要がある。



Spallation Neutron Source



J-PARC

パラメーター

Main Beam Parameters

Linac (more details)

Ions	Negative Hydrogen
Energy for RCS injection	400 MeV
Energy for ADS	600 MeV
Peak Current	50 mA
Beam Pulse Length	500 μ s
Repetition Rate	50 Hz

RCS (more details)

Extraction Beam Energy	3 GeV
Repetition	25 Hz
Average Beam Current	333 μ A
Extraction Scheme	Fast

MR (more details)

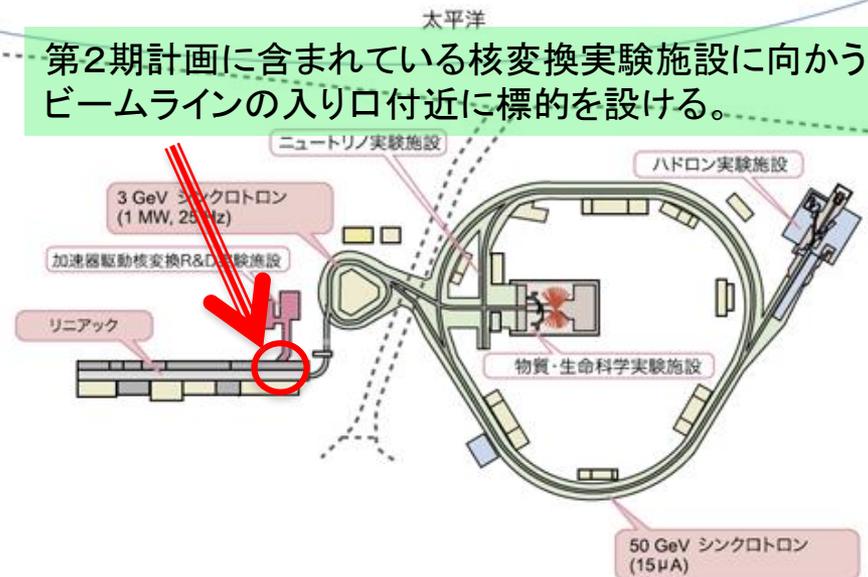
Extraction Beam Energy	50 GeV
Average Beam Current	15 μ A
Repetition	0.3 Hz
Extraction Scheme	Fast, and Slow

ACCELERATOR TECHNICAL DESIGN REPORT FOR J-PARC

J-PARCの前段加速器(Linac)は負イオンを加速しているが正イオンを入射することにより、あたかももう1基のLinacがあるかのように400MeV,300 μ Aの陽子ビームが得られる。

加速器レイアウト

第2期計画に含まれている核変換実験施設に向かうビームラインの入り口付近に標的を設ける。



<2007年KEK一般公開パンフレットより> 拡大画像



J-PARC航空写真 (2006年11月13日撮影) <J-PARC トップより>

[8]

Feasibility Test Experiment for production of ⁹⁹Mo via 400MeV Proton Beam @RCNP

RCNP-RINGサイクロトロンで
400 MeV 陽子ビームによる
シミュレーション実験を行った

Moペレット(Mo10mmΦx1mm)

Mo生成標的(Mo20mmΦ管:管厚1mm)

中性子生成標的(Mo15mmΦrod)

陽子ビー
ム
400MeV
35nA

Mo etc. 検出器群

中性子分布測定のため

200 mm



Mo
Ni
Au

Mo
Ni
Au



Summary of the Test Experiment @RCNP, and Estimation for J-PARC Experiment



Test exp.@RCNP

ビーム : 400MeV, 35nA
照射時間: 0.5 時間

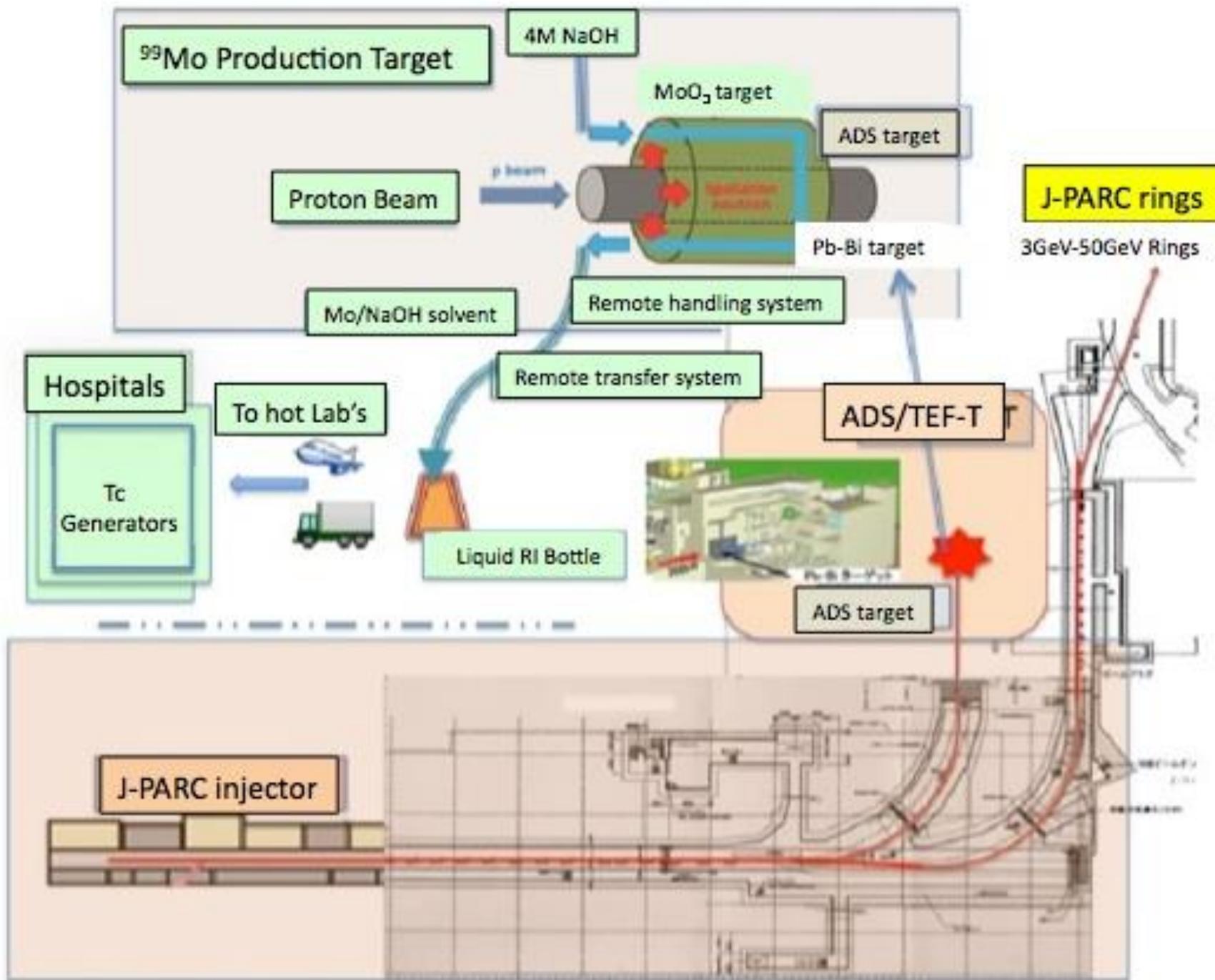
Scale-up for the J-PARC mission

400MeV, 330 μA (Testの10⁴倍)
10 時間 (Testの 20倍)

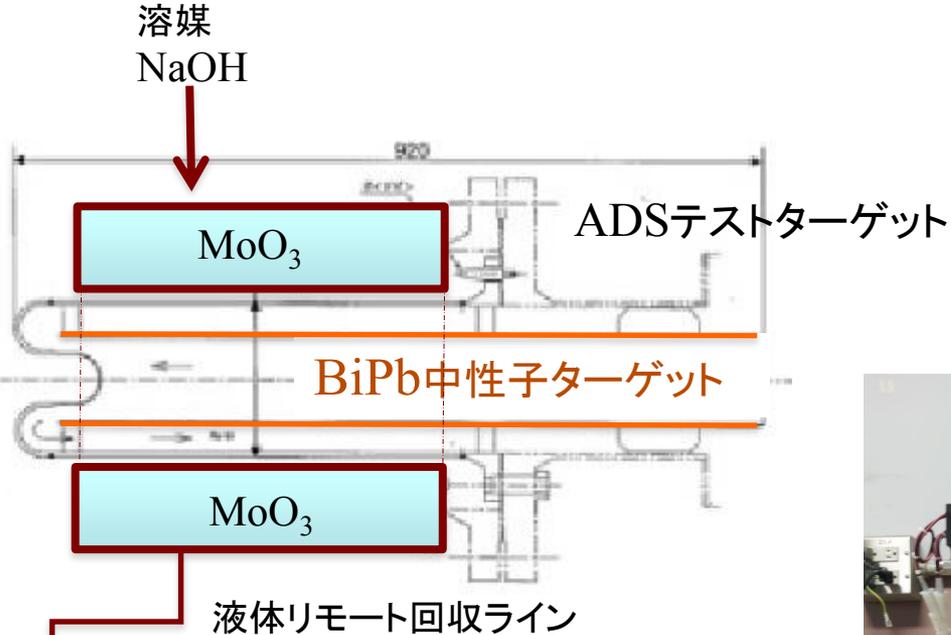
~2 GBq/gr

生成標的500gを用いれば~1TBq/日の⁹⁹Mo生成が可能、年間5,000時間の運転ができれば、J-PARCで500TBqの生産が可能である。

(年間輸入量: 50,000Ci = 2,000TBq)



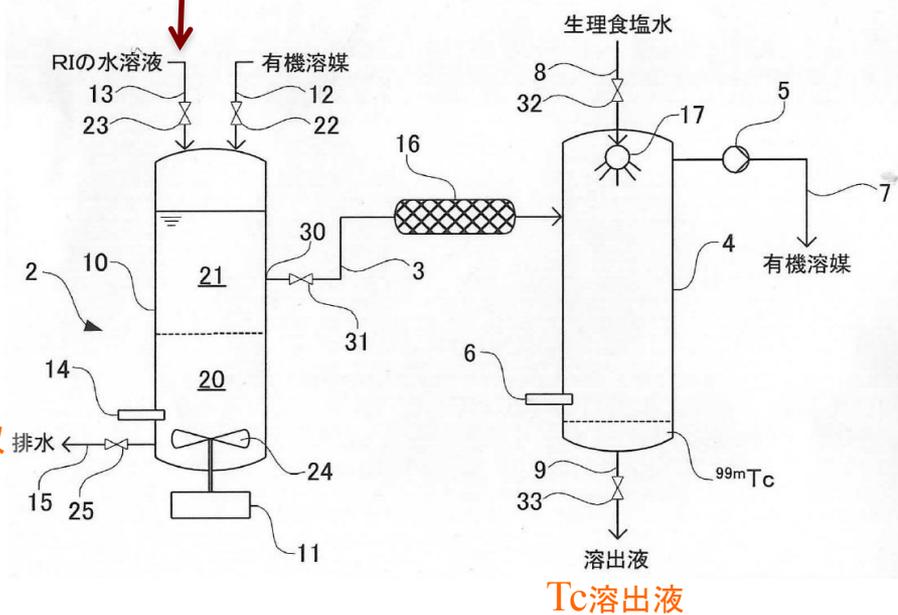
⁹⁹Mo製造ターゲット



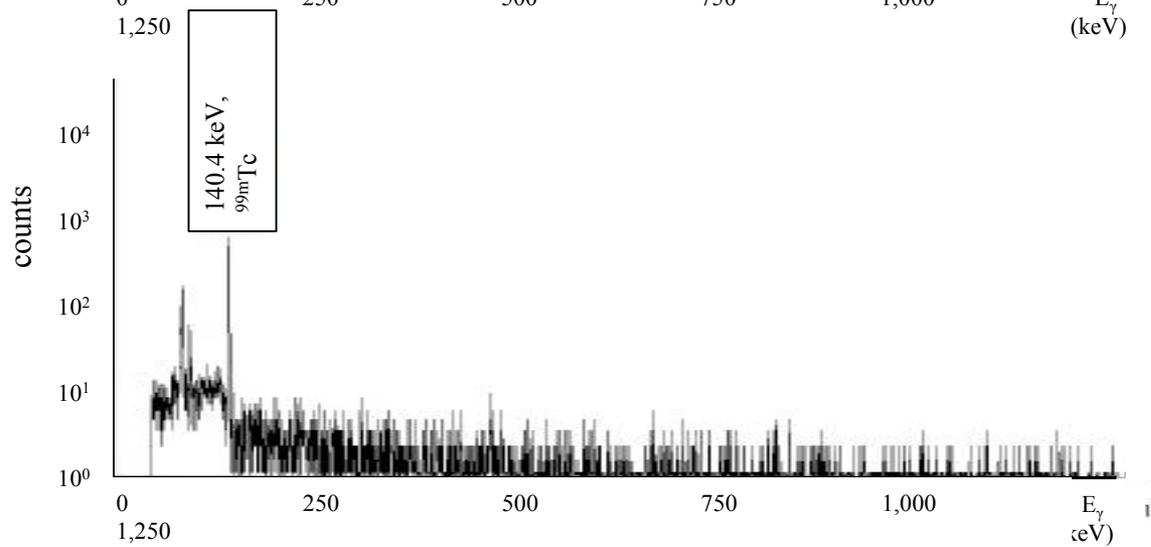
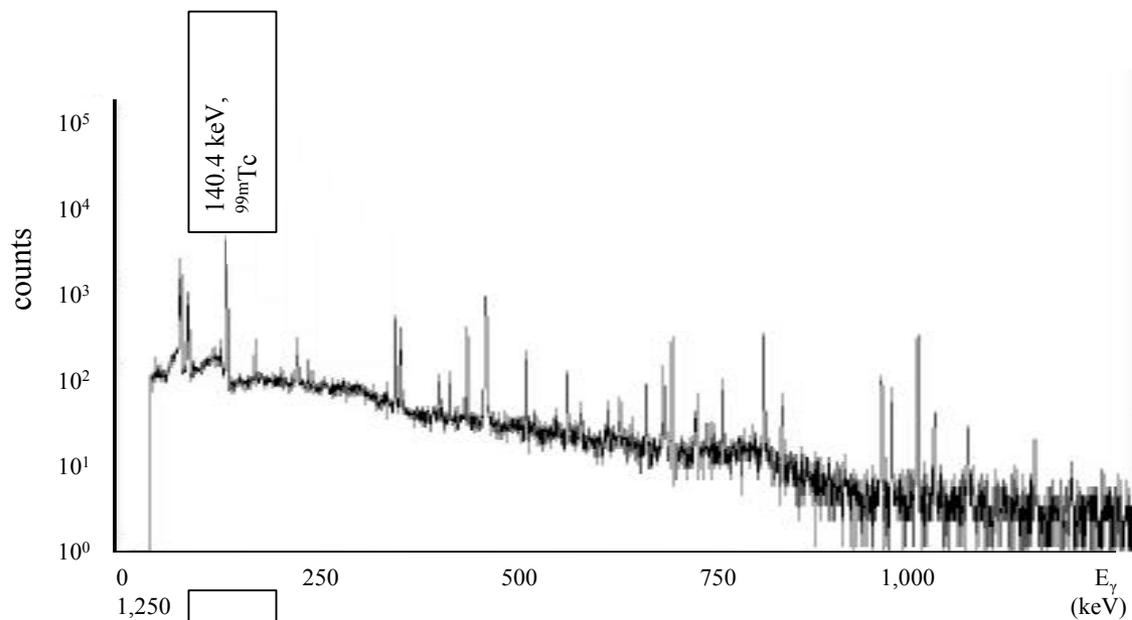
Mo-Tc 分離精製装置

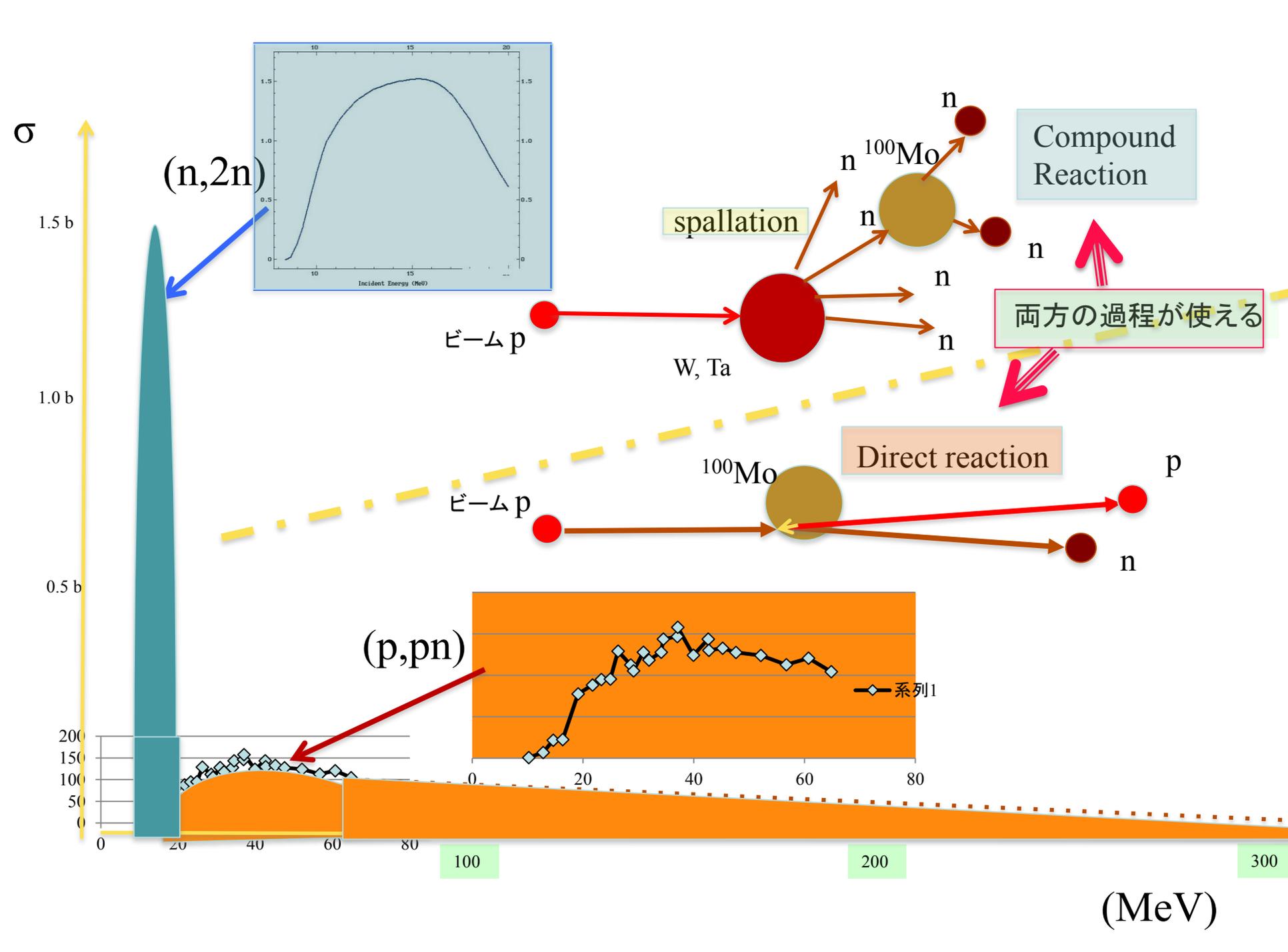
- 2 抽出装置
- 3 案内ライン
- 4 溶出槽
- 5 ポンプ
- 6 蒸発ヒーター
- 7 排気ライン
- 8 導入ライン
- 9 回収ライン
- 10 分離槽
- 11 攪拌装置
- 12 溶媒ライン
- 13 水溶液ライン
- 14 温度制御ヒーター
- 15 排水ライン
- 16 吸着カラム
- 17 ノズル
- 20 水層
- 21 有機溶媒層
- 24 攪拌羽根

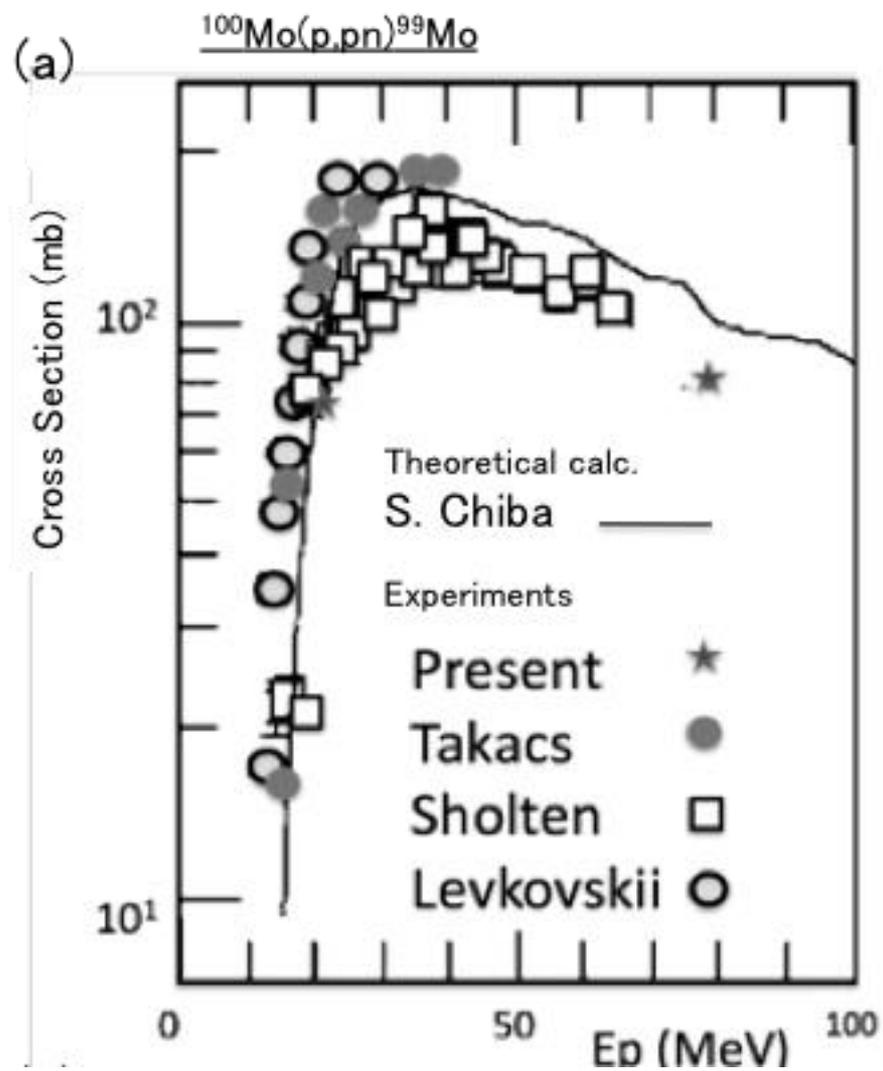
1 溶媒抽出法による Mo-Tc の分離装置

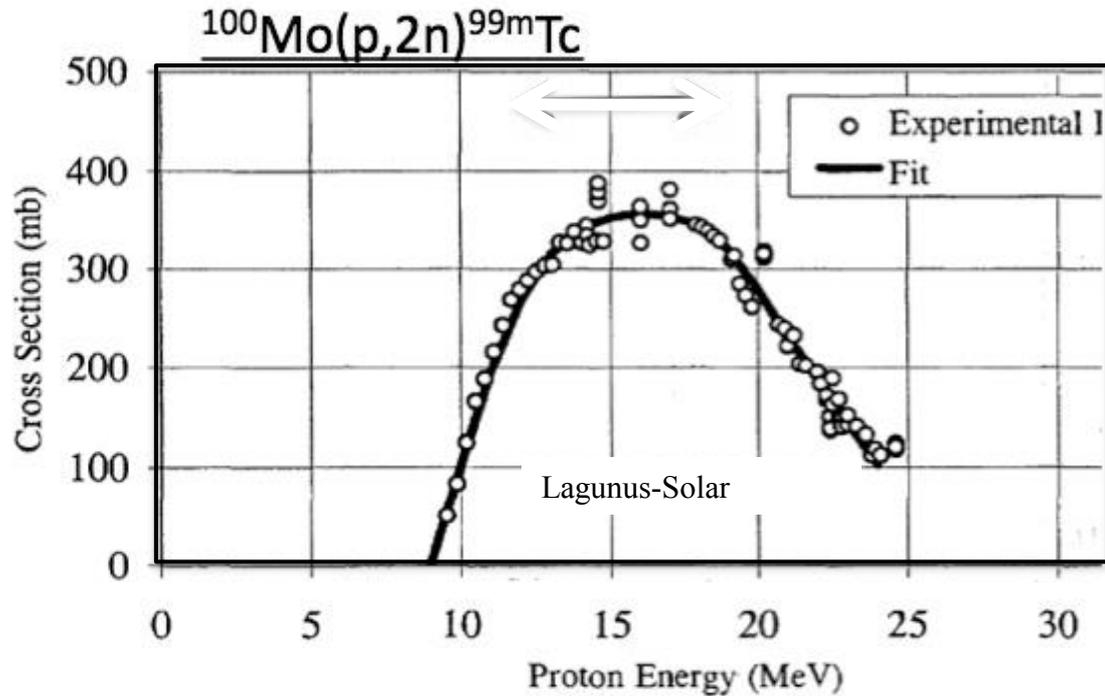


Tc ジェネレーターによる分離・精製 前後の γ 線スペクトル









わが国には、PET診断のために50基を超えるサイクロトロン($E_p=20\text{MeV}$)が各地で稼働している。それを用いて $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ 反応により直接 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を作れば、現場で自給自足できることを確認した。

問題は、同時に生成される目的外のTc同位体を化学的方法では分離できないので高価な ^{100}Mo の濃縮ターゲットを使用しなければならないことである。そこで濃縮 ^{100}Mo ターゲットを繰り返し使用できるシステムを開発している。

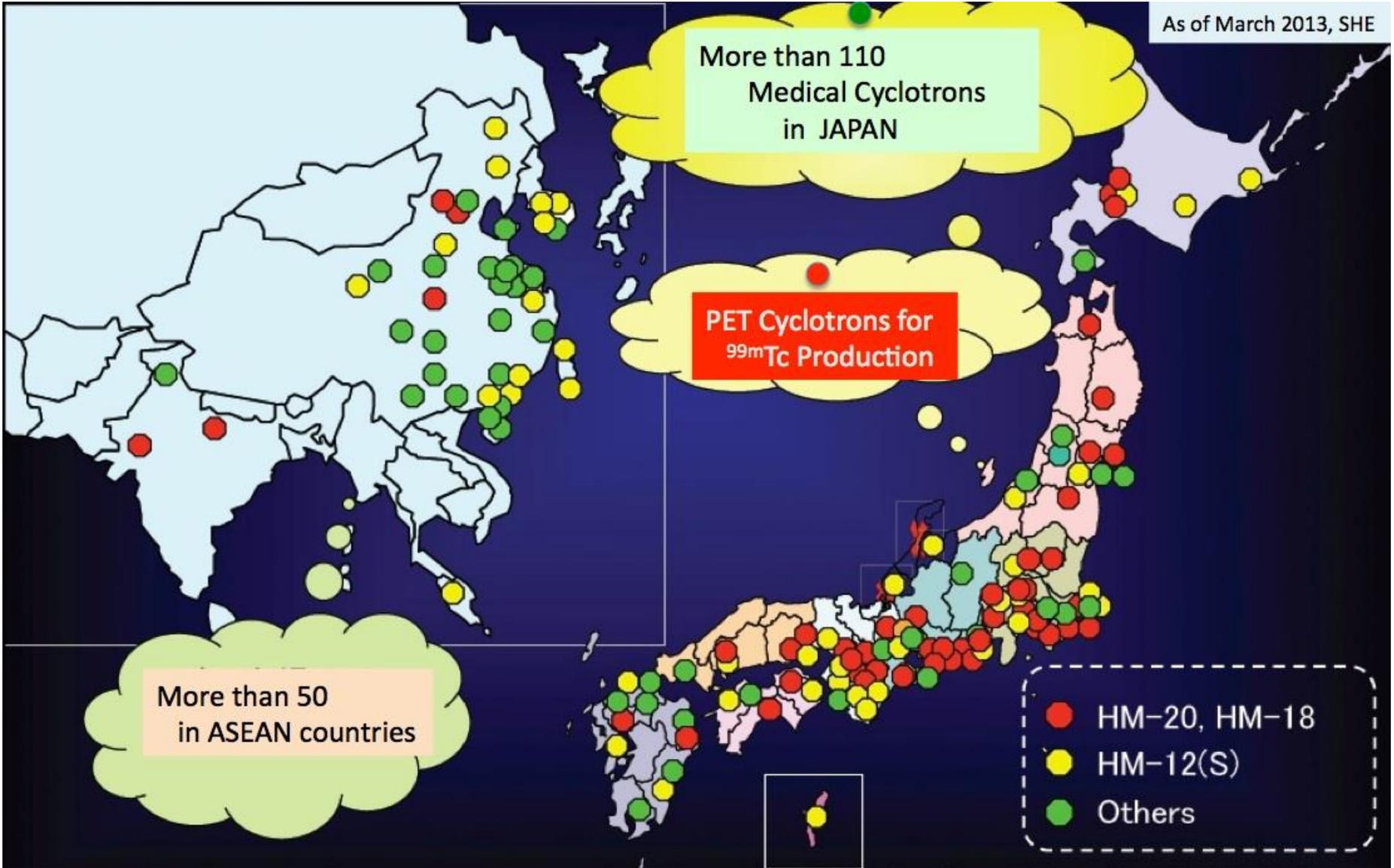
As of March 2013, SHE

More than 110
Medical Cyclotrons
in JAPAN

PET Cyclotrons for
 ^{99m}Tc Production

More than 50
in ASEAN countries

- HM-20, HM-18
- HM-12(S)
- Others



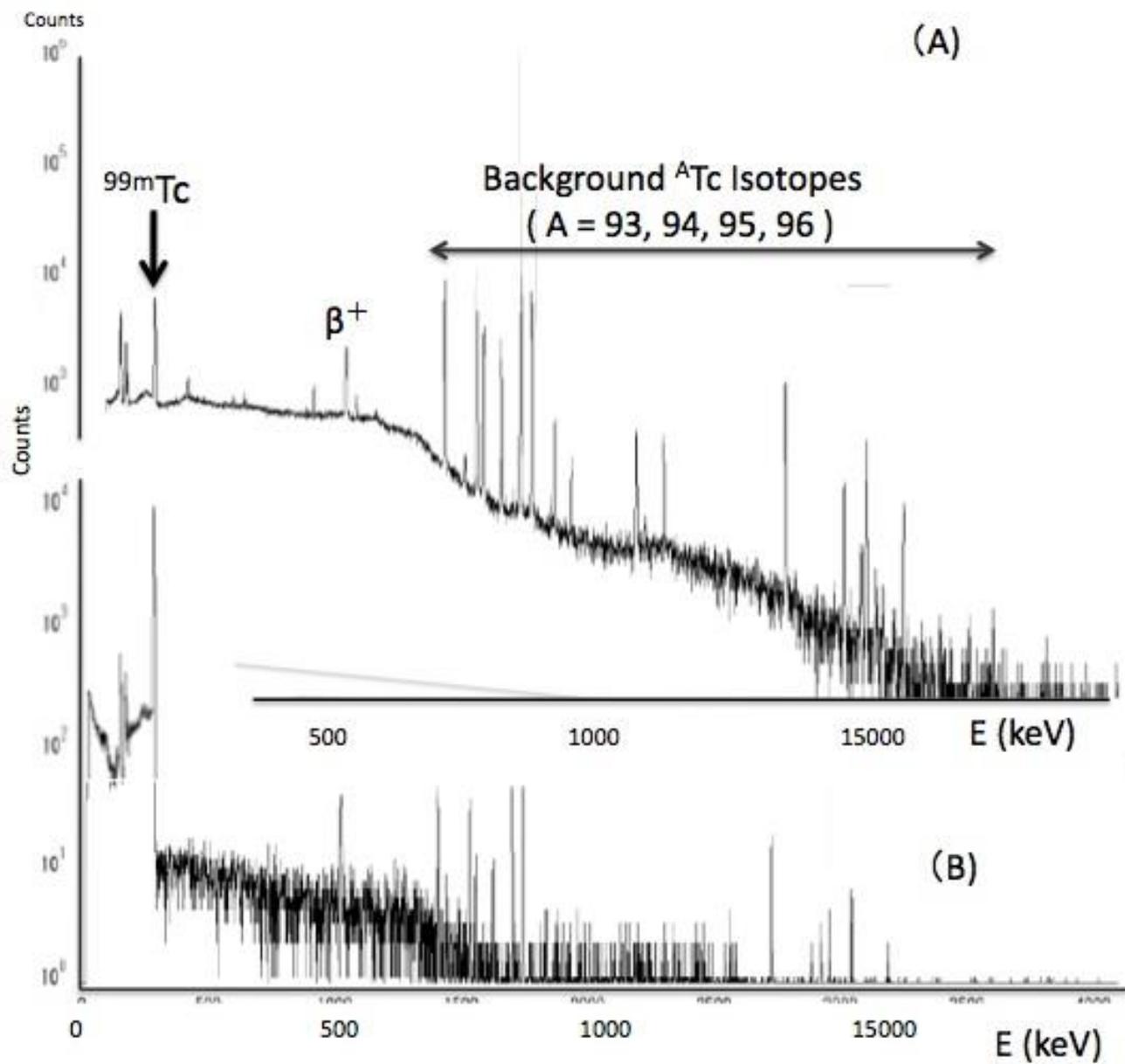


Table 2: Summary of feasible experiments and future prospect

	Scenario(1) [Section-3, 4, 5]	Scenario(2) [Section-6]	Scenario(3) [Section-7]
	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Direct Production of ^{99m}Tc
	$^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$ with spallation neutron	$^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$	$^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$
<u>Feasibility studies at RCNP</u>			
beam	proton 400 MeV, 35 nA	proton 80 MeV, 1 μA	proton; 20 MeV, 50nA
target	natural Mo	natural Mo	96% enriched ^{100}Mo
yield	10 kBq/g/0.5h	40 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$	21 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$
<u>Proposal for production at any Japanese accelerator</u>			
	Scenario(1)	Scenario(2)	Scenario(3)
facility	J-PARC, ADC/TEF-T(parasitic use)	Existing cyclotrons	PET cyclotron
beam	proton; 400 MeV, 330 μA	(Sendai,Takasaki,Saitama	proton; 15 ~ 20 MeV, 100 μA
target	natural Mo	Chiba,Osaka,)	>99.% enriched ^{100}Mo
yield	2 GBq/g/10h		3.5 GBq/ $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 1 TBq/500g/10h		= 350 GBq/100 $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 150 TBq/year(52week:3times/week)	<i>[Local support for emergency]</i>	
		<i>e.g. Osaka-U. Hospital</i>	
target	>90% enriched ^{100}Mo	natural Mo	
yield	1,500 TBq/year	~4 GBq/10 $\mu\text{A}/10\text{h}$	
demand	[Japanese consumption ~350TBq/year]	[3.7GBq/week]	