

出國報告（出國類別：其他）

參加 2008 年歐洲核醫學會年會及參訪芬蘭 MAP MEDICAL
TECHNOLOGIES 及愛沙尼亞 PharmaSynth AS 公司

服務機關：核能研究所

姓名：夏建忠（助理研究員）

林武智（研究員、組長）

派赴國家：德國、芬蘭、愛沙尼亞

出國期間：97.10.07～97.10.17

報告日期：97.11.17

目 次

一、摘 要	3
二、目 的	4
三、過 程	5
四、心得與建議	26
五、附表、附件與附圖	30

一、摘要

此次出國目的，主要進行三項任務，首先是參加 2008 年歐洲核醫學會年會（於德國慕尼黑舉行），發表一篇口頭報告與協助張貼一份本所壁報，並利用參加國際會議之機會學習國際上對於核醫相關研究之成果與研發趨勢，以提供本所未來研發之參考；MAP MEDICAL TECHNOLOGIES 為芬蘭核醫藥物之 cGMP 製造藥廠，生產放射性藥物包含 SPECT 與 PET，提供給芬蘭各大醫院使用，本所之參訪，可以瞭解 GMP、PIC/S 於歐洲之執行現況及 MAP 藥物銷售醫院之相關細節，提供本所核醫製藥中心之運轉執行參考。愛沙尼亞 PharmaSynth AS 公司為專業之藥物前驅物 (precursor) 有機合成公司，目前已可提供 60 種 SPECT 或 PET precursor 與標準品供藥物標誌研究，並可代客設計藥物 precursor，本所有機合成之專業人力不足，藉由此次之參訪可以進一步瞭解 PharmaSynth AS 之經營能力與相關技術，並洽談未來進行採購及協助本所新藥物設計之可行性。於 2008 年歐洲核醫學會年會期間，安排與瑞典 Karolinska Institute 教授 Christer Halldin 會面餐會，除了進一步聯繫雙方之關係外，主要是討論核醫之國際研發趨勢及本所研發藥物之發展方向，總結而論，此次之行程收穫非常豐碩，對於本所之未來計畫執行，希望能夠盡一些貢獻。

二、 出國目的：

此次出國目的，主要進行三項任務，首先是參加 2008 年歐洲核醫學會年會（於德國慕尼黑舉行），發表一篇口頭報告與協助張貼一份本所壁報，並利用參加國際會議之機會學習國際上對於核醫相關研究之成果與研發趨勢，以提供本所未來研發之參考，並與國際各國科學家聯繫，促進本所之國際合作機會；MAP MEDICAL TECHNOLOGIES 為芬蘭核醫藥物之 cGMP 製造藥廠，生產放射性藥物包含 SPECT 與 PET，提供給芬蘭各大醫院使用，本所可以瞭解 PIC/S 於歐洲之執行現況及 MAP 藥物銷售醫院之相關細節，提供本所核醫製藥中心之運轉執行參考。愛沙尼亞 PharmaSynth AS 公司為專業之藥物前驅物（precursor）有機合成公司，負責製造與銷售 precursor 供藥物標誌研究，本所有機合成之專業人力不足，可以瞭解 PharmaSynth AS 之經營能力與相關技術，並洽談未來進行採購及協助本所新藥物設計之可行性。

三、出國過程：

1. 參加 2008 歐洲核醫學會年會 (EANM)：

在陳家杰博士主持「核醫藥物研發與應用推廣」分項計畫下之缺氧造影劑之研製，順利完成新缺氧造影劑 HL91-ET 之標誌與生物體分佈研究，獲得 2008 歐洲核醫學會年會接受以 oral 發表論文，論文題目為「The Preparation and Biological Characterization of New HL91-derivative for Hypoxic Imaging on Stroke Mice」(附件一)；本所廖美秀小姐之論文題目「A comparative study on the binding capacity of native annexin V and annexin V-Kunitz protease inhibitor fusion protein to apoptotic T cells」(附件二)亦獲接受以 oral 發表，本所羅彩月博士與楊漢興先生，亦獲得以壁報發表論文，論文題目分別是「Comparing the therapeutic effect of 188Re-ECD/Lipiodol and Lipiodol in rat hepatoma model」(附件三)與「Method Development and Validation for the Purity Assay of Sn-ADAM by HPLC and LC-MS/MS」(附件四)，成效顯著。本年度全台灣共計 12 篇論文接獲同意以 oral 或 poster 發表，論文數量與過去數年比較，確實有逐漸降低之趨勢，本國之核醫相關人員應注意此現象。

2008 EANM 今年於德國慕尼黑舉行，本次會議共計發表 1374 篇文章，其中，口頭報告 372 篇，壁報 1002 篇，數量比起過去減少一些(詳如附圖一)，若與美國 2007 SNM 會議比較，口頭報告 685 篇，壁報 1064 篇，很明顯的看出，可以獲得 EANM 口頭報告之論文數量偏低，亦即表示能夠獲得 EANM 口頭報告是較為榮耀的。今年法國尼斯舉辦的 World Molecular Imaging Congress (WMIC)，亦有口頭報告 186 篇，壁報 1095 篇發表，可能是 2008 EANM 與 WMIC 二會議之舉辦時間相當接近，論文重複性較高，因此，今年 2008 EANM 在有關 Molecular Imaging 相關發表題目之數量比例與過去發表之比例有偏低之現象。

在這次的 372 篇口頭報告中，分散於開會的 5 天中舉行，會議共

分爲 9 個演講廳會場，依據研究報告的主題分類同時進行。（詳如附圖二 1~3）。

本年度論文在全球區域分佈方面，歐洲所發表的數量占絕對多數（高達 77.7%），其次爲亞洲及澳洲（占 16.6%），美洲（包含北美與南美）發表之論文數量極低（僅占 5.1%），此 EANM 會議很明顯是偏向於歐洲國家的核醫會議（詳如附圖三），2007 美洲核醫年會（SNM）則約有一半（54%）的論文非來自美洲，國際性較明顯。

會議研究主題方面，主要分爲 8 大主題，包含 Oncology、Cardiovascular、Neurology、Clinical Science、Therapy/Dose、Molecular Imaging、Radiopharmacy 與 Physics（詳如附圖四），與去年相比較，Oncology、Cardiovascular、Therapy/Dose 與 Molecular Imaging 之發表論文數量有降低之現象，而 Neurology、Clinical Science 及 Radiopharmacy 反而有上昇之趨勢，最明顯的，就是今年 Clinical Science 發表的論文特別多（達 16%），甚至超過了 Cardiovascular 與 Neurology 兩大主題之論文數量，也許是今年發表的新藥並不多，因此，在臨床方面應用過去發表之藥品探討其臨床診斷效果。腦神經研究之 paper 數量維持平衡，占所有 paper 的 1 成。

以歐洲國家進行統計（詳如附圖五），paper 發表最多的是義大利，數量高達 250 篇；第二名爲德國，第三名爲西班牙，讓人較爲驚訝的是科技較爲落後的土耳其，發表數量爲第四名，其數量高過英國與法國；希臘維持過去之水準，發表的論文數量與土耳其相當；北歐國家中，瑞典在核醫研發方面一直維持領先之水準，畢竟北歐各國之人口較少，發表之論文數量相對而言也較少，雖然發表之論文數量少，但以 Prof. Halldin 參與及相關人員所發表的 5 篇論文（詳如附表一）中，全部都獲接受以 oral 發表，其中有 2 篇獲得本年度之 Highlights，更有一篇獲得 Eckert & Ziegler abstract award，此爲極高之榮耀，代表瑞典之核醫方面研發水準極高，雖然論文數量不多，品

質卻在水準之上。

亞洲國家方面，發表 paper 數量一直都不如美洲與歐洲，其中，日本仍是亞洲中發表數量最高的國家，今年共計發表 68 篇，中國次之，今年共計發表 46 篇，再其次為韓國，今年共計發表 34 篇，印度已超越台灣，今年共計發表 19 篇（詳如附表二），印度在核醫方面的研究逐漸提升，頗受國際肯定，近年來印度已開始舉辦核醫相關國際會議，並於 EANM 會議中盡力宣傳。台灣今年僅發表 12 篇，在這 12 篇論文中，oral 僅為 4 篇，poster 為 8 篇（詳如附表三），論文數量逐年減少，由這美洲與歐洲核醫年會的論文發表統計，台灣確實皆在逐年退步，相反的，亞洲國家中的中國、韓國與印度，發表論文的數量逐年增加，此點台灣真的應該特別注意，身為台灣唯一國家核醫專業研究機構的核能研究所，更應責無旁貸，負擔更多的責任。

以治療放射性核種進行統計（詳如附表四），Y-90 的研究論文最多，I-131/125 次之，Lu-177 的數量比過去少一些，畢竟這核種已經被研發多年，已較不具特殊性與吸引力。最特別得，就是今年發表了多篇利用可放射 α 粒子的核種（如 Bi-213、Ac-225、Sm-153...等）進行放射治療。Auger electron 進行治療的相關研究，2006 年 EANM 會議時還相當熱門，但今年已幾乎沒論文發表，可以放射 Auger electron 的放射性核種，例如 In-111、I-125 與 Rhodium-103m，希望利用 In-111 標誌上單株抗體後，其細胞的 internalization 作用可以將上述放射 Auger electron 的放射性核種吞噬入細胞內，In-111 就可以放射出 Auger 電子來打斷 DNA 與 RNA 的磷雙酯鍵，因此達到治療之目的，很明顯的，治療效果似乎不好，因為單株抗體結合在 specific target 的比例並不高，此表示標誌上 In-111 的單株抗體實際上結合在 specific target 的比例也不高，利用此少量的 In-111 是否就可以達到治療腫瘤的效果，似乎不可行，或許，未來能夠開發出選擇性與專一性都更佳的藥物或治療方式，才能克服現今的研發困境，未來應用在人

體臨床方面，可能才具有更好的價值。

今年參展的藥廠，幾乎沒有什麼新藥販賣，看來還是一直在宣傳已上市多年的舊藥，舉例而言，神經內分泌腫瘤之核醫診斷藥物 OctreoScan (Mallinckrodt Medical, Inc., St. Louis, MO, GE Healthcare)，雖然已經上市多年，在會場仍在大力宣傳，因為至目前為止還沒有其他已上市之藥品可以與其競爭。I-123標誌之 DatSCAN (GE Healthcare, DAT造影劑) 及Y-90標誌之單株抗體 Zevalin (2003年上市) 也是相同的狀況，價格非常昂貴，但為什麼這些藥可以持續販賣那麼久？雖然近年之研究發現許多研發用藥的診斷效果都比起這些老藥還好，但這些研發藥物因為皆未上市，所以這些老藥還有生存空間。比較新上市的藥物，今年看到Nordion宣傳之TheraSphere (附圖六)，此藥於2007年上市，主要原理是利用Y-90標誌上microsphere，主要是應用在肝癌之放射治療，利用microsphere之技術，已研發多年，能夠商品化上市，確實是病患的福音，只是，依據Nordion公司之報價，每dose費用高達40,000美元，如此之昂貴金額，相信對於病患是一個沈重的負擔。

抗癌藥物可以開發之方向，可以從下列方式來考慮，(1) Growth factors and receptors，如EGFR...等；(2) Angiogenesis / Vascular，如VEGFR...等；(3) Signal transduction，如PI3K/AKT/mTOR、MEK...等；(4) Cell cycle and apoptosis，如CDKs、Bcl-2、p53/mdm2...等；(5) Invasion and metastasis，如MMP、src...等；(6) Small molecule、peptide、Ab、virus...等。這些研發方向，其實在分子生物界或生物化學界，都已經有很深入的研究，細胞之Signal transduction及Cell cycle...等，現在也幾乎都很清楚，但是，應用這些生物化學或是分子生物之知識而應用於核醫之診斷與治療，目前全世界正積極進行研究中，舉例而言，過去對於apoptosis之核醫診斷，著重於細胞膜表面磷脂絲氨酸之外翻，再利用放射性

核種標誌Annexin V，Annexin V是一種Ca⁺依賴的磷脂結磷脂結合蛋白(35-36 kDa)，對磷脂絲氨酸(phosphatidylserine, PS)具高度親和性，當細胞進行細胞凋亡(apoptosis)時，細胞膜的磷脂絲氨酸會外翻到外膜，而外翻的PS會被Annexin V辨識並結合，所以在偵測細胞有無凋亡時可用此種蛋白作為辨識的工具，未來，相信會針對apoptosis的調控途徑（如Bcl-2、p53/mdm2...等）去探討以核醫藥物偵測細胞apoptosis的可行性。Growth factors and receptors方面，目前已有In-111標誌chimeric EGFR的單株抗體ch806，因為EGFR是一個屬於tyrosine kinase的receptor，在細胞的主要作用在於調控細胞的生長，而在許多腫瘤細胞的表面，卻發現有EGFR的大量表現，因此，利用此特性即可進行腫瘤之核醫診斷或治療。

單株抗體(monoclonal antibody : MAb) 是1975年由 Kcohler 和 Milstein 兩人利用 B淋巴細胞融合瘤技術製得而成，單株抗體 (monoclonal Antibody) 在核醫之診斷或治療，在過去多年來，一直扮演重要的角色，其主要原理，就是利用單株抗體可以特異性的接合在特定的細胞表面之抗原或接受體上，當標誌上放射性同位素於單株抗體上，就可以達到腫瘤...等疾病之診斷或治療目的。可是，事實上，過去被認為是magic bullet的單株抗體，在體內並非全部接合在腫瘤細胞上，而是絕大部分的單株抗體都在肝臟與血液被滯留，僅有極少部分會被循環而滯留於局部的腫瘤細胞上，因此，單株抗體若用於診斷，確實是可以考慮發展的方向，但若應用於治療上，那就要非常的慎重了，因為治療性的放射性核種會對肝臟產生重大得傷害。使用單株抗體還要考慮一個重大問題，那就是產生體內的免疫作用或是過敏反應，單株抗體都是利用動物所製造出來，在人體內易引起抗拒單株抗體的抗體，即所謂HAMA (Human Antimouse Antibody)，而加速產生排斥效應，不易有效維持抗體作用標的腫瘤組織的時效。雖然可以使用基因工程之技術來製造人類

化 (humanized) 單株抗體，降低現有MAb的免疫原性，但是，單株抗體對於人體而言畢竟是屬於外來的蛋白質大分子，體內自動產生免疫反應，仍是無法避免之自然反應。因此，到目前為止，已上市之治療用放射性單株抗體藥物屈指可數，最有名的藥物就是 Y-90-Zevalin (anti-CD20 mAb)，期能成功之關鍵因素主要就是因為其主要之獵殺目標為血液中的 low-grade或 follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL)，而非固定在局部區域的腫瘤細胞表面receptor，而且，Zevalin的使用次數也有限制，長期使用會產生過敏反應。

基於這些原因或使用限制，單株抗體的相關研究計畫現已大多轉變成僅利用單株抗體的片段Fab，依據近年來的研發成果，發現單株抗體的片段Fab之target效率反而比完整的單株抗體還要好，舉例而言，Herceptin (Trastuzumab) 已公開上市進行乳癌之治療，核醫界也利用Herceptin標誌上In-111、Tc-99m或Re-188以進行乳癌之核醫診斷或治療，經過動物試驗之結果，也證實Herceptin可以聚集在乳癌部位。但若僅取Herceptin單株抗體的片段，如¹¹¹In-DOTA-(Fab')₂-trastuzumab，其%ID/g為20.4，而¹¹¹In-DOTA-trastuzumab之%ID/g為31，但tumor-to-blood-ratio分別為10與3.4，由此可見，¹¹¹In-DOTA-(Fab')₂-trastuzumab之診斷效果確實比完整的單株抗體佳，而且，因為其分子較小，較不會產生體內免疫反應。但也不是單株抗體的片段一定比完整的抗體好，如¹¹¹In-DTPA-Fab-trastuzumab，其tumor-to-blood-ratio也僅為3.7，與完整的抗體相當(附圖七)，因此，有關抗體之標誌而應用於疾病之診斷或治療，使用完整的抗體或片段、使用不同的chelator、使用不同的放射性核種、使用不同的抗體片段組合...等因素，都會影響到tumor-to-blood-ratio，而這些影響因素目前還沒有規律可尋，因此，抗體的標誌仍須要許多的時間來研究，但可以相信的，使用抗體片段Fab的優點較多，效果平均而言看

來也比較好，看起來這應該是未來發展之趨勢。

胜肽 (peptide) 的研究，最近也越來越熱門，針對不同的標靶 (target)，可以選擇特殊序列之氨基酸組合成的短胜肽，達到選擇性結合在特定部位之目的 (附表五)，Peptide類核醫藥物應用於疾病診斷與治療，今年在發表的論文數量可觀。使用胜肽的最大缺點，就是很容易被體內的enzyme所代謝分解；而其最大的好處，就是可以利用人工的方式來設計不同的氨基酸排列組合或胜肽長度，而且可以大量合成，較不會產生體內免疫反應，有關容易被體內的enzyme所代謝分解的不穩定問題，則可透過下列之方式來解決：

- (1) Reduction of the amino acid number
- (2) Exchange of L-amino acids
- (3) D-amino acids
- (4) Methylation
- (5) Cyclisation
- (6) N-Acetylation

當然，利用哪一種方式來修改amino acids以提高體內穩定性並沒有定論，一切還是需要經過不斷的測試與修改，不過，最重要的還是要能夠充分的瞭解體內生化之反應及藥物的作用機制，盲目的修改amino acids序列或結構，對於研究之進行沒有幫助。舉例而言，目前以開發上市最成功的胜肽藥物，就是¹¹¹In-Pentetreotide，Pentetreotide的結構乃是經由體抑素 (somatostatin) 而來，somatostatin含14個包含amino acids，但其體內之穩定性很差，很快就被體內酵素分解，經過結構的修飾，縮短成8個amino acids，保留了其原來應該有的專一性結合在somatostatin接受體的特性，提高其體內穩定性，再接上bifunctional chelator DTPA，經過標誌上放射性核醫藥物，

就可以進行神經內分泌瘤之診斷或治療。依據2006年Bio-Tech Systems, Inc.的預估，¹⁷⁷Lu-Octreotate的2008年市場可以達USD. 28 million，於2012年會快速成長至約USD 120 million，¹⁷⁷Lu-Bombesin 2008年市場可以達USD. 24 million，相信在不久的未來，胜肽核醫藥物會有快速擴張的市場，本所值得注意，並積極規劃增加人力進行此類藥物之研發，以趕上世界的腳步，本所在peptide的研究亦具有初步成果，¹¹¹In-Pentetreotide已領先亞洲各國上市，Pentetreotide原料本所亦具有能力可以自己合成，未來本所可能需要更積極的進行治療用peptide研究。

在核醫應用儀器方面，除了過去的 PET/CT、SPECT/CT，未來將慢慢進化到解析度更高的 PET/MRI；在解析度方面，動物實驗儀器的改良（由 single hole 改為 multiple hole）確實使解析度逐漸增加，由過去的 microSPECT，現在已進化至 nanoSPECT（BIOSCAN）（附圖八），解析度更為提升至 0.4mm，此結果已經超越了 PET detector。使用方面，現在都是結合 SPECT/CT 或 PET/CT，如此才能更精確定位藥物之體內分佈；廠牌方面，BIOSCAN 之機型未來擴充彈性較佳，也較能依據實驗動物之大小而修改，因此 BIOSCAN 之機型較成爲世界之主流，而另外一台 U-SPECT-I 因爲修改彈性不高，侷限了其應用價值，實驗動物之置放平台，現在已有更好的商品化產品可以選購，其優點是實驗動物放在封閉的透明管內，而透明管可以連接至氣體麻醉機，因此，動物在整個實驗過程，都可以得到穩定的麻醉過程，本所未來若需購買，可參考之。

PET應用在腦神經研究方面，可用於Functional index（如 Cerebral blood flow與Cereberal glucose metabolism...等）、Neurotransmitter function（如Enzyme與Receptor...等）與Pathological processes（如Amyloid與Tau...等）之研究，因此，在人體腦神經相關疾病，例如Parkinson、Schizophrenia、Alzheimer's disease、Depression

與Epilepsy...等，PET的研究應用就非常的適合，依據目前的研究成果亦顯示，PET所提供的功能性影像，對於上述疾病的診斷非常有幫助，所得的診斷結果可以提供臨床治療的重要參考。

功能性磁共振造影（fMRI）多利用血氧程度相關效應（Blood oxygenation level-dependent, BOLD）量測來解讀人類的腦功能。fMRI 影像掃描譜能準確顯示出腦的活動指標（循環到腦部的血液氧氣與葡萄糖的消耗量）：某一腦部位做某種思考活動時，該部位就會發亮，愈亮表示愈多思考活動。故 fMRI 能測量出來神經受刺激後氧的需求增加與血液的流量、分子變化，思考活動性是發生在腦的某部位及其活動程度。依據2002年統計資料，全球有超過13,000台MRI儀器，每年執行約40 million次MRI檢查，理論上每一台MRI皆可升級成 fMRI，功能性MRI的逐漸普及化，未來fMRI確實可以搶奪部分核醫藥物的市場。功能性MRI的普及化，未來會影響到量測血流量用核醫藥物（如HMPAO、Tl-201...等）之市場，但基於功能性MRI之功能限制，核醫藥物對於receptor、transporter...等的功能性診斷，至今為止仍具有絕對之優勢與無法取代性。目前，國際上核醫藥物的市場仍逐年上升，fMRI雖然可能取代少部分核醫藥物的市場，但因fMRI的儀器極為昂貴（每台約新台幣2億元），普及化極不容易，核醫藥物目前仍是疾病診斷的較佳選擇。

2. 芬蘭 MAP Medical Technologies 參訪

MAP Medical Technologies 成立於 1991 年，屬於一個私人公司所經營，目前是芬蘭唯一的一個核醫藥物製造公司，具有 1 台小型迴旋加速器（cyclotron），沒有反應器（reactor）之設備，在符合 cGMP 的環境下及管控下進行放射性核醫藥物之製造，本公司在芬蘭設有 2 個部門，cyclotron 及主要生產設備設在 Tikkakoski，而在芬蘭首都 Helsinki 則設置核醫藥局及行銷中心，所生產之核醫藥物提供芬蘭全國使用。

因為 PET 核醫藥物之半衰期非常短，且芬蘭國土面積極大，為解決此短半衰期核醫藥物之運送問題，因此配備有直昇機與飛機來快速運送短程與長程之醫院使用，也就是因為運送問題解決了，因此全國只有 MAP Medical Technologies 一家核醫藥物製造公司，就滿足了全國需求。

目前 MAP Medical Technologies 生產之核醫藥物（Radiopharmaceutical）或化學等級之放射同位素（Radiochemical）如下：

Radiopharmaceutical:

Fluorine-18 FDG injection

Technetium-99m

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator

Sodium Pertechnetate injection

Iodine-123

Sodium Iodide Capsules for Diagnosis

Sodium Iodide injection

ADAM injection

β -CIT injection

Epidepride injection

mIBG injection

NNC 13 8241 injection

Nor- β -CIT injection

Iodine-131

Sodium Iodide Capsules for Diagnosis

Sodium Iodide Capsules for Therapy

Sodium Iodide Solution

Radiochemical:

Iodine-123 Sodium Iodide Labeling Solution

Iodine-131 Sodium Iodide Labeling Solution

目前 MAP Medical Technologies 之總共人力僅約 35~40 人，但是卻負責上述 16 種藥物之生產、品管、行銷及管理...等眾多工作，一切之生產還要符合 cGMP 之程序，因此，每一個人之工作量極大，而且，為因應歐規 PIC/S 之即將執行，目前也正積極進行硬體設備之設法改進，依據與 QA 經理 Hilleriikka Haikari 洽談結果，芬蘭何時會開始實施 PIC/S 之最終時程仍未確定，但硬體之改善以符合 PIC/S 之 A、B、C、D 四級區已在規劃進行改善中。

MAP Medical Technologies 之人力相當少，而且也是芬蘭唯一之核醫藥物製造廠，因此，一切之人力，主要都是用於進行 16 種藥物之生產，提供醫院使用，芬蘭人口不多，核醫藥物市場需求有限，因此全國之核醫藥物僅此公司提供就夠用了，各醫院也都沒有自己購買 baby cyclotron 來生產 PET 藥物，就算是 MAP Medical Technologies 之迴旋加速器臨時故障，可以由其他鄰近國家緊急支援藥物，因此，芬蘭唯一的核醫藥物製造廠似乎已滿足全國之需求，目前也看不出有其他核醫藥物製造公司成立的需求或增購迴旋加速器之打算。

研發方面，相對而言，以人力、時間與經費方面接較為缺乏，因此，MAP Medical Technologies 之研發主要是與相關研究機構合作，研究之方向則專精於 cancers 與 brain receptor 之診斷及治療，以使最少之人力達到最高之效用。

本所與 MAP Medical Technologies 具有許多相同之處，兩者都是各國唯一之生產核醫藥物製造廠，也都符合 cGMP 之生產規範，但 MAP Medical Technologies 只有生產 SPECT 放射性同位素 I-123 之核醫藥物與 PET 放射性之核醫藥物 (F-18-FDG)，Tl-201 及 Ga-67 類藥物並無生產，Mo-99 及 I-131 都是進口原料後才製造成發生器或藥物。

MAP Medical Technologies 生產的放射性同位素雖然比本所少很

多，可是其製造出來的藥物種類卻比本所多，主要原因乃是其所有人力全以生產為主，而本所同位素組絕大多數的科技人員都是在參與研發計畫有關。

MAP Medical Technologies 之自行生產的放射性同位素只有 I-123 及 F-18，其中，F-18 只有製造 FDG，而 I-123 則進行了 8 種藥物之製造，而這些藥物主要應用於腫瘤及腦神經造影為主。本所 cyclotron 生產之放射性同位素最常見的有 Tl-201、Ga-67、In-111 及 F-18，另外還有一些研發中的放射性同位素，如 Cu-64... 等等，雖然製造了那麼多種放射性同位素，但是所應用做出來的藥物（已上市或臨床試驗中）卻非常有限。

歐盟執行 PIC/S 乃是未來一定會執行路，本國衛生署也初步預定在 101 年 12 月 31 日所有藥廠要符合 PIC/S 之要求，本所為國內唯一之核醫藥物製造廠，擔負國內核醫界提供品質符合 GMP 之藥品供臨床使用之使命，為配合衛生署藥品國際化之政策，本所應更積極去設法改善藥廠軟、硬體設備。

台灣醫療環境與芬蘭不同，台灣各大醫院都爭相設立自己的 baby cyclotron，自己生產 F-18-FDG，可是，台灣土地面積並不大，設置那麼多的 baby cyclotron 其實是醫療資源的浪費，生產出來的 F-18-FDG 也很多是因為生產過多而被棄置。其實，改善藥物的運送問題，提高運送的速度與使用便利性，降低藥物費用，都可大大提高生產出來之藥物利用性，節省大量醫療成本，而如何提高運送的速度與使用便利性，這就值得本所去思考。

本所是國內唯一的核醫研發機構，基於研發之考量，cyclotron 必須建立或生產許多放射性核種，但這些生產出來的放射性核種，本所之應用性還不夠大，造成生產的浪費，建議本所之未來研發計畫考量，不應以增加放射性核種之種類為目的，而應以擴展現有單一核種標誌更多種藥物來考量。當然，研發之藥物應用範圍，一定要能夠聚焦，因為建

立每一類之核醫藥物，都需要有相關的專業技術與儀器材料，本所之人才雖多，可是核醫藥物之研發應用範圍太廣，想要在國際之研發界佔有一席之地，重點在於精而不在於多，重點在於有獨特而無法取代之技術與才能。

3. 愛沙尼亞 PharmaSynth AS 公司參訪

愛沙尼亞共和國是東北歐波羅的海三國之一，西向波羅的海，北向芬蘭灣，南面和東面分別同拉脫維亞和俄羅斯接壤，面積 45,226 平方公里，人口 1,347,000（每平方公里 29.8 人），海拔平均只有 50 米，土地面積比起台灣稍大（台灣面積約 36,188 平方公里），人口卻只有台灣的 6%。19 世紀被俄羅斯吞併，俄國十月革命之後獨立，在第二次世界大戰後的 1956 年正式成爲了蘇聯的加盟共和國。1991 年，在立陶宛宣佈獨立以後，愛沙尼亞也跟隨獨立，愛沙尼亞於 2004 年 5 月 1 日加入歐盟，首都爲塔林(Tallin)。當前愛沙尼亞經濟發展迅速，IT 方面較發達，現在世界通用的 Skype 網路電話，就是該國所創立。目前有一部分芬蘭公司將一部分運營搬入愛沙尼亞，也促使了經濟發展。愛沙尼亞人口 2/3 爲愛沙尼亞族，其餘爲蘇聯統治時期遷入的移民，主要爲俄羅斯族，居住在首都塔林，境內也有一小部分芬蘭族人，愛沙尼亞官方語言爲愛沙尼亞語，與芬蘭語很接近。

PharmaSynth AS 公司成立於 2004 年，位於愛沙尼亞的 Tartu 科學園區，此爲完全的私人企業，全公司除了高階管理執行長(CEO)Jukka Hiltunen 之外，實際之工作人員只有 5 人，公司內部最貴重的儀器，就只有一台老舊的 HPLC 進行藥物純化用（附圖九），並沒有其他精密的化學結構分析儀器（如 IR、NMR...等），這些貴重分析儀器，完全是委託 Tartu 大學的設備進行原料結構鑑定。目前 PharmaSynth AS 公司正在規劃 Class 10,000 的無塵室（附圖十），以因應未來原料藥製程管制之要求。

PharmaSynth AS 公司人員雖然相當少，可是目前可以銷售給世界的客戶的 precursor 高達 60 種（附圖十一），而且其公司保證可以達到下列

目標：

- (1) to perform demanding organic syntheses in relatively short time
- (2) to recognize the customer needs
- (3) to develop new products

PharmaSynth AS 公司人員少，儀器設備也少，但卻可製造出那麼多種的產品，特別是還可以幫客戶開發新的藥物結構。目前全世界販賣 precursor 最大的公司是德國的 ABX，以一個不到 10 個人的迷你公司，如何與一個大公司競爭？我想，最大的原因，就是品質與速度。

PharmaSynth AS 為何只需要那麼少的人就可以維持營運？為何其可以訴求其原料藥之高品質？為何可以訴求其交貨速度快？原因如下：

- (1) 公司只需少數人全力進行有機合成 precursor 或標準品，品管檢驗分析之事項委託具有貴重儀器設備的 Tartu 大學分析，而 PharmaSynth AS 公司製造出之 precursor，每批次都經由瑞典 Karolinska Institute 進行標誌測試，確認標誌效果，經由這樣的程序，由各不同單位的研究機構填發分析報告，如此更能驗證 PharmaSynth AS 公司產品的品質與可用性，也更能說服客戶相信其產品的優良性。
- (2) 德國 ABX 產品，一般都只要求純度 > 90% 即可，而 PharmaSynth AS 公司卻要求產品的純度要 > 95%，表面上看起來純度之差異不大，但實際上，以核醫藥物之微量特性，差異如此少的純度卻可能影響核醫藥物標誌之效率或產率 (yield)。
- (3) 一般而言，向 PharmaSynth AS 公司訂購 precursor 或標準品，大約在一個月就可以取得，但若是向其他公司訂貨，交貨期一般都需 2 個月以上，快速的交貨，當然可以獲得客戶的喜愛。
- (4) PharmaSynth AS 公司不自行採購 NMR、IR... 等貴重儀器，可以大量減少其營運成本，降低其產品之售價，當然，這更能獲

得客戶的喜愛。

- (5) PharmaSynth AS 公司可以依據客戶的需求，代客設計新的 precursor，而且包含 PET 與 SPECT 之 precursor，本所有機合成之專業人力不足，若能充分利用有機合成專業公司的力量，必能提高本所開發新藥的效率，但是，委外製造新的 precursor，價格一定不便宜，若本所無經驗豐富的 know-how 與高深之知識來邏輯思考如何與為何來設計或修改新的 precursor，盲目的結果，那將是更可怕的浪費。

4. 與瑞典 Prof. Halldin 之再會面

瑞典 Karolinska Institute CNS PET Centre director Prof. Christer Halldin 目前在 molecular neuroimaging 核醫藥物（如 Serotonin、Dopamine、GABA...等造影藥物）中之研究，在國際上具有傑出與卓越之研究成果。Christer Halldin 所領導之團隊，從 1982-2007 短短的 25 年中，自己就設計與開發出 125 種核醫藥物進行動物實驗，其中，有 30 個藥物進一步進行到人體臨床試驗，而其中的 13-15 種藥物，更是證實臨床上確實有效，值得進一步藥物上市之規劃，由此看出，Christer Halldin 所屬團隊之研發能力極強。目前 Christer Halldin 領導之團隊所進行之研究藥物，主要包含：

- (01) ^{11}C -Raclopride (Dopamine D2 receptor antagonist , Clinical trial)
- (02) ^{11}C -MNPA (Dopamine D2 receptor agonist , monkey trial)
- (03) ^{11}C -WAY100635 (serotonin receptor)
- (04) ^{11}C -SCH23390 (Dopamine D1 receptor , Clinical trial)
- (05) ^{11}C -PK11195 (benzodiazepine receptor, , monkey

- trial)
- (06) ^{11}C -MP4A (acetylcholine analog, for Alzheimer's disease)
 - (07) ^{11}C -NNC-259 (DAT antagonist, monkey trial)
 - (08) ^{11}C -RTI32 (DAT, , monkey trial)
 - (09) ^{11}C -PE2I (DAT, Clinical trial)
 - (10) ^{18}F -FD2MENER (Norepinephrine transporter, Clinical trial)
 - (11) ^{18}F -F-A85380 (nicotine acetylcholine receptor, monkey trial)
 - (12) ^{18}F -FE-PE2I (DAT, Clinical trial)
 - (13) ^{18}F -FEDAA1106 (benzodiazepine receptor, , monkey trial)

明顯可見，瑞典 Karolinska PET Center 只選擇開發腦神經造影 PET 藥物。爲了建立其腦神經造影 PET 藥物之研發權威性，目前 Prof. Christer Halldin 與國際上最知名的大藥廠（如 Schering-Plough、Wyeth、Roche、Merck、Bayer、GE-Health...等）皆有互相合作之關係，與 AstraZeneca 公司之合作更爲密切。Christer Halldin 有很好的研究團隊與其他有機合成專業公司合作，可以將各大藥廠所願意進行的神經方面新藥藥動學方面研究，設計與合成藥物之前驅物，並運用專業的藥物標誌技術，並利用最有效率之靈長類動物（e.g. 猴子）直接進行動物相關試驗，跳過齧齒類動物（e.g. 老鼠）之腦部太小與 PET 儀器解析度不足造成影像不佳與不同種系動物之結果差異性，另外，Karolinska Institute 直接利用人類 brain slide 進行 binding affinity...等測試實驗，故其藥物試驗的進度會比一般 PET Center 利用老鼠進行試驗的速度快上 2-3 年。因此，Christer Halldin 所領導之團隊可以在很短的時間內完成藥廠委託進行的新藥藥動學研究報告。反之，若 Christer Halldin 所領導之團隊有任

何新的 project，藥廠也在評估完成市場潛力後，由藥廠支付所有新藥開發之龐大費用，但專利權仍由 Christer Halldin 所擁有。在雙方雙贏的經營策略上，Christer Halldin 利用所具備的知識及廣大的溝通及協助資源，雖然 PET Center 的人力不多，但卻能創造出驚人的學術成就與金錢收入，此點真的值得本所學習。

此次之安排會面，主要是有兩個目的，其一是進一步聯繫雙方之感情，另一目的是討論目前國際之研發趨勢及雙方未來合作之可能性。

Christer Halldin 與本所素來友好，雙方常有互動，並曾來台灣三次，其中有兩次至本所進行演講，最近一次是今年 2 月由本所舉辦之「腦神經中樞國際研討會」，邀請 Christer Halldin 為本會議之國際貴賓，本所也於 2007 年及 2008 年派夏建忠先生及分析組劉公典副組長分別去 Karolinska Institute 實習腦神經造影藥物之標誌分析及藥物體內代謝分析...等，由此可知，雙方之交流相當密切。

此次於慕尼黑之晚宴餐會，參與人員除了 Christer Halldin 之外，PharmaSynth AS 執行長 Jukka Hiltunen 也獲本所林武智組長邀請共同用餐，面談內容包含雙方目前之藥物研發狀況、本次 EANM 會議之參加心得及雙方未來合作...等，總結與建議如下：

- (1) 本所目前商品化上市的多巴胺轉運體 (DAT) 造影劑 Trodat-1 除了在台灣上市外，世界上大多數國家針對此藥品在其國家內上市有極高興趣，本所在推動國際行銷方面，也面臨國際間專利之限制問題，在歐洲各國，針對 Parkinson 疾病之診斷，目前也還是使用已商品化但價格昂貴的 I-123 DatSCAN (GE Healthcare，每劑約新台幣 20,000 元)，本所過去多次與歐洲學者或廠商接洽討論，雖然本所之 Trodat-1 標誌及使用方便，價格更比

DatSCAN 便宜許多，也沒有放射性半衰期的限制，至今仍都是無疾而終，關鍵原因，除了專利之因素外，依據 Trodat-1 的 striatum 臨床影像造影結果，其 T/NT ratio 僅約 2，這表示此藥物之疾病診斷效果並不佳，DatSCAN 雖然價格貴，但是其 T/NT ratio 高，診斷效果佳，因此，本所上市之 Trodat-1 一直提不起歐洲各國的興趣。I-123 標誌的 DAT 藥物，例如 ^{123}I - β -CIT 與 ^{123}I -PE2I，其診斷效果都比 Trodat-1 好，而 Christer Halldin 去年開發出來的 ^{18}F -FE-PE2I，其 T/NT ratio 比起過去之發表藥物都要好（T/NT ratio = 7），藥物分佈的時間也很快，注射藥物後 0.5 小時即可造影（附圖十二），這些重要的資訊可以提供本所當作重要的參考。

- (2) 針對多巴胺 D2 運輸體造影劑之研發方面，本所目前正在進行 ^{123}I -IBZM 之人體臨床試驗，未來並規劃進行藥品查驗登記。但是， ^{123}I -IBZM 是多巴胺 D2 運輸體造影劑中最好的藥嗎？答案是否定的，依據國際期刊發表的論文內容與 Christer Halldin 之心得， ^{123}I -IBZM 的 T/NT ratio < 2，而同樣是 I-123 標誌的 ^{123}I -Epidopride，其 T/NT ratio 將近 20，二者之效果相差高達 10 倍，而 PET 之 Dopamine D2 receptor 藥物方面， ^{18}F -Fallypride 之診斷效果也明顯比 ^{123}I -IBZM 好，以上這些明顯的數據差異，本所該怎麼做應該是非常明顯的，本所研發 ^{123}I -IBZM 多年，也建立了無菌製程相關技術，只是，藥物之研發科技進步快速，國際上使用 ^{123}I -Epidopride、 ^{18}F -Fallypride 取代 ^{123}I -IBZM。

- (3) Alzheimer's 疾病，本所也已研發多年，本所研發主力藥物仍在 ^{18}F -FDDNP，只是，此藥物與 ^{123}I -IBZM 面臨相

同的狀況，雖然 ^{18}F -FDDNP 是最早被 UCLA 所開發出來，但其造影效果不佳，現在世界大多以其他更好的藥物取代之，例如 ^{11}C -MP4A、 ^{11}C -PIB、 ^{18}F -FPEG-PIB...等，本所要注意世界之發展趨勢，設法從新藥開發之邏輯演進瞭解藥物之作用機制，進而改良或設計新的藥物。

(4) 缺氧造影劑之研究，今年之 EANM 會議發表之論文不多，主要的論文還是利用 ^{18}F -FMISO 進行缺氧部位造影診斷，今年發表的新藥為 ^{18}F -FETA，其 T/NT ratio 約 2.3 倍，診斷效果並不非常突出，因此，缺氧造影劑之國際研發現況，Christer Halldin 與 Jukka Hiltunen 皆認為還是以 ^{18}F -FMISO 之技術最成熟與最具上市潛力，目前缺氧部位之診斷仍無其他藥物可以取代，而缺氧之部位診斷對於放射治療之成效又佔有絕對之關鍵，因此，開發更佳之缺氧造影劑仍是未來需努力的目標，尤其是至今為止，世界上仍無任何已上市之優良缺氧造影劑提供臨床使用，誰可以最早上市，誰就可以取得先機，拿下市場。

(5) 以本所目前有機合成之專業人力，絕對不足以大量提供各種 precursor 來進行各種試驗，目前，國際上可以販賣 precursor 的專業公司並不多，品質也不一定，PharmaSynth AS 公司目前可以提供販售的 precursor 與標準品達 60 種，純度又很高，標誌產率佳，還可以依據客戶的需求合成新的 precursor，若本所能夠充分利用此一資源，應該可以為本所解決一些有機合成人力不足的問題。其實，所有的新藥開發工作，並不需要都要本所負責所有事情，有機合成新的配位子，這有許多專業公司（例如 Pharmasynth、ABX...etc）可以提供專業又快之服務，新藥之藥效細胞篩選，也有公司可以配合，

因此，本所並不需要將所有人力耗費在重複的工作上，但重點是，如何作在正確的決策上。Christer Halldin 從 1982-2007 年間，總共自行設計出 125 個新的配位子，其中，有 30 個藥物進行至動物實驗，而更有 13-15 個藥物更積極進行至人體臨床試驗當中，未來上市潛力極大，依照此比例來看，Christer Halldin 設計開發的新藥，有高達一成的比例進行至人體臨床試驗，此效率是一般藥廠的百倍以上，要創造此高效率的成果，需具備極高與多方面的充足知識，才有可能達成，Christer Halldin 就是這樣的人才，努力，聰明，再加上智慧與知識，廣大的人脈資源，卓越、親切與不高傲的領導風範，雖然其領導的 PET Center 人數不多，卻創造出驚人的成效，讓許多國際級大藥廠願意支付極大筆之研究經費與 Christer Halldin 合作，這就是 Christer Halldin 的過人之處。國際上所有藥廠都花費相當多的經費與時間研發與合成新藥，並進行新藥之後續篩選與評估藥效，本所目前也在往這一條道路邁進，但是，本所人力與經費都不足與國際級大藥廠競爭，對於一般基礎藥物之開發現況並不很瞭解，而這基礎藥物之開發現況正是核醫藥物開發設計的基礎，所以，開發核醫新藥，一定也要針對基礎藥物的研發現況有徹底的瞭解。有機合成設計新配位子，也需要能從基礎藥物之概念介入後，開發核醫藥物新配位子之速度才能加快與更有效率，若僅從現有核醫藥物之結構概念進行修改，者可能會造成發展之侷限。本所目前具有很強之有機合成團隊，在化學組林正憲博士的領導下，確實也開發出了許多新配位子，但這些新配位子的最初藥物設計邏輯與概念，再加上後續的藥效

評估，這些都扮演極為重要的角色，也需要極多的人力資源。

- (6) ^{18}F -FLT 目前國際之研究越來越熱烈，因為 ^{18}F -FLT 對腫瘤之診斷特異性佳，因此，未來似乎有可能成為取代 ^{18}F -FDG 以進行腫瘤診斷之趨勢，發展可期。目前，全世界進行 ^{18}F -FLT 標誌所面對的最大問題，那就是產率 (yield) 過低，以目前較為通用的 ABX 產製 precursor，其 yield 最佳約僅能達到 20%，如此低的產率，最終的結果，那就是藥物成本會非常昂貴，市場無法接受，如何提高產率，降低藥物成本，這就是大家努力的目標。PharmaSynth AS 公司宣稱其 FLT 的產率可達 50-60%，本所可以考慮向此公司購買 precursor。此次 EANM 會議，有論文首次發表，利用 μ -Total Radiosynthesis (μ -TRS) 自動化系統，可以將 ^{18}F -FLT 的產率提高 > 80%，但是卻沒有仔細發表其製造流程，若此報告是真的，那 ^{18}F -FLT 商業化量產的可行性大為提升，取代 ^{18}F -FDG 來進行腫瘤診斷的日子不遠了，本所也應更積極研發高產率的 ^{18}F -FLT，若能夠順利上市，未來將可能取代已停產之 ^{18}F -FDG，恢復本所過去每天製造 ^{18}F -FDG 並創造每年近千萬之營業收入。

三、心得與建議

二十一世紀的資訊已經隨手可得，要發揮創意，最重要的其實在於懂得構思，知道自己的立足點，有哪些可以運用的資源，以及獨特的表現手法，瑞典雖然人口僅為台灣的 1/5，卻可以創造出無數影響世界的品牌、設計、創意與概念；芬蘭總人口更少，但其手機 Nokia 卻能以高科技的技術不斷的創造奇蹟，吸引全世界的目光，產品行銷全世界，至今為止仍是全世界最暢銷的手機品牌。北歐的創意與他們以世界為關心的對象很有關係，他們洞悉事情的真相，關心重要的議題，寬闊的視野以及有能力與來自世界各國的團隊合作，讓北歐人的創意真正發揮影響力，這是小國經濟應該學習的方向。

懂得探討消費者比較深層的需求，抓到市場純粹的需要，才是王道。診斷用核醫藥物之生物應用範圍極廣，若以目前的臨床應用市場考量，神經系統造影藥物與腫瘤造影藥物兩大類，是關鍵的主流，本所人力有限，選擇最重要的研發主題切入，全力發揮，這才是生存之道。

本所擁有各方面的優秀人才，更有優秀之領導主管，本所之相關研究設備，研究經費，不輸給國際一流級之研究機構，但本所之效率，確實就有許多改進的空間。若本所想往腦神經造影劑進行開發研究，又想具有能力來與國際競爭，或是使核研所走入世界一流之研究機構，儘早規劃猴子之實驗環境與儀器設備，沒有這一些實驗動物與相關試用的儀器，一切走向傳統的實驗道路，在實驗結果的時效上就會慢上至少 1-2 年，藥物上市的道路也會更加漫長，最主要的，還是無法與國際競爭，本所要創造出獨特與卓越的特色，國際上才會與本所充分合作，創造雙方共同的商機。

為了本所的永續發展，也為了提升本所之國際研發地位，

茲將此次之出國心得，建議如下：

1. **技術專精**：核醫之應用領域非常的廣大，以本所現有之人力與設備，不可能把所有之核醫應用領域都納入研究之範疇，唯有專精，並具備獨特之技術，而此技術更要能夠是世界第一或是世界最好，本所才有利用此特殊技術立足於全世界，其實，本所現有之設備，並不輸給國際一流之實驗室，人力之素質也極為優秀，但本所之目前研發水準確實仍與國際有一點差距，此關鍵因素之一在於本所研究主題重多不重精，本所開發之藥物涵蓋範圍太廣，造成人力資源之分散，最後之結果，就是技術不夠特殊性，唯有創造本所獨有之特色與技術，集中發展重點之藥物，才是生存之道。爲了本所之未來，建請不該再浪費人力在跟隨國際上已進行研究藥物之後塵，改良現有藥物缺失之新藥與設計全新之藥物，或是建立全世界獨特之技術，本所才能在國際上佔有一席之地。若本所開發之藥物都只跟隨別人之腳步，雖然可能縮短藥物開發與摸索之時間，但在國際上將不具有任何競爭角色。本所過去開發 Trodat-1 之良好經驗與技術，創造了極佳之績效，也打響了台灣之國際知名度，雖然 Trodat-1 之診斷效果有限，不爲世界各國所普遍接受使用，因此，本所應該繼續努力改良 Trodat-1 結構，探討突破之可行性，而不是研發就此爲止。未來，建請本所之未來研發計畫，宜集中全力發展 ^{99m}Tc -pertechnetate 標誌藥物於腦神經及腫瘤診斷之新藥研發，以配合本所目前進行自行生產 ^{99m}Tc -pertechnetate 發生器計畫之執行，不宜再浪費人力在建立別人已發表 paper 之舊藥身上，走出本所於國際之特色。研發範圍貴專而不貴多，就如 Christer Halldin 全力發展 CNS 之 PET 藥物，研發之藥物不多，卻能利用獨特之特色與高效率之分析技術吸引國際大藥廠甘願支付大筆費用與其合作。

2. **創新與國際合作**：輻應中心執行之中央計畫與科發基金計畫...等研發主題相當本土化，缺乏國際學者專家參與及評估，侷限了研發計畫發展之深度與範圍，目前規劃執行中之研究藥物（如 ^{123}I -IBZM、 ^{123}I -ADAM、 ^{18}F -FDDNP...等）也大都是多年前之舊藥，真正由本所自行創新之藥物比例相當低，此表示本所自行開發新藥之能力仍相當不足。廣泛的與國際研究機構、公司、藥廠、醫院合作，利用國際資源，解決本所設備不足與部分技術不足問題，為本所創造最佳績效。建請加強本所與國際學者專家之溝通聯繫，廣邀國際知名學者專家參與及評估本所研發計畫內容，鼓勵同仁進行新藥之設計與研發，提高本所之研發國際水準。充實基礎藥理知識、參考最新基礎藥物之發展與廣泛的 paper 閱讀及知識交流討論，都是提供本所自行開發核醫新藥之最好創意來源。

3. **市場國際化**：本所是國內唯一生產符合 cGMP 規範之核醫藥物專業藥廠，唯有提高本所核醫製藥中心之製藥國際 PIC/S 水準，藥品才可能行銷至世界。符合 PIC/S 查廠標準，是走入國際市場之第一步。擴大視野，提高本所同仁之國際觀，台灣的總人口數超過瑞典 1 倍，Karolinska Institute 的 PET Center，人數不到本所同位素組的 1/3，但今年 Karolinska Institute PET Center 發表的論文數量卻比本所多，且都接獲以 oral 發表。北歐國家以世界為關心的對象，寬闊的視野以及有能力與來自世界各國的團隊合作，讓北歐人能夠影響全世界，這是小國經濟應該學習的方向，也是本所應該學習效法的地方，只要本所之執行規劃遠及國際，本所一樣有能力可以影響全世界。強化英文語言訓練與自己的能力，是參與國際化之最基本的要求。大前研一曾說，英語即戰力，現在國內、外之工作職場，英語已經進階到高階語言思考，宏碁電腦董事長王振堂為了產品全球化，英語成了公司共同語言，未來宏碁所有公開活動，要求一律以英語進行，國內之私人企業已如此要求，本所貴

為國家最高核能專業研究機構，若不加強英文訓練，擴展全球化，未來真的會被世界所淘汰。

4. **參加國際會議**：藉由參加國際會議的機會，可以學習到國際上核醫相關技術的最新發展與趨勢，也可以與國際專家進行交流與討論，科學進展的速度很快，利用國際科學交流合作機會，可以提升本所的研發能力，並可培訓本所之有潛力人才，而國際上核醫相關技術的最新發展與趨勢對於本所未來的研發計畫之推動具有絕對之助益，未來，更希望能夠派遣年輕上進之優秀人才出國開會或實習，相信在擴展國際觀及專業知識上，會有絕對之助益，也對本所之人才培育，建立更好的發展希望。

附表一、Christer Halldin 實驗室於 2008EANM 論文發表統計

Topics	Author
Point Spread Function Reconstruction of High-Resolution Research Tomograph - HRRT - PET-Images Improves In Vivo Neuroreceptor Quantification	A. Varrone
Direct Comparison of [11C]PE2I and [18F]FE-PE2I Dopamine Transporter PET Imaging in the Rhesus Monkey with the High-Resolution Research Tomograph, HRRT	A. Varrone
Measurement of norepinephrine transporter occupancy in nonhuman primate with (S,S)-[18F]FMeNER-D2	A. Takano
[11C]AZ10419369: A selective 5-HT1B receptor radioligand suitable for positron emission tomography (PET). Characterization in the cynomolgus macaque and the human brain.	J. Andersson
Evaluation in Monkey of [11C]PipISB and [18F]PipISB as Candidate Radioligands for Imaging Brain Cannabinoid Type 1 (CB1) Receptors In Vivo (award)	S. J. Finnema

附表二、亞洲論文發表統計

Country	2006	2008
Japan	68	63
China	46	30
Korea	34	28
India	19	22
Taiwan	18	12

附表三、台灣發表論文

Topics	Author
The Preparation and Biological Characterization of New HL91-derivative for Hypoxic Imaging on Stroke Mice (Oral)	夏建忠...等
A comparative study on the binding capacity of native annexin V and annexin V-Kunitz protease inhibitor fusion protein to apoptotic T cells (Oral)	廖美秀...等
Comparing the therapeutic effect of 188Re-ECD/Lipiodol and Lipiodol in rat hepatoma model (Poster)	羅彩月...等
Method Development and Validation for the Purity Assay of Sn-ADAM by HPLC and LC-MS/MS (Poster)	楊漢興...等
Validation of a novel F-18-labeled biphenylalkyne as a PET imaging agent for beta-amyloid plaques (Oral)	長庚大學
The usefulness of I-131 6β-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT in detecting adrenal adenoma for patients with primary aldosteronism but Inconclusive lateralization in adrenal venous sampling and CT (Oral)	台大醫院
Our Initial Experience With Attenuation Correction of Myocardial SPECT Using Low Resolution Computed Tomography of Hybrid SPECT/CT (Poster)	奇美醫院
Diagnostic Accuracy and Predictive Value of Patient Outcome by F-18 FDG PET in Surveillance of Brain Tumors post Gamma Knife Radio-Surgery (Poster)	花蓮慈濟醫院
Evaluation of MDMA-induced neurotoxicity in rat brain using 4-[¹⁸ F]-ADAM and Micro-PET (Poster)	三總
A new assay for assessing the affinities of radioiodinated Annexin V derivatives using stabilized erythrocyte ghosts (Poster)	長庚大學
Comparing gamma-camera PET and dedicated PET in measuring FDG metabolism of single pulmonary nodules (Poster)	三總
The correlation between striatal dopamine transporter availability and sleep quality in healthy volunteers (Poster)	成大醫院

附表四、治療性核種論文發表統計

2006	2008
Lu-177 (15)	Y-90 (14)
I-125/131 (12)	I-131 (10)
Re-186/188 (9)	Lu-177 (6)
Y-90 (7)	Bi-213 (4)
In-111 (5)	Ac-225/Sm-153 (1)

附表五、Peptide 之應用

Target Organ	Peptide	receptor
Prostate CA	SMSIARL	unknown
Breast cancer	CPGPEGAGC	Aminopeptidase P
Tumor blood vessel	CTTHWGFTLC	MMP2, MMP9
Tumor blood vessel	F3	nucleolin
Tumor blood vessel	CGKRK	Kallikrein inhibitor
Tumor blood vessel	CPKVCPRECESNC	Aminopeptidase A
Tumor blood vessel	TLTYTVWS	Collagen-IV MMP

附件一、本所發表論文（夏建忠 先生）

Molecular Imaging: Molecular Imaging 2

373 The preparation and biological characterization of new HL91-derivative for hypoxic imaging on stroke mice

C. Hsia¹, C. Lin¹, L. Shen¹, H. Chen¹, H. Wang²; ¹Institute of Nuclear Energy Research, Tau-Yen, TAIWAN, ²Institute of Biomedical imaging and Radiological Science, National Yang-Ming University, Taipei, TAIWAN.

Aim:

Tumor growth beyond the region where vascular oxygen can not reach results in hypoxia. The extent of hypoxia correlates well with metastasis, severity of disease and poor response to radiotherapy. ^{99m}Tc-HL91 (Prognox, GE-Healthcare) was the first nonnitro-aromatic hypoxic cell tracer for evaluating hypoxic fractions. However, the high hydrophilicity of ^{99m}Tc-HL91 might hamper its penetration into cells. This study developed a new tracer 4, 4, 11, 11-tetramethyl- 5, 10-diazatetradecane-3,12-dionedioxime (HL91-ET) which has higher lipophilicity by extending the side chain of HL91 moiety. The chemical; and biological properties of HL91-ET as a scintigraphic probe for hypoxia were characterized with a stroke-bearing mice model.

Materials and Methods:

HL91-ET was synthesized and identified by IR and NMR spectra. The excipients of HL91-ET kit comprised HL91-ET, stannous chloride and buffer. Partition coefficient was determined in n-Octanol/PBS system. Radiochemical purity was analyzed by thin-layer chromatography and HPLC. Cellular uptake assays were performed in an oxygen-controlled CO₂ incubator under various oxygen concentrations. After intravenous injection of ^{99m}Tc-HL91-ET into V6 mice suffering brain stroke, microSPECT images were acquired at designated time course and autoradiography of the brain slides was conducted. ^{99m}Tc-HL91 was done at the same conditions for comparison.

Results:

HL91-ET was successfully synthesized and formulated to afford the cold kit. After

labeled with ^{99m}Tc - pertechnetate, the radiochemical purity was greater than 90%. The partition coefficient of ^{99m}Tc -HL91-ET was about 5-fold higher compared with that of ^{99m}Tc -HL91. The results of cellular uptake assay showed that ^{99m}Tc -HL91-ET was less selectively retained in hypoxic cells than ^{99m}Tc -HL91. In brain stroke model study, the ROI on the autoradiogram show that ^{99m}Tc -HL91-ET versus ^{99m}Tc -HL91 at 2 hours post injection were measured as 1.83 ± 0.35 and 3.37 ± 0.58 (n=3), respectively.

Conclusions:

This study demonstrated that ^{99m}Tc -HL91-ET, though with higher lipophilicity than ^{99m}Tc -HL91, do not suggest better selectivity toward cells in hypoxia or hypoxic tissues than ^{99m}Tc -HL91. This study shows that the designing new HL91-derivatives just from decreasing the chemical polarity are not the only consideration for improving the hypoxic specificity.

附件二、本所發表論文（廖美秀 小姐）

Radiopharmacy/Radiopharmaceuticals: Technetium / Halogens

222 A comparative study on the binding capacity of native annexin V and annexin V-Kunitz protease inhibitor fusion protein to apoptotic T cells

M. Liao¹, T. Jan², C. Chiang¹, T. Liao¹, W. Hsu¹, C. Chi³, T. Wun⁴, T. Yen⁵, L. Shen¹, M. Kung⁶, S. Wey⁶; ¹Division of Isotope Application, Institute of Energy Research, Taoyuan, TAIWAN, ²Department and Graduate Institute of Veterinary Medicine, National Taiwan University, Taipei, TAIWAN, ³Institute of Pharmacology, School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, TAIWAN, ⁴EVAS Therapeutics, Ballwin, MO, UNITED STATES, ⁵Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Center, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, TAIWAN, ⁶Department of Medical Imaging and Radiological Sciences, Chang Gung University, Taoyuan, TAIWAN.

Objective:

Annexin V radiolabeled with various nuclides has widely been studied for imaging cell apoptosis. A novel annexin V-Kunitz-type protease inhibitor fusion protein, A6L15, was recently reported (Wun T-C.,2005). The aim of this study was to compare the binding capacity in chemical-induced apoptotic cells between radioiodinated annexin V and A6L15.

Methods:

Native annexin V and A6L15 fusion protein were labeled with ¹²³I using Iodo-Gen (1,3,4,6-tetrachloro-3,6-diphenyl-glycoluril) method, respectively. Apoptotic Jurkat T cells were induced by treating the cells with camptothecin (CPT; 8 μM) for 24 h, and the apoptosis was confirmed by flow cytometry using a commercial annexin V-FITC apoptosis detection kit II (BD Pharmingen™). Control and apoptotic Jurkat T cells were incubated with approximately 66.6 MBq [¹²³I]-annexin V, [¹²³I]-A6L15 or [¹²³I]-NH₄ in 0.5 mL binding buffer (10 mM HEPES pH 7.4, 137 mM NaCl, 4 mM KCl, 0.5 mM MgCl₂, 0.5 mM NaH₂PO₄, 0.1% glucose, 0.1% BSA and 1.2 mM CaCl₂) for 15 min. After washing with binding buffer, the radioactivity bound to the cells was measured with a gamma counter.

Results:

A6L15 fusion protein can successfully be radioiodinated with high yield (45-60%) and excellent radiochemical purity (>95%). In the apoptotic Jurkat T cells, [¹²³I]-A6L15 exhibited 4~5 times higher binding to apoptotic cells, as compared to [¹²³I]-annexin V. The binding specificity and calcium-dependent binding will be further evaluated.

Conclusion:

Our data suggest that the [¹²³I]-A6L15 fusion protein may be a better scintigraphic tracer than native annexin V for apoptosis detection.

附件三、本所發表論文（羅彩月 博士）

Radionuclide Therapy/Dosimetry: Dosimetry - Quantitative Analysis and Treatment & Animal Studies

Room: Poster Exhibition Area

P599 Comparing the therapeutic effect of ^{188}Re -ECD/Lipiodol and Lipiodol in rat hepatoma model

T. Luo¹, X. Lin², Y. Shih³, I. Tan¹, Y. Wu¹, H. Kung⁴; ¹Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, TAIWAN, ²National Cheng Kung University, Tainan, TAIWAN, ³National Cheng Kung University, Tainan, TAIWAN, ⁴Tong-Nan University, Taoyuan, TAIWAN

Introduction:

Radiolabeled lipiodol has been routinely used in hepatoma therapy. Intratumor injection of therapeutic radiopharmaceutical is a potential therapeutic modality for the treatment of primary liver tumor. In this study, we used ^{188}Re , a generator-produced radioisotope with 155-keV gamma ray emission, chelated with ECD (ethyl cysteine dimer) in lipiodol solution to evaluate the therapeutic potential of ^{188}Re -ECD/Lipiodol by intratumor injection in an orthotopic xenotransplantation animal model.

Methods:

Male SD rats implanted with N1S1 hepatoma cell line were divided into two groups randomly. The rats in Group I (n=19) were injected with ^{188}Re -ECD/Lipiodol (0.62-1.88 mCi/0.1ml) individually to evaluate the response rate in two month follow-up. Group II (n=13) received intra-tumor injection of 0.1 ml lipiodol and served as the control group. The response rate was evaluated by the change in tumor size and survival rate.

Results:

The biodistribution images showed that most of the ^{188}Re activity was retained in hepatoma at the first hour. However, at 24-hour images, part of the ^{188}Re activity was

excreted through the urinary system. In the rats treated with ^{188}Re -ECD/Lipiodol showed a good response. Their survival rate achieved 78.9% and only one of the fifteen survival rats still had the hepatoma in the liver tissue at the end of 2-month observation. In lipiodolgroup, there were 7 rats died with ascites after treatment and its survival rate for 60 days was 46.1%.

Conclusion:

The results of ^{188}Re -ECD/Lipiodol through direct intra-tumor injection show the better therapeutic potential than lipiodol as an attractive therapeutic alternative in clinical application for hepatoma treatment.

附件四、本所發表論文（楊漢興 先生）

General Topics: Radiation Protection

Room: Poster Exhibition Area

P754 Method Development and Validation for the Purity Assay of Sn-ADAM by HPLC and LC-MS/MS

H. Yang, Y. Hsia, **K. Liu**, H. Tsai, C. Chen, W. Lin, L. Shen; Institute of Nuclear Energy Research, Lungtan, Taoyuan, TAIWAN.

Objectives:

[¹²³I]ADAM is a high affinity SPECT imaging agent for serotonin transporters. Sn-ADAM is the precursor of [¹²³I]ADAM. In the present study, we developed and validated the purity assay method, including structural determination, multiple reaction monitoring (MRM) transition, forced degradation and bench-top stability of Sn-ADAM for the purpose of pharmaceutical quality control.

Methods:

Purity assay was achieved using an Agilent 1100 series HPLC. Structural determination was carried out by product ion scan and precursor ion scan using an API 4000 QTrap ESI-MS/MS. A C-18 reversed phase column was employed with an eluent consisting of ammonium acetate (10 mM, pH 7.0), methanol and acetonitrile (2:58.8:39.2, v/v/v). The detection wavelength was 220 nm.

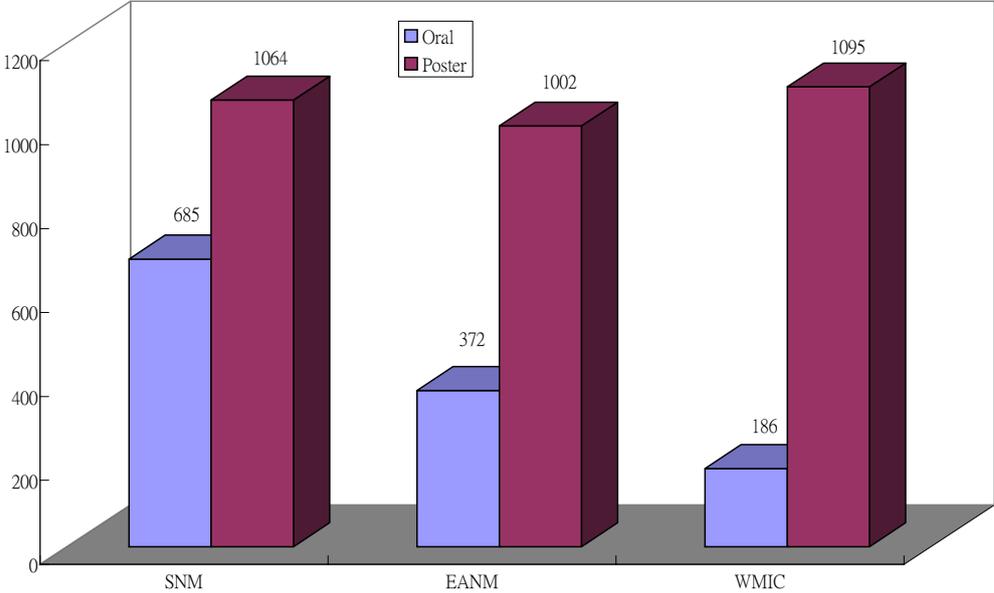
Results:

Under the optimal conditions, retention time of Sn-ADAM was 4.45 ± 0.03 min (RSD = 0.59%, n = 54). Purity of Sn-ADAM was $97.00\% \pm 0.29\%$ (RSD = 0.30%, n = 9). Major impurity with retention time of 4.18 min in Sn-ADAM was found to be $1.71\% \pm 0.01\%$. The absorbance against the concentration of Sn-ADAM over the range 10 - 320 ppm was linear, with a regression equation of $y = 8x - 6$ and correlation coefficient above 0.9996. The chromatographic resolution between Sn-ADAM and the nearest impurity was 1.14. Bench-top stability, the average purity of triplicate at three level for three consecutive days, was $97.30\% \pm 0.05\%$ (RSD = 0.05%, n = 27). The LC-MRM transitions of Sn-ADAM were achieved by m/z 549.7-179.5, 549.7-166.5 and 549.7-123.3. Two degradants were found.

Conclusions:

HPLC and LC-MS/MS method for purity assay, structural determination and forced degradation of Sn-ADAM were developed. Method validation parameters, including specificity, precision, accuracy, linearity, LOD/LOQ, robustness and solution stability were evaluated, indicating the potential of this method in pharmaceutical quality control.

附圖一、2008 EANM 與 SNM 論文統計



附圖二~1、2008 EANM 議程表

Saturday, October 11, 2008

TIME SCHEDULE									
Time/ Halls Cap.	Hall 1	Hall 14b	Hall 14a	Hall 14c	Hall 13a	Hall 13b	Hall 5	Hall 4	Hall 3
	1,430	1,000	460	460	430	430	410	200	125
08:00 - 17:00		012 Pre-congress symposium 1: Cardiovascular Multimodality Imaging	013 Pre-congress symposium 2: Tumor microenvironment (EANM/ESM/ESR)	014 Pre-congress symposium 3: Microfluidic Systems for Production of Radiopharmaceuticals	Advisory Council Meeting (13:00 - 14:00)	EANM Delegates Assembly (14:00 - 16:00)	EANM Task Group & Committee Meetings (16:00 - 18:00)		
19:00 - 20:00	EANM'08 OPENING CEREMONY & Welcome Party (20:00 - 22:30)								

Sunday, October 12, 2008

TIME SCHEDULE									
Time/ Halls Cap.	Hall 1	Hall 14b	Hall 14a	Hall 14c	Hall 13a	Hall 13b	Hall 5	Hall 4	Hall 3
	1,430	1,000	460	460	430	430	410	200	125
08:00 - 09:30	101 CME 1: Cardiology Integrating Cardiac CT and Nuclear Cardiology - Practical Issues for Hybrid Imaging	102 Symposium 1: State-of-the-Art of Nuclear Medicine Instrumentation: Current Limits and Future Perspectives	103 Poster Walks 1,2,3,4 (08:30 - 09:30)	104 Technologists 8:00-8:12 Opening 09:30-10:00 CTE 1 Discussion of basic Question and standards in Daily practice ...					
10:00 - 11:15	201 Plenary Session 1: Nuclear Cardiology - CAD	202 Symposium 2: Molecular Targets In Cancer Therapy: a New Challenge for Multimodality Imaging		204 Technologists Plenary Session 1					
11:30 - 13:00	301 CME 2: Physics Instrumentation and Methodology in Multi- Centre Trials	302 Symposium 3: Radionuclide Therapy Planning	303 Featured - Neurology/Psychiatry: Movement Disorders	304 Technologists Oral Presentations 1	305 Oncology: Oesophagus - Thyroid	306 Molecular Imaging 1	307 Oncology: Neuro Endocrine Tumours	308 Clinical Science: Pediatrics	309 Radionuclide Therapy/Dosimetry: Dosimetry 1 - Models & Kinetics
13:00 - 14:30	Industry Lunch Meetings								
14:30 - 16:00	401 CME 3: Drug Development & Radiopharmacy	402 Symposium 4: Assessment of Therapy Response In Solid Tumors - Standardization of PET/PET-CT Acquisition and Processing	403 Featured - Clinical Science: Bone & Joint Infection and Inflammation	404a - 14:30-15:30 Mini Course 1 SPECT/CT 404b - 15:45-16:45 Mini Course 2 (Dis)Advantages of one stop shopping with PET/CT	405 Oncology: Lung PET	406 Radionuclide Therapy/Dosimetry: Thyroid	407 Neurology/Psychiatry: Tumours & Miscellaneous	408 Clinical Science: Infection / Inflammation	409 Oncology: Hodgkin Peds
16:30 - 18:00	501 CME 4: Paediatrics	502 Symposium 5: Guidelines Europe and US - Thyroid Cancer	503 Featured - Physics/ Instrumentation: Innovative Imaging, Devices and Algorithms	504 Technologists 17:00-18:00 Mini Course 3 Image Fusion	505 Oncology: Pancreas Adrenal	506 Radionuclide Therapy/Dosimetry: Radioimmunotherapy	507 Neurology/Psychiatry: Epilepsy - Psychiatry	508 Clinical Science: Bone & Joint, Miscellaneous	509 Radiopharmacy/ Radiopharmaceuticals: PET Radiochemistry

Industry Lunch Meetings
CME
Symposia/Pre-Congress Meetings
Poster Walks
Parallel Sessions
featured Parallel Sessions
Plenary/Awards/Highlights
Technologists Programme

附圖二~2、2008 NANM 議程表

S118

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35 (Suppl 2):S116-S119

Monday, October 13, 2008

TIME SCHEDULE									
Time/ Halls Cap.	Hall 1 1,430	Hall 14b 1,000	Hall 14a 460	Hall 14c 460	Hall 13a 430	Hall 13b 430	Hall 5 410	Hall 4 200	Hall 3 125
08:00 - 09:30	601 CME 5: Oncology PET/CT in Prostate Cancer: is there a Clinical Value?	602 Symposium 6: Neurooncology: Diagnosis and Therapy	603 Poster Walks 5,6,7,8 (08:30 - 09:30)	604 Technologists CTE 2 Thyroid diseases- an overview of Diagnostic and Therapeutic Options					
10:00 - 11:15	701 Plenary Session 2: Radionuclide Therapy (incl. Marie Curie Lect.)	702 Joint Symposium: EANMIAEA: Development of Nuclear Medicine in the Central and Eastern Europe Region		704 Technologists Plenary Session 2					
11:30 - 13:00	801 CME 6: Molecular Imaging	802 Symposium 8: Joint Symposium EANMESTRO: Molecular Imaging in Radiotherapy and targeted Therapy	803 Featured - Oncology: Bone, Parathyroid	804 Technologists Oral Presentation2	805 Oncology: Prostate	806 Neurology/Psychiatry: Transporters, Receptors, New Methods	807 Cardiovascular: SPECT & SPECT/CT	808 Radionuclide Therapy/Dosimetry: Miscellaneous Rx	809 Radiopharmacy/ Radiopharmaceuticals: Technetium / Halogens
13:00 - 14:30	Industry Lunch Meetings								
14:30 - 16:00	901 CME 7: Oncology EANMESTRO: PET-CT in Radiation Treatment Planning	902 Symposium 9: Nuclear Cardiology Update	903 Featured - Radionuclide Therapy/Dosimetry: Bone	904 Technologists CTE 3 Current status in the imaging of Infection and Inflammation	905 Oncology: Lung	906 Physics/ Instrumentation: Emission Tomography, Instrumentation, PET & SPECT	907 Cardiovascular: Myocardial Perfusion Imaging	908 Clinical Science: Benign Thyroid Disease	909 Radionuclide Therapy/ Dosimetry: Dosimetry 2
16:30 - 18:00	1001 CME 8: Radionuclide Therapy/ Dosimetry	1002 Symposium 10: Joint Symposium EANMSONE: "International Bowel"	1003 Featured - Radiopharmacy/ Radiopharmaceuticals: New PET Radioligands	1004 Technologists CTE 4 The Role of PET/CT in radiotherapy planning	1005 Oncology: Lymphoma	1006 Physics/ Instrumentation: Image Reconstruction & Data Simulation	1007 Cardiovascular: Heart Failure	1008 Radionuclide Therapy/Dosimetry: Biology Mol, Peptides, Amino Acids	1009 Clinical Science: Gastroenterology

Tuesday, October 14, 2008

TIME SCHEDULE									
Time/ Halls Cap.	Hall 1 1,430	Hall 14b 1,000	Hall 14a 460	Hall 14c 460	Hall 13a 430	Hall 13b 430	Hall 5 410	Hall 4 200	Hall 3 125
08:00 - 09:30	1101 CME 9 Interactive: Clinical Cases	1102 Symposium 11: The Future of Radiopharmaceutical Preparation	1103 Poster Walks 9,10,11,12 (08:30 - 09:30)	1104 Technologists Poster Session 1,2,3					
10:00 - 11:15	1201 Plenary Session 3: Neurodegeneration	1202 Symposium 12: Skills for Trainees in Nuclear Medicine - Preparation for Requirements of the Specialty and Health Care more generally		1204 Technologists Plenary Session 3					
11:30 - 13:00	1301 CME 10 Interactive: PET/CT	1302 Symposium 13: Imaging Cardiovascular Degenerative Diseases - which Ligand for which Process?	1303 Featured - Radionuclide Therapy/Dosimetry: mIBG & Peptides	1304 Technologists Oral Presentations 3	1305 Oncology: ENT	1306 Neurology/Psychiatry: Dementia	1307 Cardiovascular: Prognosis	1308 Molecular Imaging: Molecular Imaging 2	1309 Physics/ Instrumentation: Quantitative Methods
13:00 - 14:30	Industry Lunch Meetings								
14:30 - 16:00	1401 CME 11 Interactive: Neuroimaging	1402 Symposium 14: Future Trends in Imaging Biomarkers	1403 Featured - Oncology: Treatment Planning	1404 Technologists CTE 5 Clinical Applications of dynamic renal imaging techniques	1405 Oncology: Sentinel Node	1406 Physics/ Instrumentation: Multi-Modality & Animal Imaging Systems	1407 Cardiovascular: PET Perfusion & Vascular Imaging	1408 Radionuclide Therapy/Dosimetry: DNA Related and Varia	1409 Clinical Science: Endocrinology
16:30 - 18:00	EANM MEMBERS ASSEMBLY								

Industry Lunch Meetings
CME
Symposia/Pre-Congress Meetings
Poster Walks
Parallel Sessions
Featured Parallel Sessions
Plenary/Awards/Highlights
Technologists Programme

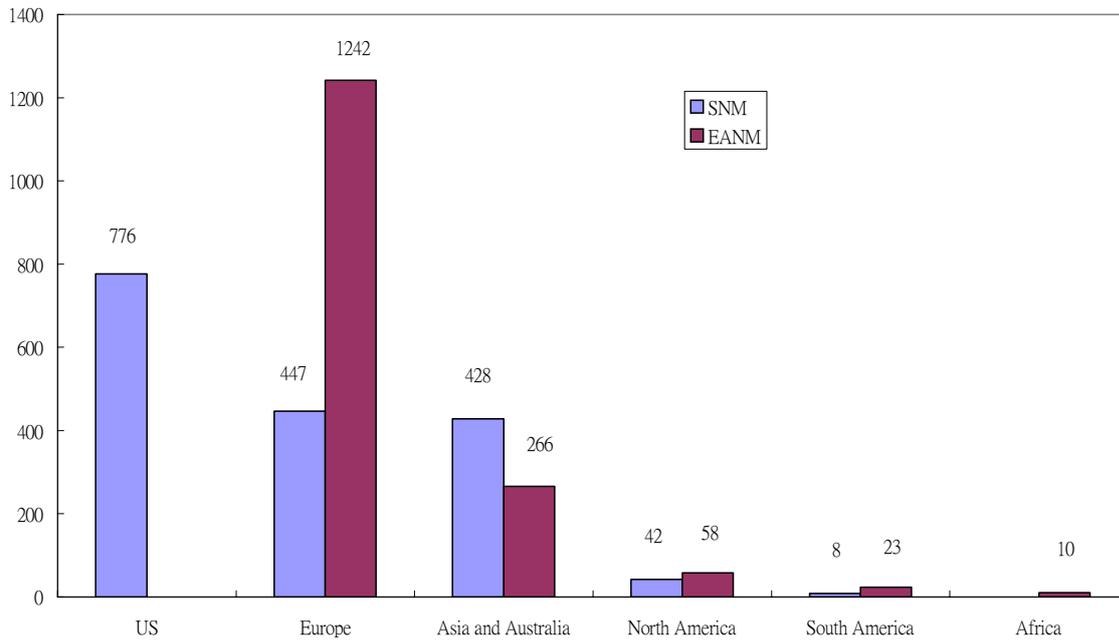
附圖二~3、2008 NANM 議程表

Wednesday, October 15, 2008

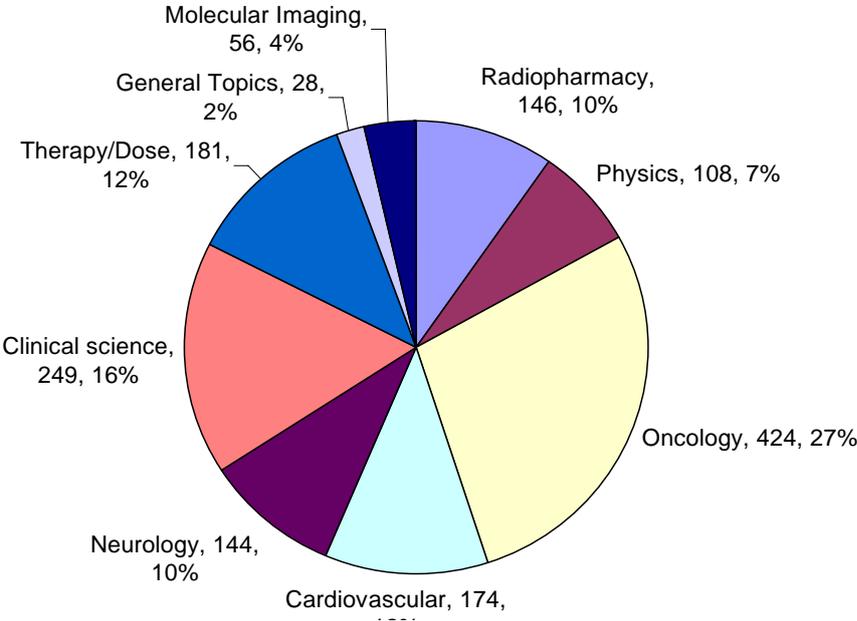
TIME SCHEDULE									
Time/ Halls Cap.	Hall 1 1,430	Hall 14b 1,000	Hall 14a 460	Hall 14c 460	Hall 13a 430	Hall 13b 430	Hall 5 410	Hall 4 200	Hall 3 125
08:00 - 09:30	1601 CME 12: Neuroimaging	1602 Symposium 15: PET and PET/CT for Treatment Planning of Paediatric Hodgkin's Lymphoma in Europe		1604 - 08:30-10:45 CIE 6 Radiation protection of workers at the imaging Modalities SPECT/CT and PET/CT	1605 Oncology: Melanoma - Breast	1606 Radionuclide Therapy/Dosimetry: 3	1607 Clinical Science: Lung & Miscellaneous		
10:00 - 11:30	1701 CME 13: Radionuclide Therapy/Dosimetry	1702 Symposium 16: Controversies in Conventional Nuclear Medicine	1703 Featured - Cardiovascular; Receptors - Gene Imaging	1704 10:45-11:15 Technologist Closing Ceremony	1705 Oncology: Colorectal Gastrectomy		1707 Radiopharmacy/ Radiopharmaceuticals: Antibodies & Peptides		
11:45 - 13:15	1801 11:45-12:00: Awards Ceremony 12:00-13:00: Highlights Lecture 13:00-13:15: Closing Ceremony								

■ Industry Lunch Meetings
■ CME
■ Symposia/Pri-Congress Meetings
■ Poster Walks
■ Parallel Sessions
■ featured Parallel Sessions
■ Plenary/Awards/Highlights
■ Technologists Programme

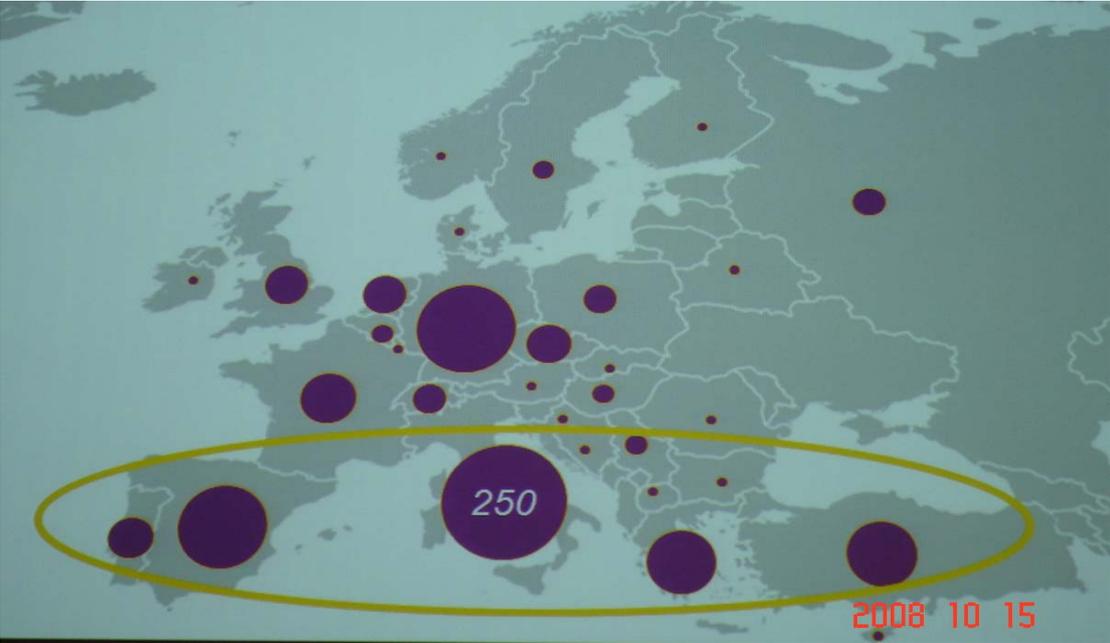
附圖三、EANM 及 SNM 論文區域發表統計



附圖四、2008 EANM 論文類別統計



附圖五、2008 EANM 論文歐洲國家發表統計



附圖六、Nordion 宣傳之新藥 TheraSphere



附圖七、Trastuzumab 核醫藥物於 HER2 之診斷差異比較

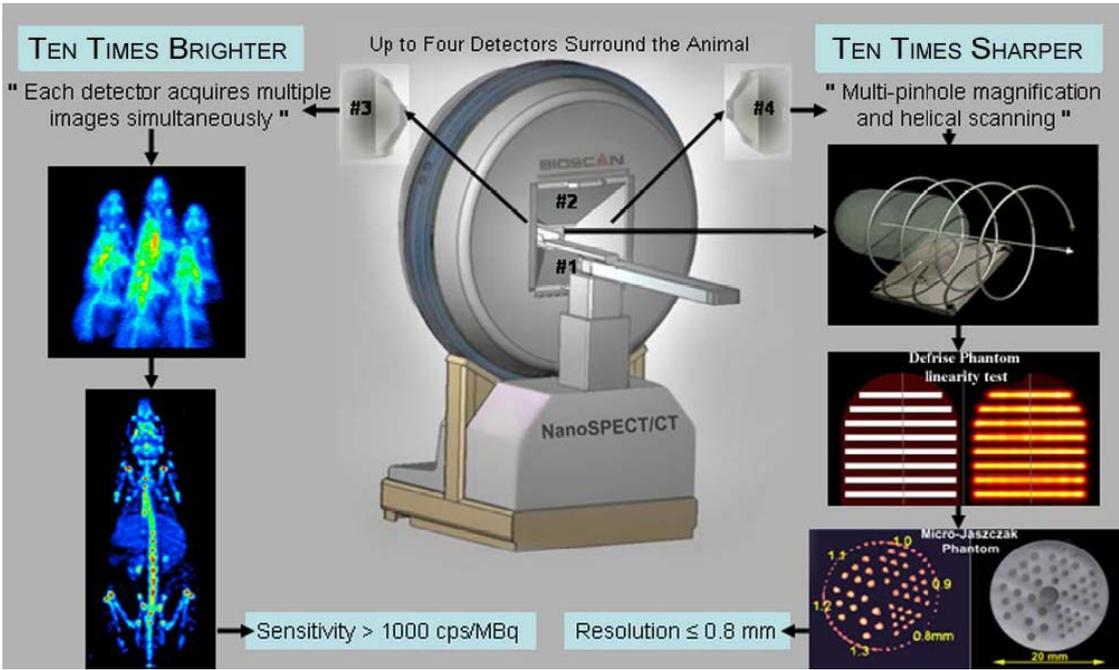
UPPSALA UNIVERSITET

Targeting of HER2-expressing xenografts in mice, 24 h pi

Tracer	Molecular weight, kDa	Uptake, % ID/g	Tumour-to-blood ratio
¹¹¹ In-DOTA-trastuzumab	150	31	3.4
¹¹¹ In-DOTA-(Fab') ₂ -trastuzumab	110	20.4	10
¹¹¹ In-DTPA-Fab-trastuzumab	55	5.2	3.7
¹¹¹ In-CHX-A''-C6.5K-A -diabody	55	9.8	19.6

2008 10 12

附圖八、NanoSPECT (BioScan)



附圖九、PharmaSynth 公司使用之 HPLC 系統



附圖十、PharmaSynth 公司 Class 10,000 生產環境



附圖十一、PharmaSynth 公司生產藥物

- Mannose triflate , not available yet as pharmaceutical quality
- FDG, not yet available as pharmaceutical quality
- 2,4-Dimethoxybenzyl-trityl-nosyl-lyxothymidine
- rityl-nosyl-lyxothymidine
- 6-Trimethylstannyl-L-DOPA
- 6-Fluoro-L-DOPA
- SCH-23390
- SCH-24518 HCl or as maleate salt
- O-Desmethypraclopride as salt
- O-Desmethypraclopride as free base
- Raclopride
- FLB 604
- FLB 457 precursor
- FLB 457
- NNC 112 precursor
- NNC 112
- Tosyl-Fallypride
- Fallypride
- FET precursor
- FET
- (R) -N-Desmethyl PK 11195
- (R) -PK 11195
- (S) -N-Desmethyl PK 11195
- (S) - PK 11195
- Desmethyflumazenil
- Nitroflumazenil
- Flumazenil
- Nitro-Altanserin
- Altanserin
- Nitro-Setoperone
- Setoperone
- Desmethyl-MDL 100907
- MDL 100907
- WAY 100634
- WAY 100635
- L-Homocysteine
- L-Homocysteine thiolactone HCl
- Desmethyl carfentanil Na-salt
- Carfentanil oxalate
- N,O-DiBoc-2-trimethylstannyl-L-p-tyrosine ethyl ester
- 2-Fluoro-L-tyrosine
- D2-(R)-Deprenyl HCl salt
- D2-(R)-Desmethyl-deprenyl HCl salt
- CFT
- CFT precursor
- b-CIT
- b-CIT precursor
- PE2I
- PE2I precursor
- CITFES
- CITFE
- CITFP
- DASB
- DASB precursor
- N-desmethyl-MADAM
- MADAM
- MNPA
- TNPA (precursor for MNPA)
- Acetonide-TNPA
- NER
- F-D2-MeNER

附圖十二、F-18-FE-PE2I 試驗結果分析圖

