

出國報告（出國類別：實習）

赴美國華盛頓大學醫學中心實習 PET
腫瘤及神經造影核醫藥物標誌及分析
技術

服務機關：核能研究所

姓名職稱：夏建忠

派赴國家：美國

出國期間：98年10月3日~98年11月1日

報告日期：98年12月9日

摘 要

此次出國目的，主要是配合輻應中心中央計畫及規劃中優先推動「腦中樞神經病變診斷用核醫藥物之應用研究」與「分子標的核醫藥物之研製與應用於生物醫學之研究」計畫執行內容，至美國華盛頓大學醫學中心 molecular imaging 部門學習 Parkinson Disease...等神經造影核醫藥物與缺氧造影劑、腫瘤分子造影劑...等 F-18、C-11...等標誌藥物之研製及品管分析技術，並建立本所與華盛頓大學及其他國際研究機構廣泛合作之基礎與橋樑，促進本所相關研究計畫之未來研究發展，建立本所之研究國際化。

經由華盛頓大學教授 Kenneth A. Krohn 安排，於民國 98 年 10 月 21~25 日至加拿大國立 TRIUMF 研究機構之 Nuclear Medicine 部門參訪，此次行程除了參加 Nuclear Medicine 部門之例行 Meeting 會議外，並學習最新 F-18 標誌 peptide 與 C-11 標誌 Raclopride...等技術。Nuclear Medicine 部門除了例行生產 FDG 外，因本身沒有 microPET 設備，因此，與鄰近醫院之交流合作研究密切，研究製造之藥物，也以配合醫院之需求為主，precursor 之來源，大多採購自德國 ABX 公司。TRIUMF 員工約 450 人，人事費大都由政府支付，其他營運費用則大都由其所販賣之藥物、儀器設備...等收入來支付。最後，邀請 Nuclear Medicine 部門負責人 Dr. Mike Adam 來台參訪與學術交流。

Nordion 公司位於 TRIUMF 研究機構內，公司主要營業項目是製造放射性同位素與少數放射性核醫藥物，供應全世界，此次拜訪，Nordion 公司同意在本所 cyclotron 故障維修期間，可以配合在一個星期內緊急提供本所符合美國 FDA 標準之放射性同位素（Tl-201、Ga-67...等），如此本所對於醫院之供藥合約，就不會發生中斷與罰款問題，相信這對於本所核醫製藥中心之藥物行銷管理，會有很大之幫助。

目 次

摘 要

(頁碼)

一、目 的	3
二、過 程	4
三、心 得	38
四、建 議 事 項	40

一、目的：

此次出國目的，主要是配合輻應中心中央計畫及規劃中優先推動「腦中樞神經病變診斷用核醫藥物之應用研究」與「分子標的核醫藥物之研製與應用於生物醫學之研究」計畫執行內容，至美國 Seattle 華盛頓大學醫學中心學習與進行 Parkinson Disease...等神經造影核醫藥物與缺氧造影劑 (^{18}F -FMISO、 ^{64}Cu -ATSM...)、腫瘤分子造影劑(^{18}F -FLT、 ^{18}F -FES、 ^{11}C -verapamil)...等 F-18、C-11...等標誌藥物之研製；拜訪加拿大 TRIUMF 研究機構之放射化學分組，瞭解 TRIUMF 之經營模式及目前研發之核醫藥物方向，最後參訪加拿大 Nordion 公司，瞭解其公司之專業生產 TL-201、GA-67、IN-111...等放射性原料之過程，尋求未來提供本所備源放射性同位素之供應。希望建立本所與華盛頓大學及其他國際研究機構廣泛合作之基礎與橋樑，相信可以有助本所相關研究計畫之未來研究發展，建立本所研究全球化。

二、過程：

1. 本次出國行程，於民國 98 年 10 月 03 日出發，經美國洛杉磯轉機抵達西雅圖，於 10 月 04 日抵達華盛頓大學，正式開始實習課程，10 月 21 日~25 日，至加拿大 TRIUMF 及 Nordion 公司參訪，民國 98 年 10 月 31 日結束實習，於 11 月 01 日返抵台灣。
2. 華盛頓大學分子影像中心目前除例行生產 ^{18}F -FDG 供臨床使用外，還有製造 ^{18}F -FES、 ^{18}F -FMISO、 ^{18}F -FLT、 ^{11}C -...等藥物進行臨床試驗或動物實驗等。最近並獲得 5 年長期研發計畫，經費共計美金 803 萬元，分配如下

OVERALL PROGRAM PROJECT GRANT BUDGET FOR ENTIRE PROPOSED PROJECT PERIOD DIRECT COSTS ONLY

BUDGET CATEGORY TOTALS		INITIAL BUDGET PERIOD (from Form Page 4)	ADDITIONAL YEARS OF SUPPORT REQUESTED			
			2nd	3rd	4th	5th
PERSONNEL: <i>Salary and fringe benefits. Applicant organization only.</i>		\$966,611	\$995,609	\$1,025,478	\$1,056,242	\$1,087,929
CONSULTANT COSTS		\$4,000	\$4,120	\$4,244	\$4,371	\$4,502
EQUIPMENT		\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
SUPPLIES		\$103,900	\$107,017	\$110,228	\$113,534	\$116,940
TRAVEL		\$11,150	\$11,485	\$11,829	\$12,184	\$12,549
PATIENT CARE COSTS		\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
		\$170,724	\$175,846	\$181,121	\$186,555	\$192,151
ALTERATIONS AND RENOVATIONS		\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
OTHER EXPENSES		\$107,594	\$110,822	\$114,146	\$117,571	\$121,098
CONSORTIUM/ CONTRACTUAL COSTS	DIRECT	\$107,649	\$110,878	\$114,205	\$117,631	\$121,160
SUBTOTAL DIRECT COSTS (Sum = Item 8a, Face Page)		\$1,471,628	\$1,515,777	\$1,561,250	\$1,608,088	\$1,656,330
CONSORTIUM/ CONTRACTUAL COSTS	F&A	\$40,482	\$41,696	\$42,947	\$44,236	\$45,563
TOTAL DIRECT COSTS		\$1,512,110	\$1,557,473	\$1,604,197	\$1,652,323	\$1,701,893
TOTAL DIRECT COSTS FOR ENTIRE PROPOSED PROJECT PERIOD					\$ 8,027,997	

計畫執行內容，分為5大主題：

- (1) Cellular Proliferation is a Robust Pharmacodynamic Endpoint
- (2) Acquired Multi-Drug Resistance (MDR)
- (3) Hypoxia as an Important Resistance Factor
- (4) Imaging Therapeutic Targets
- (5) New Cancer Imaging Agents, Chemistry and Pre-Clinical

詳細執行計畫內容如下：

- (1) Cellular Proliferation is a Robust Pharmacodynamic Endpoint

一般而言，人體正常細胞會吸收、利用葡萄糖，來維持細胞的功能。癌細胞會比正常細胞吸收、消耗更多的葡萄糖。如果我們用一種氟-18FDG注射到人體之後，由「正子掃描儀」(PET)，檢查體內細胞吸收該製劑的多寡，來追蹤人體內葡萄糖的新陳代謝過程，便可以有效的將腫瘤組織與正常組織區分開來，以達到在有效治療腫瘤組織的同時，減少對正常組織破壞的目的。

在癌症的最早期，正子檢查可發現其他潛在的癌症病變。因此，在癌症診斷及分期，PET除了可判定原發性病灶是否為惡性外，更能早期發現是否已產生轉移，做出正確的分期、並據以對治療方針的擬定產生決定性的影響，國外的研究指出約35%~ 64%各種癌症的患者，因為做了正子造影掃描而改變其醫療計劃，而其中又以肺癌、乳癌、大腸癌、皮膚黑色素癌及其他難以辨識癌蹤的癌症最為顯著。

治療後亦可利用PET所顯示的腫瘤代謝情況來判定治療是否有效。經過治療的癌症病患，最想要知道的便是治療有沒有效，以及癌症是否復發。可以利用FDG檢查區分治療後殘餘的癌細胞，還是癌細胞死亡後的疤痕組織。追蹤血液中的腫瘤標記發現逐漸升高，但無法查知病變到底在那裡時，也可以利用FDG做定期追蹤，可早期發現是否有局部復發或遠端轉移。

^{11}C -thymidine及其衍生物可用於探討腫瘤細胞增生過程當中DNA合成之狀況。其攝取與代謝，仰賴thymidine kinase 1(TK₁)活性進行 phosphorylation，不過，其代謝之過程並不單純，因此，影像之判讀要小心。有些腫瘤組織在cytostatic化學藥劑治療之後顯示不會攝取 ^{11}C -thymidine，卻仍保留FDG的攝取，這代表細胞增生的能力受到了抑制，那麼也就可以用來評估療效而不必單純仰賴FDG正子掃描了。有學者指出腦瘤依據惡性度之不同攝取 ^{11}C -thymidine的速率也有差異。1998年以 ^{18}F 標記之FLT (3'-deoxy-3'-fluorothymidine) 替代 ^{11}C -thymidine造影。研究顯示，以FLT作為腫瘤增生潛能之掃描試劑比FDG更敏感，因為FLT與S phase細胞比率相關，為細胞生長的指標。不過，正常骨髓與肝臟也會攝取，使得FLT在這兩個部位轉移病變之偵測上較為遜色。

Proliferation的研究，過去一直是使用DNA的合成原料thymidine標誌上放射性同位素H-3形成 ^3H -TdR來進行細胞實驗。FLT為F-18標誌thymidine之結構，此計畫預計確效， ^{18}F -FLT與 ^3H -TdR在不同腫瘤病患之間的關連性，進而評估使用 ^{18}F -FLT診斷腫瘤增生之正確性，並計畫同時使用 ^{18}F -FLT與MRI診斷方式，來區分腫瘤是處於progression或pseudoprogression階段，不同的腫瘤階段對於放射治療之模式差異很大。

^{18}F -FLT是由華盛頓大學Dr. John Grierson...等人首創，現在成為全世界最廣為興趣的PET核醫藥物，也是一直認為可以取代 ^{18}F -FDG，成為專一性診斷腫瘤的最佳藥物。

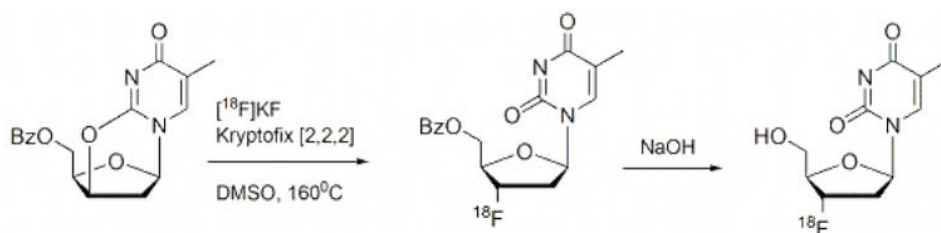


Fig. A.5. Schematic for synthesis of FLT.

華盛頓大學目前使用的precursor，乃由德國ABX提供，其標誌之產率，與現今世界各研究機構類似（約10~15%），但華盛頓大學Dr. John Grierson對於提高 ^{18}F -FLT產率的心得，可由反應時間、溫度、乾燥度...等條件來進行標誌產率之改善參考，目前國際上針對 ^{18}F -FLT產率的提高仍沒有重大的

突破。

(2) Acquired Multi-Drug Resistance (MDR)

腫瘤具有不同程度的多重藥物耐性 (multi-drug resistance)，此特性會影響藥物治療的效果。此計畫預計使用¹¹C-verapamil來瞭解P-glycoprotein transporter的活性，進而確認P-glycoprotein與腫瘤抗藥性之間的關連性，是否病患的P-glycoprotein活性增加會縮短病患的存活率。

加拿大多倫多的研究學者發現某些癌症病人對於有益於病人的化學療法產生抗藥性，發現這些病人的癌細胞具有一共同特點，那就是體內有超過正常人許多的某種蛋白質，這種特殊的蛋白質稱之p-glycoprotein(p-醣原蛋白)。它存在於癌細胞的細胞膜，會將細胞內的抗癌藥物經由這個管道排到細胞外，以致這些抗癌藥物不能殺死癌細胞。學者也發現一種廣泛用於檢查冠狀動脈疾病病患之局部心肌血流的放射性製劑Tc-99m MIBI會與由那些具有抗藥性的癌症細胞相同的管道從細胞內排到細胞外。

¹¹C-verapamil藥物的作用原理，乃是與p-glycoprotein結合，因此可以針對細胞膜上的p-glycoprotein進行定量方面的分析，也就是說，p-glycoprotein若數量較多，產生抗藥性的能力也較強，¹¹C-verapamil與p-glycoprotein結合的量也比較多，在PET影像中也較強。所以，理論上，使用¹¹C-verapamil來診斷多重藥物耐性的準確性應該要比^{99m}Tc-MIBI為高，未來應該值得進一步比對研究與確認。

依據2008年研究論文指出，p-glycoprotein的功能與Alzheimer's disease具有強烈相關，因為p-glycoprotein具有排出 β -amyloid plaque的功能，因此，p-glycoprotein的功能的降低，則有較高患得Alzheimer's disease的機率，此論點未來值得進一步以實驗證明之。

(3) Hypoxia as an Important Resistance Factor

不管是正常細胞也好，癌症細胞也好，都需要充足的氧氣與養分供應，而且，也要排除有毒物質。一般而言氧氣從微血管釋出之後大約只能滲透150-200 μ m的距離。腫瘤之微血管架構遠比我們了解的還要複雜

得多，同時影響它的細胞與分子機轉也遠比我們目前所知道的還要複雜。例如，黑色素瘤細胞本身就可以建構血管腔，B細胞淋巴瘤之微血管內皮細胞內也可發現腫瘤標記(marker)。乳癌病變如果 $H_2^{15}O$ 之分布減少，表示血流不好，很可能是造成化療無效的因素之一。有研究以FDG攝取率與血流之比值越低表示治癒之機率愈高。

惡性腫瘤由於細胞分裂增殖過速，血管之增生趕不上細胞成長速率，因此較大之腫瘤其內部常因血液及氧氣供應不足而有相當比例之缺氧或壞死細胞。缺氧細胞對於游離輻射之耐受性約為正常細胞的3倍，對於腫瘤之放射治療，如何判定其缺氧部位並予以適當之增敏處理，以提高游離輻射對缺氧細胞之殺傷力，乃為治療能否成功之重要因素。另外，在心肌梗塞或中風時，亦可見組織局部缺氧現象，若能及早測知並進行治療，常可避免器官功能之惡化或甚至恢復功能。

腫瘤組織的缺氧，會造成化學治療與放射治療之Resistance，因此，使用缺氧造影劑來進行缺氧組織之造影， ^{18}F 標記的fluoromisonidazole (FMISO)，就是用來探討腫瘤組織內缺氧的情況。這個放射藥劑可以與缺氧組織結合，在那些肺癌而有療效的部位往往可以利用這種試劑證實組織內氧養量增加。

本研究乃是探討 ^{64}Cu -ATSM滯留於缺氧部位之反應機制，特別是研究增加glutathione與其他reducing factors是否會增加滯留於缺氧部位之時間。 ^{64}Cu -ATSM在腫瘤的吸收雖然比起FMISO快，但其具有細胞特異性，且當缺氧細胞復氧後，其藥物之吸收並不相對減少。 ^{64}Cu -ATSM的反應機制乃是藥物進入細胞後，持續由Cu(II)-ATSM還原成Cu(I)-ATSM，當存在有氧時，Cu(I)-ATSM氧化成爲Cu(II)-ATSM而自由的擴散離開細胞。Cu(I)-ATSM帶有電荷，在細胞內會與macromolecules（如sulfhydryls）結合，此理論內容似乎合理，但無法解釋為何不同的細胞株會有不同的結果差異，而且，即使細胞內氧氣增加， ^{64}Cu -ATSM的吸收亦增加。這些觀察結果，顯示缺氧細胞內的氧化還原反應造成藥物的滯留反應機制，比想像中還複雜。

因此，本研究將利用缺氧細胞，研究glutathione與其他biological

reducing agents (例如ascorbate、NADH)對於細胞吸收藥物之作用。另外，Holland (2009)等人發現，pH因為會影響proton的電子傳遞鍊，對於還原的CuATSM穩定性影響很大，因此，本研究也會進一步探討不同pH的影響性。

另外一個研究目標，乃是建立⁶⁴Cu-ATSM之體內代謝物研究，首先，利用reversed phase HPLC分析polar metabolites，gel filtration chromatography分離macromolecules，solid phase extraction method定量Cu-labeled metabolites，比較在正常氧與缺氧下⁶⁴Cu-ATSM之代謝物。為了瞭解⁶⁴Cu-ATSM吸收與glutathione濃度之關係，選用2種針對⁶⁴Cu-ATSM吸收有完全不同反應之細胞株，其中，MDA468可以在缺氧下有明顯的吸收，而R3327-AT則無明顯差異，在缺氧、復氧與正常氧的環境下，比對⁶⁴Cu-ATSM之細胞內代謝差異性，並比較增加或減少glutathione狀況下對於CuATSM之吸收差異。ethyl ester of GSH很容易穿透細胞膜，並轉變成glutathione，故可以有效的增加細胞內glutathione含量，另外，使用buthionine sulfoximine (BSO)可以阻止glutathione的合成或是使用diethyl maleate (DEM)來直接消耗glutathione。

(4) Imaging Therapeutic Targets

目前醫界把乳癌視為全身性的疾病。針對可疑的原發性病變FDG正子掃描診斷之敏感度約80-100%，特異度約75-100%。前者受到腫瘤大小以及是否為原位癌之影響。由於還有許多其他的診斷工具可以使用，因此，FDG正子掃描在原發性病變診斷之重要性並不特別明顯。少數幾個研究指出高的FDG攝取率與存活率較低有關。至於腋下淋巴結之侵犯也類似，受到淋巴結數目、病變大小以及組織形態之影響，雖然診斷之敏感度約57-100%，特異度約66-100%，仍不建議取代目前其他例行的分期方法。

FDG正子掃描在乳癌診斷之角色主要是針對再發以及遠部轉移的病變。局部區域性的再發部位包括胸腔壁以及鎖骨上淋巴結，都有不錯的結果。內乳(internal mammary; IM)淋巴結以及縱膈淋巴結是兩個常被忽

略的區域。有研究指出，FDG正子掃描也可偵測出比CT scan偵測出更多一倍的病變，敏感度85%，特異度90%相較於CT scan之敏感度50%，特異度83%。全身掃描尋找轉移病變就更不用講了，FDG正子掃描通常比CT或MRI能找到更多的癌症病變，包括淋巴結以及骨骼（包括局限於骨髓內或純粹蝕骨性）病變。診斷之敏感度約80-97%，特異度約75-94%。因而對於治療方針之確定有相當的影響。由於FDG正子掃描與骨掃描之間互有特長，因此，建議兩者都要做以求得最高之偵測率。

針對轉移性的病變可以考慮手術治療、放射治療、化學治療以及荷爾蒙治療，因此，在治療後之早期可以利用FDG正子掃描進行精確的定位與分期，看腫瘤對於治療是否有效，考慮要不要及時改變其他的治療方法。研究指出約有32-58%的病例因而改變治療方法。

至於與腫瘤的接受體(receptor)較有關係的則是 ^{18}F 標記之estradiol (16-[F-18]-fluoroestradiol-17 $^-$; FES)在乳癌之應用。一方面可用於追蹤Tamoxifen之療效，FES攝取越高療效越好。FES在腫瘤內的分布並不均勻，在不同的轉移病變之間強度也不同，乳癌組織內FDG與 ^{18}F -estradiol之聚積量常互為消長。

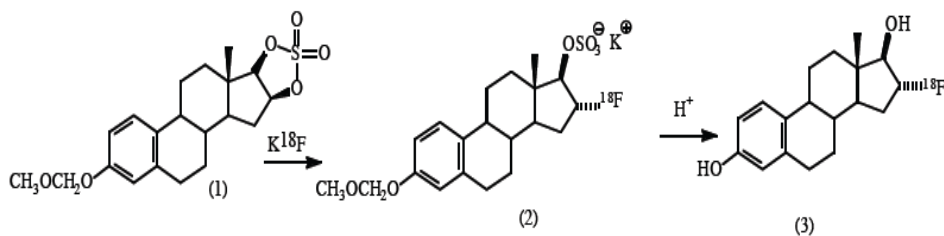


Fig. A.6. Schematic for synthesis of FES.

性腺的荷爾蒙像是女性荷爾蒙，黃體素以及睪固酮，與細胞內接受器的親和力都非常的高，大多數的乳癌都屬於荷爾蒙依賴型，也就是說癌細胞內的女性荷爾蒙或是黃體素的接受器特別的發達，利用荷爾蒙或是黃體素接受器來做非侵襲性的造影檢查對於判斷以荷爾蒙治療乳癌的反應性有很大的幫助。目前有許多類固醇類與非類固醇類的女性荷爾蒙類似物都能與正子發射核種如Br-77與F-18結合，在這些放射藥物裡F-18標識的FES對於女性荷爾蒙接受器的親和力非常的高，因此可以用於偵測

會增生女性荷爾蒙接受器的腫瘤細胞。

另外，依據過去之文獻P. Nelson發現，monoamine oxidase A (MAOA) 與prostate cancer有關，MAOA量增加，則prostate cancer具有較強chemoresistance。本研究想利用放射性標誌的MAOA inhibitor，在種植prostate cancer的老鼠身上以不同濃度之MAOA protein進行實驗，Clorgyline是一個irreversible MAOA inhibitor，對於prostate cancer細胞株生長有影響，因此，進行MAOA活性的造影，將可提供針對MAOA的chemotherapy進行評估。

實驗規劃執行如下：

- ◆ 使用 $[^{11}\text{C}]$ -clorgyline來針對種植prostate cancer的小鼠進行kinetic造影分析。
- ◆ 若使用MAOA reversible inhibitor是否會減少 $[^{11}\text{C}]$ -clorgyline吸收。
- ◆ 因為脂溶性之關係，peripheral organs的 $[^{11}\text{C}]$ -clorgyline吸收較少，因此，水溶性較高的MAOA inhibitor對於prostate cancer之造影會具有較高sensitivity。

(5) New Cancer Imaging Agents, Chemistry and Pre-Clinical Preclinical

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。

HER2 (c-erbB-2)是一個185 kDa的transmembrane glycoprotein，屬於epidermal growth factor receptors的一種，HER2在正常細胞表現很低，可是在20-30%的乳癌會over expression，因此，可以利用此特性來進行治療之標的(Slamon 1987)。Trastuzumab (Herceptin, Genentech)與Lapatinib就是目前針對乳癌治療的藥物(Perez 2008)，經過證實，若乳癌病患的HER2有over expression，使用Trastuzumab進行化學治療確實有效(Nahta 2007)，因此，若能使用HER2 imaging的方式來判定HER2的表現高低，對於乳癌的治療前評估將有重大助益，目前，使用HER2 imaging的技術，也已經成功的應用在動物實驗中(Smith-Jones 2006)，未來，將可作為臨床上選擇是否使用Trastuzumab (Herceptin) 最好的評估工具。但是，trastuzumab (MW 185 kDa)因為是一個完整的單株抗體，若標誌上放射性同位素，會發現其血液清除率慢而造成較高的tissue background，阻礙腫瘤的偵測及receptor的 quantification，特別是使用半衰期較短的核種 (如F-18..等)，問題更是嚴重，因此，trastuzumab並不是一個很好的核醫造影劑選擇標的。

為了克服完整單株抗體的使用限制，開發出了單株抗體的single

chain Fv (scFv ~25 kDa)與diabody (scFv dimer ~55 kDa)，因為分子量較少，因此血液清除率較快，但腫瘤的吸收會大量減少，但因為分子量<60 kDa會被腎臟過濾，因此腎臟的background增加。分子量較大一些的 minibodies (scFv-CH2- CH3 dimers ~105 kDa)也已被開發出來(Olafson 2005)，近來，Affibodies” (~10 kDa)也被開發出來進行造影診斷，Affibodies 具有高selectivity與高binding (Kd ~ 10 nM) (Friedman 2008, Tolmachev 2009)能力。使用¹⁸F-Herceptin的最大問題，就是因為F-18半衰期太短，故藥物之分佈似乎仍不完全，其他使用In-111、Y-86 (Garmestani 2002) 與 Lu-177 (Chappell 2003)標誌之Herceptin，造影結果顯示需要經過幾天後才能達到最理想的tumor/normal tissue ratios，Tc-99m標誌Herceptin之Fab fragments，最理想之造影時間於注射後6-24小時(Tang 2005)。基於這些理由，Affibodies似乎具有相當大的優勢，Keisewetter發表利用Affibody® (~8 kDa)末端的cysteine，利用[¹⁸F]-fluorobenzoic acid與aminoethylmaleimide 標誌技術將F-18標誌上Affibody，其標誌產率有10%，但其正常器官之吸收在注射藥物之後2小時小於5% ID/g，只有腎臟是10% ID/g，但腫瘤部位則高達23% ID/g(Keisewetter 2009)。

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。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：

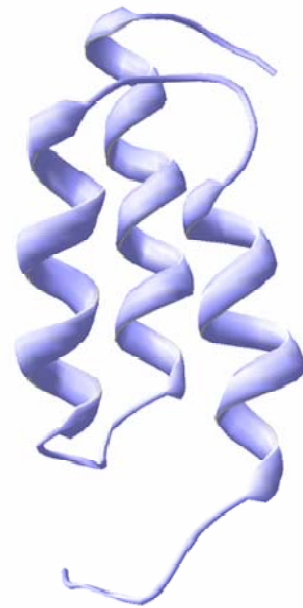
- (1) Reduction of the amino acid number
- (2) Exchange of L-amino acids
- (3) D-amino acids
- (4) Methylation of AS
- (5) Cyclisation
- (6) N-Acetylation

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。

Affibody是在1998年由瑞典Royal Institute of Technology與Karolinska Institute所開發出來，為比單株抗體的片段Fab更短之結構Affibody具有下列特性：

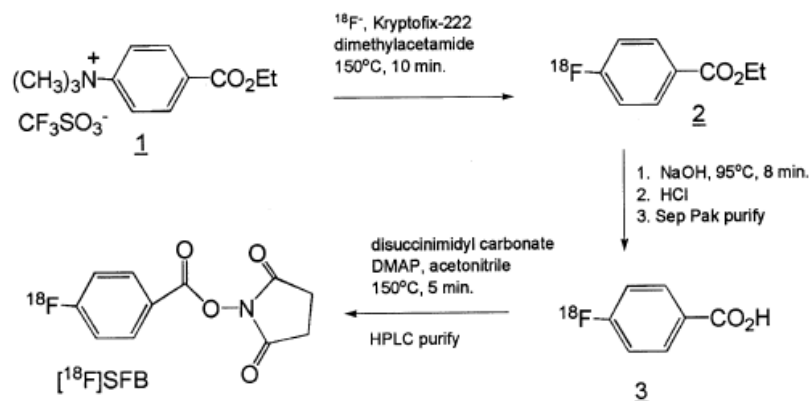
- (1) **Small size** : Affibody 的分子量僅約 6 kDa。
- (2) **Stability** : Affibody 可以承擔高溫(90°C)與強酸 (pH 2.5)、鹼 (pH 11) 之環境

- (3) **Rapid and reversible folding** : Affibody 不包含 cysteines 或 disulfide bridges , 可以自動的折疊 (fold) 成正確的 3D 結構, 在某些研究下發現, 即使在高溫 melting 後回復成室溫環境, 仍然具有 binding properties。
- (4) **Chemical synthesis** : 在去除保護基後, 合成的 Affibody 可以自動折疊 (fold) , 至今為止, 已有許多 Affibody 成功的被合成出來。
- (5) **Bacterial production** : Affibody 以 three-helix bundle domain 為基礎, 因此可以穩定且可溶的方式存在不同的寄主細胞內或與其他蛋白質結合。
- (6) **Flexible Engineering** : Affibody 可以承受相當強的 modification , 當與其他蛋白質結合後, 其 folding 也不受影響, 因此, 可以設計成 bi- or multi-specific affinity 蛋白質, 甚至可以進行特殊部位的 conjugation 設計, 便於其他實驗之應用研究。
- (7) **High affinity** : Affibody 的 affinity 能力在 naïve library selections 的條件下具有 nanomolar 之下的能力, 親和力極高。
- (8) **A variety of applications** : Affibody 應用的範圍極廣, 包括蛋白質的純化、enzyme 抑制、蛋白質 capture 與 detection 的反應劑、診斷造影劑與標靶治療。



因為 Affibody 具有上述 8 大優點, 因此計畫使用 F-18 放射性同位素進行 Affibody 標誌研究, 標誌方法如下:

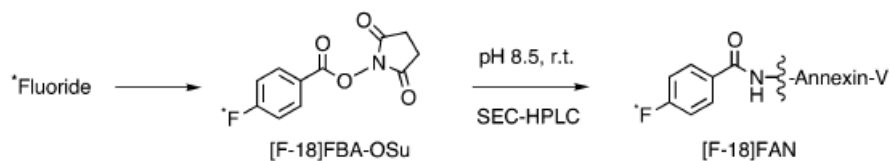
首先將precursor ethyl 4-trimethylammoniumbenzoate trifluoromethanesulfonate salt, 溶在DMSO裡面, 於下圖條件下, 150 °C 反應10分鐘, 經過水解、純化...等程序, 即可取得¹⁸F-SFB。



Scheme 1. Synthesis of [^{18}F]SFB in this work.

在取得 ^{18}F -SFB 後，將此與 affibody 於弱鹼環境下反應並 HPLC 純化後，取得產物，然後進行 in vitro、in vivo 分析。

Labeling chemistry:



除了華盛頓大學目前正進行的 5 大研究計畫執行內容學習外，本次實習期間，並進行了一次 seminar（如下圖），演講內容主要針對本所之組織架構、研發方向及初步成果，做了一個簡單的介紹，當然，最重要的，就是報告 INER 目前缺氧造影劑之研發現況，由於華盛頓大學是國際上首次發表 ^{18}F -FMISO 之研究機構，對於缺氧造影劑之相關研發，具有相當好的開發經驗，Ken Krohn 教授...等人也針對報告之內容，提出了許多優良之建議，當然，華盛頓大學也針對本所醣質計畫、缺氧造影劑研發內容有極高興趣一同參與，未來雙方可以進一步討論，開始進行國際化之研究合作。

於華盛頓大學之演講



無塵室（生產 FDG、FLT、FMISO...等藥物）



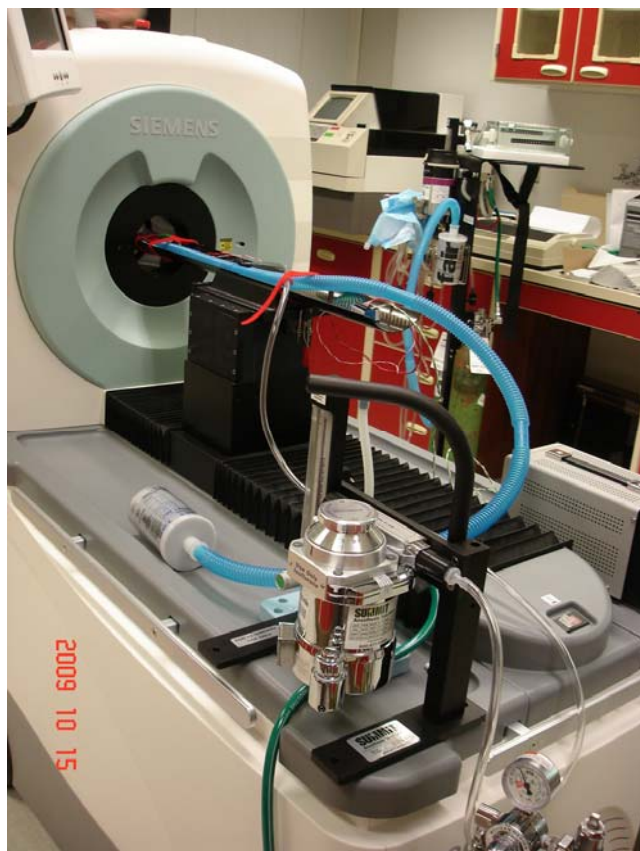
研發及生產用鉛室



自動合成盒 (GE)



動物造影用 small-animal PET



^{11}C -clorogrin 藥物注射中



2、日本 Gunma 大學教授 Katsumi Tomiyoshi 之交流

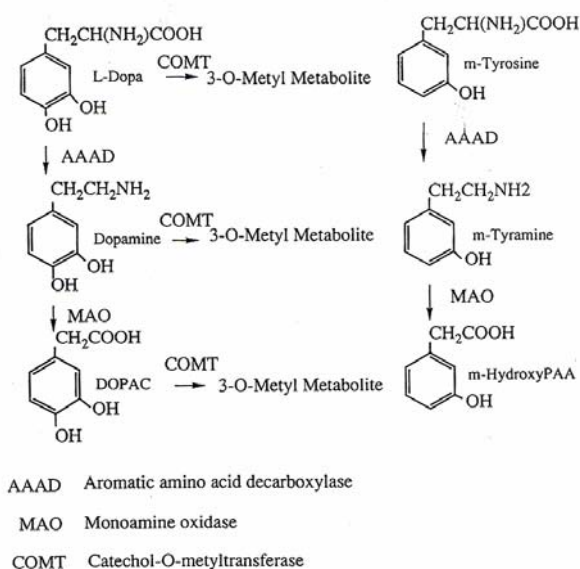
實習期間，巧遇日本 Gunma 大學教授 Katsumi Tomiyoshi 來訪並進行演講，因此對於日本腫瘤及腦神經造影劑研發現況有了初步的瞭解，其演講最重大之成果為使用 ^{18}F -FAMT、 ^{18}F -Acetate 進行腫瘤造影，效果比起過去相關藥物為佳；Amyloid 造影劑脫離過去以 Thioflavin T 結構衍生物之開發方向，現正全力開發 FSB 結構衍生物相關研究。會議結束後雙方積極交談，互相討論，日本教授 Katsumi Tomiyoshi 願意未來之互相參訪，雙方更可進一步討論進行研究合作。

L- ^{18}F -m-Tyrosine (18FMT)是Katsumi Tomiyoshi教授首先報告之藥物，m-Tyrosine是L-Dopa的代謝產物（如右圖），因此，若將

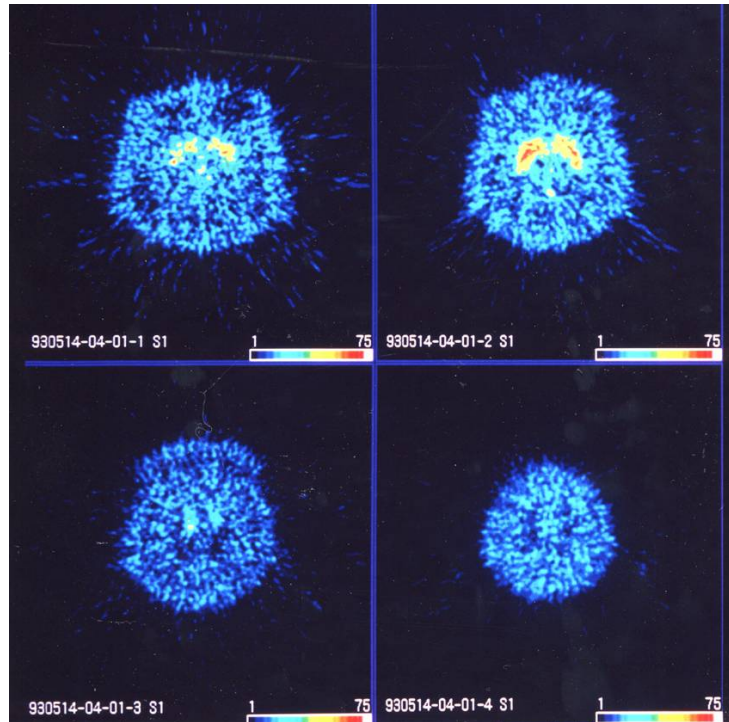
m-Tyrosine標誌上F-18，將能提供parkinson病患診斷的參考，過去UCBerkeley進行氟- ^{18}F MFT巴金森症造影研究，已執行100例人體臨床試驗，因FDOPA無法與AAAD酵素(aromatic

L-amino acid decarboxylase)結合得很好，故造影後背景很強，初步的結果是FMT可與酵

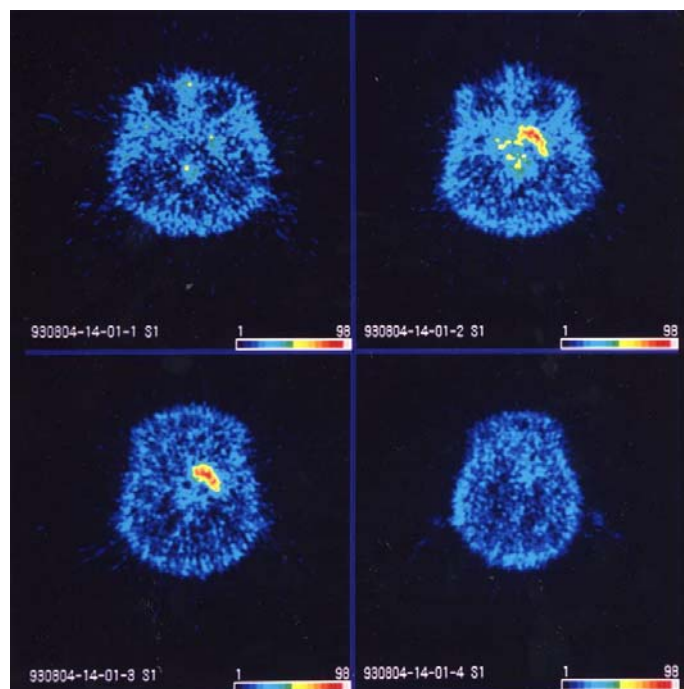
素結合後，再停留顯影。故可由FMT造影來研究此類inhibitor的使用劑量，評估此類inhibitor之治療結果。Katsumi Tomiyoshi教授使用18FMT的結果亦發現， ^{18}F MFT可以在正常猴子的striatum有很好之聚集，但在巴金森氏症猴子的striatum則明顯降低（請參考下頁圖），且依據Katsumi Tomiyoshi教授表示， ^{18}F MFT的造影結果比起 ^{18}F -Dopa效果好，本所目前已進行TRODAT、FDOPA、IBZM之研究，未來可以繼續進行 ^{18}F MFT之相關研究，相信可以提供更好的藥物，進行巴金森氏症疾病之診斷。



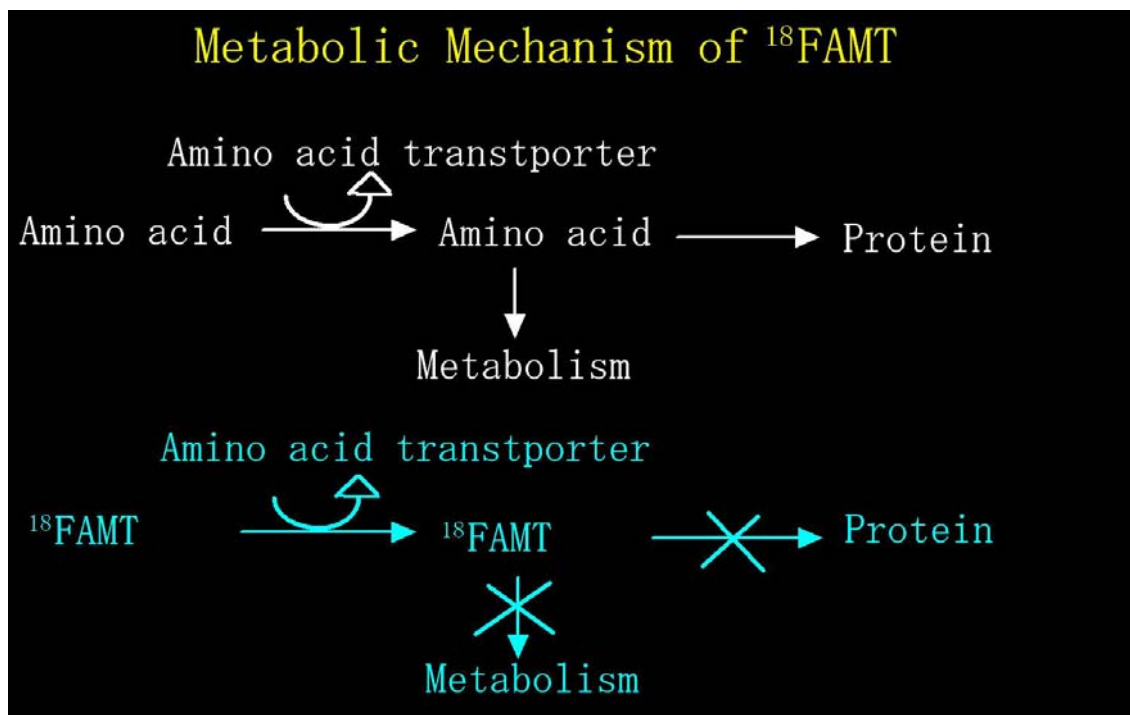
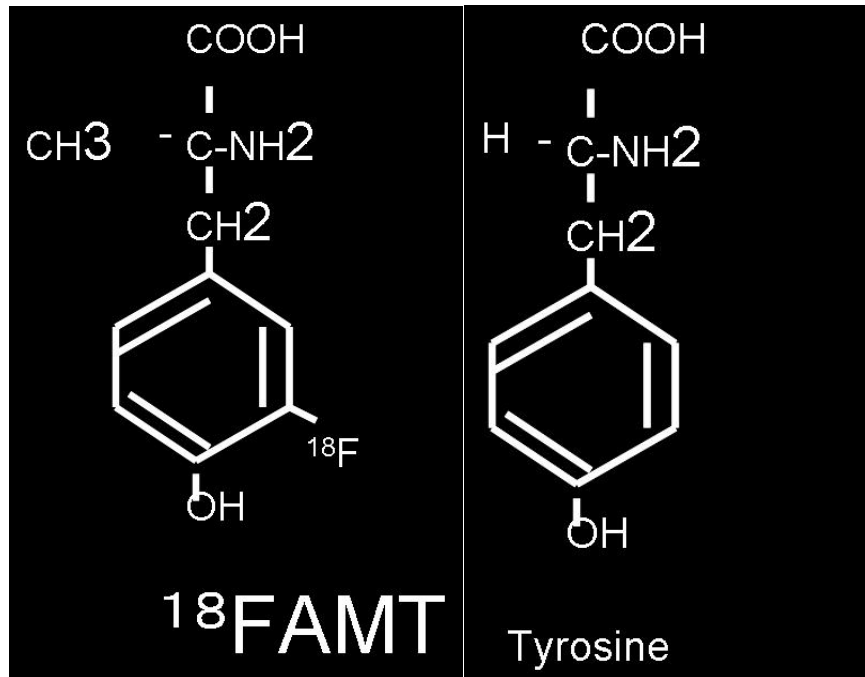
PET uptake images of ^{18}F Tyrosine in the striatum region of normal monkey



PET uptake images of ^{18}F Tyrosine in the striatum region of Parkinson Model monkey



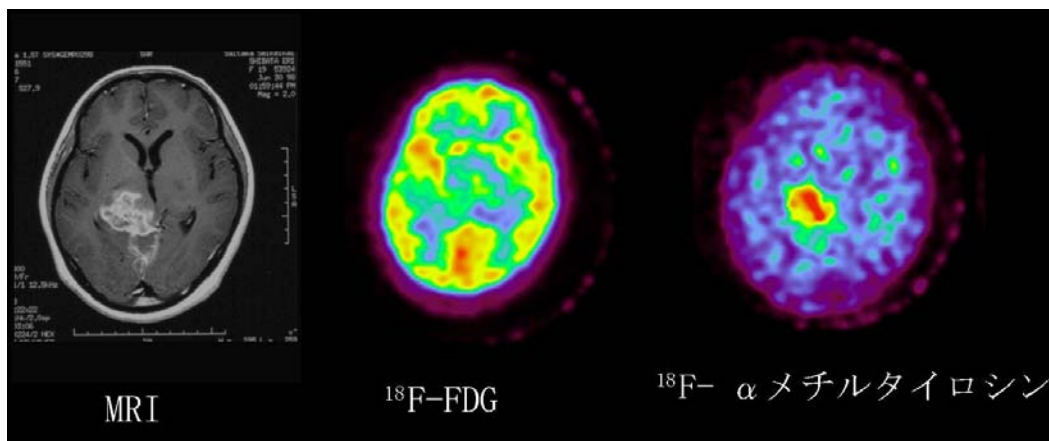
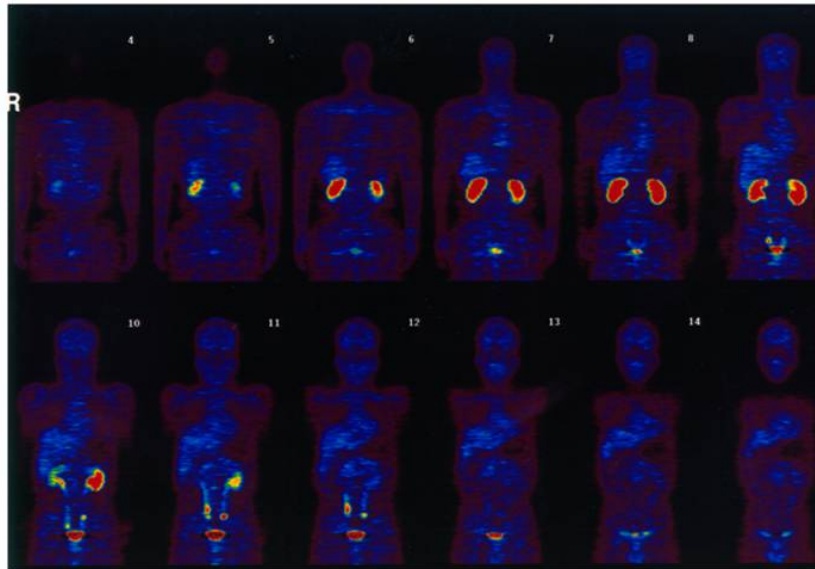
¹⁸FAMT 是 Tyrosine 結構衍生物，經過研究發現，Tyrosine 經過 amino acid transporter 運送進入細胞後，會被吸收成爲合成 protein 的原料，¹⁸FAMT 則因爲結構的改變，造成細胞內無法代謝或分解，因此可以停留在細胞裡面，故可以達到診斷腫瘤位置之重要目的。



依據其使用 Osteosarcoma、Brain tumor、Sarcoidosis 病患之 ^{18}F FAMT 與 ^{18}F FDG 造影比對，發現 ^{18}F FAMT 的腫瘤診斷效果比 ^{18}F FDG 好，此藥物看起來發展潛力很大，本所未來值得發一些人進行此藥物之研發。

正常例 ^{18}F FAMT

撮影条件 185MBq投与
E/T同時収集
8分/20cm x 5



核醫藥物自動化生產，這是核醫藥物工廠的最佳理想，人員可以大量減少輻射劑量之吸收，目前，核醫藥物自動合成盒已被大量採用進行核醫藥物研發與生產，但是生產出來的核醫藥物，如何進行品管分析，目前國際上一般仍是完全採用人工取樣及分析各項檢驗，但是，日本目前已開發出了自動品管分析系統，以目前最常用的 FDG 為例，經過 FDG 製造出來之後，此自動品管分析系統可以進行取樣分析放射化學純度、pH、LAL、無菌試驗...等分析，幾乎不需要人工來進行各項檢驗，使用上非常方便，相信此設備非常適合用於人力不足的各醫院來使用。



製造出來的 FDG，日本也製造出了病患注射系統，將大劑量的 FDG 放在可以移動且具有良好輻射屏蔽的推車上，因此，可以將核醫藥物直接推到病患身邊，透過精確的藥物活度量測，可以將藥物精準的注射入病患體內，此系統免除核醫藥師分裝核醫藥物的問題，使用上確實相當便利。



Kumamoto University 目前進行的研究計畫有 2 項，一個是 ^{18}F -Acetate，另一項計畫是 new reagent for detecting Amyloidosis。

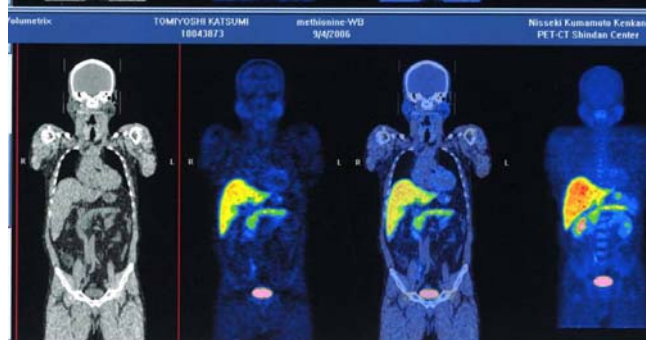
在心肌代謝活動中，正常的心臟（尤其是在饑餓狀態），游離脂肪酸（Free Fatty Acid, FFA）是心肌能量最重要來源，其中長鏈脂肪酸約提供 70% 心肌所需能量，而碳水化合物僅佔 30%，但在進食過後，血中葡萄糖及胰島素濃度增加而游離脂肪酸濃度降低，此時心肌能量的來源則以葡萄糖為主，而在心肌缺氧或胰島素因病理狀態而升高時，游離脂肪酸在粒腺體中的氧化受到抑制，則心肌立即以增高糖解作用來提高葡萄糖的利用。因此，心肌的代謝活動，隨時因應生理條件與病理狀態而做調整，透過正子斷層造影將心肌利用基質的情形與代謝活動的狀態呈現出來，而心臟正子造影評估心肌代謝活動的正子藥劑目前是以 FDG 為主，其主要的臨床應用在心肌梗塞後評估心肌梗塞區域的存活心肌，以幫助心臟科醫師選擇最適合病人治療方針。如果 FDG 檢查發現血流灌注減少的地區，仍有代謝活性甚至活性增加，表示心肌缺氧，心肌細胞尚存活，進行擴張術或繞道手術可以改善心臟功能。心肌代謝主要能量來源是脂肪酸，碳-11 標化的 Acetate，也可用來檢查心肌氧化代謝情形。除了心肌氧化代謝應用外，碳-11 標化的 Acetate，也可用於腫瘤正子斷層造影檢查。

因此，Kumamoto University 改變放射性同位素，由 F-18 取代 C-11，進行 ^{18}F -Acetate 人體臨床試驗，並與 ^{11}C -Acetate、 ^{18}F -FDG、 ^{11}C -Methionine 進行比對，人體造影結果如下圖所示：

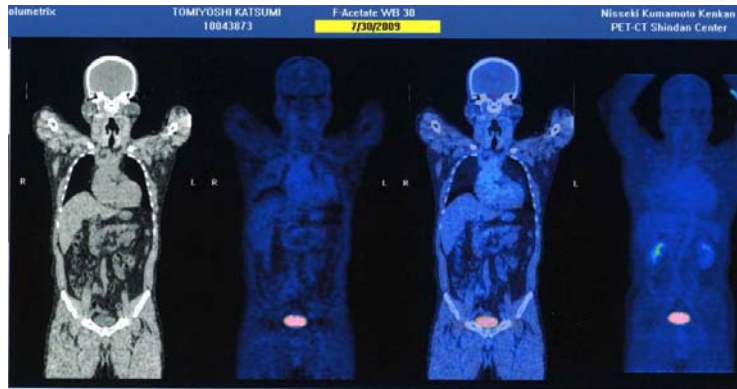
^{18}F -Acetate



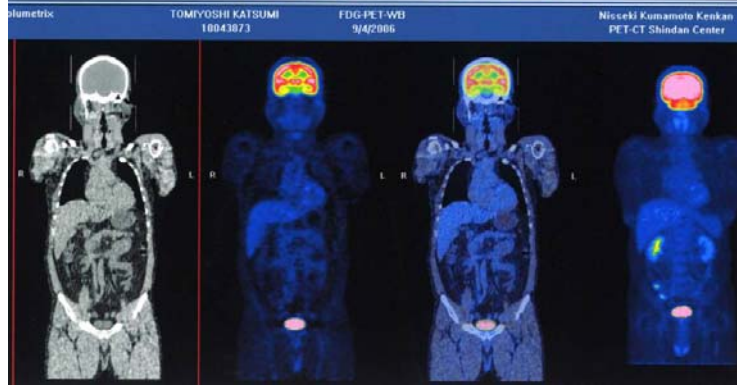
^{11}C -Acetate



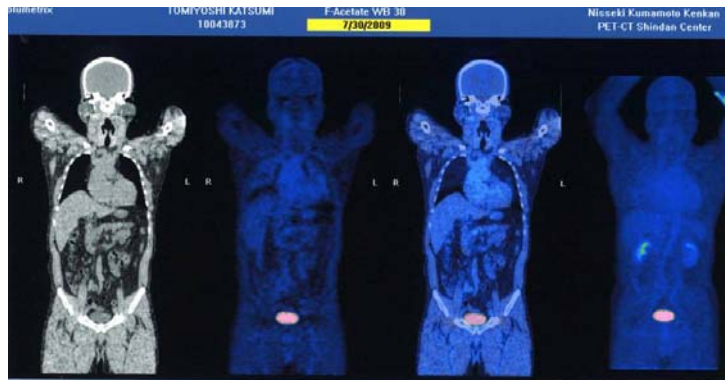
18F-Acetate



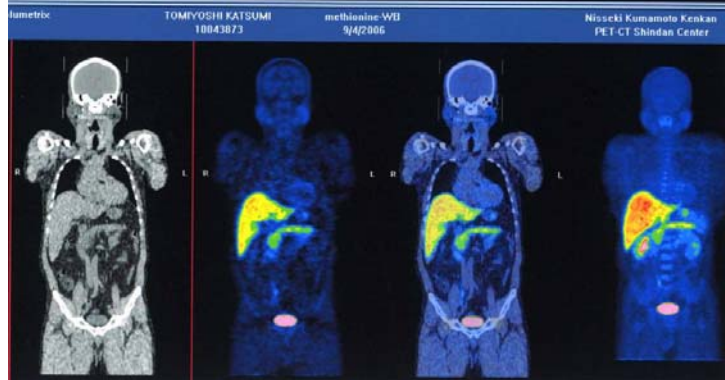
18F-FDG



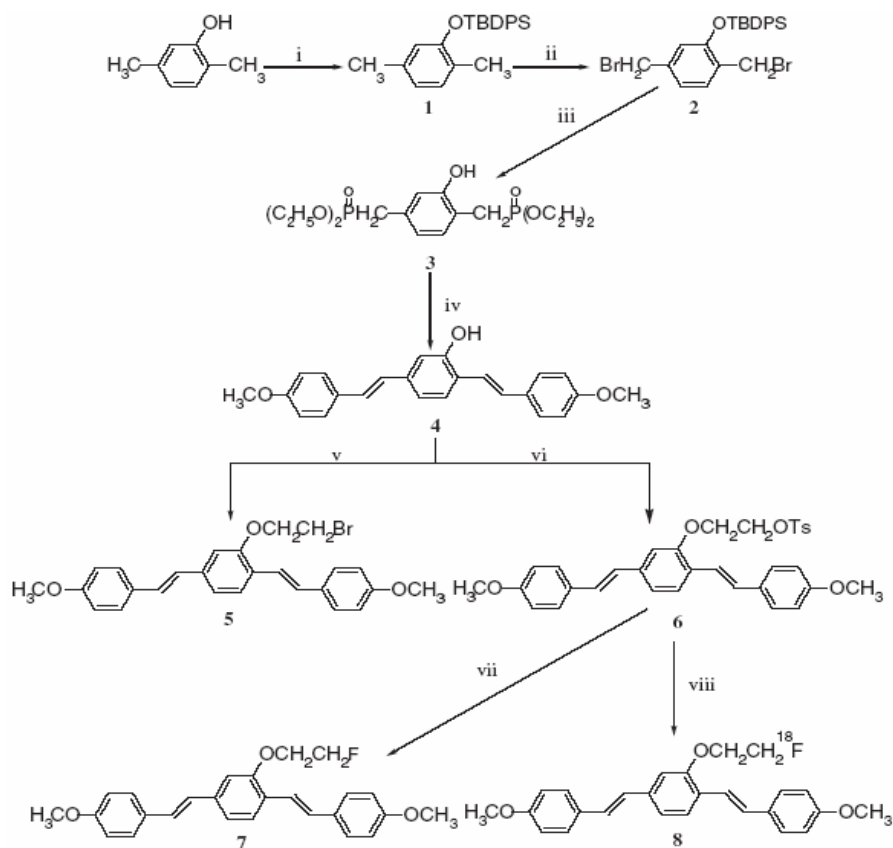
18F-Acetate



11C-Methoionie

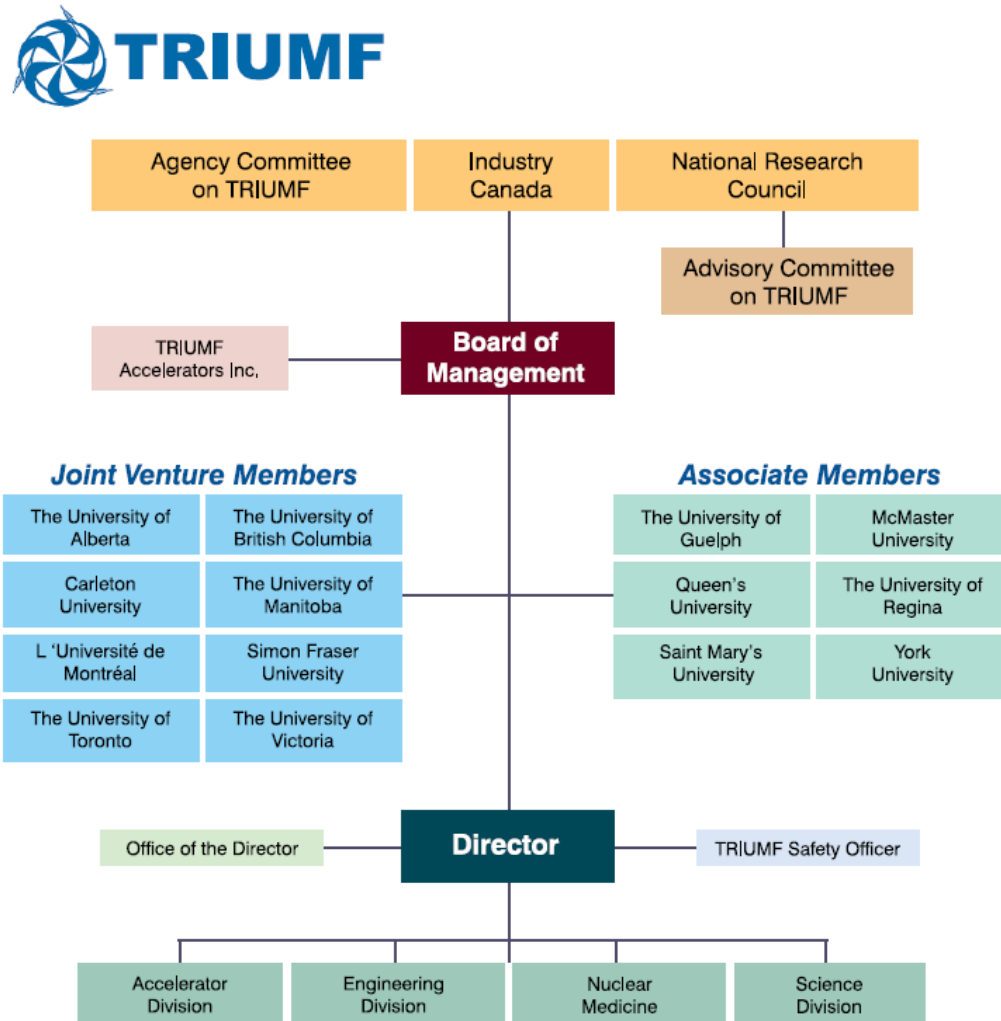


另外一個研發重點，乃是進行 new reagent for detecting Amyloidosis，依據過去的研究，有關 Amyloidosis 造影的藥物，都是屬於 Thioflavin T 的結構衍生物，因此，Pittsburgh University 利用 C-11 標誌的 PIB，就成爲 Amyloidosis 造影藥物的首選。Kumamoto University 以 Thioflavin T 的結構爲基礎，合成新的藥物結構（合成步驟如下），未來，將積極進行此新藥物之相關 *in vitro* 及 *in vivo* 相關研究。



3、加拿大國立 TRIUMF 研究機構 Nuclear Medicine 部門參訪

經由華盛頓大學教授安排，於民國 98 年 10 月 21~25 日至加拿大國立 TRIUMF 研究機構，TRIUMF 研究機構組織如下：



此次拜訪，主要參訪 Nuclear Medicine 部門，除了參加 Nuclear Medicine 部門之例行 Meeting 會議外，並學習最新 F-18 標誌 peptide 與 C-11 標誌 Raclopride... 等技術。Nuclear Medicine 部門除了例行生產 FDG 外，因本身沒有 microPET 設備，因此，與鄰近醫院之交流合作研究密切，研究製造之藥物，也以配合醫院之需求為主，precursor 之來源，大多採購自德國 ABX 公司。TRIUMF 員工約 450 人，人事費大都由政府支付，其他營運費用則大都由其所販賣之藥物、儀器設備... 等收入來支付。

例行 Meeting 會議之討論內容，主要針對本週生產藥物之時程安排（如下表所示）、分工細節討論、工作進度報告、問題討論、GMP 設施改進討論、未來研發工作討論...等各問題。此次參訪，除了親自參加 TRIUMF Nuclear Medicine 部門之例行 Meeting 會議(如下圖所示)，瞭解 Nuclear Medicine 部門之目前研發...等工作內容，並溝通 INER 目前研發進行之研發藥物。

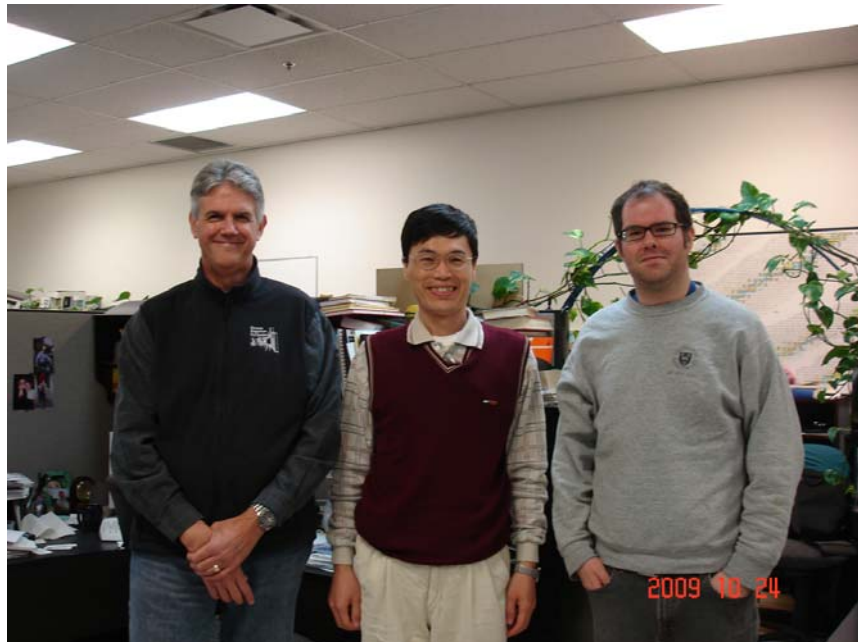
Day	Operator	Chemist	QC	S.O.B.	E.O.B.	Target	uA	Time (min)	Dose (uAmin)	Comments	Delivery
Mon	VB	MV	YR	06:05	06:57	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	FDG	07:50
	VB	CT	SJ	07:50	08:20	N ₂ /H ₂	20	30	600	TBZ	09:00
	VB	SJ	CT	10:15	10:45	N ₂ /H ₂	20	30	600	MP	11:30
	VB	MV	YR	10:50	11:42	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	FDG	12:30
	LG	SJ	SJ	12:05 12:35	12:25 12:45	O ₂ Ar/F ₂	25 15	20 10	500 150	DOPA	13:30
Tues	VB	MV	YR	06:05	06:57	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	FDG	07:50
	VB	CT	JG	07:50	08:20	N ₂ /H ₂	20	30	600	(+)TBZ (+)TBz uPET	09:00
	VB	CT	JG	10:10	10:40	N ₂ /H ₂	20	30	600	MP	11:30
	VB	MV	YR	10:50	11:42	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	FDG	12:30
	LG	JG	JG	12:05 12:35	12:25 12:45	O ₂ Ar/F ₂	25 15	20 10	500 150	DOPA	13:30
Wed	LG	LG		12:55	13:00	H216O	15	5	75	Botany Condition ing Run	
	VB	MV	YR	06:05	06:57	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	FDG	07:50
	VB	JG	JG	07:50	08:20	N ₂ /H ₂	20	30	600	(+)TBZ (+)TBz uPET	09:00

	VB	CT	JG	10:10	10:40	N ₂ /H ₂	20	30	600	<i>MP</i>	11:30
	VB	MV	YR	10:50	11:42	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	<i>FDG</i>	12:30
	WE	JG	JG	12:05	12:25	O ₂	25	20	500	<i>DOPA</i>	13:30
				12:35	12:45	Ar/F ₂	15	10	150		
	WE	WE		13:30	13:50	H ₂ ¹⁶ O	15	20	300	<i>Botany</i>	14:00
Thurs	VB	MV	YR	06:05	06:57	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	<i>FDG</i>	07:50
	VB	JG	JG	07:35	07:55	O ₂	25	20	500	<i>DOPA</i>	09:00
				08:05	08:15	Ar/F ₂	15	10	150		
	VB	MV	YR	10:48	11:40	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	<i>FDG</i>	12:30
LG	LG		12:00	12:20	H ₂ ¹⁶ O	15	20	300	<i>Botany</i>	12:30	
Fri	VB	MV	YR	06:05	06:57	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	<i>FDG</i>	07:50
	VB	CT	JG	07:50	08:20	N ₂ /H ₂	20	30	600	<i>(+)TBz uPET</i>	09:00
	VB	JI		09:30	09:34	H ₂ ¹⁸ O	20	4	80	<i>F-18 Oligo</i>	
	VB	CT	JG	10:00	10:20	N ₂ /H ₂	20	20	400	<i>(+)TBz uPET</i>	11:00
	VB	MV	YR	10:48	11:40	H ₂ ¹⁸ O	20	52	1040	<i>FDG</i>	12:30
	WE	JG	CT	12:00	12:20	N ₂ /H ₂	20	20	400	<i>(+)TBz uPET</i>	13:00
	WE	WE		13:30	13:50	H ₂ ¹⁶ O	15	20	300	<i>Botany</i>	14:00

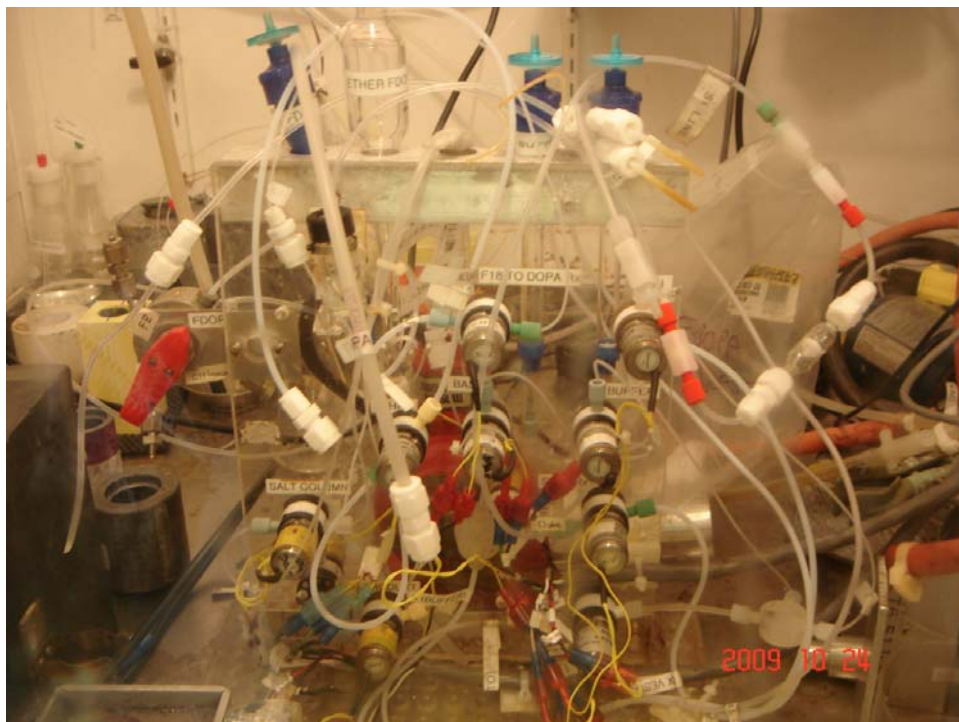
TRIUMF Nuclear Medicine 部門之 meeting 進行中



與 TRIUMF Nuclear Medicine 部門負責人 Dr. Mike Adam (左) 合影



TRIUMF Nuclear Medicine 部門之核醫藥物標誌實驗室儀器與設備並不算太好，較貴重的儀器就只有 HPLC，合成盒的部分，現在是使用一個自行設計且老舊之設備，且多種藥物共用此一合成盒。若需進行動物實驗，則將藥物送至 University of British Columbia (UBC) 進行造影。



MDS-Nordion 公司位於 TRIUMF 研究機構內，公司主要營業項目是製造放射性同位素與少數放射性核醫藥物，供應全世界。MDS-Nordion 公司在溫哥華共有 3 台迴旋加速器，2 台是 TR30，1 台是 TR45，工作人員 24 小時輪班，因此，放射性同位素可以源源不斷的被製造出來，然後進行原料或藥物的生產，依據訂單，在最短的時間內供應全世界使用。

此次拜訪，Nordion 公司同意在本所 cyclotron 故障維修期間，可以配合在一個星期內緊急提供本所符合美國 FDA 標準之放射性同位素（TI-201、Ga-67...等），如此本所對於醫院之供藥合約，就不會發生中斷與罰款問題，相信這對於本所核醫製藥中心之藥物行銷管理，會有很大之幫助。

Years ended October 31 (millions of U.S. dollars, except EPS)	2008	2007	% Change
FINANCIAL RESULTS¹			
Net revenue		(Restated)	
MDS Analytical Technologies	\$ 437	\$ 352	24%
MDS Nordion	\$ 296	\$ 290	2%
MDS Pharma Services	\$ 482	\$ 477	1%
	\$ 1,215	\$ 1,119	9%
Adjusted EBITDA ²	\$ 151	\$ 145	4%
Operating loss	\$ (693)	\$ (108)	(542%)
EPS			
Adjusted ²	\$ 0.21	\$ 0.43	(51%)
As reported	\$ (4.54)	\$ (0.19)	n/m
Cash from continuing operating activities	\$ (18)	\$ 176	n/m
Capital expenditures	\$ 52	\$ 71	(27%)
FINANCIAL POSITION			
Cash, cash equivalents and short-term investments	\$ 120	\$ 324	(63%)
Total assets	\$ 1,872	\$ 3,243	(42%)
Net debt	\$ 149	\$ 47	217%
Shareholders' equity	\$ 1,090	\$ 1,941	(44%)

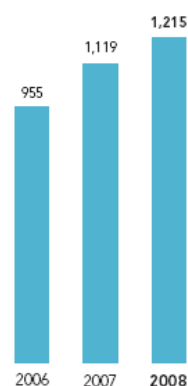
1 From continuing operations, except where noted

2 Excluding certain adjusting items as discussed in our MD&A

Over the past three years, our net revenues have grown at a compound annual growth rate of 13%, due primarily to the acquisition of Molecular Devices.

13%
CAGR

Three-year net revenue growth
(in millions of dollars)



MDS Nordion 公司與 TRIUMF 在 Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC)的支持下，一起合作已有 30 年，共同進行新診斷藥物的研發，MDS Nordion 公司每年有數十億元的收入，可以瞭解核醫藥物具有重要經濟價值。目前研發之團隊，包含 TRIUMF、MDS Nordion 公司與 University of British Columbia (UBC)，長期共同致力於研發新的醫療同位素與核醫藥物，透過 MDS Nordion 公司的國際管銷途徑，運送全世界。在越來越老化的世界，非侵犯性的造影越來越顯的重要，例如 PET-FDG 造影現在已成為腫瘤偵測的 gold standard，在北美每年 1500 萬個心肌造影中，就使用 80%放射性

金屬 technetium-99m (99mTc)，其他的放射性金屬 68Ga 與 111In 具有的特殊放射性特性，對於核醫之診斷亦相當重要，其中，68Ga 的半衰期雖然短（1 h），但可以使用 68Ge(半衰期 270 天)的發生器，醫院使用非常方便，111In 具有較長的半衰期（半衰期 67.5 h），且可同時用於診斷及治療。因此，目前研發團隊全力進行新 68Ga 與 111In chelate compounds 於 biomolecules 上，例如 antibodies 與 proteins，此研究需要聚集非有機化學家、放射化學家與有機化學家...等人員的共同參與。



Developing new medical radioisotopes for use as tools in non-invasive imaging techniques for the detection of disease is the goal of TRIUMF's Nuclear Medicine Division. Dr. Mike Adam left, and graduate student Eric Price right.



Drs. Cara Ferreira and Dennis Wester, MDS Nordion Inc.

下表是 TRIUMF 2008 及 2009 年的總收支預算資料，請參考。

	2009 \$	2008 \$
Assets		
Cash and cash equivalents	6,517,371	7,749,517
Restricted cash	8,859,614	7,615,683
Due from Joint Venturers	386,104	335,644
Funding receivable	1,302,573	905,750
	<u>17,065,662</u>	<u>16,606,594</u>
Liabilities		
Accounts payable	1,664,960	1,060,687
Funds received in advance	3,180,910	2,788,881
Decommissioning Fund	8,859,614	7,615,683
	<u>13,705,484</u>	<u>11,465,251</u>
Fund Balances		
Restricted		
Natural Sciences and Engineering Research Council Fund	3,242,076	3,540,315
MDS NORDION Inc. Fund	100,000	100,000
Canada Foundation for Innovation	(203,209)	(269,252)
	<u>3,138,867</u>	<u>3,371,063</u>
Other		
Commercial Revenue Fund	(41,450)	1,145
General Fund	137,110	57,572
TRIUMF House Building Fund	(628,795)	(628,795)
Intramural Accounts Fund	754,446	2,340,358
	<u>221,311</u>	<u>1,770,280</u>
	<u>3,360,178</u>	<u>5,141,343</u>
Total liabilities and fund balances	<u>17,065,662</u>	<u>16,606,594</u>

Nordion 藥物生產 clean room



Nordion 藥物包裝與運送世界各地



三、心得

綜合本次之美國華盛頓大學及加拿大TRIUMF Nuclear Medicine部門之參訪，確認本所之實驗儀器與設備都不比國際差，甚至比起他們都好，研發科技人力，本所水準也不比國際差，可是，本所的研發能力，卻比起國際研究機構差了一些，個人認為主要的差異，就是國際觀，世界一流的研究機構，吸引全世界的優秀學者共同參與研究，成果當然能夠倍增，本所雖為國內唯一核醫研究之專業機構，擁有一流之設備，但是，至今無法吸引國際人士來所進行共同研究，語言，相信是阻礙國際化的關鍵因素之一；另外，與國際學者之合作，應該更為擴大與積極，如此才能更快趕上世界的研發水準。當然，鼓勵提高閱讀國際期刊之風氣，經常舉辦小組讀書會，集合眾人之力量，瞭解國際最新科技發展之趨勢，並可共同激發腦力與創造力，如此才能加強自己的專業實力。參加國際會議，是瞭解國際發展趨勢最好的時機，也是接觸各國學者菁英的最好的機會，建議本所還是應該多鼓勵優秀年輕人員參加，這對於培養下一代領導人，擴展國際觀，具有絕對之幫助。

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。「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。

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。若本所沒有自己獨特的優越性，則還是

僅淪落為普通的二流角色，所獲得的商機，純粹只是從降低利潤著手，大家削價競爭的結果，本所之存在意義何在？

世界級管理大師「杜拉克」認為，透過管理能力的精進，可以提升個人競爭力、企業績效，甚至社會福祉，「用正確的方法，把對的事情做到最好」，群聯電子董事長潘健成說過，「今天會成功，是因為昨天做對了很多事。」這意味著，讓人驚豔的成績背後，不但是領導者五年、十年的謹慎布局，更是長期養成的良好工作態度和思考習慣，此驗證了「沒有 Magic，只有 Basic」的道理。

四、建議事項

爲了本所的永續發展，也爲了提升本所之國際研發地位，茲將此次之出國實習心得，建議如下：

1.應變力：迅速行動，搶占先機

環境或趨勢的轉換，往往會帶動顧客行爲改變，若能即刻推出對應的創新產品或服務，即能在第一時間搶得先機。對飯店業而言，2009年是「屋漏偏逢連夜雨」，金融風暴再逢孤鸞年，晶華酒店集團執行長薛雅萍隨即調整產品策略，推出各種平價服務和品牌搶進新市場，將損害範圍縮至最小。而黑松總經理許慶珍甫上任，就引進日本最流行的茶花添加物，於半年內推出「黑松茶花綠茶」，在競爭激烈的「機能茶」市場投入新話題，也將公司營收帶上10年來最高峰。

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。北歐國家以世界爲關心的對象，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爲了產品全球化，英語成了公司共同語言，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，本所貴爲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，外來真的會被世界所淘汰。

2.創新力：靈活突破，切入市場缺口

當氣氛保守時，更要亟思創新，不拘泥於傳統，勇於突破業界規則，將資源運用極度效率化。琉璃奧圖碼亞洲區總經理郭特利，在對手圍堵下，被迫開發新通路，跳過代理商，直接找經銷商鋪貨，從市場缺口迂迴前進。7年耕耘

後，終於登上台灣投影機第一品牌寶座。但靈活並不同短視。嘉鴻遊艇集團今年營收破 30 億，達台灣遊艇外銷總產值的三分之一。這番成績，是執行長呂佳揚 10 年前即領先業界，啟動「集團化」策略所帶來的綜效。

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.續效力：提高效率，獲致成果

求變、求新的最終目的，即在於或得具體的成果，使組織得以永續經營。獲利和行善，似乎始終是非營利組織經營者的兩難。慈濟醫院骨髓幹細胞中心主任石明煌，運用數字管理，提升組織營運效率，讓更多病患能夠受惠。老牌本土公司中國人壽，是去年極少數躲開地雷投資的保險企業，甚至購併外商，總經理郭瑜玲對風險控管的嚴格要求，功不可沒。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，本次至美國華盛頓大學實習及參訪加拿大 TRIUMF，發現本所現有之設備比起他們都好，本所人力素質極為優秀，但本所之目前研發水準，確與國際有一點差距，此關鍵因素之一在於本所研究主題「多而不精」，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。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，未來，本所更應發展出自己的特色，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。

4.整合力：彙整資源，誠意溝通：

在獲取利潤及完成任務的同時，也能為社會帶來幫助和力量，才能達成個人與群體的雙贏。互助營造資深副總經理陳炳村，整合多方意見、克服高難度建築設計等挑戰，在 25 個月內讓高雄世運的龍形主場館準時完工，成為南台灣新地標。而被譽為「聽障奧運史上最佳」的台北聽奧開閉幕式，則出自知名導演賴聲川之手。他推掉了預算和報酬可觀的其他邀請，無償擔任聽奧藝術總監，用「嚴肅的創意、輕鬆的管理」，領導為數龐大的萬人團隊，為台灣在世界舞台上，演出一個動人的故事。所內的研發計畫很多，但都個別獨立，較缺乏彼此間之溝通整合，若能彼此合作，整合核研所現有之研發資源，找出自己的特色，相信就可以走出核研所自己獨特的研究道路，更可以在國際上扮演一個重要角色。