

PET 用放射性薬剤の放射線分解と高純度標識法に関する研究

福村 利光

独立行政法人 放射線医学総合研究所 千葉市稲毛区穴川 4-9-1

Radiolysis of PET radiopharmaceuticals and its production with high purity

Toshimitsu Fukumura

National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa Inage-ku Chiba

Abstract

The radiochemical purity of radiopharmaceuticals is important for maintaining the quality of PET studies. However, it has been recognized that radio labeled compounds tend to decompose via radiolysis caused by their own radioactivity. Many ^{11}C -radiopharmaceuticals showed poor radiochemical purity suggesting that the decrease in the radiochemical purity of radiolabeled compounds is attributed to radiolysis caused by their own radioactivity. The results of the examination of the effects of radical scavengers revealed that radiopharmaceuticals could be classified into 4 groups based on their resistance to radiolysis suggesting that the primary radicals of the OH radical and e_{aq}^- generated in water play an important role in the radiolysis of ^{11}C -radiopharmaceuticals. Taking into consideration these results, radiolytically unstable radiopharmaceuticals could be prepared with excellent radiochemical purity (> 99%) even with high levels of radioactivity and specific activity.

Key Words: PET, Radiopharmaceuticals, Radiolysis, High purity synthesis

緒言

核医学検査法とは、放射性同位元素にて標識した放射性医薬品を体内に投与し、体外より放射線検出器を具備した計測器によってこれを測定し、画像として再構成し、様々な疾患を診断する検査法である。現在、核医学検査にて断層撮像画像を得る方法として単光子放出核種にて標識された放射性医薬品を使用する Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)法や陽電子放出核種を利用する Positron Emission Computed Tomography (PET)が挙げられる。特に PET 検査において繁用される放射性核種としては小型のサイク

ロトロンで製造可能な ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F であるがこれらは生体の構成元素であるかあるいはその類似体として機能するために機能性分子をこれらの核種で標識することによって様々な機能イメージングを得ることが可能である。またこれらの核種は、半減期が短いために極めて高い比放射能で化合物を標識することが可能である。以上述べた特性を生かし生体機能のイメージングの可能性を探索するために実に様々な標識化合物のデザイン及び合成がなされてきた結果、現在多くの標識薬剤が ^{11}C , ^{18}F 等の核種により標識され臨床利用されている。このように PET 検査は、多くの利点を有した優れた検査法であるが良質の画像で定量的解析を行うためには、高純度の放射性薬剤を使用する必要がある。しかしながら標識化合物は自己の放出する放射線によって放射線分解を起こすことが知られている。

放射線分解とは一般的に物質の放射線による損傷のことを指し、標識化合物を用いたトレーサー研究の分野では、放射線分解は、古くから知られている現象でありこれまでに多くの標識化合物の放射線分解が調べられている¹⁾。放射線分解の起こりやすさは一般的に放射能濃度、比放射能等と相関関係にあることが知られ、また放射線の種類によっても異なることが知られている。すなわち、放射線分解の程度及び起こりやすさは、放射線量及び放射能（濃度）の上昇と共に大きくなり、また比放射能の上昇とともに放射線分解のリスクが上昇することが一般的に知られている。また電離能力の高い放射線ほど放射線分解を起こしやすいくことが知られている。従って、 α 線や β 線を放出する核種のほうが γ 線のみを放出する核種よりもはるかに分解を起こしやすく、また同じ放射線でもエネルギーの低いほうが分解を起こしやすい。また放射線分解に対する感受性は、化合物によっても差があり分解しやすい物質と比較的分解しにくい物質が存在している。PET で使用されるポジトロン放出核種は、ポジトロン (β^+) を放出する。このポジトロンは、 β^- 線と同様に周囲の分子を電離、励起しながら徐々にエネルギーを失い、最後には電子と結合し 511 keV の消滅 γ 線を放出する。従って PET 用核種は SPECT 用核種に比べて物質との相互作用が強く放射線分解を引き起こしやすい。また PET 用核種の半減期は非常に短いために、高い理論比放射能が得られる。 ^3H 標識化合物の比放射能が 1.1 MBq/ μmol であるのに対して ^{11}C は、理論的には、341 TBq/ μmol 、世界的に達成されている比放射能レベルは、37–370 GBq/ μmol であり 100 倍以上高い比放射能での標識が可能である。従って、この点からも PET 用放射薬剤は、放射線分解を引き起こしやすいと考えられる。しかし PET 用放射性核種 (^{11}C : 20 min, ^{13}N : 10 min, ^{15}O : 2 min, ^{18}F : 110 min) は、半減期が短いことから、薬剤の貯蔵は事実上不可能であるため、放射線分解に対する安定性に関してはあまり報告されていない^{2),3),4)}。しかし近年、従来のレベルより高い比放射能を有する薬剤による低密度のレセプターの測定が可能となり、より高い比放射能を有する薬剤の要求が高まってきた^{5),6),7)}、また強力なメチル化剤であるメチルトリフレート法等の薬剤合成技術の進歩^{8),9),10),11)}により高い比放射能を持った大量の放射性薬剤を製造することが可能となった。そのような状況下 PET 用薬剤製造の際に放射線分解による分解物によると思われる放射化学的純度の低下がしばしば見られるようになって来た。本研究では高い比放射能、放射能濃度を有する PET 用標識薬剤を、高

い放射化学純度で製造するため、様々な ^{11}C 標識薬剤についてその放射線分解の程度を調査し、放射線分解の原因と考えられるラジカルを推定した。また水和電子がその放射線分解に関与していると考えられた imidazobenzodiazepine 誘導体について分解物の推定を行った。最後に放射線分解に対して不安定な PET 用標識薬剤を高い放射化学純度で製造を行った。

1. ^{11}C 標識 PET 用薬剤の安定性

Fig. 1 に示す 14 種類の標識薬剤を合成終了後直ちに HPLC にて放射化学的純度を測定し、その後、適当な間隔で放射化学的純度を測定しながら 20–75 分間室温にて放置した。その結果を Table 1 に示す。安定性試験の結果より $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ (1)、 $[^{11}\text{C}]\text{MP4P}$ (2)、及び $[^{11}\text{C}]\text{flumazenil}$ (3)等の薬剤は 3.7 GBq/10 mL 以上の放射能濃度においても 95%以上の放射化学的純度で得られ、またその後の安定性試験でも放射化学的純度の低下は、数%以下であり非常に高い安定性を示した。一方、その他の標識化合物 (4–14)に関しては放射化学的純度が時間の経過と共に減少する現象が見られた。また純度の低下が観測されたほとんどの標識化合物 (6–14) は、放射化学的純度が合成終了時 (EOB) においても品質基準である 95%を満足する事ができなかった。その分解の程度は明らかに放射能濃度及び比放射能に依存しており、高い放射能濃度及び比放射能により分解が著しく促進される傾向が見られた。

2. ^{11}C 標識薬剤の安定性に対するラジカル捕捉剤の影響

これまでの結果より、これら薬剤の放射化学的純度の低下は、放射薬剤自身の化学的安定性に由来するものではなく放射線分解によるものであることが強く示唆される結果となった。水溶液中の標識化合物の放射線分解は、水と放射線の相互作用により発生した種々のラジカルにより間接的に引き起こされるとされている。従ってラジカル捕捉剤の添加によって分解が抑制されればこれら薬剤の純度低下が放射線分解であることが証明される。また同時に選択的なラジカル捕捉剤を使用することによってその放射線分解に関与しているラジカルを推定することが可能となる。水の放射線分解によって生じるラジカルとしては、Fig. 2 に示すように一次ラジカルとして H ラジカル、OH ラジカル、水和電子、及びそれらから派生する O_2^- や分子生成物である H_2O_2 等の二次ラジカルなどが挙げられる。これらの中で、反応性の高さおよび収率の観点から OH ラジカル、水和電子が最も重要なラジカルであると考えられている。

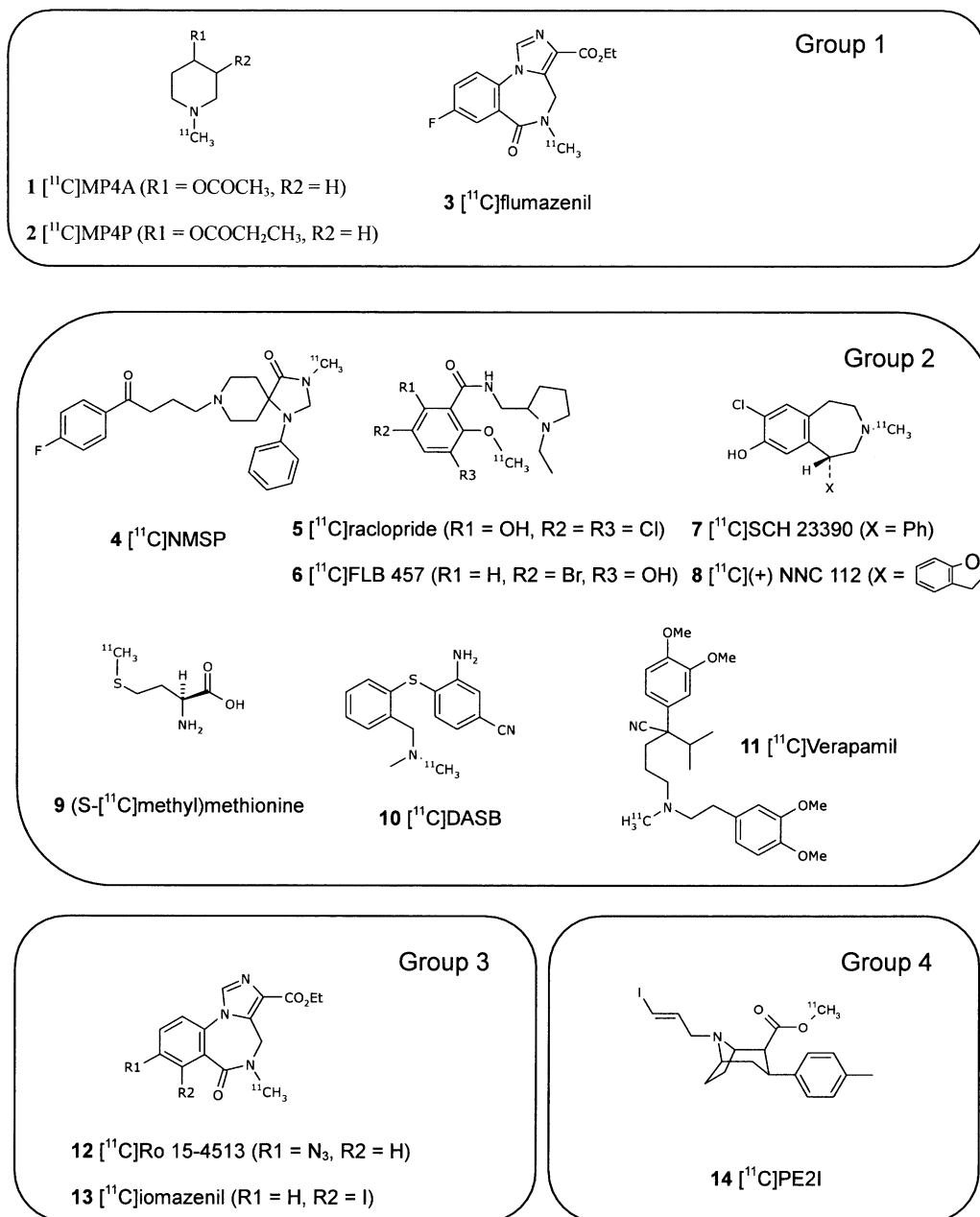


Fig. 1 安定性を評価した PET 用放射性薬剤

Table 1 標識薬剤溶液の安定性

標識薬剤	放射化学的純度(%) ^a		溶液の組成	pH
	A	B		
1	99.0	98.7 (60 min)	saline (10 mL)	6.5
2	99.0	98.2 (60 min)	saline (10 mL)	6.5
3	99.1	97.3 (60 min)	saline (10 mL), H ₃ PO ₄	3.5
4	97.8	79.9 (59 min)	saline (10 mL), AcONH ₄	5.7
5	96.3	89.0 (50 min)	saline (10 mL), Na ₂ HPO ₄	6.8
6	94.0	79.0 (60 min)	saline (10 mL), Na ₂ HPO ₄	6.8
7	91.9	80.6 (60 min)	saline (10 mL), AcONH ₄	5.9
8	94.3	89.0 (45 min)	saline (10 mL), AcONH ₄	5.8
9	91.2	72.9 (20 min)	saline (10 mL)	6.5
10	82.2	73.0 (75 min)	saline (10 mL), AcONH ₄	5.7
11	73.2	19.3 (43 min)	H ₂ O (10 mL), Na ₂ HPO ₄	6.9
12	92.3	64.5 (60.min)	H ₂ O (10 mL)	6.4
13	87.6	11.2 (60 min)	H ₂ O (10 mL)	6.3
14	74.0	31.5 (55 min)	H ₂ O (10 mL)	6.1

^a A: 合成終了後の放射化学的純度, B: 室温で放置後の放射化学的純度.

^b 放射能濃度及び比放射能((1: 5.8 GBq/ 7.6 mL, not determined), (2: 2.2 GBq/6.6 mL, not determined), (3: 10.2 GBq/10 mL, 107 GBq/μmol), (4: 2.7 GBq/10 mL, 37 GBq/μmol), (5: 1.0 GBq/2.5 mL, 6600 GBq/μmol), (6: 1.7 GBq/8 mL, not determined), (7: 6.9 GBq/10 mL, 40 GBq/μmol), (8: 3.1 GBq /5 mL, not determined), (9: 6.0 GBq/10 mL, 70 GBq/μmol), (10: 3.2 GBq/4.5 mL, not determined), (11: 7.0 GBq/4 mL, 120 GBq/μmol), (12: 3.7 GBq/10 mL, 137 GBq/μmol), (13: 2.3 GBq/10 mL, 80 GBq/μmol), (14: 10.69 GBq/5 mL, 20 GBq/μmol))

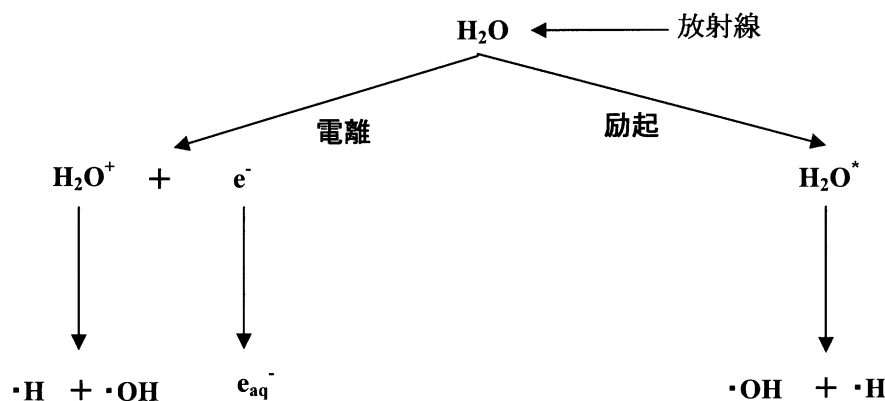


Fig. 2 水の放射線分解によって生じるラジカル

そこでそれらに対する選択的な捕捉剤を添加してそれらの放射性薬剤の放射化学的純度の推移を調査した。選択的なラジカル捕捉剤としては、どちらか一方のラジカルに対して $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 以上の速度定数を有し、他方のラジカルに対しては、 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 以下の速度定数を有する物質を選択した。OH ラジカルに選択的に高い反応性を有する物質として EtOH、ギ酸イオン等を、また水和電子に対する選択的なラジカル捕捉剤としては硝酸イオンを使用した。また両方のラジカルに対して高い反応性を有しているアスコルビン酸イオンも使用した。これらのラジカル捕捉剤を溶液に添加し放射化学的純度の減少に対する影響を調査した。

Table 2 ^{11}C -標識薬剤の安定性に対するラジカル捕捉剤の影響^a

化合物	添加物				
	なし	OH radical 捕捉剤		e_{aq}^- 捕捉剤 (NO_3^-)	OH、 e_{aq}^- 捕捉剤 (Ascorbate ion)
		EtOH + Tw 80	HCOO^-		
4	+	-	√	++	√
5	+	-	√	√	-
6	+	-	√	√	-
7	+	-	√	√	√
8	+	-	√	++	-
9	+	-	√	√	-
10	+	-	√	++	-
11	+	√	√	+	-
12	+	++	-	-	√
13	+	√	++	-	-
14	+	+	++	+	-

^a -: 安定,+:分解, ++: コントロールに比較して分解の促進, √: not tested

Table 2 に結果を示す。この結果より ^{11}C 放射性薬剤の放射線分解に関しては Fig. 1 及び Table3 に示すごとく分類することが可能であった。Group 1 は、放射線分解に対して比較的安定な群であり、3.7 GBq/10 mL 以上の高い放射エネルギーでも放射線分解に対して特に配慮することなく高い放射化学的純度での合成が可能であった。Group 2 - 4 は、放射線に対して不安定な化合物であるが、分解を抑制するラジカル捕捉剤に違いが見出せた。Group 2 には、多くの化合物が属したが、選択的な OH ラジカル捕捉剤で分解が抑制されることからこのグループに属する化合物の放射線分解には、OH ラジカルが関与していると考えられた。一方、Group 3 は、対照的に選択的な水和電子捕捉剤によって分解が抑制されることから水和電子

が、放射線分解に関与していることが推定された。一方 Group 4 は、OH ラジカル、水和電子に対する選択的な捕捉剤では十分な抑制効果を示さず両方の捕捉剤を加えるか、または両方のラジカルに高い反応性を有する添加物によって分解が押さえられることから両方のラジカルが分解に関与していると考えられた。

Table 3 放射性薬剤の放射線分解に対する感受性による分類

分類	放射性薬剤	分解抑制に有効なラジカル捕捉剤	分解に関与するラジカル
Group 1	1 - 3	—	—
Group 2	4 - 11	OH ラジカル捕捉剤 (EtOH, HCOO ⁻)	OH
Group 3	12, 13	水和電子捕捉剤 (NO ₃ ⁻)	e _{aq} ⁻
Group 4	14	水和電子+OH ラジカル捕捉剤 (EtOH+NaNO ₃ , アスコルビン酸 Na)	OH, e _{aq} ⁻

3. 水和電子による放射線分解物の機構

放射線分解の機構を解明するためには、分解物の化学構造式の同定が不可欠であるが、PET 用薬剤は、その濃度が極めて希薄なため困難な場合が多い。本研究においては¹¹C]Ro 15-4513 (12)及び¹¹C]イオマゼニル (13)については、水和電子がその分解過程に重要な関与を行っている事が示唆された。水和電子は、その反応性の高さからさまざまな有機化合物と反応することが知られているがこれまで標識化合物の放射線分解に関与する報告はなされていない。そこで今回、水和電子の作用によって分解が引き起こされると推測された類似の構造を有する¹¹C]Ro 15-4513 及び¹¹C]イオマゼニルについて生じた分解物の分子量を LC/MS にて測定しその構造を推定しそれらの分解機構を推定した。

Ro 15-4513 に ⁶⁰Co を照射し得られた分解物を LC/MS にて分子量を測定した。Fig. 3 に LC/MS スペクトルを示す。HPLC クロマトグラム上で分解物に相当する物質の分子量は 301 (M+1) であった。従って測定結果より分解物の分子量は、300 であることが推定された。Ro 15-4513 の化学構造を Fig. 4 に示す。Ro 15-4513 の分子量は、326 であり分解物との質量差は 26 である。この質量差に相当する構造上の変化としては N₃ → NH₂ (−26) のみが唯一可能な変化である。HPLC 上で分解物は、Ro 15-4513 よりも極性の高い物質であること、アジド基は、比較的容易にアミンへ還元されることなどから分解物の推定構造式は Fig. 4 に示す様に分子中のアジド基がアミンに還元された構造であると推定した。

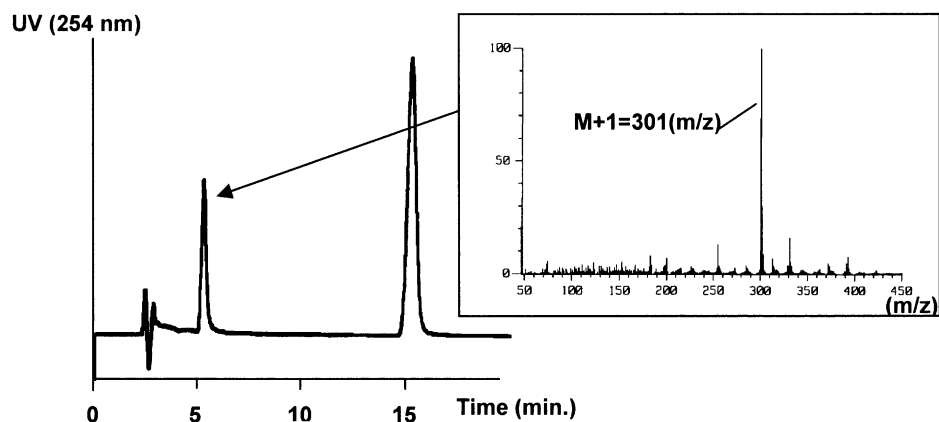


Fig. 3. ^{60}Co を照射によるRo 15-4513分解物のLC/MSスペクトル。

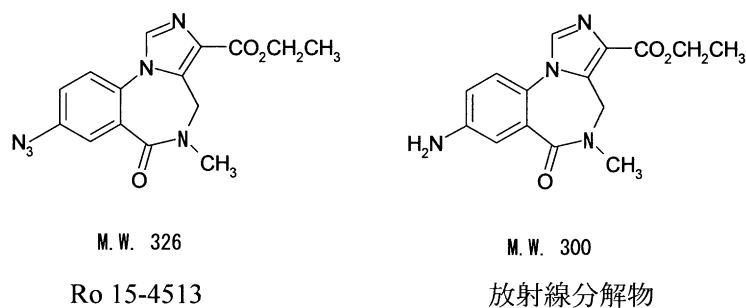


Fig. 4. Ro 15-4513と分解物の構造

同様に ^{11}C イオマゼニルの分解機構を調査するためにその分解物の質量の測定を行った。HCOONaを添加し合成し、得られた分解物を濃縮し、LC/MSにて測定を行った。その結果をFig.5に示す。マススペクトルより分子イオンピークとして286 (M+1)という測定結果を得た。イオマゼニルの分子量は411であり分解物の分子量との差は、126である。構造上、この質量差に相当する可能な変化はヨウ素と水素の交換であり Fig. 6に示すような脱ヨウ素化物が分解物として推定された。

水和電子の反応としては、金属類の還元反応、脂肪族ハロゲンの脱ハロゲン反応が典型的な反応として知られている¹²⁾。今回、分解物の構造を推定した結果、Ro 15-4513及びイオマゼニルはそれぞれアジド基の還元、芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン反応により引き起こされていることが示唆された。水和電子のアジドに対する還元反応は報告されていないが水和電子の強い還元力によってアミンへと還元されたものと推察された。また水和電子の芳香族ハロゲン類に対する脱ハロゲン反応としては、フルオロベンゼンが水和電子の作

用にて脱ハロゲン反応を引き起こすことが知られている¹³⁾。ヨードベンゼンが水和電子にて脱ヨウ素化反応を引き起こすことは報告されていないが、同様な、電子捕捉型解離反応で脱ヨウ素化反応が進行するのではないかと考えられた。

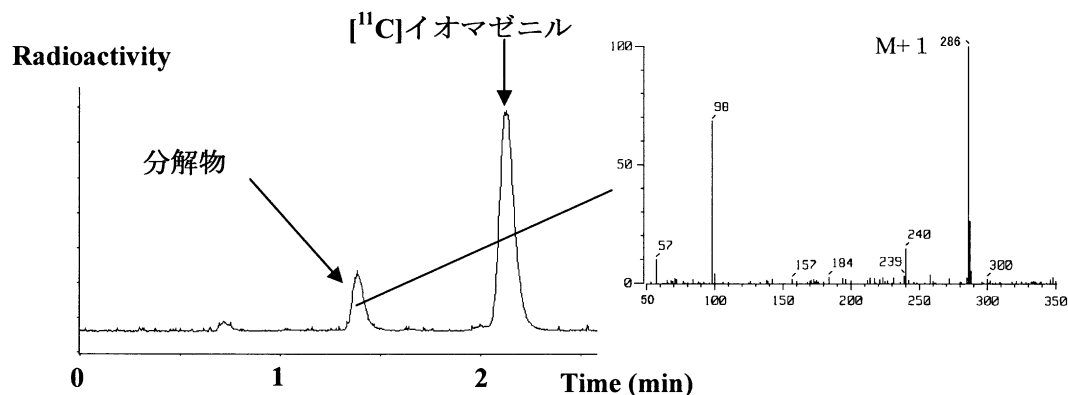


Fig. 5 $[^{11}\text{C}]$ イオマゼニルの HPLC クロマトグラム及び MS スペクトル

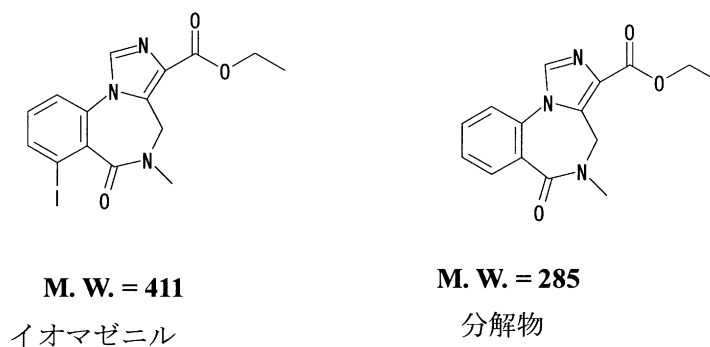


Fig. 6 イオマゼニルと放射線分解の推定構造式

これまでの結果から構造的に類似した、imidazobenzodiazepine 誘導体では放射線分解に対する感受性に大きな差があることが明らかとなった。すなわちフルマゼニルは、5.5 GBq 以上の放射エネルギーで標識された場合でも比較的高い放射化学的純度で合成されたがフルマゼニルの 8 位の置換基が F からアジド基に変わった Ro 15-4513 は、放射線分解を受けやすい事が明らかにされた。この事実により、これらの化合物の放射線分解に対する安定性は、母核の構造に由来するのではなく置換基の放射線分解に対する安定性に影響されるということが示された。また水和電子と芳香族ハロゲン化合物の反応性は $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ の順番で増加することが知られていることから類似の構造を持つフルマゼニルが放射線に対して比較的安定であるのに対してイオマゼニルが容易に放射線分解を受ける理由はこの反応性の差に

由来するものであると考えられた。

4. 高純度 ^{14}C 標識薬剤の製造法

放射線分解を抑制する方法として①不活性雰囲気下での保存 ②冷凍保存 ③未精製での保存、使用 ④放射エネルギーを下げる ⑤比放射能を下げる ⑥ラジカル捕捉剤の添加など様々な方法が取られてきた。これらの方法で①—⑤番の方法は高純度で大量の放射能濃度で高い比放射能が要求される PET 用薬剤については限られた薬剤にしか適応されず汎用性に乏しい。ここでは適切なラジカル捕捉剤を加えることによって放射線分解を抑制することとした。今回は安全性を考慮し OH ラジカル、水和電子共に高い反応性を有するアスコルビン酸ナトリウム、局方エタノールを使用した。

PET 用放射性薬剤を高放射化学的純度で大量にかつ高い比放射能で製造するためには適切なラジカル捕捉剤を製造工程の適切な時期に添加し放射線分解を抑制する必要がある。分解が著しく進行する工程として第一に HPLC による分離中のカラム内及び配管中での分解が挙げられる。この過程で分解する放射性薬剤については、移動相中に適切なラジカル捕捉剤を添加することによってその分解を抑制することが可能である。次に HPLC 分離を行った後の分離溶媒の除去過程が挙げられる。この過程では、分解に対して一般的に抑制的に働く有機溶媒が先に除かれ、その後水分が完全に除去されるまでの間、放射性薬剤は、水溶液として放射能濃度が最も高い状態で且つ高温で存在する。従ってすべての工程で最も分解が起こりやすい。この工程での分解防止のためには、あらかじめ濃縮に使用するフラスコなどの容器中にラジカル捕捉剤を入れておき、ラジカル捕捉剤の存在下で濃縮工程を行うことで分解を抑制することが可能であった。最後に、注射剤とする際に使用する生理食塩水などにもラジカル捕捉剤を添加した。これは、HPLC、濃縮過程で消費されたラジカル捕捉剤に追加して最終的にラジカル捕捉剤濃度を規定量に調整し、品質検査やその後の保管時における放射化学的純度の低下防止が目的である。

Table 5 に以上述べた点を考慮に入れ、必要な工程に分解防止対策を施し合成した結果を示す。安定剤として数%のラジカル捕捉剤を添加することにより、先に安定性を評価した時と同等な放射能濃度、比放射能で放射線分解に対して不安定な化合物 **4-14** を 99%以上の放射化学的純度で合成することができた。またこれら化合物の放射化学的純度を合成終了後 1 時間追跡したが放射化学的純度の低下は、観測されなかった。

放射線分解を抑制する目的のために意図的に添加された溶質以外にも PET 用薬剤には、様々なソースから溶質が混入してくる可能性がある。混入物としては、HPLC による分離の際に十分除去されず混入してくる標識原料、反応溶媒や HPLC の残存溶媒等がある。また HPLC に使用されている塩、等張化、pH 調整のために加えられる物質、脂溶性の薬剤を注射剤として添加される溶解補助剤なども安定性に影響を及ぼす可能性がある。PET 用薬剤の高純度製造のためにはこれらのラジカルに対する捕捉作用も十分考慮に入れる必要がある。以上述べたように PET 用放射性薬剤の製剤化に関しては、これらの諸問題を考慮にい

れて総合的に設計を行う必要がある。

Table 5 放射線分解対策を施した¹¹C標識薬剤注射剤

標識薬剤	注射剤の組成 ^a	放射化学的純度 (%) EOS
4	saline (10 mL), AcONH ₄ (~15 mg) ^b , EtOH (1.5%) ^{c,d} , Tw 80 (3%) ^{c,d}	99.5
5	saline (10 mL), Na ₂ HPO ₄ (~175 mg) ^{b,c} , AsNa (1%) ^{c,d}	99.0
6	saline (10 mL), Na ₂ HPO ₄ (~175 mg) ^{b,c} , AsNa (1%) ^{c,d}	99.5
7	saline (10 mL), AcONH ₄ (~6 mg) ^b , AsNa (1%) ^{c,d}	99.8
8	saline (10 mL), AcONH ₄ (~6 mg) ^b , AsNa (1%) ^{c,d}	99.8
9	saline (10 mL), AsNa (1%) ^b or saline (10 mL), EtOH (1.5%) ^c , TW 80 (3%) ^c	99.9
10	saline (10 mL), AcONH ₄ (~6 mg) ^b , AsNa (1%) ^{c,d}	99.1
11	saline (10 mL), AcONH ₄ (~35 mg) ^b , Tw 80 (7.5%) ^{c,d} , AsNa (1%) ^{c,d}	99.5
12	saline (10 mL), AsNa (1%) ^{c,d}	99.5
13 ^f	saline (10 mL), AsNa (1%) ^{b,d}	99.5
14	saline (10 mL), Tw 80 (7.5%) ^{c,d} , AsNa (1%) ^{c,d}	99.1

^a Tw 80 : Tween 80, AsNa : sodium ascorbate、^b HPLC溶媒へ添加、^c 再溶解液へ添加、^d 濃縮乾固時に添加

結語

本研究では様々な PET 用放射性薬剤についてその放射線分解に関与するラジカルを調査した。その結果、安定性及び分解に関与するラジカルによって4つのグループに分類されることが明らかとなった。また分解に関与するラジカルに対応して有効なラジカル捕捉剤を選択し、高い放射化学的純度での薬剤の製造法を示した。また従来 OH ラジカルが標識化合物の分解の分解に関与していると考えられてきたが、今回、水和電子が関与する稀な例 ([¹¹C]Ro 15-4513、[¹¹C]イオマゼニル) についてその分解物の構造を推定し、分解メカニズムについて研究を行った。その結果、[¹¹C]Ro 15-4513 については N₃ の NH₂ への還元反応、[¹¹C]イオマゼニルについては脱ヨウ素化反応が水和電子によって引き起こされていることを明らかにした。従って本研究によって水和電子は、その反応性の高さから積極的に放射線分解に関与する場合があります、放射線分解を抑えるためには OH ラジカルだけではなく水和電子にも注意を払う必要があることが示された。本研究で明らかにした放射線に対する安定性の分類、及び安定性試験の方法等は、他の PET 核種で標識した放射性薬剤の製造及び保存に対しても応用可能であり、PET 用放射性薬剤の高純度製造に寄与するものである。

謝辞

本研究を遂行するにあたり懇切丁寧なご指導を賜りました福岡大学薬学部山口政俊教授に衷心より感謝の意を表します。また本研究は、放射線医学総合研究所、画像医学部放射薬剤製造開発室において行われたものであり、本研究の遂行にあたり終始懇切なご指導

を賜りました放射線医学総合研究所、画像医学部放射薬剤製造開発室室長 鈴木和年博士に心より感謝いたします。また本研究中に多大なご助言を頂きました大阪大学医学部井上修教授に深謝いたします。

参考文献

- ¹ Bayly, R. J. and Evans, E. A., “Stability and storage of compounds labeled with radioisotopes.” *J. Labelled. Compds.*, **2**, 1-34 (1966).
- ² Suzuki, K., Inoue, O., Tamate, K., Mikado, F. “Production of 3-N-[¹¹C]methylspiperone with high specific activity and high radiochemical purity for PET studies: suppression of its radiolysis.” *Appl. Radiat. Isot.*, **41**, 593-599 (1990).
- ³ MacGregor, R. R., Schlyer, D. J., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Shiue, C. Y. “Fluorine-18-N-methylspiroperidol: radiolytic decomposition as a consequence of high specific activity and high dose levels.” *J. Nucl. Med.* **28**, 60-7 (1987).
- ⁴ Bogni, A., Bombardieri, E., Iwata, R., Cadini, L., Pascali, C. “Stability of L-[S-methyl-¹¹C]methionine solutions.” *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **256**, 199-203 (2003).
- ⁵ Suhara, T., Sudo, Y., Okauchi, T., Maeda, J., Kawabe, K., Suzuki, K., Okubo, Y., Nakashima, Y., Ito, H., Tanada, S., Halldin, C., Farde, L. “Extrastriatal dopamine D2 receptor density and affinity in the human brain measured by 3D PET.” *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2**, 73-82 (1999).
- ⁶ Suzuki K., Yamazaki T., Sasaki M., Kubodera A. “Approach to ultra high specific activity for ¹¹C-labeled compounds. –synthesis of [¹¹C]FLB-457 and [¹¹C]Ro15-4513–” *J. Labeled Compds. Radiopharm.* **42**, suppl 1, S129-S131 (1999).
- ⁷ Noguchi, J. and Suzuki, K. “Automated synthesis of the ultra high specific activity of [¹¹C]Ro15-4513 and its application in an extremely low concentration region to an ARG study.” *Nucl. Med. Biol.* **30**, 335-343 (2003).
- ⁸ Jewett D. M. “A simple synthesis of [¹¹C]methyl triflate,” *Int J Rad Appl Instrum [A]* **43**, 1383-85 (1992)
- ⁹ Någren, K., Müller, L., Halldin, C., Swahn, C.-G., Lehtikoinen, P., Improved Synthesis of Some Commonly Used PET Radioligands by the Use of [¹¹C]Methyl Triflate.” *Nucl. Med. Biol.*, **22**, 235-239 (1995).
- ¹⁰ Någren, K., Halldin, C. Müller, L., Swahn, C.-G., Lehtikoinen, P. ”Comparison of [¹¹C]methyl triflate and [¹¹C]methyl iodide in the synthesis of PET radioligands such as [¹¹C]β-CIT and [¹¹C]β-CFT.” *Nucl. Med. Biol.* **22**, 965-970 (1995).
- ¹¹ Lundkvist, C., Sandell, J., Nagren, K., Pike, V. W., Halldin, C. ”Improved synthesis of the PET radioligands, [¹¹C]FLB 457, [¹¹C]MDL 100907 and [¹¹C]β-CIT-FE, by the use of [¹¹C]methyl triflate.” *J. Labeled. Compds. Radiopharm.* **39**, 545-556 (1998).
- ¹² Hart E. J., Gordon S., Thomas J. K., “Rate constants of hydrated electron with organic compounds.” *J. Phys. Chem.*, **68**, 1271-4 (1964).
- ¹³ Koster R., Asmus K.-D., “Reaction of fluorinated benzene with hydrated electrons and hydroxyl radical in aqueous solutions.” *J. Phys. Chem.*, **77**, 749-55 (1973).