

出國報告（出國類別：其它）

參加 2007 年歐洲核醫學會年會  
**(2007 Annual Congress of EANM)**  
心得報告

服務機關：行政院原子能委員會核能研究所

姓名職稱：林武智、羅彩月

派赴國家：丹麥

出國期間：96.10.11-19

報告日期：96.12.15

## 摘要

2007 年歐洲核醫學會年會在丹麥首都根本哈根市舉行，依據大會統計資顯示共有 4600 多人參與本次會議，發表之論文超過 1400 篇，這些論文之研究單統計 1171 篇來自歐洲地區，另外有 355 篇來自亞洲及澳洲，其餘則來自北美及南美等區域，核能研究所共發表四篇論文，二篇為口頭報告。本屆之特色為大會特別依據目前核醫熱門之領域，分成九大主題區，分別為：(1)心臟血管(2)診斷腫瘤(3)神經/精神學(4)放射藥學/放射化學 (5)物理/儀器 (6)放射腫瘤治療/劑量學(7)臨床科學(8)一般主題(9)分子造影等。本年度歐洲核醫學會發表論文中腫瘤診斷即占了 29%，核種治療占 15%，其次是心臟血管疾病診斷之 16%，神經與精神學方面之研究則為 9%，分子造影為 7%，顯示腫瘤診斷與治療核醫藥物之開發已是核醫藥物之重要發展方向。

綜觀世界核醫藥物發展的趨勢，腫瘤治療用核醫藥物的開發是各國研發的重點，台灣也體會到此項要務，核研所也積極的投入治療用核醫藥物之開發，包括乳癌、肺癌、肝癌、大腸直腸癌等等，目前也積極的做動物實驗，也獲得相當的成果。治療用藥物研發的瓶頸為臨床人體實驗，這是最困難的一步，動物實驗做得再好，未上人體，很難知道其成效。與診斷用核醫藥物最大的不同是，治療用核醫藥物必須注入足夠殺死腫瘤細胞的劑量，治療用核醫藥物之人體輻射劑量為診斷用核醫藥物輻射劑量的幾十倍以上。台灣治療用核醫藥物之研發才剛起步，缺乏經驗，為了治療用核醫藥物的發展，必須極早準備，在治療用核醫藥物之法規，人體輻射劑量評估與藥物的藥效評估，皆要有標準可以依循，才能讓治療用核醫藥物的成果早日見到。

正子核醫藥物在先進國家發展得非常蓬勃，核研所是政府單位，當火車頭最恰當，針對各正子中心的需求，提出適當的正子藥物查驗登記，成功後讓各醫院遵照核研所的製程與品管方式製造應用，使正子中心能更活絡，替更多的病人服務。Dr. Halldin 實驗室之豐富研發成果，瑞典 Astra-Zenca 藥廠願意長期資助該實驗室，提供先進之研究設備並給予研究經費以招募更多的高手參與其計畫，做出更好的研發成果，藥廠也相對地由實驗室協助加速其新藥開發，達到互蒙其利之雙贏效果(WIN-WIN)。本所應積極提升能見度(例如在重要研討會

發表論文、發表 SCI 期刊及申請專利等)，除了協助國內之研究單位做藥物篩選服務，且應放眼國際，吸引全球藥廠之目光，整合現有之能量及並不斷擴專業能力，積極掌握利機，才能具有國際競爭力!

多年來核研所與各醫院的互動頻繁也很積極，但只是限於少數的科別，其中以核醫科為最，核研所核醫藥物之開發也漸趨緩。為了尋求更創新的想法，應再多參予其他各科的領域跨出，進而合作的對象，期望能開創出更有效的藥物造福百姓。

# 目 次

(頁碼)

摘 要.....	i
一、目 的.....	1
二、過 程.....	2
三、心 得.....	3
四、建 議 事 項.....	24
五、附 錄.....	30

## 一、目的

歐洲核醫學會年會(Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 簡稱 EANM)為全球知名之核子醫學研發相關年會之一, 每年皆有來自各國之研究人員參與歐洲核醫學會年會, 探討的主題從臨床之新技術及案例交流, 診斷用核醫藥物之研究及治療用核醫藥物及同位素之最新方向, 網羅最新核醫藥物及相關醫療設施之研發現況及未來之趨勢, 對本所核醫藥物之發展可以提供很有價值之參考資訊。今年年會定於 10 月 13 日至 17 日在丹麥根本哈根市(Copenhagen)舉行。

核能研究所(以下稱為本所)正積極開發治療用核醫藥物等, 為瞭解先進國家在核醫藥方面技術開發現況與未來市場拓展之規劃, 並建立與歐盟核醫專家及我國駐外專家之溝通與資訊交換管道, 同位素應用組林組長武智率領核醫製藥中心管理藥師羅彩月博士參加歐洲核醫年會, 對本所未來核醫藥物相關計畫規劃之資訊搜集有所助益, 同時亦將代表我國在年會上發表 2 篇核醫研究論文, 將我國在核醫方向之努力與研發成果向國際社會介紹。核醫學會年會在歐洲已推動 20 年, 是歐洲所有非常重視的國際性會議, 本次奉派出席 EANM 也為明年二月本所將舉辦之核醫國際型研討會邀請相關的歐洲核醫界泰斗與會共襄盛舉, 討論相關合作之細節。在本次年會會場除了與專家討論中樞神經影在歐洲之開發與推廣經驗, 並邀請 Karolinska Institute 的 Dr. Halldin 參加本所明年度舉辦之國際級研討會, 他欣然接受邀請, 也樂於與本所討論未來合作之議題。

## 二、過 程

行 程				公 差 地 點		工 作 內 容
日	星期	地 點		國名	地 名	
		出 發	抵 達			
11	四	桃園	哥本哈根	丹麥	哥本哈根	去程
12	五	哥本哈根	哥本哈根	丹麥	哥本哈根	去程及準備相關核醫藥研發資料
13~17	六~三	哥本哈根	哥本哈根	丹麥	哥本哈根	參加歐洲第20屆核醫界年會，發表二篇口頭論文，核醫藥物相關資訊蒐集，拜會重要核醫專家
18	四	哥本哈根	桃園	台灣	桃園	回程及相關資訊搜查及資料整理
19	五	哥本哈根	桃園	台灣	桃園	回程及相關資訊搜查及資料整理

### 三、心得

2007年歐洲核醫學會年會(2007 EANM)在丹麥首都根本哈根市舉行，依據大會統計資顯示共有 4600 多人參與本次會議，發表之論文超過 1400 篇。分析論文之研究單位，共有 1171 篇來自歐洲地區，另外有 355 篇來自亞洲及澳洲，其餘則來自北美及南美等區域(圖一)，顯示除了歐洲之研究人員參加外，亞洲地區之研發成果亦受到 EANM 之重視，台灣地區共有台大、三總、成大、清大、花蓮慈濟及核能研究所等單位派員參加，發表四篇口頭論文，其中核研所(以下簡稱本所)即占兩篇，另外有二篇為壁報展示，論文相關題目整理如表一所示。參考歷年來歐洲核醫核學會之發表論文(圖二)，可以看到自 2002 年起論文發表篇數逐年增加，自 2006 年起論文總數已超過 1400 篇，由趨勢圖亦可看到近年來口頭發表論文人數亦漸增，顯示現場溝通討論之風氣已受重視。

依主辦單位之設計，除了大會專題演講、口頭及壁報展示及持續教育訓練外，本屆之特色為大會特別依據目前核醫熱門之領域，分成九大主題區，分別為：(1)心臟血管(cardiovascular);(2)診斷腫瘤(diagnostic oncology); (3)神經/精神(neurology/psychology); (4)放射藥學/放射化學(radiopharmacy/radiochemistry); (5)物理/儀器 (Physics/Instrumentation); (6)放射腫瘤治療/劑量學(Radionuclide Therapy/Dosimetry); (7)臨床科學(Clinical Science); (8)一般主題(General Topic); (9)分子造影(Molecular Imaging)等。其中腫瘤診斷佔 29%，核種治療佔 15%，亦即與腫瘤有關之論文佔本年度歐洲核醫學會發表論文之 44%，其次是心臟血管疾病之診斷佔 16%，神精與精神學方面之研究 9%，分子造影佔 7%(參見圖三)。腫瘤治療核醫藥物之開發，已從偶而少數的幾篇，增加至 1/6 的數目，也有多種藥物進入人體實驗，效果不會比一般的藥物差。

以前核醫藥物一直佔在醫療的第二線，以診斷為主，腫瘤的治療在核醫藥物之應用極有表現的潛力，加上藥物傳送的改良精進，治療用同位素標誌與高專一性傳送藥物的結合，促成治療用核醫藥物之研究快速成長，也是核醫藥物唯一可以達到治療之領域。在中樞神經與心臟方面皆只可做到診斷之應用。核醫藥物作為新藥篩選與藥物生理代謝之探討也引起廣泛之興趣，借由放射性同位素之高敏效果，容易偵測，配合造影，可以發現藥物在人體 Real time 的分布情形，進一步的分析，甚至可以瞭解，藥物在什麼時間，多少的量在什麼器官被代謝成什麼生物質，在人體發生生化作用，對人體有如何的生化反應，進而達到診斷或治療的效果。這些研究一直是生化科學家們一直追求的目標，核醫藥物的加入，使這方面的研究更可以達成，這也是核醫學會參加人數持續增加之原因。核醫藥物真正的產值，大概只有一般

藥物產值的 1%，但借助核醫藥物却可以瞭解一般藥物在人體生化作用的代謝機制，分佈、流向與安全性，讓藥物的作用更有說服力，藥物之設計也更容易推估，並縮短藥物上市的時間，這才是核醫藥物真正的利基。

爲了鼓勵年輕的會員參與核醫藥物應用研究，EANM 設立有居里夫人獎(Marie Curie Award)，以紀念並發揚居里夫人之研究精神及對放射性同位素之貢獻。如何選擇該年度 Marie Curie Award 之得獎者？大會首先將該年度核醫學會所有投稿之摘要選出二十篇有潛力之作品，先請他們寄來全文後，分別交由學者專家進行排序，在開會當天並有三位不同領域之專家親至現場聽其演講，最後進行分數排序，最高分者即爲該年度之 Marie Curie Award 得獎者。本年度選定 2007 年得主爲代表荷蘭鹿特丹 Erasmus Medical Center 之 M.de.Win 等人，研究題目爲”Converging evidence for specific neurotoxic effects of ecstasy on thalamus [123I]β-CIT SPECT and advanced MRI studies”，本篇論文之最大特色爲結合功能性 SPECT 及解剖定位之 MRI 共同應用於疾病之診療，其研究重點乃針對目前毒品及迷幻藥使用氾濫之社會問題，應用[123I]β-CIT 以探討迷幻藥對腦部下視丘(thalamus)功能之影響，同時亦應用 MRI 研究其結構之變化，實驗顯示會影響 serotonin receptor binding affinity。最近核研所亦與北榮精神部周元華醫師應用 I-123 ADAM 研究電動遊戲對於腦部之影響，兩者有異曲同工之妙，顯示核醫藥物之分子造影功能將於未來神經系統之功能診斷扮重要角色。

茲將本次歐洲核醫學會之重要核醫藥物的發展、診斷儀器的開發與放射性同位素應用整理如下：

#### (一) 診斷儀器的開發

在人體應用偵測儀器之開發最熱門的是，PET 加上 CT，PET 加上 MRI 影像之融合，解決 PET 造影模糊，定位不易之缺點，CT 也發展至 64 切，精確度更高，但也因使病人必須接受更高的輻射劑量，而有 PET/MRI 之開發，儀器製造專家也克服因 MRI 可能會影響 PET 造影的困難，推出 PET 與 MRI 影像融合技術。這些儀器在會場上佔有最大的攤位，廣告手筆最強，營業金額最高，反而是核醫藥物推動的火車頭。影像的處理也因電腦技術加入，更是令人讚嘆，3D 影像立體呈現，也可以作切面處理，在某一器官某一位置的切面皆可清楚呈現。如果你的儀器是老式的造影設備，也許只有 3~5 年舊的設備，和現在的新設備比起來，感覺是上一個世紀的東西，核醫影像儀器的精進，真的是一日千里。去年林口長庚醫院淘汰一部 5~6 年舊 PET 造影儀，有些納悶，真正看到現今的造影設備所展示的功能，去年的疑惑，不言而喻。



義大利的 Dr. Spanu 等人在本次會議中發表二篇論文，探討以 high resolution planar scintimammography with dedicated breast camera(DBC)用於原發性乳癌及多病灶原發性乳癌(multifocal primary breast cancer)之診斷，病患注射 Tc-99m tetrofosmin 配合 dedicated breast camera 以取代傳統之 gamma camera，可以得到高解析度影像，並解決以往對 small size carcinoma sensitivity 低之困擾，對於多病灶原發性乳癌 DBC 是一個相當有用之診斷工具。

PET 造影時為求影像清晰，如何進行移動(例如呼吸動作)之校正(motion correction)是一個熱門的主題，有許多研究團隊專研於此一問題之解決，本次核醫學會年會特別介紹 Lamare 等人之報告” A simplified local respiratory correction for PET/CT image”，利用 reconstruction of an average respiratory image (VOI)，進行 definition of a 3D volume of interest，再做 4D reconstruction of the defined VOI，而後以 Derivation of transformation parameters(center of gravity, affine, non-grid) 等參數修正，得到 Local application of the correction。

## (二)迴旋加速之開發與精進

配合核醫藥物之研製，迴旋加速器也一直精進改良，最明顯的改進為氟-18 產製之液體靶，1992 年時德國 Jülich 核能研究中心開發的鈦金屬液體靶，氟-18 放射性同位素的產量約 1.2~1.5 居里，可生產 600~800 毫居里的<sup>18</sup>FDG。現今的液體靶產量可達 5 居里或更多，<sup>18</sup>FDG 量 2~3 居里/批次。Advance technology Inc. 甚至宣稱，其氟-18 同位素的產量可達 10 居里/批次，<sup>18</sup>FDG 產量供過於求，價錢也大幅下降，使正子中心的成立受到鼓勵，相繼開設。在質子束射線的電流量也大幅提升，由 80  $\mu$ A 增加至 150  $\mu$ A，用在氟-18 之生產綽綽有餘。小型迴旋加速器也順應使用單位的需求，增加固體靶站，可用來生產碘-124 等同位素，不再只可生產<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F 等氣、液體靶同位素，生產功能邁進前一步。值得一提的是，迴旋加速器以前皆為歐、美、加的市場，現今日本、韓國也加入供應市場，日本現正在發展超小型的迴旋加速器，專為地區醫院準備，不必是一級醫院，以後三級醫院皆可以方便的使用迴旋加速器與其核醫藥物之服務。迴旋加速器之改進，雖未像造影儀變化那麼迅速，也持續的成長，是促使核醫藥物蓬勃發展的動力之一。

## (三)動物造影儀器之發展

動物造影儀器在今年的會場上也是人潮聚集的重要參觀與詢問 點，動物造影儀器之發展為最近 3~5 年的事情，剛推出時為單純的 PET 機器，馬上又推出動物用的 PET/CT，

SPECT/CT，甚至於 PET/ SPECT/CT 三合一的儀器，已開發成功。造型也從不起眼的盒狀，精進為與人體造影相似的流線型。動物造影儀器為了符合小老鼠微小的器官，解析度要很好，才能清楚分辨小鼠器官，當今的技術已達 0.1mm~0.3mm 範圍，對核醫藥物臨床前之研究，有相當的助益。核醫藥物研發單位購置情況踴躍。核醫動物造影也逐漸成為藥物研發的一個必須步驟，對於藥物篩選的功能，倍受肯定。

#### (四)核醫藥物發展跨國整合

核醫藥物之開發必須結合各領域之精英，包括化學、生物、藥學、物理、電子、電腦、電機、醫材等人才的集合才能開創出具競爭力的藥物，診斷儀器。這方面做得最好的國家是美國，美國除了國內的整合之外，也將觸角伸到其他國家，歐洲著名實驗室常常得到美國公司的經費，做某些特定的研究，發展的結合也讓美國大發市利。歐洲核醫學會近年來也體會到這種現象，也慢慢的在聚集，提出在歐洲合作開發的構想，準備與美國一較長短。台灣無論人力，財力等皆無法與美國或歐洲相比，在研究題目，開發主題的選擇應更加審慎，避免做徒勞無功的研究。台灣有非常具競爭力的電子產業，有相當優秀的生醫人才，台灣出生在國外的學者也在核醫相關研究非常傑出，我們必須善用台灣的優勢，必要時應主動與國外恰當的單位結合，在核醫藥物相關領域的發展，應具有相當的競爭力。

#### (五)胜肽及單株抗體類醫藥物之發展趨勢

癌症一直是全球最具殺傷力之疾病之一，每年約有超過一千萬新增案例發生，近二年來，隨著腫瘤生物學之逐漸了解以及診斷用設備及治療方法的改善，癌症之致死率已有下降趨勢。針對癌症之標靶物質可廣泛區分為白質類(單株抗體(monoclonal antibody,簡寫為 mab) 及其片斷)、核酸(aptamer)或其它受體配位(例如胜肽類、維他命及醣類等)(圖五)。利用單株抗體治療症之觀念首先於 1981Milstein 的論文，過去二十年來已有 17 種不同的株抗體被 FDA 核准應用於疾病之治療(表五)。例如 1997 年 Rituximab (Rituxan)被核准於 non-Hodgkin's lymphoma 之治療，一年後，屬於 anti-HER2 單株抗體 Trastuzumab (Herceptin) 上市，應用於乳癌之治療。第一個血管新生抑制劑 Bevacizumab (Avastin)則是第一個新生血管抑制劑，2004 年 FDA 核准應用於大腸癌之治療。隨著基因工程之進展，單株抗體可以分成 chimeric mab 以及 humanized antibody。

”Immuno-PET as navigator in antibody-based therapy” 這一句話可以代表核醫藥物將在癌症治療上扮演重要角色！利用不同的抗原或生物標記(marker)當做藥物開發之標的，例如在 differentiation antigens 的 CD44v6 及 CD20，常見之 marker proliferation 有 EGFR、HER2 及 IGFR 等，屬於 Markers of angiogenesis 有 ED-B(Extra domain-B of fibronectin)及 VEGF-(R)，代表 Markers apoptosis/death 則為 annexine 及 TRAIL，而 c-MET 則為 Markers of invasion and metastasis。

本次年會上，瑞典Uppsala University 及Affibody公司共同發表以recombinant affibody molecule  $Z_{HER2:342}$ 標幟Tc-99m同位素後，應用於HER2-expressing tumors之研究。乳癌在女性癌症發生率上高居首，有 20-30%之患者會在其癌症細胞上過量表達HER2 受體，Trastuzumab這個單株抗體對於HER2 有很高親和力，可以阻斷癌細胞之分裂與繁殖，臨床上患必須先確認HER2 過量表達，才能接受Trastuzumab之治療。 $Z_{HER2:342}$  (7kDa)是一種Affibody，結構為小蛋白區塊(small protein domain)，基因工程技術，使其尾端結合上 c-terminal cysteine，含有N3S結構，可以標幟Tc-99m。比起傳統之單株抗體，affibody較不會有 non-target interactions(例如 Fc-receptor interactions)，也較適合於當做 toxins or therapeutic radionuclides之載具，而單株抗體必須在哺乳類細胞產生，affibody可在細菌製造，相對費用較便宜。實驗果顯示Tc-99m  $Z_{HER2:342}$ 有很好之體外及體內穩定性，且對於動物試驗之HER2 expressing xenografts有很高之親和力，未來將進一步評估臨床造影診斷HER2 過量表達之潛力。

DN-30 為單株抗體，對於 Met extra-cellular domain 有親和力，經動物實驗證實可以抑制腫瘤細胞之成長與轉移。Met 是一種致癌基因(oncogene)產物受體，其結構屬於 receptor tyrosine kinase (RTKs)，當 Met 受到人體肝細胞成長因子( hepatocyte growth factor/scatter factor)或其它配位子活化後，引起細胞增生、遷移、分化及成長，對於正常細胞而言，上述現象與四肢肌肉及橫膈形成及有管道腺體(ductular gland)形成皆有關係，對腫瘤細胞而言，Met 活化參與腫瘤形成、轉移及防止凋亡(apoptosis)有關聯，幾乎所有的實質性腫瘤皆會表達 Met，尤其對於轉移性腫瘤的 Met 表達明顯高於原發病灶，因此 Met 常與臨床預後較差之診斷有關(Glioblastoma, multiforme, osteosarcoma osseous metastases of prostate cancer)(表四)。Perk 等人應用 Zr-89 以 desferal 當做 chelator，結合上 DN30，經 PET 造影，

顯示 Zr-89 DN30 對於 GTL-16 腫瘤部位之累積明顯高於 I-131 DN30，且腫瘤大小約 11 mg 即可 Zr-89 DN30，且 PET 之 tumor uptake 與體外評估之 Zr-89 tumor uptake 呈正相關(圖六)，顯示利用 Zr-89 標幟 anti-Met 之單株抗體可利用其影象來定量 met expression tumor，未來應用 immuno-PET 診斷 Met-expressing human cancer 具相當潛力。

從發表之論文中，可以發現多數之研究報告皆屬於同類型藥物之結構再修飾，例如同屬於 somatostatin receptor 具親和力之 Octreotide 類藥物，可以有 DOTATOC、DOTATATE、DTPA-Octreotide 及 Depreotide 等等，上述藥品可因標幟上不同的同位素(例如 Ga-68、Cu-64、Re-188、Tc-99m 及 In-111 等等)及螯合基(DOTA,DTPA)有其新的用途，當使用為低能量之放射性同位素(例如 Tc-99m, In-111)結合至特殊之單株抗體或胜肽，則可以當成診斷用核醫藥物，如果結合的是高能量之同位素(例如 Y-90, Re-188)，則可以當成治療用藥，因此治療用藥與診斷用藥之市場相當具關連性，找到一個藥效更好作用更專一的藥一直是許多科學家的夢想，因此在研發的路有相當多的人仍孜孜不倦地努力前進著。自從標幟 Y-90 之 Zevalin 上市後，國外許多著名之藥廠也開始注意將臨床已證實有療效之單株抗體標幟成核醫藥物，甚而從原有之診斷用同位素換成治療用同位素而有新的應用價值。例如 Novartis 公司將其 In-111 DTPA-Octreotide(商品名 OctreoScan)改成治療用同位素 Lu-177 變成一個新的產品 OctreoTher。

德國 Dr. Baum 等人針對 379 位接受 Y-90 or Lu-177- DOTATATE 做 peptide receptor radionuclide therapy 治療之患者做五年之療效監測，發現有部份改善或完成移除腫瘤者佔所有受試者之 17%，疾病維持穩定狀態者佔 76%，病情惡化者佔 7%，約有 90% 患者可以發現其臨床症狀(痢疾或潮紅)有改善，小於 15%的受試者出現明顯的造血功能毒性，2 位受試者患有再生不良性貧血。Dr. Baum 認為 PRRT 對病患而言，可以明顯改善其症狀且其副作用是在可以忍受的範圍。瑞士 Dr. Muller 也發表他們以 Y-90 DOTCTOC 用於治療 metastasized de-differentiated thyroid cancer 之 Phase IIA 臨床試驗結果，長期觀察病患接受治療後之存活情形，本藥也應用於 metastasized medullary thyroid cancer 之 Phase IIA 試驗，其結果都顯示 Y-90 DOTCTOC 具有低毒性且可延長病患之存存期。使用不同治療用核種 Bi-213(alpha-emitter) 及 Lu-177(beta-emitter) 標幟 DOTA-PEG4-Bombesin(DOTA-PESIN)之治療效果，Dr. Wild 等人以 PC-3 tumor 動物模式做治療後存活期觀察，實驗結

果顯示給予 Bi-213 DOTA-PEPSIN 之存活期明顯高於 Lu-177 DOTA-PEPSIN，但需小心腎臟毒性。

本次大會之發表論文中，德國慕尼黑大學的 Dr. Popperl 等人比較以 I-131 及 Re-188 標幟 monoclonal anti-tenascin antibodies，對於惡性神經膠質瘤(Glioma)以腔內給藥 (intracavitary)方式進行放射免疫療法之療效評估，本實驗採用局部藥方式一方面可以避開血腦屏蔽(Blood-Brain Barrier)，同時可以給予高劑量並減少全身之副作用。臨床試驗結果顯示 Re-188 標幟之單株抗體比起 I-131 有較長之 median survival time。

**I-131 Tositumomab(Bezzar<sup>®</sup>)及 Y-90-Ibritumomab(Zevalin<sup>®</sup>)**用於 refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma之治療效果，美國史丹福醫學中心之研究結論是 **”The choice of one vs. another appears to depend on the treating physicians’ preferences and local logistics.”**，可見兩者臨床效果差異不大。

#### (六).新核種之應用

彙整本次會議論文使用之 PET 核種，F-18 為主要之應用核種，其它尚有 Cu-60/61/62/64 等放射性銅之同位素，同時亦有人以 Ga-68, Zr-89 及 I-124 等核種做標幟應用，核種特性整理如表三所示。F-18、Cu-64、Ga-68 及 I-124 等同位素本所都已建立研製技術，Zr-89 為一較新之 PET 同位素，位於週期表 IVB 族，半衰期長達 3.268 天，對於標幟配位子或單株抗體等研製成核醫藥物後，可以有充分時間相關之動物或臨床應用研究。Alpha-emitter 具有距近離釋放高能量之能力，為治療用核種，德國 Morgenstern 等人在今年年會發表兩篇有關  $\alpha$  核種 Th-226 之研製及其應用研究之論文，Th-226 來自母核種之衰減產生之子核種，其母核種半衰期 20.8 天產生 Th-226 子核種後，再經過四次  $\alpha$ -emitter 之釋出(27.7 MeV)衰減得到穩定同位素 Pb-210，實驗結果顯示 Th-226 不論在 single cell (lymphoma or leukemia cells)或 breast cancer spheroid model 之細胞毒殺作用皆較同屬於  $\alpha$ -emitter 之 Bi-213 強，顯示其未來在放射治療之臨床應用潛力。本次歐洲核醫學會年會亦有多篇以 C-11, F-18, I-125 及 Tc-99m 標幟之新示蹤劑發，包括有應用於缺造影之 F-18 EF5 及 F-18 SO101，老年癡呆有關之 Amyloid 造影 F-18 alkynes 等，整理如表五所示。

#### (七) 神經/精經診斷造影劑之開發與應用研究

隨著基礎醫學之深入研究，已有超過一百種以上之神經傳導系統被發現，而每一個都

有其特殊之受體(receptor)、酵素(enzyme)及 carrier proteins，核子醫學亦開發其對應之受體造影劑以應用於疾病之診斷與治療，茲將疾病、受體及其造影劑整理如表六所示。有關阿茲海默症之 Amyloid 診斷用造影劑開發，比利時魯汶大學 Serdons 等人與賓州大學孔繁淵教授合作共同發表以 F-18 標幟 amyloid imaging agent KS28，並與同屬於 Amyloid 診斷用造影劑之 C-11 PIB 做比較(表七)，PIB 是由美國匹茲堡大學所開發之藥物，目前已在臨床試驗進行療效評估。由於 C-11 半衰期太短，故孔教授新設計化學結構近似但以 F-18 標幟之 KS28，本藥經動物安全性實驗，顯示無急性、慢性之毒性，雖然二個化合物結構類似，但 KS28 有腦部吸收比率明顯高於 PIB，且由正常腦部 washout 之速率 KS28 較 PIB 快 3 倍，初期二位志願者之試驗顯示其輻射吸收劑量與其它氟化物類似，他們將進一步進行申請臨床試驗，以評估本藥在早期阿茲海默症診斷應用潛力，本藥之發展值得期待。

自 1981 年 Klino 等人介紹 meta-iodobenzylguanidine(MIBG)用以觀察交感神經系統突觸功能後，臨床上對疾病之生理或病理研究，除了灌注或代謝性檢查外，愈來愈多的人開始注意疾病與自主神經系統之關係。放射性碘標幟 MIBG (radioiodine labeled MIBG)在臨床上已被公認對於神經元源起之腫瘤，如惡性神經鞘瘤(malignant schwannoma)、類癌瘤(carcinoid tumor)、神經母細胞瘤(neuroblastoma)、嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)、副神經節瘤(paraganglioma)及甲狀腺髓質瘤 (thyroid medullary carcinoma) 等，放射性碘標幟 MIBG 可因選用之同位素不同而有不同之用途，以 I-131MIBG 適合於腫瘤的治療，I-123 MIBG 適用於診斷。本次大會西班牙研究人員 Camacho 等人發表可以利用 MIBG 之造影以區別 Lewy Body Dementia 造成之認知障礙或其它神經退化性疾病引起之認知障礙。Lewy Body Disease 患者以心臟 MIBG 掃描時，可以看到交感神經退的現象，本研究乃以半定量方法量測心臟 MIBG 之 HMR 值(heart-to-mediastinum ratio)，再與 Mini-Mental Status Examination (MMSE)做比較，經過四年之追蹤，確認 HMR cut-off point 設定為 1.36，能夠有效區別兩種疾病；同時，臨床試驗結果也確認注射 MIBG 15 分鐘後之造影結果，比起給藥後四小時才進行攝影分析，前者才能區別 Body Dementia 造成之認知障礙。

德國杜塞朵夫大學 Nikolaus 等人以 I-123 IBZM 進行大鼠 striatum 之內生性多巴胺 endogenous dopamine)釋出量影像評估，實驗動物分別注射 3, 10 及 30mg/kg methylphenidate (D2 receptor blocker)，再注射 I-123 IBZM，發現 striatum 的 IBZM 分佈影像隨給了之 methylphenidate 量增加而降低，而突觸區域之多巴胺含量之增加，顯示利用小動物 SPECT

造影系統配合 I-123 IBZM 可以運於突觸多巴胺變化之量測工具。

2007EANM 年會特別安排瑞典 Karolinska Institute 的 Dr.Halldin 及其前任實驗室負責人 Dr. Farde 以及資深研究人員 Dr. Gulyas 就該機構對於 PET 中樞神經造影劑之開發經驗及全球對腦中樞疾病(包括阿茲海默氏症及巴金森氏症等等)之發展現況， Karolinska Institute 為歐洲最大的醫學大學之一，同時也是瑞典最大的歐學研究及訓練中心，負責瑞典 40%之醫學研究計畫。Dr.Halldin 為 Department of clinical neuroscience 之研發實驗室主持人，該研究室之研發成果相當豐碩，自 1982 起至今(2007)，已開發 125 種放射性配位子(radioligands)應用於猴子以測試其療效，同時，也有 30 種藥已進行人體臨床試驗，其中有 13-15 種藥評估具臨床應用潛力，該研究室開發之藥物彙整如表八所示。除了基礎研究外，並協助許多藥廠做新藥開發之篩選(尤其位於瑞典之 AstraZenca 藥廠)，由於在腦神經核醫藥物具強大之研發能力，藥廠研發出新的藥即會送來此實驗室做同位素標幟應用研究，或以其它已開發之造影劑來驗證新開發藥物之作用機制，為求好的實驗結果，藥廠除了研究經費之資助外，同時亦提供高解析之造影設備設立該實驗室內供其研發應用，很快評估是否值得進一步開發此一新藥，對 Dr. Halldin 的研究室則因有充足經費及設備，可以吸引到優秀之研究人才參他們的研究計畫，研發成果自是豐碩，形成藥廠與研究單位雙贏之結果(win-win)，這種經營模式相當值得本所參考。

為什麼 PET 是一個中樞神經系統藥物開發之熱門的方法？其主要特色即是：(1)microdosing；(2)drug occupancy at target of interest 以及 (3)biomarkers of pathophysiology。PET 造影劑比起 MRI 來講，具有相當靈敏性，僅需 pM 之藥物濃度即可偵疾病之變化，反之 MRI 則需 mM 才能有反應，而且更重要的意義是新藥開發首先由數十萬到數萬個新合成之化合物 (candidates) 中篩選，可能僅有數千個到數百個可以進到臨床前動物安全有效性試驗，而後可能僅有數個可以進入臨床試驗，但研究費用卻隨臨床 Phase I、phase II 到 phase III 之推進而節節上升，此時 PET 造影劑之投入，不管是以(1)label on candidate drug 或(2)label on a competing ligand 或者 (3)biological effects of drugs，它都可以提供藥廠在新藥開發階段決定是否要進入臨床與否之重要數據，除了加速新藥開發之腳步外，且可幫助藥廠節省可觀之臨床研究經費。什麼才是一個理想的受體

造影用 PET 示蹤劑呢？它應具有下列特性：(1)具選擇性(selective)；(2)達到特別的結合峰值平衡狀態(reach specific binding peak equilibrium)；(3)高訊號(at high signal)；(4)低背景值(at low noise level)。對於開發 PET CNS radioligands 時，必須要設計相關試驗以取得下列重要資訊，包括(1) in vitro binding affinity; (2) in vitro selectivity; (3) concentration in target sites; (4) reversibility of binding; (6)potency(agonist/ antagonist); (7) toxicity; (8) non-specific binding; (9)plasma protein binding; (10) P-gp; (11) blood-brain-barrier permeability; (12) metabolism/labeling position; (13) choice of radioligand and radiolabeling method 等。

Dr. Halldin 實驗室配置有一台 baby cyclotron，可以產製 C-11 及 F-18 供標幟應用，其中 C-11 較 F-18 之應用更多，其原因乃在於：(1)大部份的化學結構皆含有碳，可以利用 C-11 methylation 進行適當之取代反應而得到 C-11 標幟之核醫藥物；(2)C-11 半衰期短，動物實驗或人體試驗可在一天之內同時完成多項試驗，節省時間及費用；(3)動物完成試驗後，可以立即送回動物房，並可在短時間進行下一次之動物試驗。

有關 F-18 標幟之核醫藥物，他們曾開發有 Norepinephrine transporter imaging agent 之 [F-18] MeNET，及 benzodiazepine receptor 造影之 [F-18] Fluorometaraminol 及 [F-18] flumazenil，前者可應用於心臟交感神經完整性及精神分裂症之研究，後者則是臨床常用之抗精神病藥。Norepinephrine transporter(以下簡稱 NET)與數種神經精神性(neuropsychiatric)異常及神經退化(neurodegenerative)病變之病理生理皆有密切之關連性，且是目前臨床上用於治療精神異常及 ADHD 的藥物作用標的之一。為能清楚了解 NET 在上述疾病扮演之角色，可利用 PET 來做體內 NET 數量的變化分析，2003 年 Dr. Halldin 的實驗室開發出 C-11 標幟 O-methyl reboxetine analog, [(S,S)-11C]MeNER 之核醫藥物，但這個應用於動物試驗時發現它在給藥後 90 分鐘仍未達受體反應之平衡，由於 C-11 的半衰期僅有 20.4 分鐘，且常伴隨有一些雜訊出來，因此，它並不是一個理想之製劑。2004 年 Dr. Halldin 又再度開發以 F-18 標幟之(S,S)-FMeNER-D2 核醫藥物，初步之受體結合試驗顯示該藥對 NET 之選擇性相當遠高於其它兩種同屬於 monoamine transporter 之 Dopamine transporter 及 serotonin transporter，且 F-18 的半衰期為 109.8 分鐘，適合於較長程之運送方式。參考 IMS World Review 的資料顯示，2003 年抗憂鬱症藥物全球銷售量為 195 億美



金，較所有治療領域用藥的第三名；抗神疾病用藥全球銷售值為 122 億美金，佔所有治療領域用藥的第五名，且兩種藥品之銷售量都較前一年有 10-20%的成長，由於這類藥物具有相當臨床應用潛力，對本所以開發以 F-18 之中樞神經造影而言十分合適。

Flumazenil 是腦部 Benzodiaepine(以下簡稱 BZD)受體的一種拮抗劑。BZD 是醫學歷史上，醫師處方最多的藥，它與 BZD 受體結合可以產生下列五大類：(1)抗焦慮功能(2)鎮靜及/或催眠功能(3)肌肉鬆弛功能(4)抗痙攣功能(5)記憶力減退 (amnesia) 功能。服用拮抗劑 Flumazenil 後，雖可以與 BZD 受體結合，卻可以取消 BZD 受體促進劑 (即 BZD) 所引起的五項藥理功能。例如用 BZD 受體促進劑 midazolam 來作胃鏡時麻醉用途或其他內科檢驗後，打一針 Flumazenil，即可使病人可以馬上清醒過來。由於其原先結構即含有 F，因此來自俄羅斯之學者 Dr. Nicolalji 利用親核性取代反應，利用一個步驟即完成 F-18 標幟反應。

#### (八)分子造影(Molecular Imaging)

本次歐洲核醫學會年會特別邀請美國國家癌症中心(National Cancer Center, NCI)之 Dr. Shankar 發表專題演講，介紹”Optimization of the role of functional imaging to assess drug effects-in cancer trials”，她提到 NCI 對於分子造影的前景為：(1)在臨床上，分子造影之將扮演 essential role，在癌症預防上，分子造影可以提供預、監測及個人化篩選工具，對癌症治療而言，分子造影可以扮演診斷、治療及監測之工具。(2)分子造影也將明顯提升對癌症生物學之了解。(3)分子造影在未來癌症治療將扮演縮短療程及費用之任務，而藥物之配合則是成功之必要元素。未來藥物之設計將朝合理化藥物設計(rational drug design)，例如針對酵素抑制或分子標靶治療等。

目前 NCI 主導之臨床試驗中，針對腫瘤研究使用之分子造影劑整理如下：(1)代謝 (metabolism): FDG。(2)增生(proliferation): FLT 及 FDG。(3)轉移(metastasis): FDG 及 USPIO。(4)血管新生(angiogenesis): DCE-MRI 及 Ferumoxytol。(5)缺氧(hypoxia): FMISO, Cu-64 ATSM, EF-5。(6)受體造影劑(receptor imaging): FES, FDHT, In-Octreotide。FDG-PET 對於癌症腫瘤之造影所扮演的角色為：(1)診斷惡性與否(2)癌症之分期(3)復發之評估 (4)監測對於治療之反應。本次會議中有 FDG 之臨床應用報告提出：(1)FDG 應用於不明原因

之發燒，發現 35 位受檢者有 11 位被檢查出脈管炎(large vessel vasculitis)之現象，給予類固醇治癒後，再用 FDG 掃描，影像亦恢復正常。(2)FDG 應用於非小細胞肺癌之化療評估，認為 FDG 對於糖類代謝之量測(SUV)較傳統之 MR(Glu)方法簡單且相當可信，對於病患之預後具高度預測能力。(3)對於 Hodgkin disease 及 non-Hodgkin's lymphoma 之治療反應評估，PET 及 PET/CT 具相當高之準確性，可以提供做為病患之治療反應及其合理治療方式之參考。

急性心肌梗塞(Acute myocardial infarction)如果可以同時以適當之分子造影劑做凋亡及壞死情形之量測，則對於治療方法之選用及預後評估將扮演重角色。要本次會議中，University of Maastrich 的 Dr. Fonge 以兔子做動物模式，將其冠狀動脈結紮使成急性心肌梗塞之動物模式，再分別給予 Tc-99m labeled annexin-A5-HYNIC 衍生物(觀察 apoptosis)及 I-123 Iodohypericin(觀察 necrosis)，發現 necrosis 及 apoptosis 之現象可由動物實驗 SPECT 影像區別，且急性心肌梗塞發生兩小時即已出現 necrosis 及 apoptosis 現象，且 apoptosis 並不等於 necrosis。

表一. 核能研究所在 2007EANM 發表論文整理

論文題目	發表方式	作者
Intratumor injection of Re-188 ECD/ Lipiodol into an animal model of hepatoma	口頭報告	Tsai-Yueh Luo(羅彩月), Xi-Zhang Lin <sup>2</sup> , Yin-Shia Shih <sup>2</sup> , Wuu-Jyh Lin(林武智)
Evaluation the potential of Re-188 SOCTA- Herceptin as a radioimmuno- therapeutic agent for breast cancer treatment	口頭報告	Tsai-Yueh Luo, Cheng- Hsien Lin, Yu-Long Wu, I-Chang Tang, Show-Wen Liu and Wuu-Jyh Lin
Preparation and biological characterization of novel HL91- derivative analog for tumor hypoxic imaging	壁報展示	Chien-Chung Hsia(夏建忠)
Application of high-sensitivity projection imaging for monitoring the chemotherapeutic efficacy of anticancer drug cyclophosphamide in CT-26-bearing mice	壁報展示	M.S. Liao(廖美秀), T-R Jan, et al.

表二. 常用 PET 核種之特性整理

Radionuclide	Half-life	Nuclear Reaction	$\beta^+$ decay%	Production
Cu-60	23 min	Ni-61(p, n) Cu-60	93	cyclotron
Cu-61	3.3 h	Ni-61 (p, n) Cu-61	62	cyclotron
Cu-62	10 min	Nz-62 $\rightarrow$ Cu-62	98	Reactor
Cu-64	12.8 h	Ni-64 (p, n) Cu-64	19	cyclotron
Ga-68	67.7 min	Ge-68 $\rightarrow$ Ga-68	89	Reactor
Br-76	16.2 h	Se-76 (p, n) Br- 76	54	cyclotron
Zr-89	78.4 h	Y-89 (p, n) Zr-89	23	cyclotron
I-124	4.18 day	Te-124 (p, n) I-124	22	cyclotron

**表三. Hepatocyte growth factor/scatter factor, Met and cancer references**

(本表轉印自[WWW.VAI.ORG/VARI/METANDCANCER](http://WWW.VAI.ORG/VARI/METANDCANCER)網站)

Category	Cancer Type	HGF/SF expression	Met expression	Poor Prognosis	Mutation of Met	In vitro studies	Animal model	Therapeutic Development
<b>Carcinomas</b>								Y
	Bladder	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Breast	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Cervical	Y	Y	Y	..N.	Y	..N.	Y
	Cholangiocarcinoma	Y	Y	..N.	..N.	Y	Y	..N.
	Colorectal	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Endometrial	Y	Y	..N.	..N.	Y	..N.	..N.
	Esophageal	Y	Y	Y	..N.	Y	..N.	Y
	Gastric	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Head and Neck	Y	Y	Y	Y	Y	..N.	Y
	Kidney	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Liver	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Lung	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Nasopharyngeal	Y	Y	Y	..N.	Y	..N.	..N.
	Ovarian	Y	Y	Y	Y	Y	Y	..N.
	Pancreas/Gall Bladder	Y	Y	..N.	..N.	Y	Y	Y
	Prostate	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Thyroid	Y	Y	Y	Y	Y	..N.	..N.
<b>Musculoskeletal sarcomas</b>		Y	Y			Y		
	Osteosarcoma	Y	Y	..N.	Y	Y	Y	Y
	Rhabdomyosarcoma	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Synovial Sarcoma	Y	Y	Y	..N.	Y	..N.	..N.
<b>Soft tissue sarcomas</b>					Y		Y	
	Kaposi's Sarcoma	Y	Y	..N.	..N.	Y	Y	..N.
	Leiomyosarcoma	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	MFH/Fibrosarcoma	Y	Y	..N.	..N.	..N.	Y	Y
<b>Hematopoietic Malignancies</b>								
	Acute Myelogenous Leukemia	Y	..N.	..N.	..N.	Y	..N.	..N.
	Adult T Cell Leukemia	Y	Y	..N.	..N.	Y	..N.	Y
	Chronic Myeloid Leukemia	Y	..N.	..N.	..N.	..N.	..N.	..N.
	Lymphomas	Y	Y	..N.	Y	Y	Y	Y
	Multiple Myeloma	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
<b>Other Neoplasms</b>		Y						
	Glioblastomas/Astrocytomas	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Melanoma	Y	Y	Y	..N.	Y	Y	Y
	Mesothelioma	Y	Y	Y	..N.	Y	..N.	Y
	Wilms' Tumor	Y	Y	..N.	..N.	Y	Y	Y

The table shows significant references relating to the roles of HGF/SF or Met in the types of cancer indicated. For each cancer type, headings correspond to studies showing: HGF/SF expression in tumour biopsies; Met expression in tumour biopsies; expression of HGF/SF or Met correlating with poor prognosis; sporadic or germline-activating mutations in Met; tumour cells in vitro expressing Met or HGF/SF, some with correlation to in vitro neoplastic-like activities; and animal models supporting the role of Met and HGF/SF in cancer, including human tumour xenografts in immunocompromised mice, mice with HGF/SF or Met transgenes, or other animal models displaying dependence on HGF/SF or Met in cancer development. A, autocrine; MFH, malignant fibrous histiocytoma; %, percentage of tumours examined that are positive; N, no report.

表四. New tracers labeled with C-11, F-18, I-125 or radiometals at 2007 EANM

Tracer	Target	New Chem	New Chem/Test	Test
F-18 EF5	Hypoxia			x
C-11 SL-25.1188	MAO-B			x
F-18 FBAU dibenzoate	Neurogenesis		x	
F-18 KS28	Amyloid			X
I-125 ERC9	Pancreas Imaging		X	
C-11 SB207145	5HT4 receptors			X
F-18 FE-PE21	DAT		X	
F-18 FZMS	Anemarrhena	X		
F-18 SO101, F-18 SO201	Hypoxia		X	
I-131/125 PKF115-584	Wnt signaling		X	
F-18 alkynes	Amyloid		X	
Tc-99m/Ga-68/In-111 minigastrins	CCK2			
Tc-99m glycated BBS	GRP receptors		X	
Tc-99m BBS analogs	GRP receptors		X	
Ga-68/In-111 SOM230 analogs	Somatostatin receptors	X		
Cu-64 VIP analog	VIP receptors		X	
Tc-99m ZHER2: 342	HER2		X	
Ga-68 DOTA peptides	MMP 9		X	
In-111 Exendin analog	Pancreatic beta-cells		X	
Tc-99m HL91 analogs	Hypoxia		X	
Tc-99m NTP 15-5	Cartilage			X
Zr-89 DN30	c-NMet receptor		X	
Cu-64 NEC-NIM	Hypoxia		X	
Ga-68 DOTAVAP-P1	VAP-1 receptors		X	

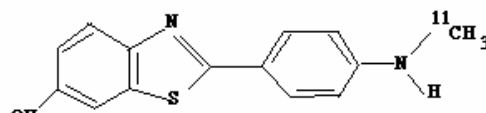
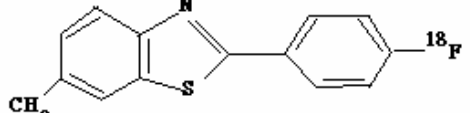
表五. 國外已上市之治療用單株抗體

商品名	藥廠名稱	適應症	核准上市 年份
Orthoclone OKT3	J&J	Management of solid organ transplant patients	1986
ReoPro	Centocor	Stroke, Acute ischemic Stroke	1994
Rituxan	Biogen Idec	Advanced Treatment for Non- Hodgkin's Lymphoma	1997
Zanapax	Hoffmann-LaRoche	Relapsing-remitting and secondary-progressive MS not responsive to other	1997
Simulect	Novartis	Acute organ rejection in patients receiving renal transplantation	1998
Synagis	Medimmune	Respiratory syncytial virus	1998
Remicade	Centocor	Arthritis	1998
Herceptin	Genentech	Breast cancer, possible other cancers	1998
Mylotarg	Wyeth	Bone marrow cancer(CD33 positive acute myeloid leukemia)	2001
Campath 1H	Genzyme	B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)	2002
Zevalin	Biogen Idec	Relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma	2002
Humira	Abbott	Moderate-to-severe rheumatoid arthritis	2003
Xolair	Genetech	Asthma	2003
Bexxar	Corixa	First-line therapy for low-grade non-Hodgkin's lymphoma	2003
Raptiva	Genentech	Chronic moderate-to-severe plaque psoriasis	2003
Erbix	Imclone	Advanced colorectal cancer	2004
Avastin	Genentech	Metastatic colorectal cancer	2004

表六. 腦神經疾病與受體及核醫造影劑之關連性

<u>Disease</u>		<u>Receptors</u>	<u>Radioligands</u>	
			PET	SPECT
Parkinson's disease		Dopamine	C-11 Racolpride	I-123 IBZM
Other parkin. Syndromes		Dopamine	C-11 NMSP	I-123 Epidepride
Huntington's, Wilson's Diseases		Benzodiazepine	C-11 Flumazenil	I-123 Iomazenil
Schizophrenia		Benzodiazepine	C-11 Flumazenil	I-123 Iomazenil
Epilepsy		Opiate	C-11 Carfentanil	
Panic disorders		Opiate	C-11 Diprenorphine	
Drug abuse		Serotonin	C-11 Way 100635	I-123 5-I-R1150
Alzheimer's dementia		Serotonin	C-11 Setoperone	I-123 Ketanserin
Depression	Acetylcholine	C-11 Nicotine	I-123 A-85380	
			F-18 NFEP	I-123 Z-IONP
			C-11 NMPB	I-123 DEX

表七. Amyloid imaging agents C-11 PIB 與 F-18 KS28 比較

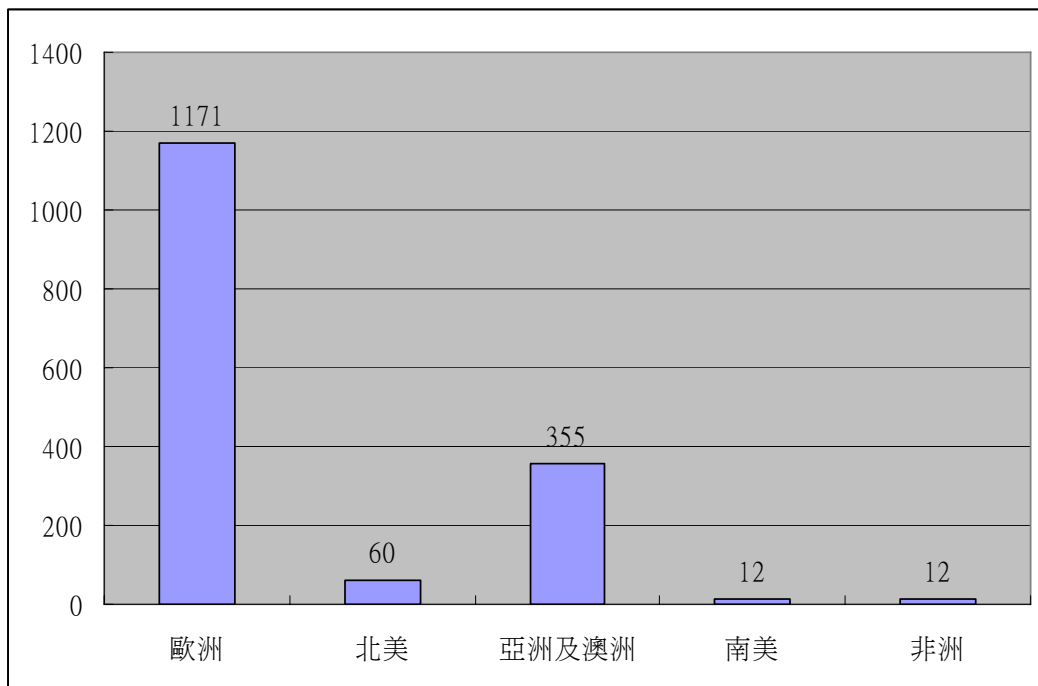
	 PIB	 KS28
Ki for human amyloid (nM)	2.8 ± 0.5	5.7 ± 1.8
Log P	2.48 ± 0.06	2.52 ± 0.27
Uptake(%ID/g)		
Cerebrum	3.60	5.65
cerebellum	1.60	5.77
%ID/g brain 2 min	6.0	20.9
%ID/g brain 60 min		

表八、PET radiopharmaceuticals research in Karolinska Institute

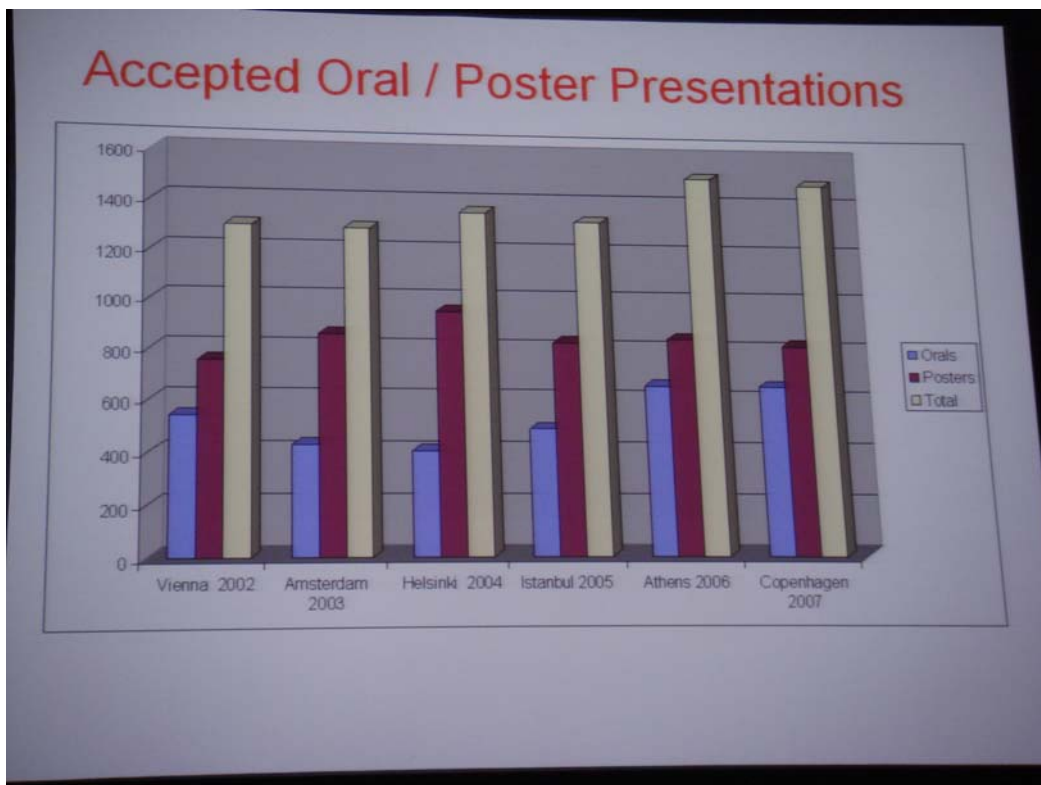
Radiopharmaceuticals	Clinical Applications
[F-18] FMeNER	Norepinephrine transporter
[F-18] Fluorometaraminol	Cardiac sympathetic nerve integrity
[F-18] 6FPWAY	5HT <sub>1A</sub> receptor imaging
[F-18] Flumazenil	benzodiazepine receptor
[C-11] FLB457	D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptor
[C-11] MeNER	Norepinephrine transporter
[I-125] SB207710	5-HT <sub>4</sub> receptor
[C-11] Vinpocetine	neuroprotective drug.
[C-11] MeNET	Norepinephrine transporter
[C-11] MADAM	Serotonin transporter
[C-11] MNPA	Selective D2-like receptor agonist
[C-11] PE2I	Highly selective dopamine transporter
[C-11] beta-CIT-FE	Dopamine transporter binding in caudate and putamen
[C-11]RGH-1756	Dopamine D-3 receptor ligand



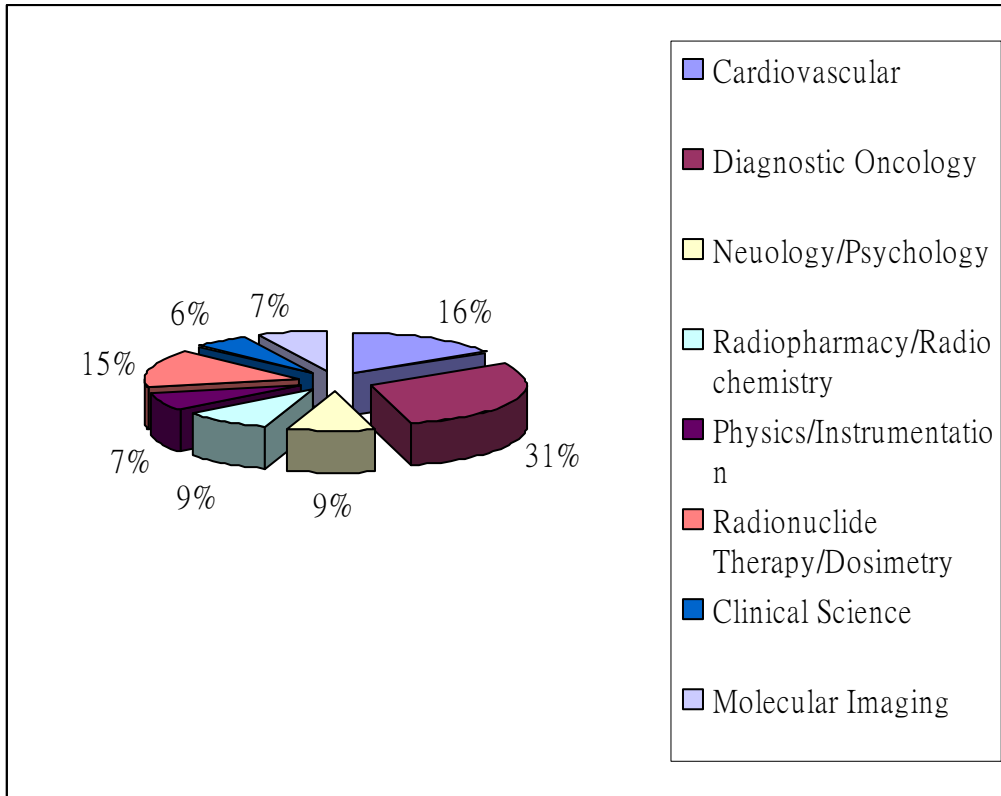
圖一. 2007EANM 被接受論文來源統計



圖二. 歐洲核醫學會(EANM)歷年來發表論文統計




圖三. 2007EANM 論文主題之分類




圖四..2007 EANM 居里夫人獎得主

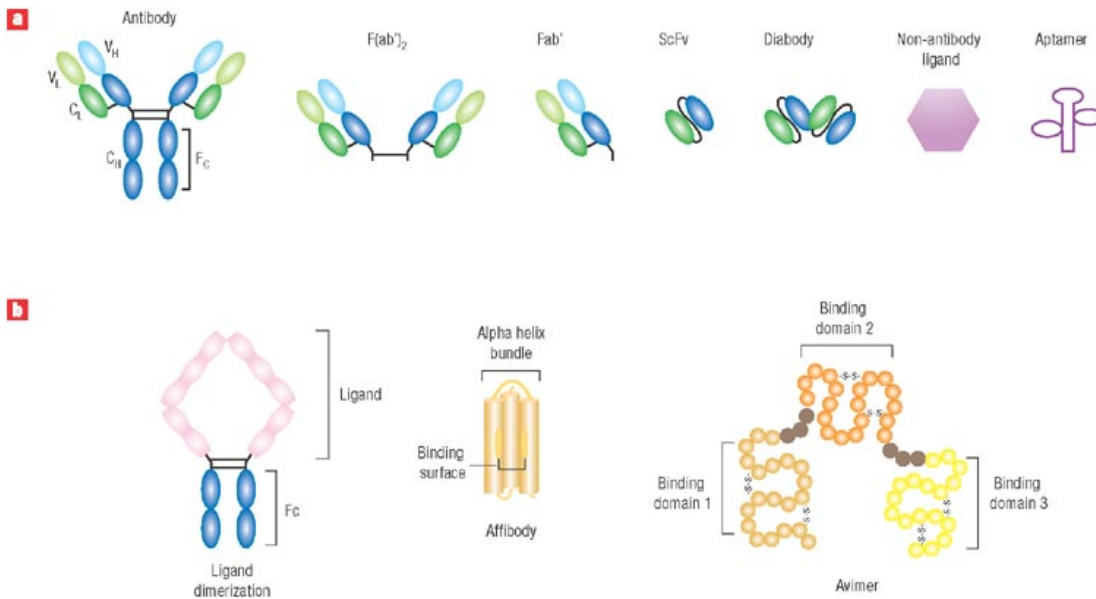
**Marie Curie Award 2007**

Abstract 350  
Converging evidence for specific neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus: [123I]β-CIT SPECT and advanced MRI studies  
**M. de Win et al.**  
Erasmus Medical Centre  
Rotterdam, THE NETHERLANDS

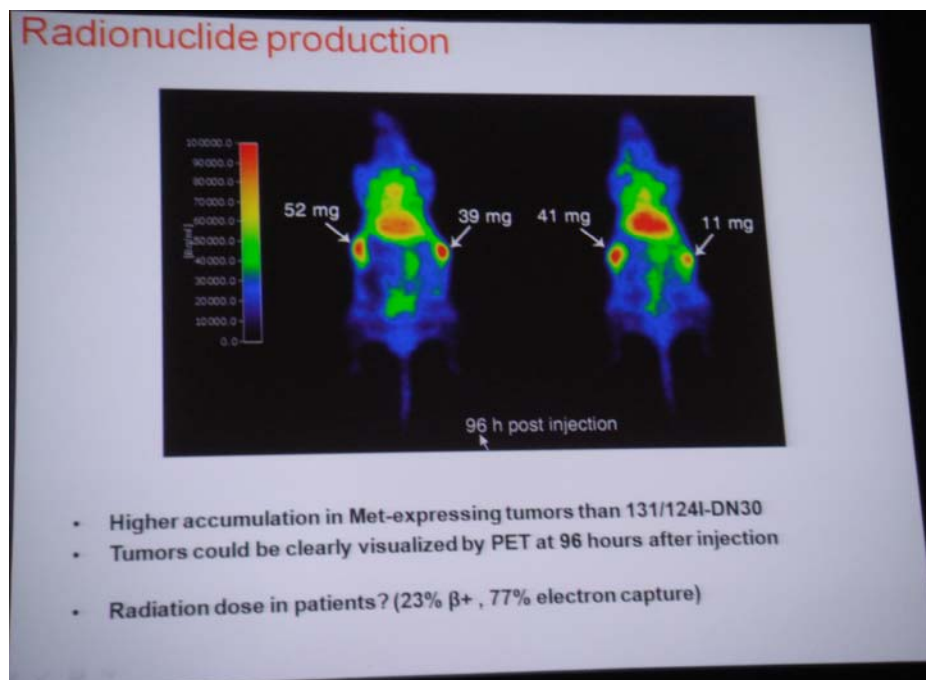


 EANM Executive Secretariat  
E-Mail: [office@eanm.org](mailto:office@eanm.org) Phone: +43.1.212 80 30  
Fax: +43.1.212 80 309

圖五. antibodies' fragments, non-antibody ligands, and aptamers. The antibody fragments  $F(ab')_2$  and  $Fab'$  are generated by enzymatic cleavage whereas the  $Fab'$ , scFv, and bivalent scFv (diabody) fragments are created by molecular biology techniques.  $V_H$ : variable heavy chain;  $V_L$ : variable light chain;  $C_H$ : constant heavy chain;  $C_L$ : constant light chain. Non-antibody ligands include vitamins, carbohydrates, peptides, and other proteins. Aptamers can be composed of either DNA or RNA. b, Affinity and selectivity can be increased through ligand dimerization or by screening for conformational-sensitive targeting agents such as affibodies, avimers and nanobodies, as well as intact antibodies and their fragments. (資料轉載自 nature nanotechnology 2007: 2: 751-760)



圖六. Zr-89 DN30 應用腫瘤動物模式之 microPET 影像



## 四、建議事項

1. 綜觀世界核醫藥物發展的趨勢，腫瘤治療用核醫藥物的開發是各國研發的重點，台灣也體會到此項要務，核研所也積極的投入治療用核醫藥物之開發，包括乳癌、肺癌、肝癌、大腸直腸癌等等，目前也積極的做動物實驗，也獲得相當的成果。治療用藥物研發的瓶頸為臨床人體實驗，這是最困難的一步，動物實驗做得再好，未上人體，很難知道其成效。與診斷用核醫藥物最大的不同是，治療用核醫藥物必須注入足夠殺死腫瘤細胞的劑量，治療用核醫藥物之人體輻射劑量為診斷用核醫藥物輻射劑量的幾十倍以上。台灣治療用核醫藥物之研發才剛起步，缺乏經驗，為了治療用核醫藥物的發展，必須極早準備，在治療用核醫藥物之法規，人體輻射劑量評估與藥物的藥效評估，皆要有標準可以依循，才能讓治療用核醫藥物的成果早日見到。
2. 正子核醫藥物在先進國家發展得非常蓬勃，新的藥物一直推出臨床的研究，給從事這方面的研究很多靈感，激發創新的計畫，病人也獲得好處，找到病因，及早治療。台灣有十部迴旋加速器，但可以供應的正子藥物只有<sup>18</sup>FDG，此藥能夠在台灣各迴旋加速器中心使用，當然要歸功於核研所將<sup>18</sup>FDG向衛生署查驗登記獲得許可證，各醫院才可正式健保給付服務病人，但也僅此一項，其他的正子藥物，必須在獲查驗登記許可，所有正子中心才能依據使用。核研所是政府單位，當火車頭最恰當，針對各正子中心的需求，提出適當的正子藥物查驗登記，成功後讓各醫院遵照核研所的製程與品管方式製造應用，使正子中心能更活絡，替更多的病人服務。
3. 核研所在核醫藥物的研發上的努力有一些成果，也獲得各界的肯定。多年來核研所與各醫院的互動頻繁也很積極，但只是限於少數的科別，其中以核醫科為最，核研所核醫藥物之開發也漸趨緩。為了尋求更創新的想法，應再多參予其他各科的領域跨出，例如在台灣罹患率屬一、屬二的肺癌與肝癌是核研所更以深入瞭解，進而合作的對象，期望能開創出更有效的藥物造福百姓。
4. Dr. Halldin 的研究部門自 1982 年成立至今，專注於 PET 中樞神經造影劑之研究，由於該實驗室之豐富研發成果，全球知名藥廠 AstraZenca 願意長期投注研究經費在他們的實驗室，讓他們可以購買最好之研究設備並招募更多的高手參與其研究計畫，做出更好的研發成果，藥廠也相對地由 Dr. Halldin 實驗室協助其新藥開發，達到互蒙其利之雙贏效果(WIN-WIN)。檢討本所的研究設施，我們有自己的迴旋加速

器可以產製同位素，也有化學合成的人才及標幟技術研究的人力，也有臨床前藥理實驗室之最先進設施，我們是否可以整合相關的研發能量，建立屬於自己獨特技術，讓核研所在核醫藥物領域佔有其特殊地位！雖然國內的藥廠僅有極少數投入新藥開發之行列，且資本額亦小，但以現代地球村之發達，本所應積極提升自己的能力及能見度(例如在重要研討會發表論文、發表 SCI 期刊及申請專利等)，除了協助國內之研究單位做藥物篩選服務，且應放眼國際，吸引全球藥廠之目光，國內之泛球藥理實驗室及生技中心之臨床前藥物毒理實驗室都已成功跨出接受國際訂單之服務腳步，核研所唯有整合並不斷擴專業能力，積極掌握現有之利機，才能具有國際競爭力！

5. 國內核醫藥物之發展，唯有產、官、學、研等分工及整合，使資源充分利用，才有機會建立核醫物產業，建議未來核醫藥物產業之發展策略如下：

**(1)利用國內中型與小型加速器，建立國內中短半衰期之醫用同位素生產供應策略聯盟。**

國內之核醫應用研究日益普及，目前在台灣已設立十台之迴旋加速器，除了本所為中型迴旋加速器(可達 30 MeV 能量之質子束)外，十年來，在北中南各大醫院已陸續設立 9 台 20 MeV 質子能量以下的小型迴旋加速器。小型迴旋加速器主要產製同位素為短半衰期之 F-18、C-11、O-15 及 N-13 等，為使國內資源能有效利用，並提升病患之醫療品質，應積極建立迴旋加速器產製同位素之供應策略聯盟，使各醫院間同位素之供應不虞匱乏，同時，彼此營運經驗可以交流，縮短各自摸索與嚐試錯誤期。

核研所醫用放射性同位素技術的發展，目前已經完成幾個主要的醫用放射性同位素之製造技術的研製，而且在量產技術上，也能滿足國內 1/3 的需求量，未來在繼續擴大國內迴旋加速器產製放射性同位素之核醫藥物應用市場需求下，以建立高穩定度迴旋加速器設施、射束線延伸系統、高劑量固體靶站、高活度之放射性同位素分離系統與研究用放射性同位素製造技術方面著手，目標為提高放射性同位素製造之穩定度、產量與開發新而有應用價值之放射性同位素。核研所未來將強化迴旋加速器產製同位素之技術，除了 PET/SPECT 診斷用之 F-18、I-123、Tl-201、In-111、Ga-68/67 同位素外，更積極擴展應用領域，提供 Cu-64、I-124 及 Y-86 等具治療用途之同位素，以彌補小型加速器之不足，更能滿足各項臨床疾病診療之需求。

**(2)利用同位素示蹤技術，建立藥物篩選與生技術產業服務中心。**

隨著分子生物學發展並結合核醫分子示蹤造影探針的開發，應用分子影像融合診斷技術可直接追蹤體內相關疾病的醫藥生理現象。因此，美國 FDA 對分子影像技術應用於藥物動力學與藥理學評估抱持樂觀其成的態度，且在審核 IND 與 NDA 時，已將此項數據視為可接受的科學數據之一(核醫正子示蹤造影為療效監測之生物探針；FDA/CDER/2003)，許多跨國大藥廠已將分子影像技術納入新藥開發流程成為關鍵性新藥技術平臺之一。國外生技醫藥臨床前試驗受託研究機構(Contract Research Organization, CRO) Holliston PharmaTest 亦開始提供製藥產業界分子造影的技術服務，可見提核醫藥物提供新藥篩選平台及人類腫瘤相關疾病治療藥物篩選之技術服務符合科技發展新趨勢。

國內多家醫學中心陸續引進 microPET/CT、microSPECT/CT 等分子造影設施，儀器之引進後，動物實驗技術與動物模式建立亦需迎頭趕上，為使國內之資源有效運用，並減少不必要之人力及物力投資，應整合各研究中心之設施與能力，使其建立各自之專業領域(例如心臟疾病、腦神經疾病、腫瘤、精神等等)，建立藥物開發之專業聲望，利用核醫藥物之功能，專門做藥物篩選的一環，進而進入藥理、藥物評估的核心，從而服務國內之醫學研究及生技產業，未來則跨足國際生技產業，建立台灣之核醫服務遠景。

### (3) 建立完整之治療用核醫藥物臨床試驗與查驗登記審查法則，以協助國內新藥之開發與研究，並能與世界接軌。

核醫藥物與一般藥品之特性不同，在國產新藥查驗登記應檢附資料亦有所差別，包括：(1)使用頻率的差異：診斷用核醫藥物僅為檢查時而使用，同樣的產品再次使用之機會不高(或間隔較久)，而一般的藥品為使血中有效濃度達到有效之範圍，常需使用多次，才能達至到疾病治療之目的。(2)有效成份含量不同：一般藥品所含有效成份多以數十至數百 mg 不等，而核醫藥物之使用則僅需  $\mu\text{g}$  至 mg 之範圍即可達到造影診斷之目的，再加上使用次數相對低，因此，診斷用核醫藥物之一般藥理試驗可以不需提供，而治療用核醫藥物則視個案而定。(3)藥品含有放射性同位素：此為核醫藥物與一般藥品最大之差異處，因此，不管是診斷或是治療用途，皆需提供輻射劑量學報告，且治療目的因使用之放射活性較高，必須再提供輻射生物試驗數據。

衛生署對於新藥臨床試驗之要求，如果是全新開發且國外亦未有上市之產品，則不管是一般藥物或核醫藥物皆需進行依優良臨床試驗規範進行三階段之臨床試驗，但因核醫藥物之輻射特性(診斷或治療目的)，衛生署對於第二階段及第三階段臨床試驗間隔並未嚴格區別，受試者數目之選定則以能取得該藥品之臨床安全性及有效性數據為

原則，用於提供醫療效能之評估。至於國外已上市之核醫藥物，而在我國首次由核研所或其它機構提出查驗登記時，依衛生署「藥品臨床試驗申請須知」之二(七)公告，包含(1)診斷用放射性藥品及(2)其它經衛生署認定可治療人太少或治療嚴重疾患而無其它藥品可取代之藥品等共十七類得申請免除國內臨床試驗。但是，對於治療用核醫藥物則需依各自之特性，與衛生署討論是否進行臨床試驗。

為鼓勵國內之治療用核醫藥物開發與應用研究，政府機構與研究單位應共同合作，定期討論，以建立完整之治療用核醫藥物臨床試驗與查驗登記審查法則。相關法規之制定，除能協助國內新藥之開發與研究，並使我國之臨床試驗數據能與世界接軌，若能廣獲國際肯定，則未來國產藥品之國際化，應指日可待。

**(4)配合新核醫藥物之應用及個人醫療醫學之發展，建立體內輻射劑量評估技術中心，以協助臨床針對病患設計最適治療用核醫藥物之使用劑量。**

使用治療用核醫藥物的限制因素之一為可能引起骨髓、腎臟或其它體內器官之可能傷害，比較小的胜肽分子雖可以較快排除至體外，但仍可能引起一些傷害。輻射劑量之忍受限度隨病人而異，它與病患之腎臟及其它重要器官的體積，以及排除速率有密切關係，因此，為每一個病患決定其有效治療劑量是相當重要的考量。以往 FDA 只要求依據病患之體重及其它生理因素來決定其使用之核醫藥物活度(mCi)，而非依據輻射吸收劑量來決定其使用活度，這將導致使用比較高的安全標準來限制其用量，也使臨床可用的活度不足以顯示其療效。因此，如果能利用 PET/CT 計算治療用核醫藥物在每一個有興趣器官之滯留時間，整合 CT 三度空間數據再加上時間參數，利用 convolution and Monte Carlo statistical approach，可用以計算 patient-specific 及 organ-specific 之輻射吸收劑量，則可以分析可能的組織傷害，並為病患選擇最大有效劑量，未來 PET 核種 I-124、Y-86 及 Cu-64 將可相對提供於含有治療用同位素 I-131、Y-90 及 Cu-67 之核醫藥物輻射吸收劑量之評估應用。

因應分子醫學造影劑及基因治療之蓬勃發展，除了計算核醫藥物在器官之平均劑量外，屬於 Auger electron 或  $\alpha$  粒子之標幟核醫藥物應於疾病之治療，國際間對細胞內之微輻射劑量學(microdosimetry 及 nanodosimetry)研究已蔚為風潮，國內在這方面之研究仍屬於起步階段。美國核醫學會深刻體會體內輻射劑量評估之重要性，學會設有 MIRD Committee，專門負責發展及彙整人體使用之核種的體內吸收劑量。歐洲核醫學會(European Nuclear Medicine Association)也自 2004 年起於核醫學會年會特別成立了輻射劑量之專門分會(ISRTRD: Therapy and dosimetry)，提供全世界對體內輻射劑量評估有興趣的研究人員交流之機會。國內核醫藥物之研發與需求日增，為能

協助衛生署對核醫藥物查驗登記所附資料有效管理與審核，並配合新核醫藥物之應用及個人醫療醫學之發展，國內亦應成立體內輻射劑量評估技術中心，建立專業評估能力，與國際同步，配合 SPECT/CT 或 PET/CT 之影像，開發臨床之體內劑量評估技術，以協助臨床針對病患設計最適治療用核醫藥物之使用劑量。

**(5) 廣邀國外之核醫藥物合成專家，配合國內迴旋加速器或反應器產製之同位素，針對國人及亞洲地區特有之疾病，建立獨特核醫藥物，以為疾病篩選與治療之利器。**

目前國內之小型迴旋加速器主要生產同位素為F-18、N-13、O-15 及C-11 等半衰期之醫用同位素，並應用於臨床標幟研究，以台大醫院為例，除了F-18 FDG外，繼續研發出F-18 DOPA (6-fluoro- L-dopa)、F-18 NaF、N-13 NH<sub>3</sub> (ammonia)等產品，近期亦進行 F-18 FLT (3'-deoxy-3'-fluorothymidine)之研製。各醫院雖然儘力邀請有經驗之化學合成人才參與藥物開發，但限於經費，醫院之運作仍以外購已開發成為自動/半自動合成盒之核醫藥物為主，為使國內之研究資料有效利用與整合，國內核醫學會正積極籌畫與協調，希望建立一院一特色正子藥物。核研所擁有豐富之研資源與人才，應積極扮演新核醫藥物開發之角色，在PET核種之研究方面，建立中長半衰期同位素之應用，開發臨床需求之核醫藥物，包括小分子化合物與標幟技術之建立，從複雜的化學結構中，找到最適當、最有效率及適合自動化的合成方法，最終目的是能設計出方便操作之合成盒，再技轉至藥廠或醫院使用。對於反應器產製同位素之應用，核研所以往已建立完善之技術與設備，積極開發小分子或大分子化合物(例如蛋白質、胜肽及單株抗體等等)之診斷或治療用核醫藥物，唯有彙聚眾人之力並能充分分工合作，共同為國人之健康努力，方能建立獨特核醫藥物產業，以為疾病篩選與治療之利器。

國外癌症藥物研發主要集中在乳癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、血友病、實體腫瘤及前列腺癌等主要癌症領域，而全球知名藥廠之治療用核醫藥物產品 pipelines 也可以看出肺癌、前列腺癌、乳癌及大腸癌是其研究之重點，反觀亞洲地區 2005 年好發癌症中胃癌及肝癌部份歐美並未投入太多研究，這也是亞洲國家投入癌症治療之新藥開發的利基所在。廣邀國外之核醫藥物合成專家，配合國內迴旋加速器或反應器產製之同位素，針對國人及亞洲地區特有之疾病，建立獨特核醫藥物，以為疾病篩選與治療之利器。

肝硬化與肝癌是台灣本土重大疾病，發現多已是晚期，歐美研究少，國人有必要自行開發相關早期診療藥劑。肝纖維化是肝硬化與部分肝癌之初期病變，早期發現，經適當投藥可以使之復原或控制不再惡化，節省後續社會與醫療成本，但目前臨床欠缺可靠檢測技術。健保給付規定要檢附肝纖維化之量化檢查數據，但目前肝纖維化診斷



採肝穿刺檢查法，取樣再現性差，且缺乏客觀判斷，不同醫師檢查結果可能不同。醣質肝標靶核醫藥物可提供定量數據，用以證明其是否可區辨微量肝纖維化之變化。肝標靶醣質藥物可有效專一抵達肝癌細胞，對多數不利手術治療之病兆，提供早期治癒之契機。近期相當多研究機構投入肝纖維化篩檢用生化標記檢測劑，雖可大量篩檢、便宜、快速，適用健檢市場，但不能提供影像。反之，肝纖維化診斷用核醫藥物則可以提供影像空間分布及量化數據，準確度高，適用確診與癒後追蹤市場。核能研究所將與美國約翰霍浦金斯大學教授李遠川院士合作，以其建立之醣質化合物結合本所標幟同位素技術，共同致力於肝纖維化診斷用核醫藥物之開發與應用研究，未來，亦將朝治療方向努力，開發醣質奈米微粒(chitosan nanoparticle)應用於肝癌之治療。

21 世紀為生技世紀，政府與產業已準備將生技產業推向兆元，這是台灣生技產業的契機。核醫藥物的開發與上市，核研所有相當的經驗，配合 Galactopeptide 的靶向性潛力，核研所具有繼續開發成肝纖維化診斷藥物與肝癌治療藥物之絕對優勢。整合中研院李遠川院士之 galactopeptide 合成技術與與台灣大學 Nanoparticle 研製技術；並與陽明大學合作標誌技術，與成功大學合作肝纖維化動物模式之建立，與海洋大學合作 chitosan 技術；集合各部會之優勢，以加速新藥之開發，期能為台灣的生技產業創造未來，與台灣電子業一樣在全球發光。

## 五、附 錄

### 附件三

#### 2007 EANM 口頭報告之簡報資料

1. Intratumor injection of Re-188 ECD/Lipiodol into an animal model of hepatoma
2. Evaluation the potential of  $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin as a radioimmuno-therapeutic agent for breast cancer treatment

## Evaluation the potential of $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin as a radioimmunotherapeutic agent for breast cancer treatment



Tsai-Yueh Luo, Cheng-Hsien Lin,  
I-Chang Tang, Yu-Long Wu,  
Show-Wen Liu, Wu-Jyh Lin

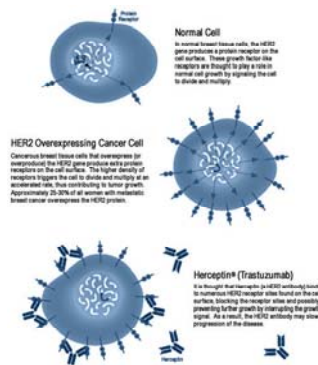
核能研究所

Institute of Nuclear Energy Research, Longtan Taiwan

核能研究所  
INER Longtan

### Herceptin (Trastuzumab)

- A humanized IgG1 monoclonal antibody
- Recognize an epitope in the extracellular domain of HER2/neu
- Immunotherapy for HER2/neu-positive tumors
- Radioimmunoimaging HER2/neu expression: assess HER2/neu status of primary and metastatic lesions



Institute of Nuclear Energy Research, Longtan

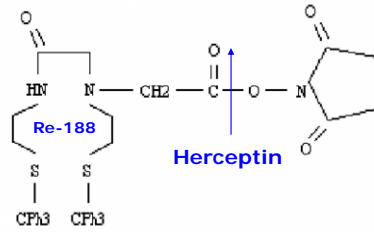
核能研究所  
INER Longtan

### Radioimmunoimaging of HER2/neu

- Behr et al (2001): In-111 trastuzumab IgG , clinical trial
- Blend et al (2004): In-111 and Y-90 labeled bifunctional DTPA chelating agent and HER2/neu monoclonal antibody
- $^{188}\text{Re}$ : Generator-produced isotope, emitting beta particles ( $E_{\text{max}} = 2.11\text{MeV}$ ) and 155 keV gamma photons.
- Li et al (2005): Re-188 directly labeled Herceptin in nude mice with nasopharyngeal carcinoma overexpressing HER2/neu.

Institute of Nuclear Energy Research, Longtan

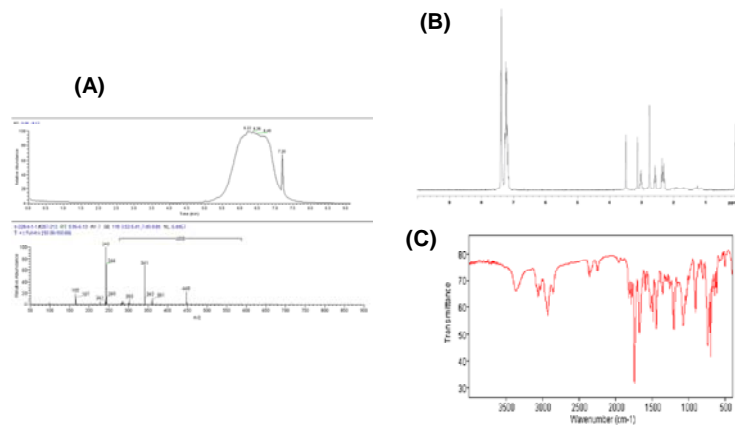
## SOCTA (C<sub>50</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)



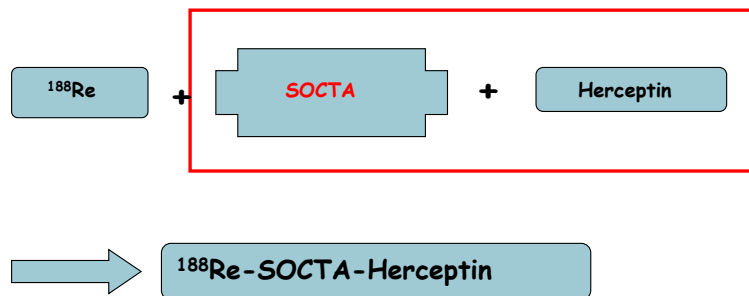
- (1) A N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> structure
- (2) An imidazole side chain
- (3) light-insensitive

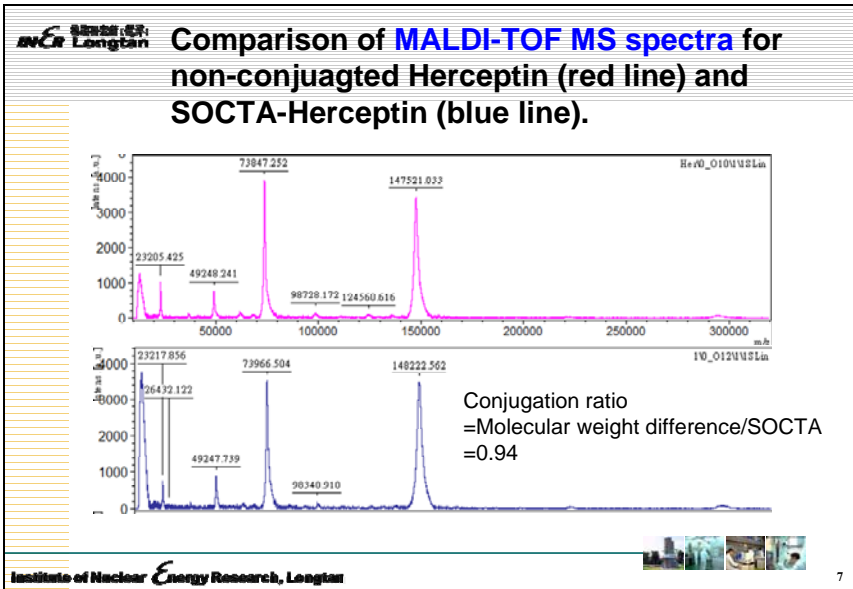


## Mass (A), <sup>1</sup>H-NMR(B) and IR (C) spectrums of SOCTA



## Conjugation and labeling





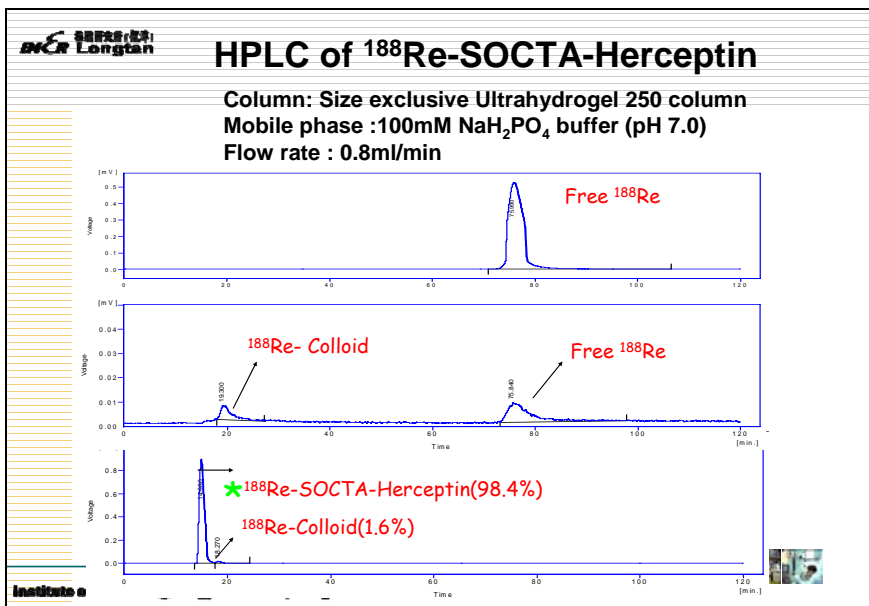
**<sup>188</sup>Re Isotope Labeling**

1.Materials:  
<sup>188</sup>Re、SnCl<sub>2</sub>、Glucoheptonate、SOCTA-Herceptin .

2.Ligand Exchange :

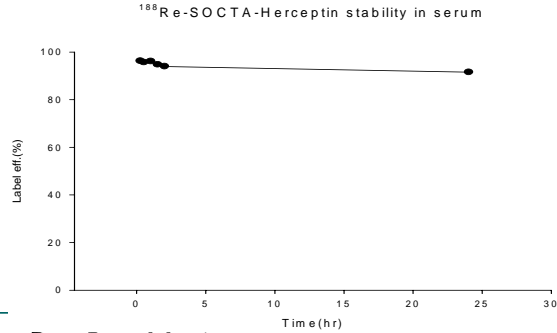
- ✓  $^{188}\text{ReO}_4^- + \text{Sn}^{2+} \rightleftharpoons \text{Reduced } ^{188}\text{Re} + \text{Sn}^{4+}$
- ✓  $\text{Reduced } ^{188}\text{Re} + \text{GH} \rightleftharpoons ^{188}\text{Re-GH}$
- ✓  $^{188}\text{Re-GH} + \text{SOCTA-Herceptin} \rightleftharpoons ^{188}\text{Re-SOCTA-Herceptin} + \text{GH}$

*Nuclear Medicine and Biology 32(2005)59-65*  
Institute of Nuclear Energy Research, Langtan

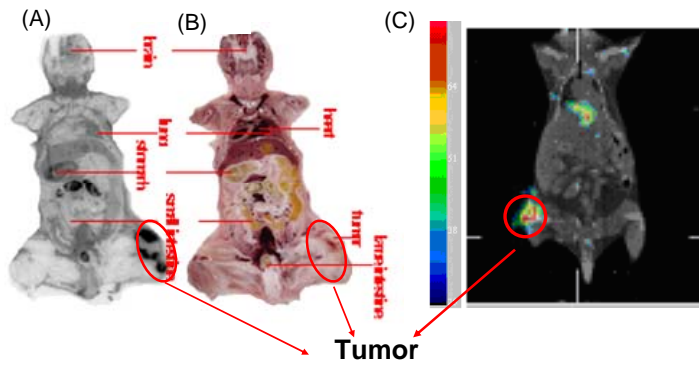


### In-vitro stability of <sup>188</sup>Re-SOCTA-Herceptin in 37°C human serum

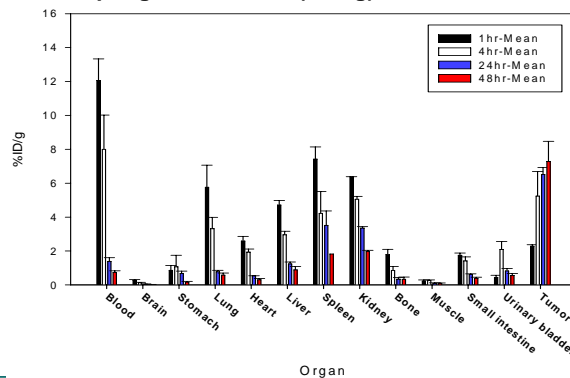
Post-labeling Time	0.25 h	0.5 h	1 h	1.5 h	24 h
Label eff. (%)	96.43	95.83	94.90	94.12	91.72



Posterior whole body autoradiogram (A), photogram (B) and micro-SPECT/CT images (C) of a representative SCID mouse bearing subcutaneous HER-2/neu positive BT-474 human breast cancer xenografts at 24 h post-injection of <sup>188</sup>Re-SOCTA-Herceptin.



The biodistribution data of SCID mice implanted with BT-474 human breast cancer at 1, 4, 24 and 48 h postinjected with <sup>188</sup>Re-SOCTA-Herceptin in female SCID mice bearing with subcutaneous HER2/neu-positive BT-474 human breast cancer xenografts. Data are expressed as percentage of injected dose per gram of tissue (%ID/g) ± SEM of three to five mice.



Tumor to normal tissue (T/NT) ratios for  $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin at 1, 4, 24 and 48 h post-injection in SCID mice bearing BT-474 human breast cancer xenografts.

	1 h	4 h	24 h	48 h
Blood	0.19±0.02	0.66±0.25	4.70±0.78	10.07±2.22
Brain	8.30±1.20	39.08±12.56	130.85±33.30	332.44±65.99
Stomach	2.67±0.89	4.90±3.39	9.68±2.15	44.21±13.87
Lung	0.40±0.09	1.58±0.54	8.45±1.05	12.54±3.36
Heart	0.88±0.10	2.70±0.78	12.19±0.77	23.80±7.14
Liver	0.48±0.03	1.77±0.50	5.26±0.57	8.16±2.20
Muscle	10.14±2.94	19.86±5.90	70.76±23.32	73.81±16.20
Kidney	0.36±0.01	1.04±0.29	1.94±0.13	3.71±0.62
Spleen	0.31±0.03	1.24±0.51	1.86±0.47	3.99±0.65
Bone	1.28±0.22	6.19±2.42	19.45±5.73	22.22±10.27
Small intestine	1.31±0.11	3.70±1.20	10.59±0.93	18.91±4.47
Urinary bladder	5.17±1.42	2.51±0.90	7.95±1.50	13.16±3.51

## Conclusion

- SOCTA: a brand new bifunctional chelator,
  - a  $\text{N}_2\text{S}_2$  structure which can chelate with  $^{188}\text{Re}$
  - an imidazole side chain which can conjugate with protein
  - light-insensitive essential
- SOCTA is an excellent bifunctional chelator suitable for isotope labeling and protein conjugation.

- The imaging experiments showed that  $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin accumulated intensively in the tumor site than in normal tissue.
- From the biodistribution data, the highest uptake of  $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin in tumors was  $7.28\pm 1.12\%$ , and the tumor to muscle (non-target) ratio reached  $73.81\pm 16.20$  at 48h after administration.
- Therefore,  $^{188}\text{Re}$ -SOCTA-Herceptin may be a potential candidate for radioimmunotherapy.

## Intratumor injection of Re-188 ECD/Lipiodol into an animal model of hepatoma



**Tsai-Yueh Luo**, Ying-Hsia Shih, I-Chang Tan, Wuu-Jyh Lin, Haw-Jen Chen, Xi-Zhang Lin

核能研究所

Institute of Nuclear Energy Research, Longtan Taiwan

核能研究所  
Longtan

### Introduction

- Hepatocellular carcinoma: the most primary malignant tumor of the liver.
- In Western Europe and the USA: incidence rate 0.2-0.7%
- In Asia and sub-Saharan Africa: 5.5%.
- Main Causes of Death in Taiwan for 2002: Malignant tumors is the first one.
- Liver cancer also take the top rank among the leading causes of cancer deaths.

Institute of Nuclear Energy Research, Longtan



核能研究所  
Longtan

### Introduction

- The prognosis of hepatoma is poor because the tumor is detected at a late stage.
- Treatment of hepatoma: surgery, percutaneous intratumoral injection of alcohol, cryosurgical ablation, hepatic arterial embolization (TACE).
- Unresectable liver tumor: TACE or internal radiation with  $^{90}\text{Y}$ -spheres,  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol.
- $^{188}\text{Re}$ -Lipiodol conjugated with HDD: clinical trial for inoperable hepatocellular carcinoma.

Institute of Nuclear Energy Research, Longtan



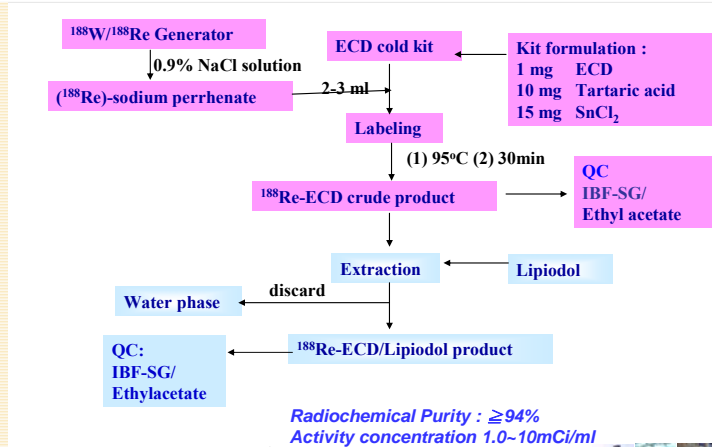


## Preparation of <sup>188</sup>Re-ECD/Lipiodol

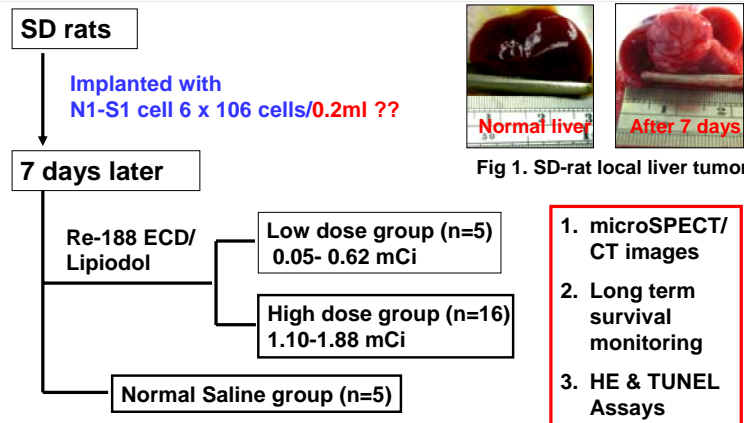
- <sup>99m</sup>Tc-ECD: a lipophilic agent for brain perfusion.
- <sup>188</sup>Re shares the same chemical characteristic as <sup>99m</sup>Tc.
- <sup>188</sup>W: purchased from ORNL  
<sup>188</sup>W /<sup>188</sup>Re generator: at least 3-month life span.
- A new <sup>188</sup>Re-ECD/Lipiodol radiopharmaceutical



## Scheme for the preparation of <sup>188</sup>Re-ECD/Lipiodol

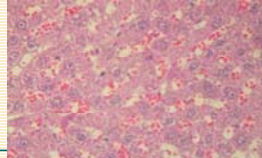
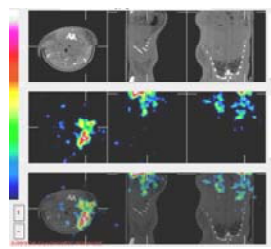
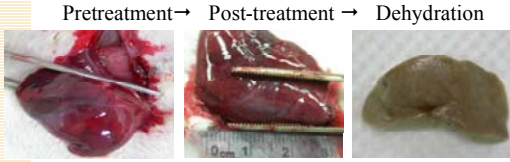


## SD-rat hepatoma animal model



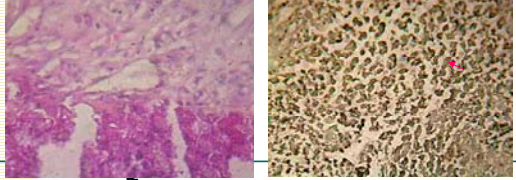
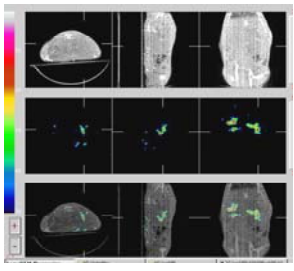
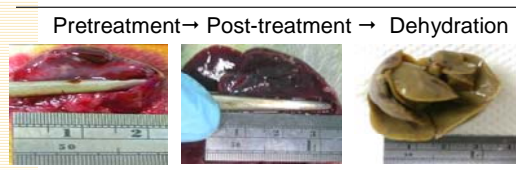
### Re-188 ECD/Lipiodol 0.05 mCi

Before therapy	After therapy 43 days
41.64	1.32
24.57	0.00



### Re-188 ECD/Lipiodol 0.62 mCi

Before therapy	After therapy 30 days
438.28	0.00
190.53	0.00
700.81	0.00



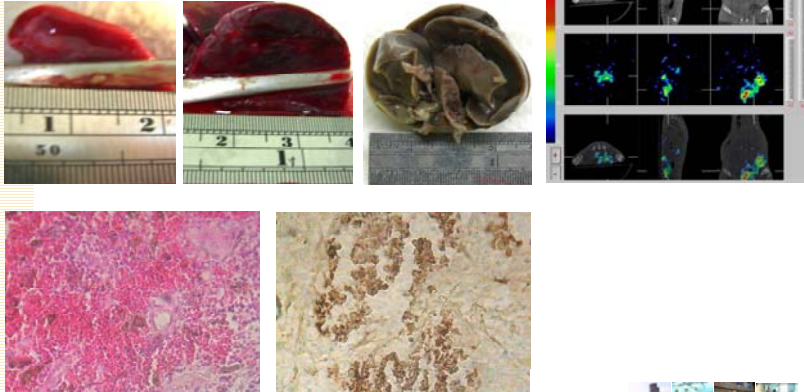
### Re-188 ECD/Lipiodol: High Dose group

Before therapy (mg)	After therapy 60 days
474.11	0.00
360.88	0.00
1027.54	0.00
175.60	0.00
615.20	0.00
412.32	0.00
157.14	0.00
226.26	0.00
1442.75	0.00
252.80	0.00
547.88	16415.21
238.01	0.00
303.37	day 16 ascites
101.57	day 22 ascites
239.30	day 16 ascites
357.03	day 34 ascites

\*Total 16隻, 過程中4隻死亡

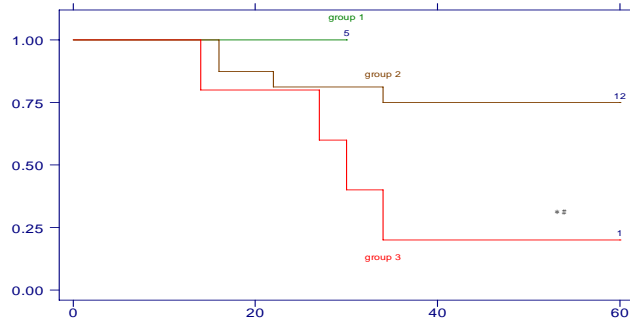
## Re-188 ECD/Lipiodol: High Dose group

Pretreatment → Post-treatment → Dehydration



## Survival curves of SD-rats

Group 1 : Low dose of Re-188 ECD/Lipiodol  
Group 2 : High dose group of Re-188 ECD /Lipiodol  
Group 3 : Normal saline



\* : comparison of Group 3 and Group 1 (P<0.05)

# : comparison of Group 3 and Group 2 (P<0.05)

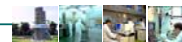
## Discussion

1. In SD-rat hepatoma model, normal saline group had 4 rats died with ascites in 60 days and its survival rate was 20%.
2. All the rats in low dose group were survival after 30 days monitoring and only one rat with hepatoma.
3. In high dose group, the survival rate for 60 days was 75% and only one rat after the observation period still had hepatoma .
4. The autopsies of tumor showed diffuse apoptosis in  $^{188}\text{Re}$  isotope treated group.



## Conclusion

- $^{188}\text{Re}$  radioisotope injection is effective in treating xeno-transplanted liver tumor in rats.
- It has great potential for treating human's hepatoma and needs further clinical trials to validate our prediction.



## 出國報告審核表

<b>出國報告名稱：</b>		
參加 2007 年歐洲核醫學會年會(2007 Annual Congress of EANM)心得報告		
<b>出國人姓名</b> (2人以上,以1人為代表)	<b>職稱</b>	<b>服務單位</b>
林武智	副研究員兼輻應中心副主任	核能研究所 同位素應用組
<b>出國期間：</b> 96年10月13日至 96年10月19日		<b>報告繳交日期：</b> 96年 12月 15日
<b>出國計畫主辦機關審核意見</b>	<input type="checkbox"/> 1.依限繳交出國報告 <input type="checkbox"/> 2.格式完整 (本文必須具備「目的」、「過程」、「心得」、「建議事項」) <input type="checkbox"/> 3.內容充實完備 <input type="checkbox"/> 4.建議具參考價值 <input type="checkbox"/> 5.送本機關參考或研辦 <input type="checkbox"/> 6.送上級機關參考 <input type="checkbox"/> 7.退回補正,原因: <input type="checkbox"/> ①不符原核定出國計畫 <input type="checkbox"/> ②以外文撰寫或僅以所蒐集外文資料為內容 <input type="checkbox"/> ③內容空洞簡略 <input type="checkbox"/> ④電子檔案未依格式辦理 <input type="checkbox"/> ⑤未於資訊網登錄提要資料及傳送出國報告電子檔 <input type="checkbox"/> 8.本報告除上傳至出國報告資訊網外,將採行之公開發表: <input type="checkbox"/> 辦理本機關出國報告座談會(說明會),與同仁進行知識分享。 <input type="checkbox"/> 於本機關業務會報提出報告 <input type="checkbox"/> 9.其他處理意見及方式:	
<b>層轉機關審核意見</b>	<input type="checkbox"/> 1.同意主辦機關審核意見 <input type="checkbox"/> 全部 <input type="checkbox"/> 部分_____ (填寫審核意見編號) <input type="checkbox"/> 2.退回補正,原因: _____ <input type="checkbox"/> 3.其他處理意見:	

說明：

- 一、出國計畫主辦機關即層轉機關時,不需填寫「層轉機關審核意見」。
- 二、各機關可依需要自行增列審核項目內容,出國報告審核完畢本表請自行保存。
- 三、審核作業應儘速完成,以不影響出國人員上傳出國報告至「出國報告資訊網」為原則。

附件四

行政院原子能委員會因公出國人員出國報告書建議事項參採紀錄

出國報告書名稱：參加 2007 年歐洲核醫學會年會(2007 Annual Congress of EANM)心得報告				
出國計畫主辦機關：行政院原子能委員會核能研究所				
出國人員	姓名	單位	職稱	
	羅彩月	同位素應用組	副研究員	
	林武智	同位素應用組	組長	
出國日期：自 96 年 10 月 11 日至 96 年 10 月 19 日				
出國地點：丹麥				
出國報告書繳交日期：96 年 12 月 15 日				
建議事項參採情形				
項次	建議事項	採行 (請勾選)	存查 (請勾選)	備考
1	由本次歐洲核醫學會之發表論文中，可以發現腫瘤治療用核醫藥物的開發是各國研發的重點，台灣治療用核醫藥物之研發才剛起步，缺乏經驗，爲了治療用核醫藥物的發展，必須極早準備，在治療用核醫藥物之法規，人體輻射劑量評估與藥物的藥效評估，皆要有標準可以依循，才能讓治療用核醫藥物的成果早日見到。			
2	正子核醫藥物在先進國家發展得非常蓬勃，核研所是政府單位，當火車頭最恰當，針對各正子中心的需求，提出適當的正子藥物查驗登記，成功後讓各醫院遵照核研所的製程與品管方式製造應用，使正子中心能更活絡，替更多的病人服務。			
3	多年來核研所與各醫院的互動頻繁也很積極，但只是限於少數的科別，其中以核醫科爲最，核研所核醫藥物之開發也漸趨緩。爲了尋求更創新的想法，應再多參予其他各科的領域跨出，進而合作的對象，期望能開創出更有效的藥物造福百姓。			

4	Dr. Halldin 實驗室之豐富研發成果，瑞典 Astra-Zenca 藥廠願意長期資助該實驗室，提供先進之研究設備並給予研究經費以招募更多的高手參與其計畫，做出更好的研發成果，藥廠也相對地由實驗室協助加速其新藥開發，達到互蒙其利之雙贏效果 (WIN-WIN)。本所應積極提升能見度(例如在重要研討會發表論文、發表 SCI 期刊及申請專利等)，除了協助國內之研究單位做藥物篩選服務，且應放眼國際，吸引全球藥廠之目光，整合現有之能量及並不斷擴專業能力，積極掌握利機，才能具有國際競爭力!			
出國人員簽章				
審核				
單位主管簽章				

註：審核欄請各功能組組長用印，單位主管欄由督導副所長簽