

# 一、目的

## (1)什麼是藥物代謝

研究代謝產物有五個不同的類別與基本策略(W. B. Dunn, et. al., Metabolomics: Current analytical platforms and methodologies, *Trends in Analytical Chemistry*, 24, No. 4, (2005) 285 - 294), 如下所示:

- 代謝學(metabolomics): 全面鑑定與定量一個生物系統中的所有代謝產物。在樣品製備中, 不得排除任何代謝產物, 因此所選擇的分析技術, 必須具備高選擇性與高靈敏度。
- 代謝產物輪廓(metabolite profiling): 鑑定與定量與某些特定代謝路徑有關的預定代謝產物。利用樣品製備與儀器技術, 將這些代謝產物與基質分離後分析。在製藥產業中, 這個技術被廣泛應用於候選藥物、藥物代謝產物、療效等研究上。
- 代謝指紋(metabolic fingerprinting)分析: 利用高通量(high-throughput)、快速與綜合技術分析樣品, 並針對樣品進行分類。代謝指紋分析通常不需要進行定量分析與代謝鑑定。使用篩檢工具區別不同樣品之間的生物狀態或來源。利用比較簡化的樣品製備方法, 而不藉由層析技術, 分析時間通常少於 1 分鐘。應用範例, 如新生兒遺傳疾病或藥物濫用篩檢等。
- 代謝產物指標分析(metabolite target analysis): 針對特定代謝反應, 進行一個或幾個代謝產物的定性與定量分析。需要使用許多樣品製備與分離技術, 將它們與其它代謝產物分開, 特別是達到較低偵測下限(low limits of detection)時。通常會利用到 LC-MS 或 LC-UV 方法。
- 代謝質體學(metabonomics): 評估因疾病或治療所導致內部代謝(endogenous metabolite)對組織與生物體液的改變。應用範例, 如生物標記(biomarker)研究等。

哺乳動物有許多排除外來化學物質(xenobiotics)的代謝機制。其中之一, 是經由生物轉化反應(biotransformation)進行生物代謝, 利用代謝酵素將外來化學物質逐漸轉化成為更具親水性、極性的物質後排出體外(K. Levsen, et. al., Structure elucidation of phase II metabolites by tandem mass spectrometry: an overview, *J. Chromatography A*, 1067 (2005) 55 - 72; M. Reza Anari, et. al., Bridging cheminformatic metabolite prediction and tandem mass spectrometry, *Drug Discovery Today*, 10, No. 10, (2005) 711 - 717; D. J. Foltz, et. al., Narrow-bore sample trapping and chromatography

combined with quadrupole/time-of-flight mass spectrometry for ultra-sensitive identification of in vivo and in vitro metabolites, *J. Chromatography B*, 825 (2005) 144 - 151)。不過對於中樞神經系統等一類藥物而言，因為是高親脂性(lipophilic)化合物，因此比較容易在腎臟部位再吸收，所以可能從腎臟排除的比率，佔總體排除的比率並不高(M. Reza Anari, et. al., Bridging cheminformatic metabolite prediction and tandem mass spectrometry, *Drug Discovery Today*, 10, No. 10, (2005) 711 - 717)。

藥物代謝可以分為二個不同步驟：

- 一階代謝(phase I metabolism)：外來化學物質產生氧化還原與水解等放熱(exothermic)反應，生成羥基(hydroxyl)、胺基(amino)、羧基(carboxyl)、硫醇基(thiol 或 mercaptan)等一級代謝產物。
- 二階代謝(phase II metabolism)：化學物質與內部物質經由轉移酶(transferases)產生共軛(conjugation)等吸熱(endothermic)反應，生成二級代謝產物，如葡萄糖醛酸共軛反應(Glucuronidation)、葡萄糖共軛反應(Glucosidation)、丙二醯葡萄糖苷共軛反應(Malonylglucosidation)、乙醯葡萄糖胺共軛反應(N-acetylglucosamination)、硫酸共軛反應(Sulfatation)、乙醯基共軛反應(Acetylation)等。

第一階段氧化反應的主要酵素是細胞色素 P450 酵素(cytochrome P450, CYP)家族異構物，特別是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 與 CYP3A4，其中 CYP3A4 約與 50 % 已知的藥物代謝反應有關。第二階段共軛反應的主要酵素是 UDP-葡萄糖醛酸轉移酶(UDP-dependent glucuronosyl transferase, UGT)、酚類硫酸鹽轉移酶(phenol sulfotranferase, PST)、求偶素類硫酸鹽轉移酶(estrogen sulfotransferase, EST)與穀胱甘肽-硫-轉移酶(glutathione-S-transferase, GST)。

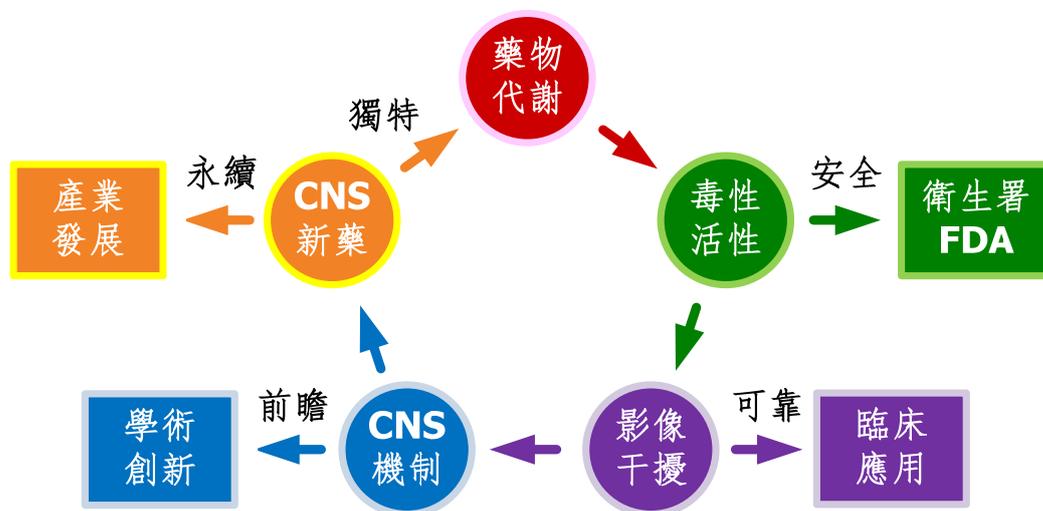
## (2)研究藥物代謝的重要性

在新藥(new chemical entities, NCEs)研發過程，探討藥物代謝產物(metabolites)、代謝路徑(metabolic pathway)、質量平衡(mass balance)，都是必要的工作。其目的可能包括：

- 由早期代謝產物鑑定結果，作為改善代謝熱點(metabolic hot spots)、藥物生物半衰期的依據。
- 由代謝穩定度，即藥物代謝速度與半衰期，決定藥物使用劑量與安全性。避免藥物

排除(clearance)速率太快或降低某些特定結構的生物活性(bioactivation)。

- 了解藥物-藥物間作用(drug-drug interactions)，是否一個藥物會影響另一個藥物的代謝。
- 藥物毒性(toxicity)：一個藥物代謝後的毒性是否增加(metabolic activation)或降低(detoxification)。
- 對中樞神經系統(CNS)核醫診斷藥物而言，如果代謝產物仍帶有放射活度，並且可以重新穿越血腦屏障(blood-brain barrier, BBB)，則可能對影像判讀造成干擾。
- 研究藥物代謝過程，可以幫助我們更多了解中樞神經系統作用機制，例如種族、性別、年齡、物種等差異性的影響因素，從而尋找更理想的新一代藥物(如圖一所示)。



圖一、藥物代謝於核醫藥物發展中之可能商業運轉模式及循環

### (3)為什麼必須建立研究藥物代謝的技術能力

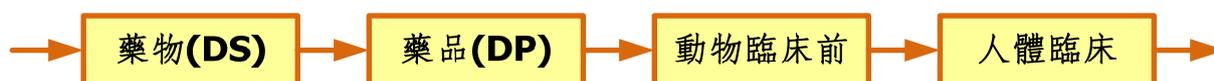
INER 研發診斷或治療藥物(特別是新藥研究)，必須提供藥物管制機構，例如我國衛生署(DOH)或美國食品藥物管理局(FDA)，詳細的「藥物代謝」資料，作為查驗登記審核的依據。日前，我國衛生署對核能研究所進行血清素轉運體 SPECT 造影劑「I-123-ADAM」(血清素系統功能與不同的精神病學與神經病學疾病，如憂鬱症、強迫症、精神分裂、焦慮、自閉症神經退化性疾病，如巴金森氏症與阿茲海默氏症、藥物成癮與飲食疾病如貪食症有關)查驗登記之申請，即要求核能研究所必須提供 I-123-ADAM 的「藥物代謝」資料。因此，發展「臨床前與臨床藥物代謝」研究技術，對核能研究所而言，已經是十分急迫且刻不容緩的需求。

#### (4)核能研究所建立藥物代謝研究的期程規劃

INER 藥物代謝研究的期程規劃，初期將以代謝產物鑑定(metabolite identification)研究為主。利用串聯質譜儀，如液相層析串聯四極桿質譜儀(LC-QqQ)或液相層析串聯四極桿飛行質譜儀(LC-QTOF)，定性鑑定代謝產物的化學結構，並由代謝產物推測藥物代謝路徑(pathway)。但是未來 3~5 年內，則規劃建立完整的藥物代謝研究技術，包括建立同位素(如碳-13 與碳-14)標準參考物質分析證書(COA)、質量平衡(mass balance)、代謝產物定量生化分析、代謝產物毒性。然後進一步探討活體(*in-vivo*)生物樣品、物種、性別等因素與藥物代謝的定性、定量關係。

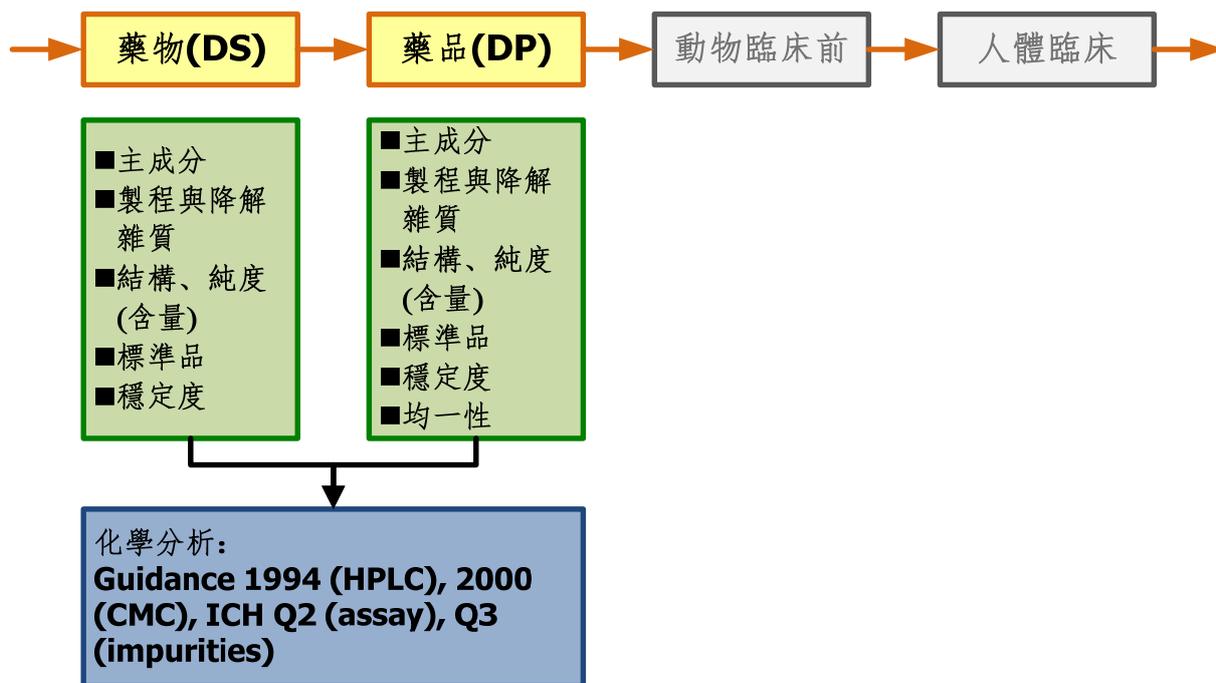
由於 INER 是國內唯一研製放射性核醫藥物的機構，同時國內也沒有可以完整執行代謝產物研究的機構，因此必須由 INER 自行建立完整的藥物代謝研究平台。此外，INER 建立此項高度整合之放射/非放射、合成、分析、生物、醫學技術平台，在國內與亞洲地區亦具有其獨特與不可取代性，除了希望協助國內製藥產業加速藥物上市時程、提昇品質及穩定度、降低失敗風險；也希望能夠競爭全球每年高達美金 280 億(CAGR = 15.0 %)之總委外研究(Contract Research Organization, CRO)經費(CDER, Pink Sheets Vol. 67, No. 14, PhRMA, 2005)。

圖二是一般藥物的(部分)發展時程。



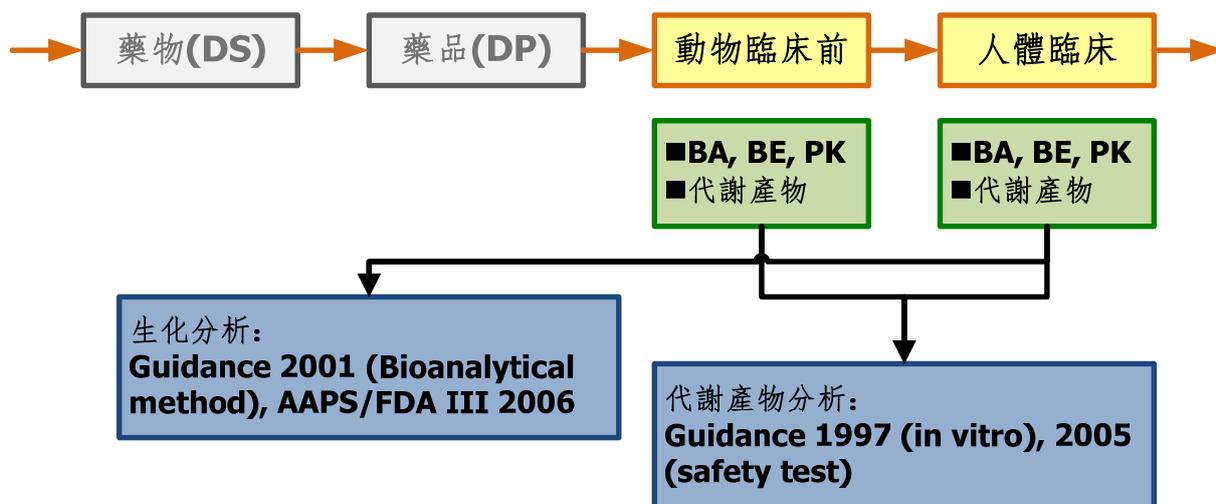
圖二、藥物發展(部分)時程

本計畫在過去幾年已經建立非常完整、經驗豐富的藥物(drug substance)與藥品(drug product)分析技術。如圖三所示，本計畫已經建立，包括 MAG3、HMPAO、MIBI、TRODAT-1、ADAM、IBZM、FDDNP、MIPP、ECD 等藥物之主成分、雜質(製程雜質與降解雜質)結構與純度(或含量)、標準品、均一性與穩定度分析技術。所完成的「化學、製造與控制(Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)文件，包括儀器、藥品與藥物分析標準操作程序書、方法確效計畫書/報告書，均已通過我國衛生署(DOH)之審核。



圖三、藥物與藥品研發所需之化學分析工作與管制規範

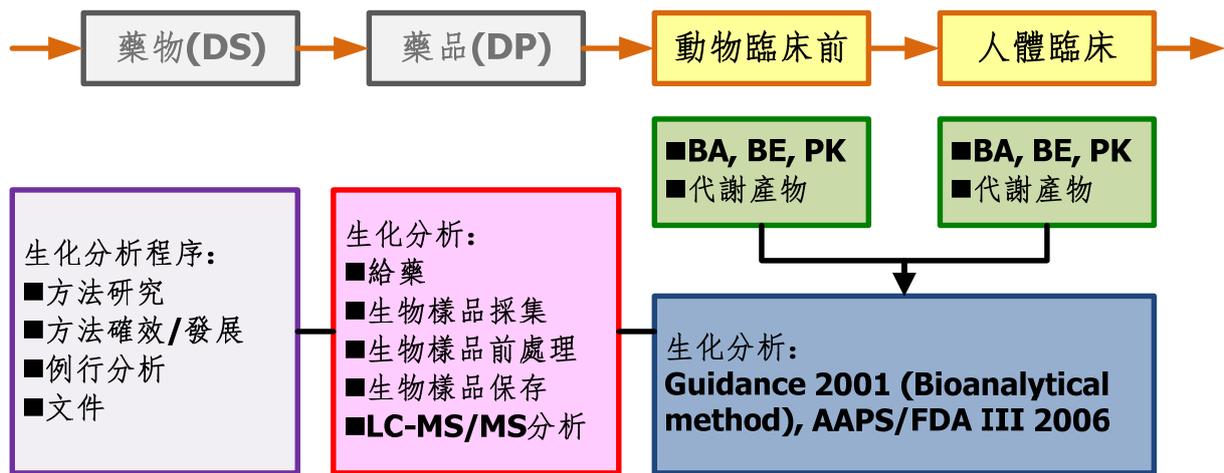
前年，衛生署對核能研究所進行血清素轉運體 SPECT 造影劑「I-123-ADAM」查驗登記之申請，提出核能研究所必須說明 I-123-ADAM「藥物代謝」資料的要求。由於「藥物代謝」生化分析方法(bioanalytical method)與藥物/藥品化學分析方法(analytical method)所需之技術、確效參數(validation parameters)與管制規範(guidance)並不相同(如圖三與圖四所示)。因此必須前往國外相關學術機構，進行研究，以期能在國內迅速建立必要的能力。



圖四、臨床前與臨床藥物研發所需之生化分析工作與管制規範

(5)前往 Karolinska Institute 進行代謝產物研究的原因與預期工作目標

今年年初(2008年2月)，瑞典 Karolinska 研究所 Christer Halldin 教授應邀來所演講，曾經參觀本室(核醫藥物鑑定分析實驗室)並且與本室研究人員進行座談，對本室進行 ADAM 代謝產物研究表示極大興趣，希望了解本室的研究內容。此外，本室今年與 Halldin 教授聯絡時，Halldin 教授亦表示 Karolinska 研究所採購 LC-MS/MS 已經裝機，歡迎本室派人前往 Karolinska 研究所，進行相關代謝產物研究。由於 Halldin 教授實驗室保存許多人腦樣品，是全球研究核醫藥物，特別是正子(碳-11)核醫藥物最獨特之實驗室。因此，本計畫乃規劃前往 Karolinska 研究所，與 Christer Halldin 教授共同進行 ADAM 及 MADAM 的代謝產物研究。主要預期工作目標如圖五所示，特別是在臨床前與臨床藥物研發所需之生化分析(1)給藥、(2)生物樣品採集、(3)生物樣品前處理、(4)生物樣品保存等四個部分。



圖五、主要預期工作目標：臨床前與臨床藥物研發所需之生化分析工作內容與程序

## 二、過 程

公差行程摘要：

| 日期 |                  |       | 停留/工作地點與工作內容   |
|----|------------------|-------|--|
| 1  | 9月21~22日         | 星期日~一 | 行程：由桃園搭機經曼谷，於阿姆斯特丹轉機前往瑞典斯德哥爾摩。22日下午抵達斯德哥爾摩。                            |
| 2  | 9月23日~<br>10月14日 | 星期二~二 | 前往 Halldin 教授實驗室，進行核醫藥物代謝產物 (metabolite) 生化分析研究工作(合成、標幟、品管、生化分析、動物實驗)。 |
| 3  | 10月15~16日        | 星期三~四 | 行程：由斯德哥爾摩搭機前往阿姆斯特丹轉機，經曼谷返抵台北。16日下午抵達台北。                                |

(1) 97年9月21-22日(星期日)陰~晴

由桃園機場搭機(華航 CI-065)經曼谷前往阿姆斯特丹,再於阿姆斯特丹轉機(荷航 KL-1113)前往瑞典斯德哥爾摩。於瑞典時間9月22日(週一)14:00抵達 Arlanda 國際機場。然後搭乘計程車,前往預定住宿之旅館(Wenner-Gren Center, Sveavagen 164, 113 46 Stockholm)。Wenner-Gren Center 位於斯德哥爾摩市區近郊,臨近斯德哥爾摩大學(University of Stockholm)、皇家科學院(Royal Academy of Sciences)、卡羅琳斯卡研究所(Karolinska Institute)、卡羅琳斯卡醫院(Karolinska Hospital)、皇家技術學院(Royal Institute of Technology)與斯德哥爾摩經濟院(Stockholm School of Economics)。是由 Wenner-Gren 基金會(包括 Wenner-Gren Center 科學研究基金會、Axel Wenner-Gren 國際科學家交換基金會與 Wenner-Grenska Samfundet 基金會)贊助之國際科學研究交換活動所支助之住宿公寓,給來訪斯德哥爾摩實驗室的外國研究學者居住。由於申請住宿者眾,因此 Wenner-Gren Center 只接受博士後研究以上之人員申請,一般學生並無資格申請。

雖然 Wenner-Gren Center 正好位於我國駐瑞典辦事處(駐瑞典臺北代表團新聞組, Wenner-Gren Centre 18 tr, Sveavägen 166, S-113 46, Stockholm)之隔壁,但是因為工作時間都留在實驗室內,所以並無機會拜訪駐瑞典辦事處。



圖六、Wenner-Gren Center 是由 Wenner-Gren 基金會支助國際研究學者的住宿場所。(註：  
左圖係由網路下載)

(2) 96 年 9 月 23~10 月 14 日(星期二~二)

本次行程共計二十二天,均停留在 Halldin 教授的實驗室,分別與 Halldin 教授、Arsalan Amir 博士(QAU)、Gena Jogolev 博士、Jonas Bergström 博士、Fabienne Gourand 博士(CYCERON)等人(圖七),討論及進行研究工作。包括藥物代謝產物鑑定的核心技術與設施、動物(猩猩與 SD 大鼠)實驗、藥物劑量、給藥,生物樣品採集、生物樣品前處理、生化分析、HPLC-UV/radioactive detector 與 LC-MS/MS、代謝產物結構鑑定、純度分析、穩定同位素內標準品合成、GLP 規範、文件保存及管理、校正方法與程序等。

#### Christer Halldin 教授背景

1. 學位：1984 Ph.D. in Org. Chem. and Radiochem., Univ. Uppsala.
2. 現職：Professor of Med. Radiochem., Director of the KI Neuroscience PET Centre
3. 論著：(1) More than 300 original articles. (2) More than 400 abstracts and proceedings.
4. 獲獎：(1) Bengt Lundqvist' s Memorial 1984, (2) Sederholms Stipendium 1985, (3) Marie Curie Award 1992, 2001, 2005, (4) Radioactivity “100 Years” 1998, (5) Best scientific paper “Springer Verlag 1998” 1999.



Halldin 教授



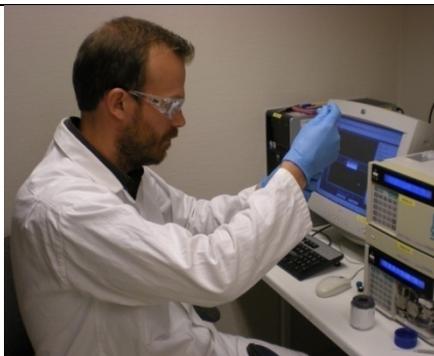
Arsalan Amir 博士 (QAU)



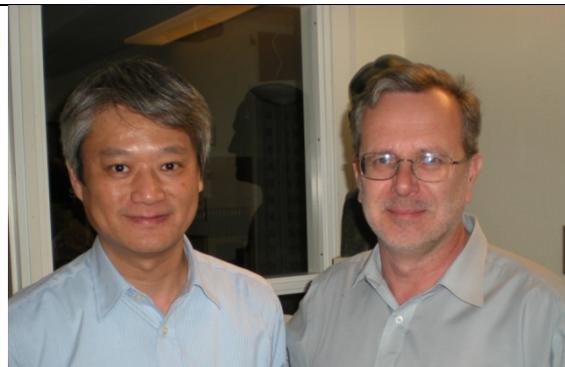
Fabienne Gourand 博士(法國  
CYCERON 實驗室)



Gena Jogolev 博士



Jonas Bergström 博士



Balazs Gulyas 教授(右)

圖七、Halldin 教授實驗室同仁

本次公差規劃的工作目標如圖五所示，而實際完成的工作則如下所示。

5. 猩猩血液樣品之代謝產物研究：正子(碳-11)放射性核醫藥物尾靜脈給藥、尾靜脈血液採集、血液樣品前處理(血漿分離與蛋白質沉澱)、gamma 活度計測、HPLC-UV/radio-detector 分析。
6. 正子(碳-11)放射性核醫藥物製造之品質控制(QC)程序：合成、分裝、HPLC-UV/radio-detector 放化純度(RCP)分析。
7. 大鼠樣品之代謝產物研究：包括動物麻醉、非放射性核醫藥物(cold MADAM)生物樣

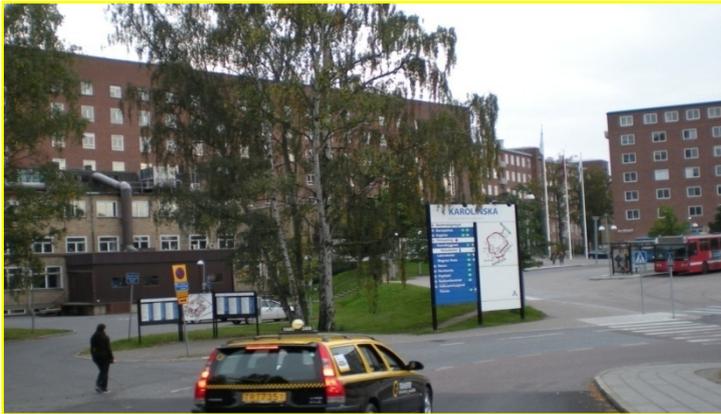
- 品(大腦、尿液、血液、血漿)之尾靜脈給藥、犧牲、組織採集、前處理(蛋白質沉澱)、保存、LC-MS/MS 分析。
8. 非放射性核醫藥物(cold MADAM)代謝產物結構、MS/MS 質譜圖(前驅離子掃描、子離子掃描、中性丟失)、碎裂路徑研究。
  9. 2008 年 9 月 29 日上午 10:00~11:00，應 Halldin 教授要求，在 Karolinska Institute 演講內容。講題為：「Analytical Platform for Radiopharmaceuticals」。參加人數為 Halldin 教授實驗室化學家共十餘人。
  10. 穩定同位素核醫藥物(CD3-MADAM)合成、不純物結構鑑定。
  11. GLP 程序書制定：(1)「穩定同位素核醫藥物與前驅物二級參考物質(reference materials, RMs)製造分析證書(Certificate of Analysis, COA)標準操作程序書」、(2)「大鼠血液樣品分析 S.O.P.」與「大鼠血液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」、(3)「大鼠尿液樣品分析 S.O.P.」與「大鼠尿液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」、(4)「大鼠大腦樣品分析 S.O.P.」與「大鼠大腦樣品藥物及代謝產物分析記錄表」。
  12. 生化分析方法制定：「建立藥物分析方法：(II)小分子藥物生化分析方法與確效參數規範」。
  13. 非放射性核醫藥物(I-127-ADAM)代謝產物結構、MS/MS 質譜圖(前驅離子掃描、子離子掃描、中性丟失)、碎裂路徑研究。
  14. 教授 Fabienne Gourand 博士(法國 CYCERON 實驗室)代謝產物篩選程序。
  15. 了解 Halldin 教授實驗室之行政與管理工作。



圖七、卡羅琳斯卡研究所(Karolinska Institute)與 Wenner-Gren Center 地理位置



圖八、卡羅琳斯卡研究所諾貝爾論壇(Nobel forum)外觀



圖九、卡羅琳斯卡研究所(上圖)、精神研究所神經科學正子中心(Neuroscience PET Centre，是 Halldin 教授實驗室，下圖)位置與外觀

(3) 97年10月15~16日(星期三~四)：

上午由斯德哥爾摩搭機(荷航 KL-1108)前往阿姆斯特丹轉機(華航 CI-66)，經曼谷返回台北。16日下午 16:00 順利抵達台北。

### 三、心得

1. 猩猩血液樣品之代謝產物研究：正子(碳-11)放射性核醫藥物尾靜脈給藥、尾靜脈血液採集、血液樣品前處理(血漿分離與蛋白質沉澱)、gamma 活度計測、HPLC-UV/radio-detector 分析。

(1) 猩猩血液樣品之代謝產物分析程序：

- Take blood sample (1.5 mL): for F-18-cpds metabolites in monkeys from 4 to 120 mins.
- Measure the gamma activity (10 sec) of whole blood (1.5 mL)
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 2~4 mins.
- Take 500  $\mu$  L of plasma.
- Measure the gamma activity (10 sec) of plasma (0.5 mL)
- Add 700  $\mu$  L of AcN and shake it by hands for precipitation. (ratio of AcN:plasma = 1.4:1.0, v/v)
- Use 70 % HClO<sub>4</sub> instead of AcN for polar drug with ratio of 0.05:1.0 (v/v)
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 2~4 mins.
- Take the supernatant.
- Analysis by HPLC.



圖十、猩猩正子(碳-11)放射性核醫藥物代謝產物研究：尾靜脈給藥與尾靜脈血液樣品採集

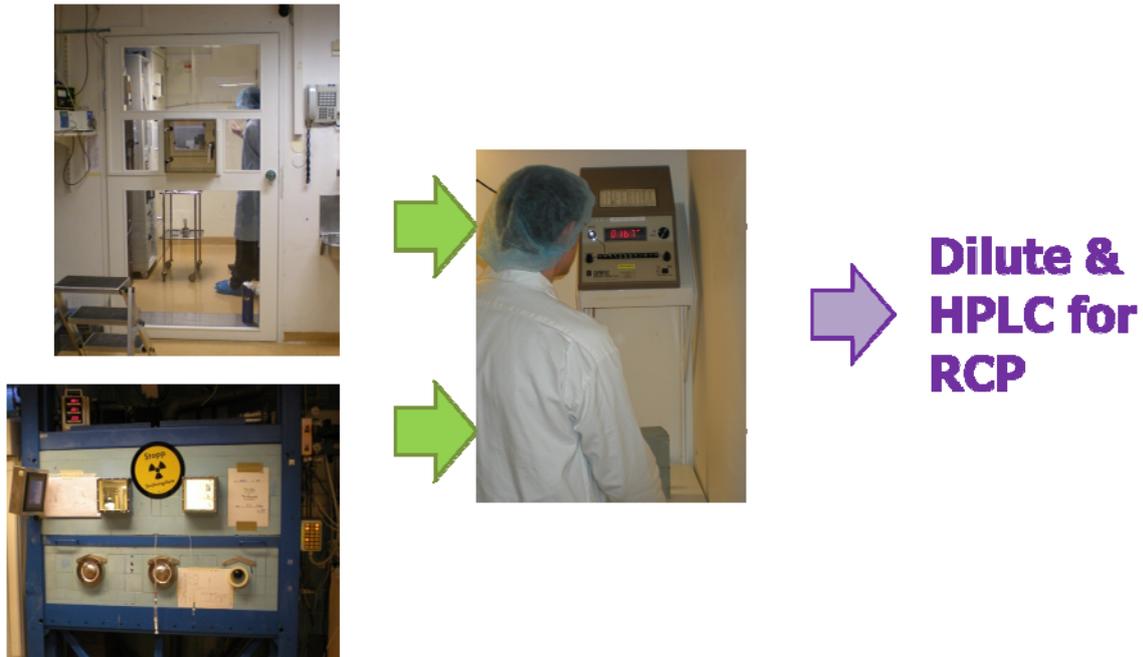


圖十一、猩猩(碳-11)放射性核醫藥物代謝產物研究：血液樣品前處理(血漿分離與蛋白質沉澱)、  
gamma 活度計測與 HPLC-UV/radio-detector 分析

2. 正子(碳-11)放射性核醫藥物製造之品質控制(QC)程序：合成、分裝、HPLC-UV/radio-detector  
放化純度(RCP)分析。

(1) 品質控制(QC)程序：

- Counting by dose calibrator
- Dilution to the proper activity
- Sampling for few uL
- RCP assay by HPLC-UV/radio-detector
- Record
- Signature
- File



圖十二、正子(碳-11)放射性核醫藥物製造之品質控制(QC)程序：正子(碳-11)放射性核醫藥物合成室(左上)、自動合成盒(左下)、分裝與 gamma 計測(右)

3. 大鼠樣品之代謝產物研究：包括動物麻醉、非放射性核醫藥物(cold MADAM)生物樣品(大腦、尿液、血液、血漿)之尾靜脈給藥、犧牲、組織採集、前處理(蛋白質沉澱)、保存、LC-MS/MS 分析。

(1) 大鼠血液樣品之代謝產物分析程序：

- Take blood sample (3~4 mL) from heart: for cold-cpds metabolites in rats after sacrificed.
- Transportation in ice bath.
- Weight.
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 4 mins.
- Take sample of plasma (~2 mL).
- Add 2~2.5 mL of AcN.
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 4 mins.
- Take the supernatant.
- Analysis by HPLC, LC-MS/MS or storage by  $-70^{\circ}\text{C}$ .

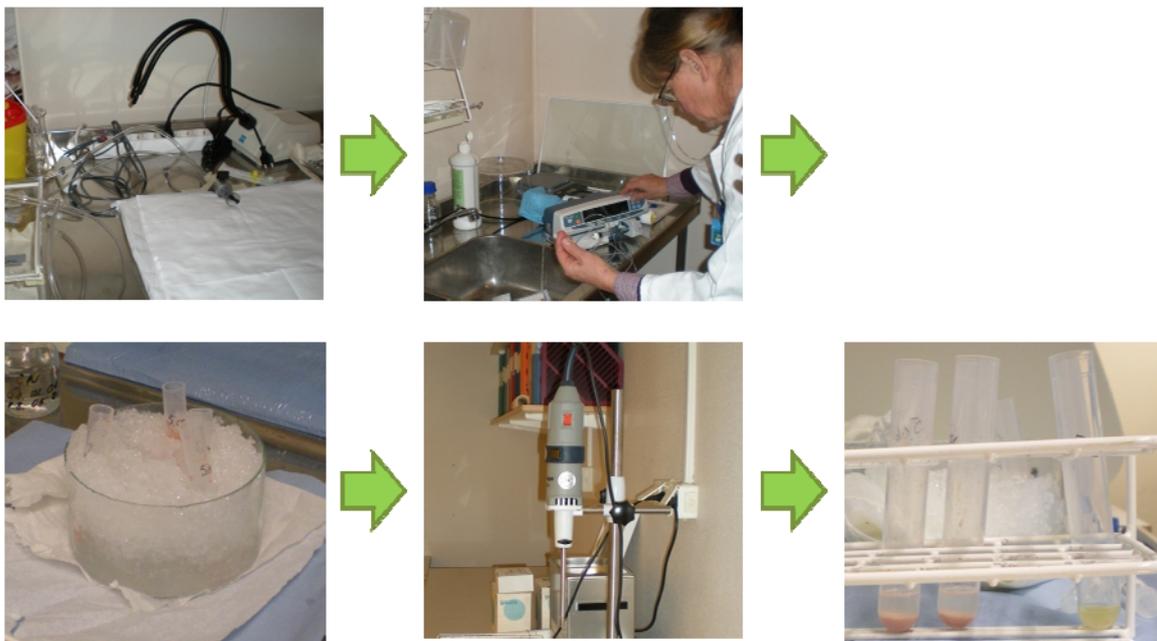
(2) 大鼠尿液樣品之代謝產物分析程序：

- Take urine sample (~0.4 mL) from bladder: for cold-cpds metabolites in rats after sacrificed.
- Transportation in ice bath.

- Weight.
- Add 400  $\mu$ L of AcN.
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 4 mins.
- Take the supernatant.
- Analysis by HPLC, LC-MS/MS or storage by  $-70^{\circ}\text{C}$ .

(3) 大鼠大腦樣品之代謝產物分析程序：

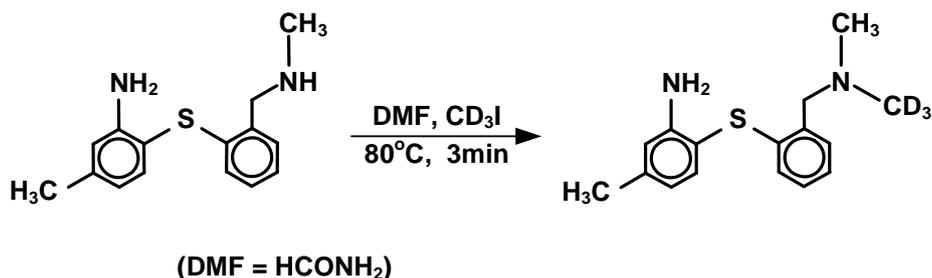
- Take whole brain sample: for cold-cpds metabolites in rats after sacrificed.
- Cut it into two parts.
- Transportation in ice bath.
- Weight each part.
- Add 1 mL of AcN (each part).
- Homogeneity to crush the brain (each part).
- Add 0.8 mL of AcN for each part.
- Centrifuge (4,000 Rpm) for 4 mins.
- Take the supernatant and mix the two parts into one.
- Analysis by HPLC, LC-MS/MS or storage by  $-70^{\circ}\text{C}$ .



圖十三、大鼠大腦樣品之代謝產物分析

4. 穩定同位素核醫藥物(CD<sub>3</sub>-MADAM)合成、不純物結構鑑定。

(1) Fabienne Gourand 博士合成穩定同位素核醫藥物(CD<sub>3</sub>-MADAM)之公式如下：



(2) Fabienne Gourand 博士發現合成產物有不純物後，指導 Fabienne Gourand 博士進行不純物結構鑑定。同時也與核能研究所林正憲博士討論上述合成可能產生的不純物。

5. 非放射性核醫藥物(cold MADAM)代謝產物結構、MS/MS 質譜圖(前驅離子掃瞄、子離子掃瞄、中性丟失)、碎裂路徑研究。

(1) 取得 cold MADAM 在大鼠大腦、血液與尿液樣品中，代謝產物串聯質譜分析圖譜。協助 Fabienne Gourand 博士計算代謝產物結構、及可能之碎裂路徑。

(2) 與 INER 研究 I-127-ADAM 在大鼠尿液樣品中代謝產物之串聯質譜分析圖譜進行比較。結果除能進一步確認 ADAM 碎裂路徑及碎裂產物結構無誤；也可以比較 cold MADAM 與 I-127-ADAM 之相似或差異處。

(3) 研究結果近日將以 SCI 期刊論文正式發表。

6. 2008 年 9 月 29 日上午 10:00~11:00，應 Halldin 教授要求，在 Karolinska Institute 舉行演講。講題為：「Analytical Platform for Radiopharmaceuticals」。參加人數為 Halldin 教授實驗室化學家共十餘人。演講內容如附錄 B 所示。

(1) 與會人員對本室研究工作最有興趣與討論熱絡的問題是：(a) BZM 與 I-127-IBZM 質譜儀碎裂路徑、(b) Sn-ADAM 與 I-127-ADAM 質譜儀碎裂路徑、(c) I-127-ADAM 代謝產物研究進度、(4)如何將 I-127-ADAM 代謝路徑轉換為 I-123-ADAM 代謝路徑。

7. 臨床前生化分析優良實驗室規範(GLP)程序書制定：共 4 件(含範圍、實驗表格)

(1) 「穩定同位素核醫藥物與前驅物二級參考物質(reference materials, RMs)製造分析證書(Certificate of Analysis, COA)標準操作程序書」

核能研究所穩定同位素核醫藥物與前驅物  
二級參考物質製造分析證書標準操作程序書

By 劉公典 Oct. 8, 2008

一、目的：

制定本標準操作程序書之目的，是為提供核能研究所生產穩定同位素核醫藥物與前驅物二級參考物質(secondary reference material，簡稱 SRM)所需之分析證書(Certificate of Analysis，簡稱 COA)。

二、範圍：

本標準操作程序書適用範圍，為核能研究所生產之穩定同位素核醫藥物與前驅物二級參考物質(secondary reference material，簡稱 SRM)。而生產本 SRM 物質，係提供核能研究所內部實驗室進行研究方法開發及校正使用。本物質不適用於人體研究，但動物研究不在此限。亦不對外販售。

三、證書內容：

分析證書(Certificate of Analysis，簡稱 COA)之內容，應儘可能包含下列部分：

1. 認證機構名稱與地址(name and address of certifying body)：將認證機構之(1)全部名稱(原子能委員會核能研究所)、(2)所徽、(3)地址(桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號)等資料，放在每份 COA 報告書第一頁之最上端。
2. 文件名稱(title of document)統一標示為：「分析證書(Certificate of Analysis，簡稱 COA)」。
3. 物質描述(description of material)：描述 SRM 物質內容，必須足以與其它類似物質作有效、清楚之區別。內容包括 SRM 名稱、化學結構、分子式、分子量、結晶水、鹽類、濃度(重量)與基質(matrix)成分及其濃度。
4. 參考物質碼(reference material code)與生產批次碼(batch number 或 lot number)：以獨特的編碼方案，記錄不同之 SRM 類別與生產批次。

格式範例：

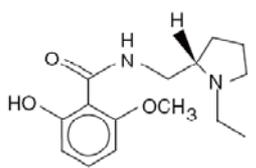
| 格式 | 範例 |
|----|----|
|----|----|



5. 參考物質描述(description of sRM)：包括 sRM 純度、起始物或原料的批號。真正的純度分析必須精確知道 sRM 的含量。因此 COA 要提供下列資料：微量金屬不純物(trace metallic impurities，簡稱 TMI)、殘留溶劑(residual solvents)、水份、灰重。
6. 使用目的(intended use)：生產本 sRM 物質之使用目的，為提供核能研究所內部實驗室分析及校正使用。不使用於人體研究，但動物研究不在此限。不對外販售。
7. 教導如何正確使用 sRM 物質(instructions for the sRM's correct use)：如取樣、稱重、稀釋、溶解時應注意之事項。
8. 危急情況(hazardous situation)：在 COA 中要提供「物質安全資料清單(Material Safety Data Sheet，簡稱 MSDS)」，說明安全性資料，如危險的特性、預防措施。包裝容器上要清楚標示危險物質或毒性。
9. 均勻度(level of homogeneity)
10. 認證值(certified values)與不確定度(uncertainties)、相關名詞定義、計算公式。
11. 追溯性(traceability)：主要指分析結果可追溯、比較試驗至國家或國際標準(NIST、CSA、EU)。
12. 其它實驗室(合作實驗室、下游實驗室)或是以不同分析方法所得到的分析結果，必須記錄於文件中。以確保製造商已經儘一切努力，採取控制、驗證步驟。
13. 非認證值(uncertified values)：只作為參考之目的。
14. 認證日期(date of certification)：包括必須註明 sRM 認證日期、COA 簽署日期、審查日期。
15. 有效期(period of validity)：參考附件([Expiration Facts You Should Know](#))。
16. 其它必須之資料(further information)：保存條件、使用注意事項。
17. 認證負責人姓名與簽名(names and signatures of certifying officers)：由負責認證結果之主管官員簽名同意 COA 內容。目前核能研究所穩定同位素性核醫藥物與前驅物二級參考物質(secondary reference material，簡稱 sRM) COA，係由分析組組長簽署認證結果。而由 GLP 實驗室負責人、QA 負責人、技術主管提供相關文件及佐證資料。

Reference: Certificate of Analysis Components, By Joseph Nebus, Quality Director, Edited by Brian Brolin, ISO Guide 31 sets the standard for ISO Guide 34-2000 accredited manufacturers to properly prepare a Certificate of Analysis (CoA). A standardized CoA must accompany any Certified Reference Material (CRM).

COA 範例：

|   |    |
|---|----|
|  <p style="text-align: center;"><b>核能研究所 標準參考物質 分析證書</b><br/><i>(Certificate of Analysis, Secondary Reference Material)</i><br/><b>Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council</b><br/>台灣桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號<br/>No. 1000, Wenhua Rd., Jiaan Village, Longtan, Taoyuan, 32500 Taiwan</p> |    |
| 1. 物質描述(description of material)：   |    |
| 1.1. sRM 物質名稱：BZM，((S)-(-)-2-Hydroxy -6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamide   |    |
|    |    |
| 1.2. 化學結構：  |    |
| 1.3. 分子式：C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  |    |
| 1.4. 分子量：mw 278.35  |    |
| 1.5. 結晶水：無  |    |
| 1.6. 鹽類：無   |    |
| 1.7. 濃度(重量)：100 mg  |    |
| 1.8. 基質(matrix)成分及其濃度：無   |    |
| 2. 參考物質編碼：  |    |
| 格式  | 範例 |



3. 參考物質描述(description of sRM)：

3.1. 基質(matrix)成分及含量：本物質為純品，不含其它基質。

3.2. 起始物或原料來源與批號：

3.3. 微量金屬不純物(trace metallic impurities，簡稱 TMI)：

3.4. 殘留有機溶劑(residual solvents)：

3.5. 水份：

3.6. 灰重：

4. 使用目的(intended use)：生產本 sRM 物質之目的，係提供核能研究所內部實驗室進行研究方法開發及校正使用。本物質不適用於人體研究，但動物研究不在此限。不對外販售。

5. 教導如何正確使用 sRM 物質：如取樣、稱重、稀釋、溶解時應注意之事項。

6. 危急情況(hazardous situation):在 COA 中要提供「物質安全資料清單(Material Safety Data Sheet，簡稱 MSDS)」，說明安全性資料，如危險的特性、預防措施。包裝容器上要清楚標示危險物質或毒性。

7. 均勻度(level of homogeneity)

8. 認證值(certified values)與不確定度(uncertainties)、相關名詞定義、計算公式。

8.1. 層析純度(計算公式)：

8.2. 總純度(計算公式)：

9. 分析方法：by LC-MS/MS 作定性分析；HPLC-UV 定量分析

10. 非認證值(uncertified values)：無。

11. 物質有效期限(period of validity) : April 31, 2009 。

12. 其它必須之資料(further information) :

12.1. 保存條件：本藥品需於-20 °C下，避光、避氧保存。

12.2. 使用注意事項：

13. 認證日期(date of certification) :

13.1. sRM 認證日期：

13.2. COA 簽署日期：

13.3 審查日期：

14. 認證負責人姓名與簽名(names and signatures of certifying officers) :

技術認證 楊漢興、夏儀芝 (技術負責人) (簽名)\_\_\_\_\_

文件審核 周珈仔 (QA 負責人) (簽名)\_\_\_\_\_

認證審核 劉公典 (實驗室負責人) (簽名)\_\_\_\_\_

認書負責人 門立中 (分析組組長) (簽名)\_\_\_\_\_

(以下空白)

(2) 「大鼠血液樣品分析 S.O.P.」與「大鼠血液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」

## 大鼠血液樣品分析 S.O.P.

By 劉公典 Oct. 10, 2008

目的：撰寫本 S.O.P.之目的，是確保分析血液樣品中藥物及其代謝產物之過程，能依據相同標準操作程序，及獲得分析結果之正確無誤。

程序：

1. 使用「大鼠血液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」，記錄實驗數據。表格如附件 A。
2. 依不同時間點(5, 10, 30, 60, 120, 360 min)，各採集血液樣品 0.5 mL 放入 Eppendoff 試管中。
3. 稱重。
4. 以輻射劑量儀(dose calibrator)測量血液樣品之放射活度(10 sec)。
5. 離心(4,000 rpm) 4 分鐘。
6. 利用定量吸管(micropipette)取出上層澄清血漿 200  $\mu$ L，放入第二支 Eppendoff 試管。
7. 加入 300  $\mu$ L 乙腈或甲醇。
8. 以手搖動振盪，使蛋白質沉澱。
9. 離心(4,000 rpm) 4 分鐘。
10. 取出上層全部澄清之血漿(乙腈、甲醇)溶液約 500  $\mu$ L，放入第三支 Eppendoff 試管。
11. 將樣品保存於-70°C 下，稍後進行分析。或直接進行 HPLC 或 LC-MS/MS 分析。

S.O.P. 撰寫人：

核准人：

劉公典

## 大鼠血液樣品藥物及代謝產物分析記錄表

By 劉公典 Oct. 10, 2008

| 研究藥物：  |             |                  |        | 日期：                          |        |           |           |
|--|-------------|------------------|--------|------------------------------|--------|-----------|-----------|
| 檔案名稱：  |             |                  |        | 編號：                          |        |           |           |
| 計畫名稱：  |             |                  |        |                              |        |           |           |
| 實驗人員：  |             |                  |        | 注射劑量(Bq、mg)：                 |        |           |           |
| 備註： <input type="checkbox"/> 清醒 <input type="checkbox"/> 雄鼠<br><input type="checkbox"/> 麻醉 <input type="checkbox"/> 雌鼠 |             |                  |        | 藥物實際注射時間：(yy/mm/dd/hh/mm/ss) |        |           |           |
| 核種/半衰期：  |             |                  |        | 活度參考時間：                      |        |           |           |
| 大鼠體重(gm)：  |             |                  |        | 藥物批號：                        |        |           |           |
| 血液樣品 1.0 mL、血漿樣品 500 $\mu$ L   |             |                  |        |                              |        |           |           |
|  |             |                  |        |                              |        |           |           |
| No   | 預定取樣時間(min) | 實際取樣時間(hh/mm/ss) | 血液計測時間 | 血液活度(cps)                    | 血漿計測時間 | 血漿活度(cps) | 背景活度(cps) |
| 1  | 5           |                  |        |                              |        |           |           |
| 2  | 10          |                  |        |                              |        |           |           |
| 3  | 30          |                  |        |                              |        |           |           |
| 4  | 60          |                  |        |                              |        |           |           |
| 5  | 120         |                  |        |                              |        |           |           |
| 6  | 360         |                  |        |                              |        |           |           |

實驗人員：

審核人員：

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(3) 「大鼠尿液樣品分析 S.O.P.」與「大鼠尿液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」

## 大鼠尿液樣品分析 S.O.P.

By 劉公典 Oct. 10, 2008

目的：撰寫本 S.O.P.之目的，是確保分析尿液樣品中藥物及其代謝產物之過程，能依據相同標準操作程序，及獲得分析結果之正確無誤。

程序：

1. 使用「大鼠尿液樣品藥物及代謝產物分析記錄表」，記錄實驗數據。表格如附件 B。
2. 依不同時間點(1, 2, 4, 8, 24 hr)，各採集尿液樣品放入試管中。
3. 稱重。
4. 以輻射劑量儀測量尿液樣品之放射活度(10 sec)。
5. 加入尿液：乙腈或甲醇= 1：1 (v/v)之乙腈或甲醇。
6. 以手搖動振盪，使蛋白質沉澱。
7. 離心(4,000 rpm) 4 分鐘。
8. 取出上層澄清之尿液(乙腈、甲醇)溶液，放入第二支試管。
9. 將樣品保存於-70°C下，稍後進行分析。或直接進行 HPLC 或 LC-MS/MS 分析。

S.O.P. 撰寫人：

核准人：

\_\_\_\_\_  
劉公典

## 大鼠尿液樣品藥物及代謝產物分析記錄表

By 劉公典 Oct. 10, 2008

| 研究藥物：  |            |                  |          | 日期：                          |        |           |           |
|--|------------|------------------|----------|------------------------------|--------|-----------|-----------|
| 檔案名稱：  |            |                  |          | 編號：                          |        |           |           |
| 計畫名稱：  |            |                  |          |                              |        |           |           |
| 實驗人員：  |            |                  |          | 注射劑量(Bq、mg)：                 |        |           |           |
| 核種/半衰期：  |            |                  |          | 活度參考時間：                      |        |           |           |
| 備註： <input type="checkbox"/> 清醒 <input type="checkbox"/> 雄鼠<br><input type="checkbox"/> 麻醉 <input type="checkbox"/> 雌鼠 |            |                  |          | 藥物實際注射時間：(yy/mm/dd/hh/mm/ss) |        |           |           |
| 大鼠體重(gm)：  |            |                  |          | 藥物批號：                        |        |           |           |
|  |            |                  |          |                              |        |           |           |
| No   | 預定取樣時間(hr) | 實際取樣時間(hh/mm/ss) | 尿液重量(gm) | 加入乙腈或甲醇(mL)                  | 尿液計測時間 | 尿液活度(cps) | 背景活度(cps) |
| 1  | 1          |                  |          |                              |        |           |           |
| 2  | 2          |                  |          |                              |        |           |           |
| 3  | 4          |                  |          |                              |        |           |           |
| 4  | 8          |                  |          |                              |        |           |           |
| 5  | 24         |                  |          |                              |        |           |           |

實驗人員：

審核人員：

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(4) 「大鼠大腦樣品分析 S.O.P.」與「大鼠大腦樣品藥物及代謝產物分析記錄表」

## 大鼠大腦樣品分析 S.O.P.

By 劉公典 Oct. 10, 2008

目的：撰寫本 S.O.P.之目的，是確保分析大鼠樣品中藥物及其代謝產物之過程，能依據相同標準操作程序，及獲得分析結果之正確無誤。

程序：

1. 使用「大鼠大腦樣品藥物及代謝產物分析記錄表」，記錄實驗數據。表格如附件 C。
2. 取出大鼠大腦(總重約 2 gm)。
3. 將大腦切成左右二個部分。
4. 分別量取正確重量。
5. 測量大鼠大腦樣品之放射活度(10 sec)。
6. 加入 1 mL 乙腈或甲醇。
7. 以均質機將大腦組織均質化。
8. 再加入 1 mL 乙腈或甲醇。
9. 離心(4,000 rpm) 4 分鐘。
10. 取出上層澄清之乙腈或甲醇萃取液 1.5 mL，放入第二支試管。
11. 將樣品保存於-70°C 下，稍後進行分析。或直接進行 HPLC 或 LC-MS/MS 分析。

S.O.P. 撰寫人：

核准人：

\_\_\_\_\_  
劉公典

## 大鼠大腦樣品藥物及代謝產物分析記錄表

By 劉公典 Oct. 10, 2008

|  |                      |                              |               |               |
|--|----------------------|------------------------------|---------------|---------------|
| 研究藥物：  |                      | 日期：                          |               |               |
| 檔案名稱：  |                      | 編號：                          |               |               |
| 計畫名稱：  |                      |                              |               |               |
| 實驗人員：  |                      | 注射劑量(Bq、mg)：                 |               |               |
| 核種/半衰期：  |                      | 活度參考時間：                      |               |               |
| 備註： <input type="checkbox"/> 清醒 <input type="checkbox"/> 雄鼠<br><input type="checkbox"/> 麻醉 <input type="checkbox"/> 雌鼠 |                      | 藥物實際注射時間：(yy/mm/dd/hh/mm/ss) |               |               |
| 大鼠體重(gm)：  |                      | 藥物批號：                        |               |               |
| 大腦重量(gm)：  |                      |                              |               |               |
| 預定取樣時間<br>(hr)   | 實際取樣時間<br>(hh/mm/ss) | 大腦計測時間                       | 大腦活度<br>(cps) | 背景活度<br>(cps) |
|  |                      |                              |               |               |

實驗人員：

審核人員：

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8. 整理及教授 Fabienne Gourand 博士(法國 CYCERON 實驗室)如何進行代謝產物篩選、質譜儀分析程序。
  - (1) 整理代謝產物共軛化合物[M+H]<sup>+</sup> and [M-H]<sup>-</sup> 離子與中性丟失(neutral losses)產物篩選表，如表一所示。
  - (2) 將相關資料轉換為 Microsoft Excel 計算檔，可以自動進行一階代謝(phase I metabolism，經基、胺基、羧基、硫醇基)與二階代謝(phase II metabolism，葡萄糖醛酸共軛反應、葡萄糖共軛反應、丙二醯葡萄糖苷共軛反應、乙醯葡萄糖胺共軛反應、硫酸共軛反應、乙醯基共軛反應等)及其碎裂產物計算。
  - (3) 重要發現：(a) MADAM 未發現明顯之 lipophilic metabolites。包括大腦、血液、尿液樣品。(b) MADAM metabolites 研究顯示與性別、年齡、人種有關。有 paper 報告發現 lipophilic metabolites。(c) ADAM fragmentation pathway 與 structure identification 結果與 MADAM 相同，研究進度比 KI 與法國快。(d)ADAM 與 MADAM 有效作用位置初步獲得確認。
9. 非放射性核醫藥物(I-127-ADAM)代謝產物結構、MS/MS 質譜圖(前驅離子掃瞄、子離子掃瞄、中性丟失)、碎裂路徑研究。
  - (1) 利用上述 Microsoft Excel 計算檔，計算 I-127-ADAM 之 10 個可能代謝產物。
  - (2) 研究結果近日將以 SCI 期刊論文正式發表。
10. 美國 FDA 生化分析方法(bioanalytical method)發展、規範資料整理。
  - (1) 「Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Veterinary Medicine (CVM), Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, May 2001」資料整理
  - (2) 「美國藥學家協會/食品藥物管理局生化分析研討會(American Association of Pharmaceutical Scientists/Food and Drug Administration，AAPS/FDA)」資料整理
  - (3) 研究結果近日將投稿國內期刊「化學」，論文題目為「建立藥物分析方法：(II)小分子藥物生化分析方法與確效參數規範」。

**Table 1****[M+H]<sup>+</sup> and [M-H]<sup>-</sup> ions and characteristic neutral losses of important types of conjugates**

Reference: K. Levsen et al., J. Chromatography A, 1067 (2005) 55 - 72

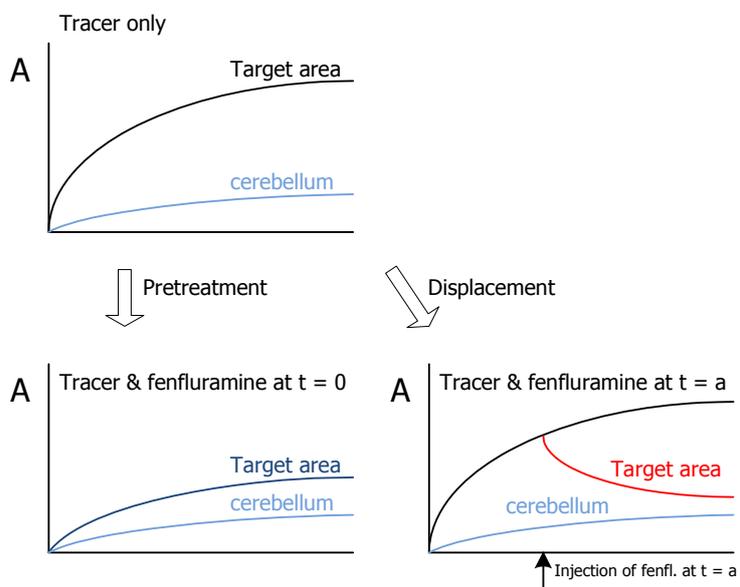
| Conjugation reaction /conjugation with | Substituent         | Mass shift (Da) after |         | Characteristic neutral loss | Mass of neutral lost from [M+H] <sup>+</sup> | Mass of neutral lost from [M-H] <sup>-</sup> |
|--|---------------------|-----------------------|---------|-----------------------------|--|--|
|  |                     | H-sub.                | Cl-sub. |                             |  |  |
| Methylation                            | CH <sub>3</sub>     | 14                    |         | Methyl radical              | 15   |  |
| Acetylation                            | COCH <sub>3</sub>   | 42                    |         | Ketene                      | 42   |  |
| Glycine                                | Glycyl              | 57                    |         | Glycine                     | 75   |  |
|  |                     |                       |         | CO+H <sub>2</sub> O         | 46   |  |
| Sulfatation                            | SO <sub>3</sub> H   | 80                    | 46      | SO <sub>2</sub>             | 64   | 64   |
|  |                     |                       |         | SO <sub>3</sub>             | 80   | 80   |
|  |                     |                       |         | (O)SO <sub>3</sub> H        | 80(96)                                       |  |
| Cysteine                               | Cysteiny            | 119                   | 85      | SO <sub>2</sub>             | 64   |  |
|  |                     |                       |         | SO <sub>3</sub>             | 80   | 80   |
|  |                     |                       |         | Cysteine                    | 121  | 121  |
|  |                     |                       |         | Alanine                     | 89   |  |
| N-Acetylcysteine                       | N-Acetylcysteine    | 161                   | 127     | Formic acid                 | 46   |  |
|  |                     |                       |         | NH <sub>3</sub>             | 17   |  |
|  |                     |                       |         | NAcCys                      | 163  | 163  |
|  |                     |                       |         | See footnote <sup>b</sup>   | 129  | 129  |
|  |                     |                       |         | Acetamide                   | 59   |  |
| Glucose (Glc)                          | Glucosidyl          | 162                   |         | Ketene                      | 42   |  |
|  |                     |                       |         | AnhydroGlc                  | 162  |  |
| Cys-Gly                                | Gly-cysteiny        | 176                   | 142     | Glucose                     | 180 <sup>c</sup>                             |  |
|  |                     |                       |         | CysGly                      | 178  | 176  |
|  |                     |                       |         | AlaGly                      | 146  | 144  |
|  |                     |                       |         | Glycine                     | 75   |  |
| Glucuronic acid (GlcA                  | Glucuronidyl        | 176                   |         | NH <sub>3</sub>             | 17   |  |
|  |                     |                       |         | AnhydroGlcA                 | 176  | 176  |
|  |                     |                       |         | GlcA                        | 194 <sup>c</sup>                             |  |
| GlcNAc                                 | N-Acetylglucosaminy | 203                   |         | AnhydroGlcNAc               | 203  | 203  |
|  |                     |                       |         | GlcNAc                      | 221 <sup>c</sup>                             |  |
| gamma-Glu-Cys                          | gamma-Glu-cysteiny  | 248                   | 214     | See footnote <sup>b</sup>   | 216  | 216  |
|  |                     |                       |         | Glutamine                   | 146  |  |
|  |                     |                       |         | Anhydroglutamic ac          | 129  | 129  |
| Malonyl-Glc                            | Malonylglucosidyl   | 248                   |         | AnhydromalonylGlc           | 248  |  |
|  |                     |                       |         | CO <sub>2</sub>             | 44   |  |
|  |                     |                       |         | MalonylGlc                  | 266  |  |
| Glutathione (GSH)                      | Glutathionyl        | 305                   | 271     | GSH                         | 307  | 306  |
|  |                     |                       |         | gamma-GluAlaGly             | 275  |  |
|  |                     |                       |         | gamma-GluAlaGly-2H          | 273  | 273  |
|  |                     |                       |         | Glutamine                   | 146  |  |
|  |                     |                       |         | Anhydroglutamic ac          | 129  |  |
| GlcGlc                                 |                     | 324                   |         | Glycine                     | 75   |  |
|  |                     |                       |         |                             |  |  |
| Acetyl-GlcGlc                          |                     | 366                   |         |                             |  |  |
| MalonylGlcGlc                          |                     | 410                   |         |                             | 410  |  |

## 11. Halldin 教授實驗室之行政與管理工作。

- (1) Halldin 教授特別重視的管理哲學為：(a)團隊合作、(b)工作樂趣。因此實驗室沒有孰重孰輕的工作，醫生、藥物生產人員、品管人員、動物實驗人員與分析人員都有很高的配合度。
- (2) 每週一舉辦化學小組與醫學小組會議，利用行事歷管理工作進度，讓每個人都能隨時在網站上掌握工作注意事項，幾點必須到實驗室工作、幾點必須加班、…?
- (3) 職務輪替與代理人分工，藥物生產、品管、與代謝產物分析之工作人員隨時輪替，使工

作進度都能隨時掌控。

12. 利用 fenfluramine 與 C-11-X 競爭 5HT1B 位置之 model，由 C-11-X 的活度曲線圖型，可以確認 C-11-X 為 5HT1B 的選擇性藥物



#### 四、建議事項

- (1) 正子造影(PET)核醫藥物(如碳-11)，仍為全球主流診斷藥物。雖然核能研究所基於半衰期太短、經費太龐大、不與醫院爭利等因素考慮，而不發展碳-11 藥物。但是也應該持續發展氟-18、碘-124、鎂-68 等正子藥物，才能與國內醫院、國外研究機構，形成更緊密的合作互利關係。
- (2) 建立藥物代謝產物分析平台，近年來逐漸成為全球藥物發展的重點工作。但是在國內，因為技術門檻高、整合度複雜，所以未來預期將成為核能研究所最具全球競爭力、獨特性，且兼具學術與產業優勢的技術平台，應該加速發展及支持。

## 五、附 錄

### 附錄 A：收集之部分資料

- (1) H. Umesha Shetty et al., Identification and regional distribution in rat brain of radiometabolites of the dopamine transporter PET radioligand [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 34 (2007) 667-678.
- (2) M. Schou et al., Investigation of the metabolites of (*s,s*)-[ $^{11}\text{C}$ ]MeNER in humans, monkeys and Rats, Mol. Imaging Biol., (2008).
- (3) J. A. McCarron et al., Synthesis and initial evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ](*R*)-RWAY in monkey- a new, simply labeled antagonist radioligand for imaging brain 5-HT<sub>1A</sub> receptors with PET, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 34 (2007) 1670-1682.
- (4) A. Takano et. al., Imaging the norepinephrine transporter with positron emission tomography: initial human studies with (*s,s*)-[ $^{18}\text{F}$ ]FMeNER-D<sub>2</sub>, Eur. J. Nucl. Med Mol. Imaging 35 (2008) 153-157.
- (5) A. Takano et. al., Biodistribution and radiation dosimetry of the norepinephrine transporter radioligand (*s,s*)-[ $^{18}\text{F}$ ]FMeNER-D<sub>2</sub>: a human whole-body PET study, Eur. J. Nucl. Med Mol. Imaging 35 (2008) 630-636.
- (6) V. G. Frokjaer et. al., Evaluation of the serotonin transporter ligand  $^{123}\text{I}$ -ADAM for SPECT studies on humans, J. Nucl. Med., 49 (2008) 247-254.
- (7) B. Gulyás, et. al., FDG, MET or CHO? The quest for the optimal PET tracer for glioma imaging continues, Natural Clinical Practice 4 (2008) 470-471.

## 附錄 B：卡羅琳斯卡研究所精神研究所神經科學正子中心演講資料

時間：2008 年 9 月 29 日上午 10:00~11:00

講題：Analytical Platform for Radiopharmaceuticals

地點：卡羅琳斯卡研究所精神研究所，神經科學正子中心(Neuroscience PET Centre)  
2F 會議室

講員：劉公典博士(核能研究所分析組 副研究員兼副組長)