

## 医療分野研究成果展開事業/産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M)

### 平成 27 年度成果報告書 (公開)

課題リーダー (所属機関・氏名)	国立大学法人北海道大学・志賀 哲
参加機関	日本メジフィジックス株式会社
研究開発課題	[ <sup>18</sup> F]DiFA による革新的がん診断 PET 低酸素イメージングシステム

#### 1. 研究開発の目的

固形腫瘍内部で形成される低酸素領域を高精度で検出できる新規低酸素イメージング剤 [<sup>18</sup>F]DiFA を開発した。本研究では、腫瘍低酸素イメージング剤としての [<sup>18</sup>F]DiFA の安全性および有用性を検証し、薬事承認取得をめざす。同時に [<sup>18</sup>F]DiFA の全自動合成装置の開発を行い、[<sup>18</sup>F]DiFA を用いた新たな腫瘍診断法の確立および実用化をめざす。

#### 2. 研究開発の概要

固形腫瘍内部で形成される低酸素領域は放射線治療や化学療法に対して抵抗性を示すため、腫瘍内部の低酸素領域の割合を評価することは、治療方針の決定に不可欠である。本研究では、新規に開発した [<sup>18</sup>F]DiFA について、(1) [<sup>18</sup>F]DiFA 単回投与における安全性および有用性を探索する臨床研究、(2) 前臨床動物実験による POC 取得、(3) [<sup>18</sup>F]DiFA 注射液の製造体制確立と安定供給による臨床 POC 取得、(4) [<sup>18</sup>F]DiFA のプロトタイプ全自動合成装置の開発に取り組み、[<sup>18</sup>F]DiFA の固形腫瘍新規低酸素イメージング剤としての実用化をめざす。

#### 3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

##### (1) [<sup>18</sup>F]DiFA 単回投与における安全性および有用性を探索する臨床研究【北海道大学】

疾患を対象とした [<sup>18</sup>F]DiFA の早期探索臨床研究の研究計画書の作成に着手し、ほぼ完成させた。本計画書は、1) [<sup>18</sup>F]DiFA の安全性および有用性を評価する、2) 至適投与量・至適撮像時間の探索を行う、3) 既存の低酸素イメージング剤である [<sup>18</sup>F]FMISO との対比を行う内容とした。また、疾患対象の臨床研究に先立ち、健常者を対象として [<sup>18</sup>F]DiFA の安全性を評価する First-in-man 試験の研究計画書および業務手順書を整備し、完成させた。

##### (2) 前臨床動物実験による POC 取得【北海道大学】

腫瘍内酸素状態の異なる複数種類の担癌モデル動物での検討を実施し、[<sup>18</sup>F]DiFA が短時間内に腫瘍の低酸素状態を描出可能なイメージング剤であることを実証した。またイメージング質量分析法 (IMS) により [<sup>18</sup>F]DiFA の腫瘍内代謝物同定・分布評価を行うための測定条件の最適化を行った。

##### (3) 臨床 POC 取得のための [<sup>18</sup>F]DiFA 注射液の製造体制確立と安定供給【北海道大学】

国際的基準に合致した高品質の [<sup>18</sup>F]DiFA を製造し、安定的に供給することを目的とし、[<sup>18</sup>F]DiFA 製造

に関する規程・手順書の作成・整備を行った。

(4) プロトタイプ $^{18}\text{F}$ DiFA 全自動合成装置の開発【日本メジフィジックス株式会社】

北海道大学にて確立した First-in-Human 臨床研究用 $^{18}\text{F}$ DiFA 注射液の製造法をもとに、実用化に向けたプロトタイプ $^{18}\text{F}$ DiFA 全自動合成装置の要求仕様を決定した。また、医薬品「FDG スキャン」( $^{18}\text{F}$ FDG)の GMP 製造で実際に使用している全自動製造装置を念頭に、本装置の詳細設計に着手した。