

出國報告（出國類別：實習）

赴日本金澤大學研習治療用核醫藥物 之研發與臨床應用研究

服務機關：核能研究所

姓名職稱：羅彩月 副研究員

派赴國家：日本

出國期間：102年12月1日~102年12月28日

報告日期：103年1月28日

摘 要

癌症是國人十大死因之首，發展新的治療方法是治療醫學科技發展當務之急，亦是原子能科技醫學應用的重要課題。本所已完成多項治療用核醫藥物之開發，並積極推展癌症標靶治療與臨床應用研究，日本金澤大學核醫部對治療用核醫藥之應用研究有相當豐富之臨床經驗，並積極與該校研究部合作標靶治療用藥之開發，他們的經驗值得我們學習，希望對於本所肝癌治療核醫藥物後續規劃提供助益。

本次公差實習期間(102年12月1日至12月28日)，在金澤大學附設醫院核醫部學習其臨床作業方式，並參與 I-131 MIBG 應用於兒童神經母細胞瘤之治療，參與動物實驗，並做二場公開演講，與研究人員建立良好的交流，盼能開啓未來合作契機。

目 次

(頁碼)

一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	3
四、建 議 事 項	15
五、附 錄	17

附錄一、12月11日在金澤大學核醫部舉行專題演講之簡報

附錄二、12月18日在金澤大學醫學院舉行專題演講之簡報

一、目的

癌症是國人十大死因之首，發展新的治療方法是治療醫學科技發展當務之急，亦是原子能科技醫學應用的重要課題。本所已完成多項治療用核醫藥物之開發，並積極推展癌症標靶治療與臨床應用研究，日本金澤大學核醫部對治療用核醫藥之應用研究有相當豐富之臨床經驗，並積極與該校研究部合作標靶治療用藥之開發，他們的經驗正是我們學習的目標，希望對於本所肝癌治療核醫藥物後續規劃提供助益，並藉由國際交流合作，發展彼此日後合作機會。

本次出國主要目的為見習臨床病患之診斷與治療，以做為未來本發展治療用核醫藥物之參考依據。放射性的高靈敏性特質，使其成為示蹤劑(tracer)之首選，在醫學應用上，將同位素結合藥物形成的核醫藥物，對於生命科學與疾病之診療扮演重要角色，依使用同位素之特質，核醫藥物又可分為診斷與治療用途，診斷用核醫藥物之臨床應用已有很好的發展，治療用核醫藥物則應藥物開發不易，目前臨床可能之項目仍十分有限，臨床之經驗亦不足夠。核醫藥物為核能研究所(以下簡稱為本所)的重點發展項目之一，本所已投注大量人力在診斷用核醫藥物之開發，並已有多項藥品許可證之取得，近年來，本所致力於治療用核醫藥物之開發，期望藉由臨床試驗驗證其療效後，取得藥品許可證或技轉業者，並應用於病患解決其病或提昇其生活品質。

本次實習地點為日本國立金澤大學附設醫院，指導教授為絹谷清剛教授，實習日期為 102 年 12 月 1 日至 12 月 28 日，共計二十八日，實習之目的即為解解臨床之作業方式，以為未來臨床試驗規劃之參考。

二、過 程

日期	工作內容	地點
102.12.1	去程	1) 桃園至日本小松機場 2) 由小松機場至石川縣金澤市。
102.12.2-12.27	1) 國立金澤大學附屬醫院報到 2) 隨同絹谷清剛教授至核醫相關部門見習核醫各項設備、人力及運作方式 3) 至核醫部門見習其藥品調劑與例行檢驗 4) 至先進醫學中心見習其 PET 藥物作業方式 5) 至金澤大學醫學院之同位素大樓，見習其動物實驗設施與作業流程。 6) 至放射性隔離病房了解其作業流程，並訪視病患。 7) 舉行二次專題演講，介紹:(1)台灣核醫之現況(2)同位素在藥物開發扮演之角色。	日本國立金澤大學附設醫院
102. 12.28	回程	日本石川縣金澤市至台灣桃園

三、心得

核醫藥物可區分為診斷用核醫藥物與治療用核醫藥物兩大類，診斷用核醫藥物主要應用放射性核種釋出加馬射線之穿透特性，配合單光子放射電腦斷層掃描或正子放射電腦斷層掃描之使用獲取藥物在體內之分佈影像，用以做疾病之診斷。治療用核醫藥物則主要依賴發射的射線在病變組織中產生游離輻射生物效應，達到疾病治療之目的。

台灣為典型的海島國家，缺乏原料資源及中子源等核能設施，故放射性同位素生產及其核醫藥物研製，均有賴進口相關原料。為擴展我國核醫藥物研發領域，提升國人醫療品質，宜開發具競爭性及應用潛力之先進核醫藥物，尤其是本土化治療用放射性同位素及其核醫藥物研發更是研究人員責無旁貸之努力目標。本所已開發第一個放射奈米核醫藥物 Re-188 Liposome 應用於大腸癌轉移之治療，亦發展 Re-188 MN-16ET/Lipiodol 應用於肝癌之治療，2012 年 7 月 Re-188 Liposome 獲得衛生署同意執行的 Phase 0 臨床試驗，2015 年也規劃有 Re-188 MN-16ET/Lipiodol 之臨床試驗，為了解國外對於治療用核醫藥物之治療經驗，本次職奉派至日本金澤大學附設醫院核醫部實習，

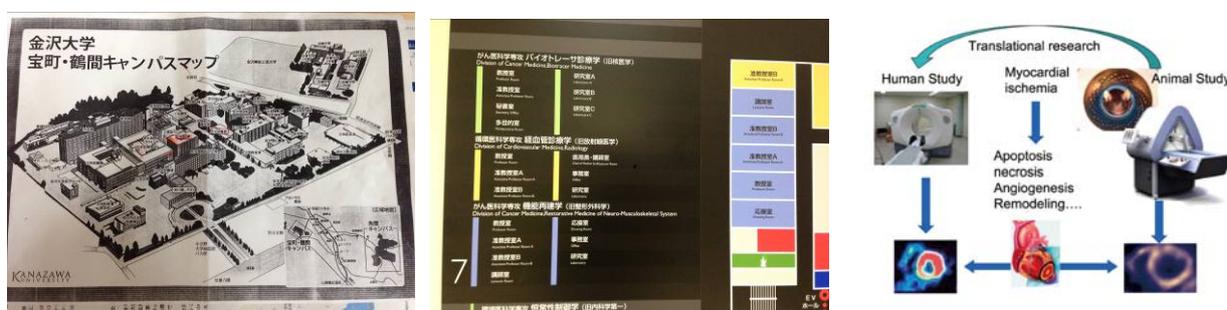
(一)、日本金澤大學核醫部見習核醫各項設備人力及運作方式

在日本，大學教育系統分成國立大學、公立大學與私立大學，國立大學是國家直接設置的大學和國立大學法人設置的大學，國立大學法人是國家全額出資的團體，金澤大學（かなざわだいがく、Kanazawa University）即於日本國立大學之一。金澤大學位於石川縣金澤市的日本國立大學。是日本海一側的典型主要綜合大學，自 1862 年成立後，設有法學部、文學部、教育學部、理學部、經濟學部、醫學部、藥學部與工業學部等 7 個學部，目前有大學部學生八千多人，研究生二千多人，設有四個校區，皆位於金澤市，醫院所在位置與醫學部相連(圖一(1))，醫院之醫師們大多兼任醫學院之教職，並與醫學院共用研究設施。

金澤大學附設醫院成立已久，本次到訪時，許多院舍改建的工程皆在進行中，醫學部各科室的辦公室與醫師研究室皆設於醫學研究大樓(C building)，整體建物陳設簡單但相當明亮。進大樓之電梯時，發現各科室的名字都變了，例如位於七樓的核醫部改名為 Division of Cancer Medicine, Biotracer Medicine (圖一(2))，醫院雖然將核醫改名，但絹谷教授認為這個名字讓人不易了解該部門的功能，因此，仍傾向使用 Department of Nuclear Medicine。對於

核醫部(或者 Biotracer Medicine)，他們希望它扮演 animal study 與 human study 之轉譯研究之角色(圖一 (3))，並應用影像分析模式於藥物動力學與疾病追蹤，聚焦於 I-131 MIBG 之神經內分泌腫瘤之治療。以下所列為該部門除了臨床例行應用研究外，在研究方面之主要任務:

1. Pre-clinical investigation of targeted radiotherapy and its clinical application
2. I-131-MIBG therapy for neuroendocrine malignancies
3. Pharmacokinetic modeling to analyze nuclear images
4. Assessment and prediction of therapeutic responses of tumors with radiotracers
5. Functional assessment of the heart with multimodal images
6. Functional assessment of the brain with multimodal images



圖一: (1)金澤大學附設醫院平面圖(2)核醫部位於七樓之研究室(3)Biotracer medicine 之角色

核醫部位的辦公室與醫師研究室設於七樓，目前有十位醫師，包括主任教授絹谷清剛博士，准教授(臨床病院教授)中嶋憲一，講師(病院臨床教授)滝淳一，講師松尾信郎，助教萱野大樹、福岡誠、若林大志，醫員稻木杏吏、虎谷文音(女性醫師)、赤谷憲一等，每一位醫師都有其專長領域，負責不同疾病之診斷與應用研究，前述七位講師或助教都已取得博士學位，其英文職稱都已是 assistant professor or associate professor，但金澤大學附設醫院每一部僅有一位主任教授，其它都是准教授或講師或助教，此與台灣的大學教員制度有所差異。放射線部與核醫部之研究室同在第七樓，其診療部門亦皆設於地下一樓，肝癌治療目前是由放射線部執行，核醫部未來將有許多機會與放射線部合作，因此，每一位新進醫師皆需至放射線科學習，醫師們都擁有核醫及放射科醫師之執照。該院的醫師除了本院之工作外，亦需要支援石川地區其它醫院之疾病診斷，以核醫為例，九位醫師(除了主任教授外)每週皆需輪流至十家醫院做影像判讀，該些醫院雖有 SPECT 機器但沒有聘請核醫科醫師，護士先行注射

核醫藥物給病患，並由放射技師完成影像收取之工作後，醫師主要去支援影像判讀與撰寫診斷報告工作。該院每天晚上或者週六日，核醫部皆需有一位醫師留守，以配合急診室或者其它病患需緊急採用核醫診療之需求。

金澤大學附設醫院之核醫部位於地下一樓，除了醫師外，並有放射技師負責儀器之操作與輻防工作，護士則協助照顧病患，護士與放射師在行政體系上屬於另一部門，但皆由絹谷教授擔任管理者。目前，核醫部有二台 SPECT/CT 為病患服務，PET/CT 及小型 cyclotron 等設備則位於醫院另一棟大樓之先進醫學中心。該科設有超音波室，並可做甲狀腺穿刺採取檢體。核醫部設有核醫藥物調劑區，他們沒有聘請藥師做調劑的工作，由醫師親自調劑核醫藥物，並執行藥物注射工作(圖二)。為了減輕醫師負擔，並因應核醫發展趨勢，他們也開始採購藥商公司調劑之單一劑量(UNIT DOSE)核醫藥物，但因單價比較高，調劑工作仍是重點，每天早上八點多，輪值的醫師會先去調配藥物，並依病患之順序備妥藥物，以便注射後，執行造影檢查。銻-99m 標幟核醫藥物為該院主要使用之核醫藥物，Tl-210、I-123MIBG、I-123 BMIPP、Ga-67citrate 亦皆依病患需求執行。據統計，心臟與骨骼掃描為核醫的主要應用領域，FDG 掃描檢查則由該院附設之先進醫學中心執行。



圖二: (1)Tc-99m 發生器與藥品加熱器 (2)外購之 Tc-99m HMDP (3)心臟造影前之 exercise treadmill (4)SPECT/CT

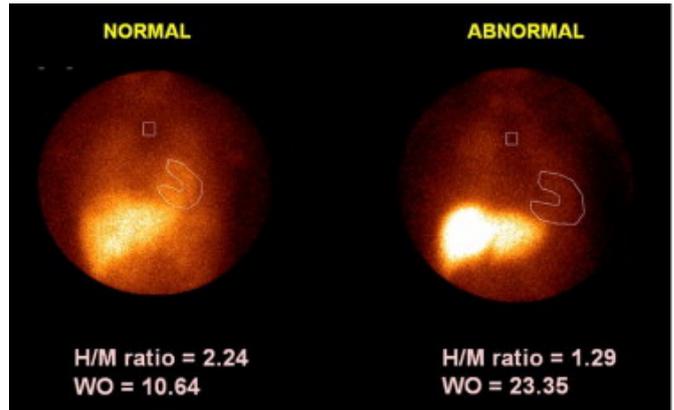
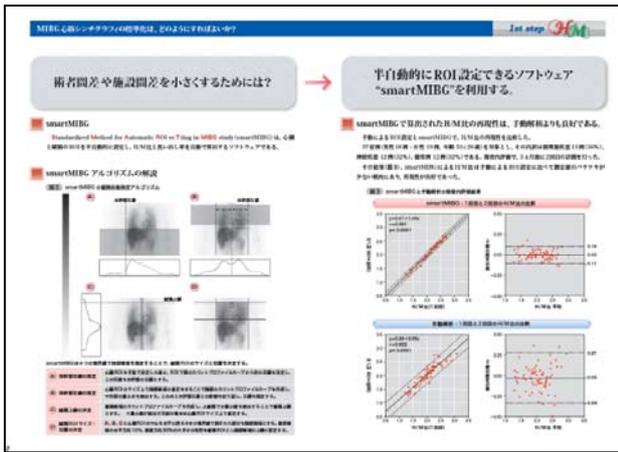
該部重要之特色為擁有設備完善之放射性同位素專屬隔離病房區域，內有設有五間屏蔽能力不同之病房，亦有專門護士負責照顧病患。初期設計乃以 Y-90 及 I-131 治療為主，每一房間之隔離設施各有不同，目前主要用於收納 I-131 MIBG 及 I-131 NaI 治療之病患。未來，則規劃陸續引進 Lu-177 DOTATATE 及 Y-90 等治療用核醫藥物。

日本在 1987 年開始 I-123 MIBG 的臨床試驗，至 1992 年始獲日本保健福祉部 (Japanese Health and Welfare ministry) 批准上市，時至今日已過了二十多年，MIBG 臨床使用的效力範圍依舊持續的研究中。剛開始 MIBG 的治療經驗局限於缺血性心臟病，急性冠心病和心肌病

的一般典型影像顯示出區域性的心臟神經退化(denervation)，MIBG 的診斷價值已在日本和歐美國家受到驗證與肯定。尤其是金澤大學核醫部累積相當豐富之 I-123 MIBG 於心臟交感神經功能之診斷經驗，發表相當多重要臨床研發成果，包括 GE 公司引用核醫部之 I-123 MIBG 之心臟交感神經臨床結果做為其新適應症之重要參考數，Dr. Matsuo 在 EJNMMI(2009)發表之不同能量準直儀(collimator)對 MIBG 之心臟 Heart-to-mediastinum ratio(H/M)標準化之影響。另外，該部之中嶋教授(Dr. Kenichi Nakajima)亦專研於 MIBG 分析軟體之開發，發展 MIBG 影像分析標準作業程序，並為 Fujifilm 公司採用與發行。(圖三)

1990 年代，MIBG 研究開始應用於腦神經科的領域，也有越來越多的期刊文獻認可 MIBG 的臨床價值，目前所有 MIBG 的相關論文幾乎有一半都是腦神經的應用研究，核醫部中嶋教授 (Professor Nakajima)等人所做的一篇回顧性的文獻就是專門探討 MIBG 在路易氏體病 (Lewy-body disease)的心肌吸收情況，如帕金森氏症(Parkinson's disease)、失智症(dementia)及單純自主系統衰竭症 (pure autonomic failure) 都是和路易氏體病 (Lewy-body disease) 此一病理特徵相關的疾病，結果顯示 MIBG 可以用來辨別錐體外徑症狀(*Extrapyramidal sign*; EPS)和失智症 (dementia) 的病患，Yamashima 等人和 Lucignani 等人亦提出類似研究，証實 MIBG 可以區分含有路易氏體病 (Lewy-body disease)的失智症(dementia)和阿茲海默症(Alzheimer's disease)。目前，金澤大學醫院之核醫部除了應用 I-123 MIBG 於心臟之應用，更與神經部合作，探討 I-123 MIBG 於腦神經功能之應用潛力，值得注意本項研究之未來發展。(表一及二)

The image shows two pages from a Japanese document, likely a manual or guideline for MIBG cardiac scintigraphy. The left page is titled "MIBG 心筋シンチグラフィの標準化" (Standardization of MIBG Cardiac Scintigraphy) and "1st step". It includes a diagram of the heart and mediastinum, and a table of H/M ratios. The right page is titled "ROI(関心領域)はどのように設定すればよい?" (How should the ROI (Region of Interest) be set?) and provides detailed instructions on ROI setting, including diagrams and tables of H/M ratios.



圖三: (1)-(3):金澤大學核醫部中嶋教授開發之 MIBG 影像分析標準作業程序。(4)臨床 MIBG 之 SPECT 影像及分析

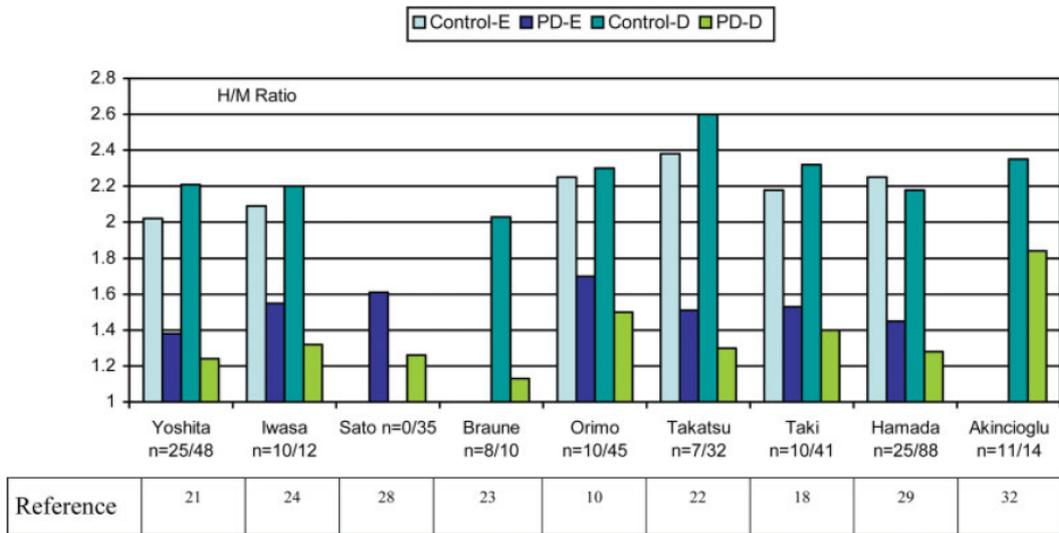


FIG. 3. MIBG SPECT scanning in patients with Parkinson's disease (PD) and healthy subjects (controls). Early (E) and delayed (D) H/M ratios in various studies. Numbers indicate count of healthy subjects / number of patients with PD studied. (Adapted from Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N, Ann Nucl Med, 2004, 18, 453-461, © Springer Japan, reproduced by permission.) [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

表一: MIBG 應用於帕金森氏症之臨床診斷應用統計分析, 其中 Dr. Taki 為金澤大學核醫部之醫師。

Table II. MIBG H/M ratios in Parkinson disease, dementia with Lewy-body disease, autonomic failure and idiopathic REM sleep behavior disorder

Author	Year	Parkinson disease, DLB, PAF		Related disorders Early and delayed H/M ratio (n)	Control Early and delayed H/M ratio (n)
		n	Early H/M ratio		
Yoshita [34]	2001	14	DLB 1.31±0.17	1.18±0.10	AD 2.26±0.29, 2.22±0.30 (n=14)
Watanabe [35]	2001	11	DLB 1.4±0.2	1.2±0.2	AD 2.3±0.2, 2.4±0.2 (n=10)
Saiki [41]	2004	34	PD 1.45±0.207	1.33±0.276	MSA 1.99±0.284, 2.16±0.414 (n=7)
		4	DLB 1.29±0.0435	1.16±0.0949	2.08±0.231, 2.17±0.286 (n=11)
Yoshita [36]	2006	7	DLB/P+ 1.33±0.17	1.22±0.12	AD 2.16±0.26, 2.19±0.28 (n=42)
		30	DLB/P- 1.48±0.39	1.26±0.14	2.18±0.26 (n=10)
Hanyu [40]	2006	19	DLB 1.61±0.32	1.33±0.16	AD 2.55±0.39, 2.41±0.41 (n=39)
Kashihara [42]	2006	130	PD 1.63±0.29	1.37±0.27	CBD 2.51±.44, 2.75±0.51 (n=9)
		21	DLB 1.69±0.44	1.47±0.37	PSP 2.45±0.37, 2.57±0.38 (n=11)
		6	PAF 1.47±0.19	1.32±0.16	MSA 2.54±0.29, 2.53±0.41 (n=11)
Miyamoto [47]	2006	13	RBD	1.34±0.20	3.01±0.39 (n=8)
		12	PD	1.43±0.20	

Abbreviations

DLB, dementia with Lewy-body disease; DLB/P+, DLB with parkinsonism; DLB/P-, DLB without parkinsonism; PAF, pure autonomic failure; AD, Alzheimer disease; RBD, idiopathic REM sleep behavior disorder; Other abbreviations in Table I

表二:比較 MIBG 在 Parkinsonism、Alzheimer 及 Dementia 及對照組病患之 H/M 比值,顯示 MIBG 具有神經退化性疾病之診斷價值。(金澤大學核醫部中嶋教授提供之臨床統計分析回顧文獻報告,出處:Q J NUCL MED MOL IMAGING 2008; 52: 378-387))

日本的廢棄物管理做得十分嚴謹,垃圾分類十分清楚且執行嚴格,已成為生活文化的一部份,院內之各項醫療廢棄物亦是如此,放射性針筒與玻璃瓶使用後,依使用核種之不同而分別放置,該放射性廢棄物皆委託外界專業公司負責回收處理。

本次實習期間,恰逢該部為迎接 2014 新年而辦理之忘年會(12 月 19 日),彩月受邀參加忘年會晚宴,與全體核醫部門之伙伴們渡過一個歡樂且驚喜之夜晚。



圖四:(1)核醫部主任絹谷教授向大家賀年 (2)彩月與忘年會主持人中嶋教授分別抽中禮物

(二)、至放射性隔離病房了解其作業流程，並訪視病患

該院在 1990-1998 期間，進行 I-131 治療之 pilot study，而後開始設立核醫治療專用之隔離病房，分成五間，當時之設計規劃使用 I-131、Sr-89 或 Y-90 等其它治療用核種治療之病患隔離之用，因此各間之屏蔽厚度不同，第二間的屏蔽僅能使用 5mCi 之 I-131，第三間為適合 30mCi 使用，第四間使用之劑量限值為 200mCi，第五間則可容許使用至 500mCi，適合 I-131 MIBG 治療之用。隔離房間之屏蔽主要是用厚水泥牆，另外，在高劑量病房，病床之旁放有一可移動式鉛屏，此乃依日本法規而裝設，擔心高輻射會影響外人。

日本目前僅有二間醫院可以執行 I-131 MIBG 之兒童神經母細胞瘤治療，金澤大學附設醫院為其中之一。Kanazawa university hospital 使用碘 131-MIBG 於治療惡性神經內分泌瘤 12 年的經驗統計，在臨床運用碘 131 MIBG 治療兒童神經母細胞瘤的過程中，高達 38% 比例患者生命可以延長。目前僅收大於五歲之兒童，並家長不能同住(來自全國各地，輻防教育不易推動)。由於病房數之限制，目前仍有十幾位病患等著接受治療，約有 40% 為等待 I-131 MIBG 治療，另外 60% 則為 I-131 治療。I-131 MIBG 除了兒童神經母細胞瘤之治療外，成人之嗜鉻性神經瘤(pheochromocytoma)亦有其治療價值，該院每年約可接受十位兒童神經母細胞瘤與十位嗜鉻性神經瘤之治療，目前已累積了五十位兒童治療之經驗。I-131 MIBG 乃由波蘭 Polatom 公司提供，藥品由波蘭送至瑞士再轉機至東京，而後由東京再送至小松機場，再送至該院使用，如果碰到風雪太大，延誤抵達日本的時間，仍可能造成治療之延誤。該院原先向日本 Medipysics 公司訂購，但該公司評估高劑量 I-131 MIBG 之市場不大且輻防設備需求高，目前僅提供低劑量之 I-131 MIBG 做診斷或治療應用。

實習期間，共有兩位兒童接受 I-131 MIBG 之治療，皆使用 450mCi 做為治療劑量，並有一位成人接受 I-131 之甲狀腺癌治療。I-131 MIBG 之病患大多來自各地轉介過來之病患，他們先進到一般病房接受必要之檢查後，即安排做核醫治療。以其中一位住在北海道的 9 歲男童為例，當他四五歲時即被檢查出有神經母細胞瘤之問題，而後開始接受化療，漸漸化療呈現抗藥性後，2011 年開始至金澤大學附設醫院接受治療，他抱怨有嚴重之骨痛問題，經 I-131 MIBG 掃描證實有骨轉移現象，2011 年十月開始接受第一次的 I-131 MIBG 治療，再以 I-131 MIBG 評估，症狀已有改善，改仍屬於部份療效 (partial response)，2013 年二月

接受第二次治療，依其體重給予劑量(15-18mCi/kg body weight)，本次為第三次給藥，使用之劑量為 450mCi，相對於其體重 40kg，本次使用之 I-131 MIBG 活度比值為 12mCi/kg，但因限於該院隔離病房之屏蔽值，僅能使用該病房能容許之劑量上限值 450mCi。

I-131 MIBG 由波蘭送來之包裝分成四罐 100mCi 及一罐 50mCi，輸值之醫師當天早上將藥品由核醫部以推車運送至隔離病房之調劑區，分別開啓其保麗龍外包裝後，取出鋁罐，再取出厚鉛罐，再在鉛屏蔽後，取出藥品瓶，利用 50mL 之注射針筒抽出藥品後，先量其活度，再放入注射筒專用之鉛屏蔽盒，再移至病房內，先予以口服 KI 溶液以保護其甲狀腺功能，醫師為病患先注射入靜脈輸注液，利用其靜脈留置針投與抗嘔吐之藥物以減低其副作用，再以注射幫浦開始將 I-131MIBG 注射入病患體內。此時，除了醫師與病患外，其餘人員皆離開病房，注射完畢後，醫師將注射針筒移出病房，並做環境之污染監測，確認沒有污染後，且確認病患情形穩定後，護理人員開始接手後面之照顧。由於小病患自行居住在隔離病房內，必須自行照料其生活起居，因此，醫院也很貼心地提供電動遊戲、電視及故事書等物品，家人僅能透過視訊了解其子女之情形。該病房產生之廢棄物皆會先行量測，分區貯存，並由業公司協助後續之處理。醫師每日皆病房了病患之情形，並監測其輻射劑量值，若低於 30mSv，病患可以移至一般病房區接受照顧。(圖五)

該院對於 I-131 MIBG 治療之經驗應屬相當豐富，許多文獻亦提到臨床治療之經驗，但他們仍在不停摸索與檢討改善中。每週一次的工作會議即是分享之機會。該院也執行跨科之病例討論會議，讓各科互相了解其專長以增加其合作機會。





圖五: 由左至右, 第一排 (1)自波蘭進口之 I-131 MIBG 外包裝(2)進口之產品說明(3)紙箱內之包裝 (4)Dr..萱野大樹醫師取出保麗龍內之產品鋁罐。第二排, (1)保麗龍內之設計(2)本日即將使用之 I-131 MIBG 所有鋁罐(3)醫師打開鋁罐(4)鉛罐。第三排, (1)鋁罐內藥瓶(2)注射器(3)隔離病房(4)病患之每日量測劑量記錄。

(三)、至先進醫學中心見習其 PET 藥物作業方式

金澤大學附設醫院對於小型 cyclotron 與 PET 之經營模式較為特別, 由社團法人承租土地, 籌建大樓, 並自行招聘工作人員, 獨立運作, 此一經營模式對日本而言是首例。先進醫學中心接受各醫院轉介來之病患, 主要執行兩種醫療業務, 主要執行兩種醫療業務, 其一是 FDG 檢查(與核醫部合作), 其二是免疫細胞治療(與內科部合作)。FDG 檢查有保險給付, 但免疫療法則屬自費醫療。

目前先進醫學中心只有一項 PET 產物即 F-18 FDG 主要用於癌症之檢查, 部份亦應用於心臟功能之診斷, 每日清晨五點工作人員即到醫院執行 F-18 同位素生產與 FDG 藥物之準備工作, 品管合格後, 即送至自動藥物注射車, 再接上病患之血管注射部位, 可以減少醫療人員之輻射曝露。他們規劃近期會提出研究計劃, 申請 N-13 NH3 應用於心臟疾病之診斷, 如得補助, 即可推動該方面之臨床應用研究。(圖六)

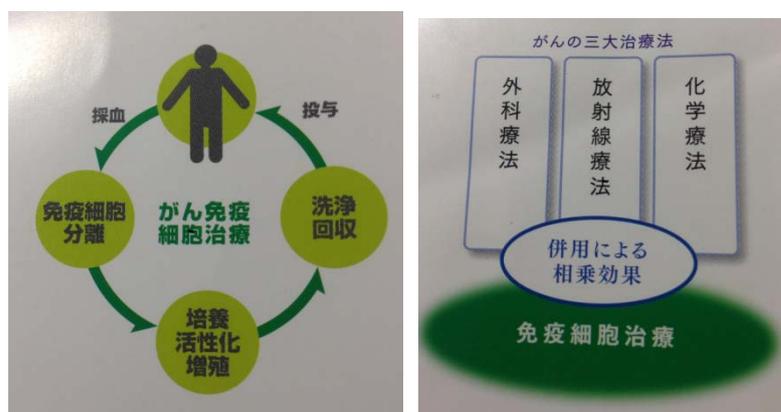
免疫細胞療法是利用自體免疫細胞來對抗癌症與病毒感染等疾病的先進醫療技術, 1985 年美國國家衛生院(NIH)更已將免疫療法列為手術、化療、放療以外的第四大癌症治療模式。2006年日本厚生勞動省已將免疫細胞療法列為常規療法, 但目前它仍屬於自費醫療部份。先進醫學中心與金澤大學附設醫院內科部共同合作推動本項醫療, 以作為防癌或抗癌的輔助治療之一。(圖七)

免疫細胞療法是用自體的免疫細胞進行治療, 除了能進行全身性治療並突破需肉眼可見才能治療的限制之外, 因為使用的是自身的免疫細胞, 副作用較少, 還可針對特定癌細胞進

六行專一性攻擊。此外，免疫細胞具有記憶能力的特性還可能有效抑制癌症的復發。加拿大免疫學家斯坦曼更因發現樹突細胞可以誘發後天免疫反應而獲得諾貝爾生醫獎。目前免疫細胞治療在國際間的應用以自然殺手細胞療法、T 細胞療法、樹突細胞療法、自體免疫疾病療法為主要的發展項目。從病人血中分離出 Natural Killer Cell，在體外培養，使其增殖並保持其活性，然後再輸回病人體內，則這些大量的 NK Cell 可捕殺病人體內癌細胞，增強病人的免疫力，達到預防癌症的發生或抑制其增大和擴散。



圖六: 核醫部 Dr.Matsuo 帶領參訪先進醫學中心，本圖由左至右為(1)先進醫學中心入口之服務台(2)先進醫學中心的 PET/CT 與(3)FDG 自動化注射器。



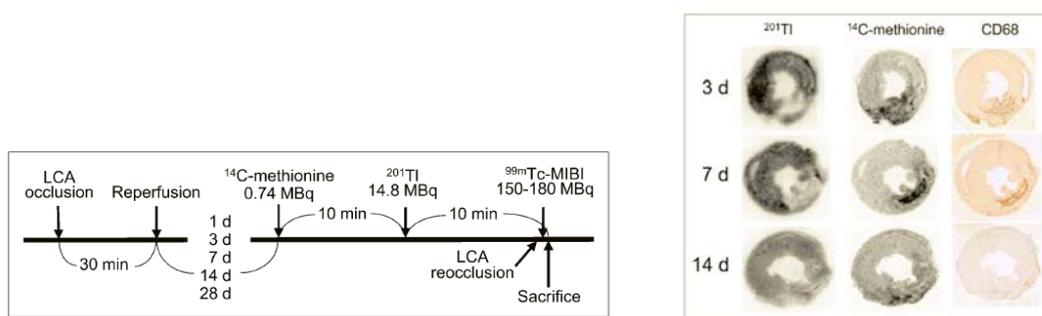
圖七: 先進醫學中心提供之資料，(1)自體疫療法之使用原理及(2)免疫細胞治療可以輔助外科手術、放療及化療。

(四)、至金澤大學醫學院之同位素大樓，見習其動物實驗設施與作業流程。

金澤大學醫學院與醫院在同一區域，醫學院內附有同位素大樓，該樓之目的如同其名為提供該校執行同位素應用研究之用，進出該大樓必須受嚴格管制，臨時人員則需提出申請後許可後，依其進入之目的，給予電子劑量筆等輻射監測設備，方可進入該區。該大樓一樓設有會議室及研究室，二樓以上則設有實驗室與公用儀器室。進入每一層樓皆設有門框偵檢器，

經過污染偵測合格後，才可離開此樓層。為限制其放射性污染物擴散，進入每一間實驗室皆需更換專用鞋子，每一間實驗室各有不同的研究人員使用，大型的儀器則集中於某幾間實驗室，放射性實驗主要使用儀器為 Gamma counter, Liquid scintillation counter 及 Autoradiography，該校已在規劃 microSPECT/CT 之採購。目前他們皆是以訂購方式取得不同放射性化合物，再予以應用研究。外購來的小動物飼養於各實驗室旁之小動物旅館，由研究人員自行負責動物之餵養與觀察。

本次，彩月也見習其核醫部 Dr. Taki 主導的研究計畫之動物實驗，以大鼠動物模式，應用 ^{14}C -Methionine (0.02mCi)及 $\text{Tl-}^{201}\text{Tl}$ (0.1mCi)及 $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ MIBI(10mCi)並配合病理切片，探討心肌梗塞再灌流之保護作用機轉研究。實驗主要利用大鼠之心臟左冠狀動脈予以暫時結紮後三十分鐘再放開，而後在一天二天等不同時間分別注射放射性化合物，而後心臟冠狀動脈再次予以結紮，並將動物犧牲後，取出心臟，簡單沖洗後，立即做組織包埋與切片，部份切片留於病理染色分析，部份切片則立即做 auto-radiography 分析，用於了解同位素之分佈，相同的切片將於三天及七天及十四天後重覆執行 auto-radiography，分別計讀其同位素之分佈，以代表 $\text{Tc-}^{99\text{m}}$, $\text{Tl-}^{201}\text{Tl}$ 及 C-^{14} 等放射性物質之分佈。本實驗之技術困難度高，動物經由心臟手術之死亡率相當高，必須重覆相當多次實驗才能有足夠之動物數量，但醫師們仍十分投入於相關研究，本項研究成果預備發表於 2014 年美國核醫學會年會。(圖八)



圖八: (1)Dr. Taki 教授執行之動物實驗之 protocol (2)大鼠之心臟病理切片與染色分析

(五)、舉行二次專題演講，介紹(1)台灣核醫之現況(2)同位素在藥物開發扮演之角色。

本次實習期間，絹谷教授安排職舉行兩次專題演講，其一是在核醫部向該科醫師介紹台灣核醫的現況，以使其同仁了解我們的核醫發展。其二是在同位素大樓的演講廳介紹同位素在藥物開發扮演的角色，針對其研究人員介紹同位素之應用，並介紹核研所之藥物開發現

況。他們對台灣核醫發展十分關切，尤其對國內高密度之小型迴旋加速器密度及 PET 臨床應用。核醫部主任絹谷教授對台灣之碘-131 病房很有興趣，該院尚有許多病患等待 I-131 之治療，絹谷教授並提及我國核醫學會黃文盛理事長曾建議金澤大學可以考慮將日本的病患可以到來接受碘-131 之治療，進行兩國之核醫聯盟。本次之簡報資料如附錄一所示

金澤大學醫學系、藥學系、保健學系、機械工學系及學際科學實驗中心共同成立次世代重點研究計畫，邀請國外專家學者分享其研究成果，以做為其未來研究發展策略之推動，本項計畫由核醫部絹谷清綱教授主導。12 月 18 日羅彩月受邀在醫學院同位素大樓一樓會議室介紹『同位素在藥物開發扮演之角色』，並分享本所之研發成果。他們對於本所成果皆表讚嘆，尤其對 Re-188 Liposome 之臨床推動十分有興趣，也有醫師表示希望有機會使用 Tc-99m Trodat-1 之應用於帕金森氏症之診斷。(圖九)

該校藥學系教授對於化療後之抗藥性機轉研究有相當深入之研究，他們也十分關心本所能否執行 C-14 標幟化合物之合成，此技術之建立對於新藥開發十分重要。臨床醫師表示心血管粥狀動脈硬化疾病之早期診療與追蹤是重點，但目前尚無合適之診斷用核醫藥物，未來可以合作共同開發。簡報資料如附錄二所示。



圖九：(1) 專題演講公告 (2) 演講由絹谷教授做開場介紹 (3) 演講會場

四、建議事項

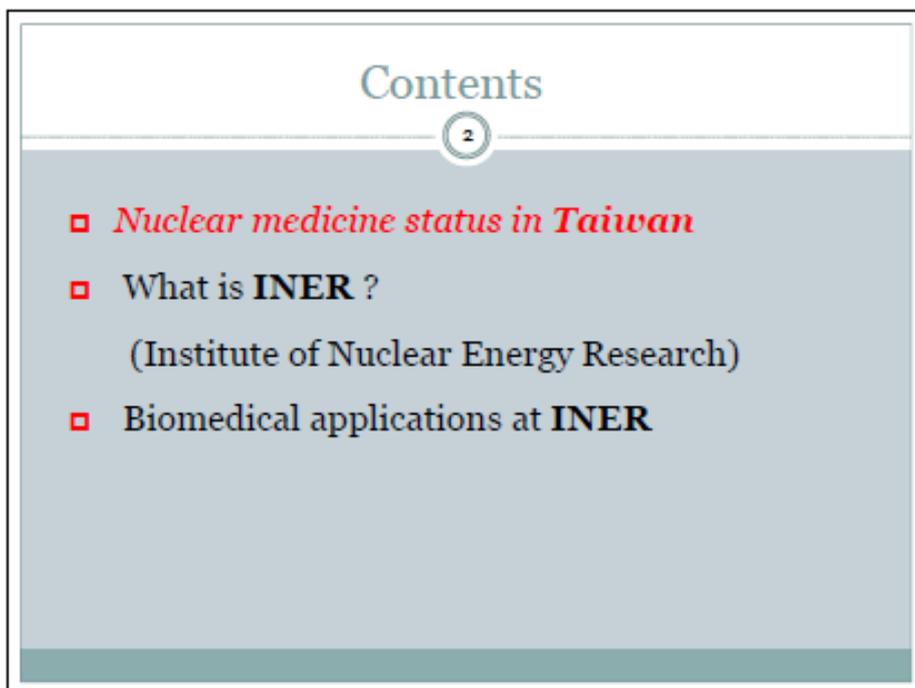
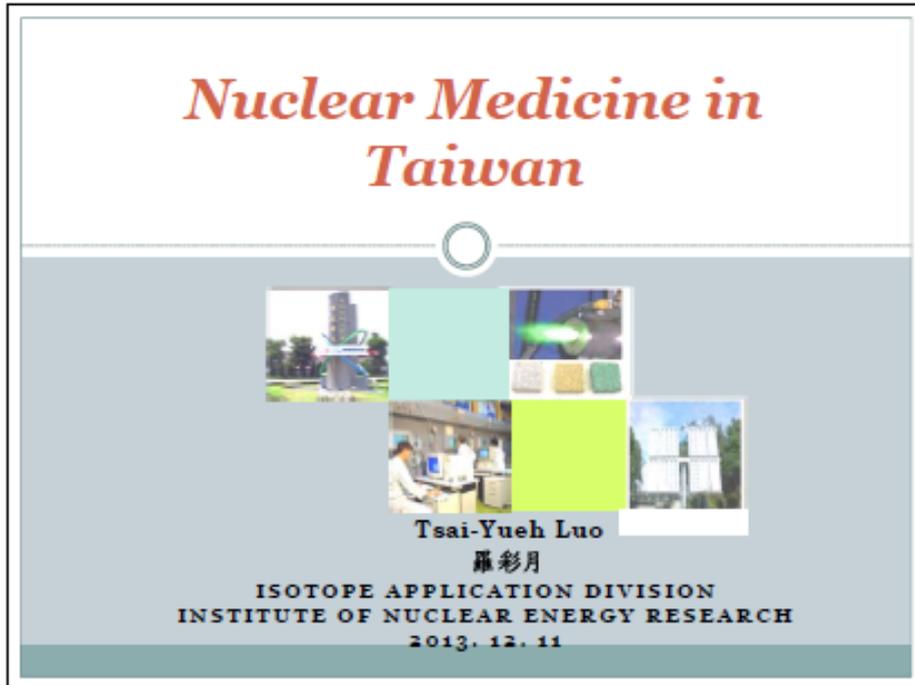
本次職奉派至日本金澤大學附設醫院實習，了解臨床核醫之應用現況，對新知獲取、國際發展方向及合作研究，拓展國際關係皆有豐富收穫，依此次公差經驗，對本所未來核醫發展有如下之建議：

- (一)、**I-131 MIBG 對於兒童神經母細胞瘤之治療有其臨床價值，對於病患之篩選與術後追蹤，I-131/123 MIBG 扮演重要角色。**目前該院之治療用 I-131 MIBG 皆來自波蘭，雖然路途遙遠，但因 運送路線十分穩定，除了極少數之天候因素外，大多能如期如質供應，國內臨床亦有需求，且療效已受肯定，但因廠商未申請 I-131 MIBG 之藥品執照，使臨床常規使用有其不方便性，本所雖建立 I-131 MIBG 研製技術，但清大停止供應 I-131 後，本所未來如擬發展治療用途 I-131 MIBG，將必須自國外進口 I-131 原料而增加其成本，且國內尚未有建立兒童專用之核醫治療病房，應由代理商自國外引進 I-131 MIBG 以供臨床治療之用，評估與追蹤則用 I-123 MIBG 取代之。
- (二)、**I-123 MIBG 已是日本合法可用之核醫藥物，除了神經母細胞瘤之診斷，在心臟交感神經功能與帕金森氏症之應用受臨床之肯定，有其發展潛力。**MIBG 之化學結構與交感神經傳導物質相似，除了前述之神經母細胞瘤診斷外，並可應用於交感神經功能之評估，金澤大學已累積相當豐富之心臟 I-123 MIBG 交感神經功能應用經驗，其成果亦受 GE 公司重視而引用其數據應用於 I-123 MIBG 新適應症之申請。核醫部近年來，開始與神經部合作，應用 I-123 MIBG 於**帕金森症(Parkinson disease)之診斷**，已有很好成效。本所所有中型迴旋加速器可以產製 I-123，且 I-123 之短半衰期特性不利於進口(13 小時)，目前，本所已開發完善之 I-123 MIBG 研製技術，應繼續擴大其應用領域，並積極與醫院相關科別合作，以增加其臨床應用價值。
- (三)、**癌症治療目前朝向標靶治療**，可利用治療性放射性同位素鍵結專一性標靶藥物，增進癌症治療效果。歐洲已有許多臨床報導指出**胜肽標靶腫瘤造影劑**應用於內分泌腫瘤之診斷與治療有很好之成效，絹谷教授已規劃將於 2014 年開始引進**胜肽腫瘤治療用核醫藥物**進行臨床之治療。本所亦有 In-111 DTPA-Pentreotide 藥物可用於診斷與治療，配合 Ga-68 generator 之開發，本所亦發展 Ga-68 DOTATATE(或 DOTATOC)之 PET 診斷用核醫藥物，本項藥物應有其發展潛力，值得本所重視。

- (四)、**新醫材或藥物之跨國合作已成重要之趨勢**，本所亦應積極開拓國際之合作管道，擴大與國內外學研單位合作，**增強本所之競爭力**。金澤大學核醫部之中嶋教授除了核醫臨床診療工作外，亦對於軟體之開發十分有興趣，他因投入 I-123 MIBG 之心臟臨床應用，近年來，他也與美國 Emory 大學陳季教授共同合作開發 MIBG 分析軟體，定期透過視訊討論工作進度，同時，也與資訊系所共同開發新的骨骼分析軟體，可應用於病患之例行性追蹤。本所亦應積極開拓國際之合作管道，擴大與國內外學研單位合作，增強本所之競爭力。
- (五)、**臨床用藥如何擴大適應症或者增加臨床對它的興趣或認識**，是藥物推廣者應多予深思之問題，日本金澤大學治療用核醫藥物之推動經驗值得參考。金澤大學之高劑量核醫治療應用的成功推動，除了核醫部醫師之全力投入，更需要許多醫療人員之配合與協助，事前之細心與妥善規劃將使相關工作人員願意投入本項工作，且持續地進行溝通與再教育，方能永續經營。國內治療用核醫藥物除了 I-131 之治療外，僅有少數之貝它核種使用經驗(Sr-89 SrCl₂ 及 Y-90 microsphere)，未來本所開發 Re-188 MN-16ET/Lipiodol，它除了貝它射線外，亦有加馬射線伴隨釋出，醫療人員不易瞭解什麼是 Re-188，只是擔心輻射線對其個人安全之影響。針對此一疑慮，本所未來在推動臨床試驗時，將需考量醫護人員之需求，妥善規劃給藥之方式與工作人員之輻射防護考量，提供淺顯易懂之說帖該院之推廣經驗值得我們學習。

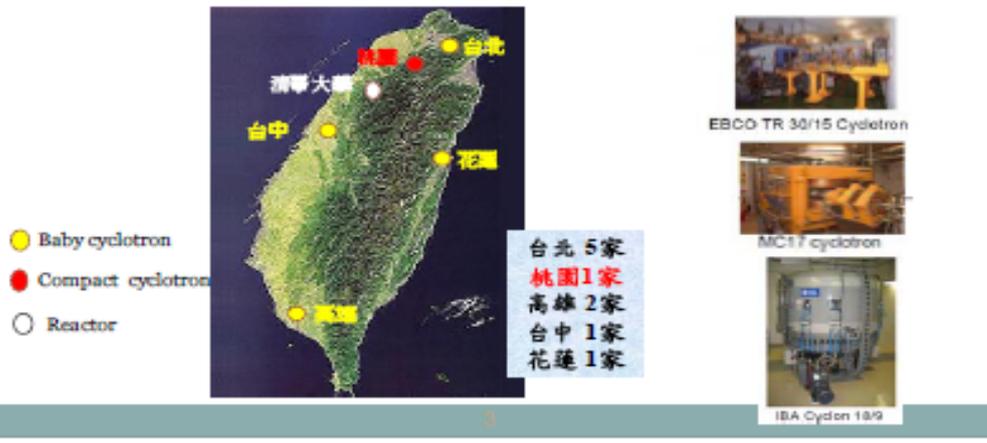
五、附 錄

(一) 12 月 11 日演講之簡報內容



Nuclear Medicine Facilities at Taiwan

- 10 sets of cyclotrons and PET radiopharmaceutical facilities in Taiwan
- One research reactor in National Tsing-Hua University (清華大學, 新竹)



Nuclear Medicine status in Taiwan (II)

4

1. Department of Nuclear Medicine : 52 Hospitals.
2. Facility :
SPECT/SPECT-CT : 116
PET/PET-CT : 36 sets
3. The man power reported from Taiwan nuclear medicine society :

Group	No
Doctor	127
Pharmacist	31
Medical Technologist	85
Radiological Technologists	207



Nuclear Medicine status in Taiwan (III)

5

- ❑ Diagnostic drugs: Tc-99m radiopharmaceuticals, Ga-67 citrate, Tl-210 Cl₂, **F-18 FDG**, In-111 Octreotide, ---
- ❑ Therapeutic drugs: Y-90 microsphere, Sr-89 Cl₂, Y-90/In-111 Zevalin, I-131 NaI, In-111 Octreotide, ---
- ❑ The I-131 isolation wards: **34 wards/18 hospitals.**
- ❑ The specific project imported from abroad: Tc-99m mebrofenin,-----

Annual examination number in Taiwan

6

Examinations	Radiopharmaceuticals	Annual number	Contribution (%)
Whole-body bone scan	Tc-99m MDP	85,703	33.4
Myocardial perfusion scan	Tl-201 chloride; Tc-99m sestamibi	75,438	29.4
Dynamic renal/urinary function study	Tc-99m DTPA	13,125	5.1
Thyroid scan	I-131 sodium iodide; Tc-99m sodium pertechnetate	11,560	4.5
Whole-body PET scan	F-18 FDG	9,557	3.7
Whole-body inflammation scan	Ga-67 gallium citrate	6,917	2.7
Meckel's diverticulum scan	Tc-99m sodium pertechnetate	5,188	2.0
Whole-body tumor scan	Ga-67 gallium citrate	4,731	1.8
Cerebral perfusion scan	Tc-99m ECD	3,480	1.4
Lung perfusion scan	Tc-99m MAA	3,412	1.3
Liver and spleen scan	Tc-99m sulfur colloid	2,212	0.9
Lymphoscintigraphy	Tc-99m sulfur colloid	2,057	0.8
Lung ventilation study	Xe-133	1,954	0.8
Others	-	31,055	12.1
Total	-	256,389	100.0

The challenge of Nuclear Medicine in Taiwan

7

- ❑ The **global budget system** of health insurance in Taiwan affects the income of nuclear medicine.
- ❑ Strict regulation for the clinical trial and new drug application from TFDA.
- ❑ The market of nuclear medicine in Taiwan is quite small.
- ❑ The competition from the other departments, ex. proton therapy, MRI, US, Phototherapy---

Contents

8

- ❑ Nuclear medicine status in Taiwan
- ❑ **What is INER?**
(**Institute of Nuclear Energy Research**)
- ❑ Biomedical applications at INER

Mission of INER

9

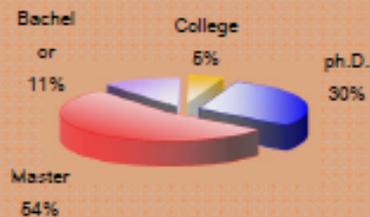
- ❑ To develop *domestic nuclear technologies* to support nuclear safety regulation and to enhance operational efficiency for nuclear power in Taiwan
- ❑ To develop and to *perform nuclear facilities decommission, and radioactive waste management technologies*
- ❑ To develop technologies on *new and renewable energy*
- ❑ To develop *radiopharmaceutical and radiation applications technologies*

Introduction of INER

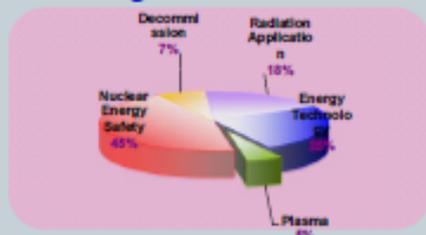
Profile - Staff

10

- ❑ INER has a total of 1,483 staff members in 2010
- ❑ The average age is 46 yrs old and the shape is near to a "M-type" distribution.
- ❑ The key R&D manpower (PhD/MS) will be increased while technicians and administrative personnel will be decreased yearly to a ratio of 6:3:1.



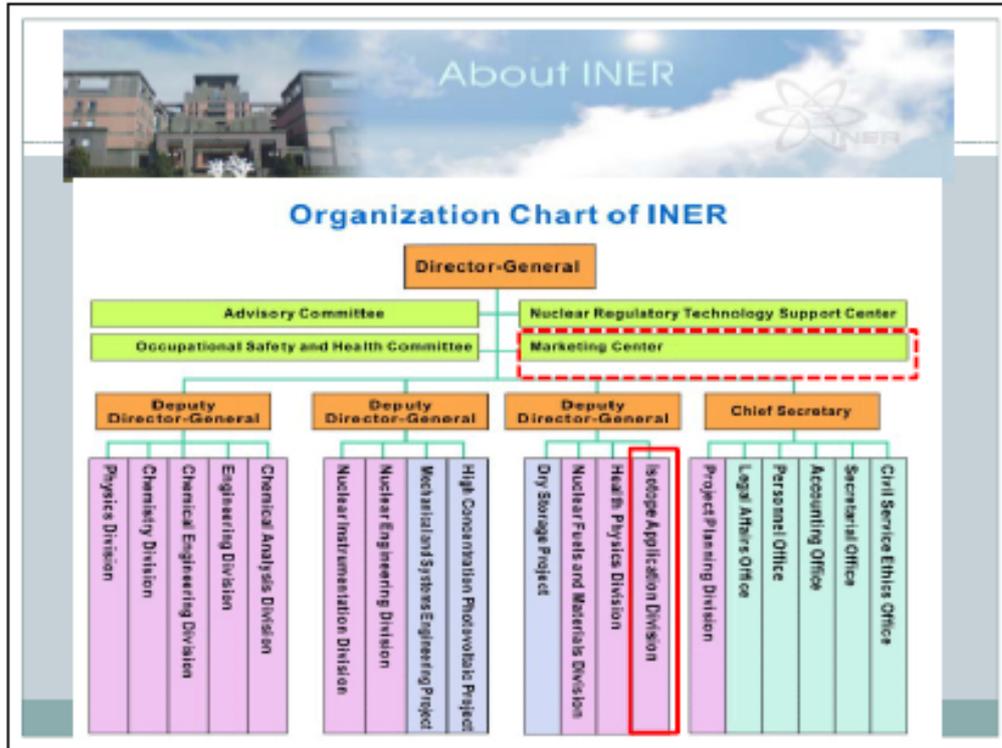
Profile - Budget



Educational background of research staff

- ❑ In 2010, INER has an annual budget of 2,109 M NTD, equivalent to about 68M USD.
- ❑ The annual budget includes administrative expenses supported by the central government and R&D funds for contracted projects

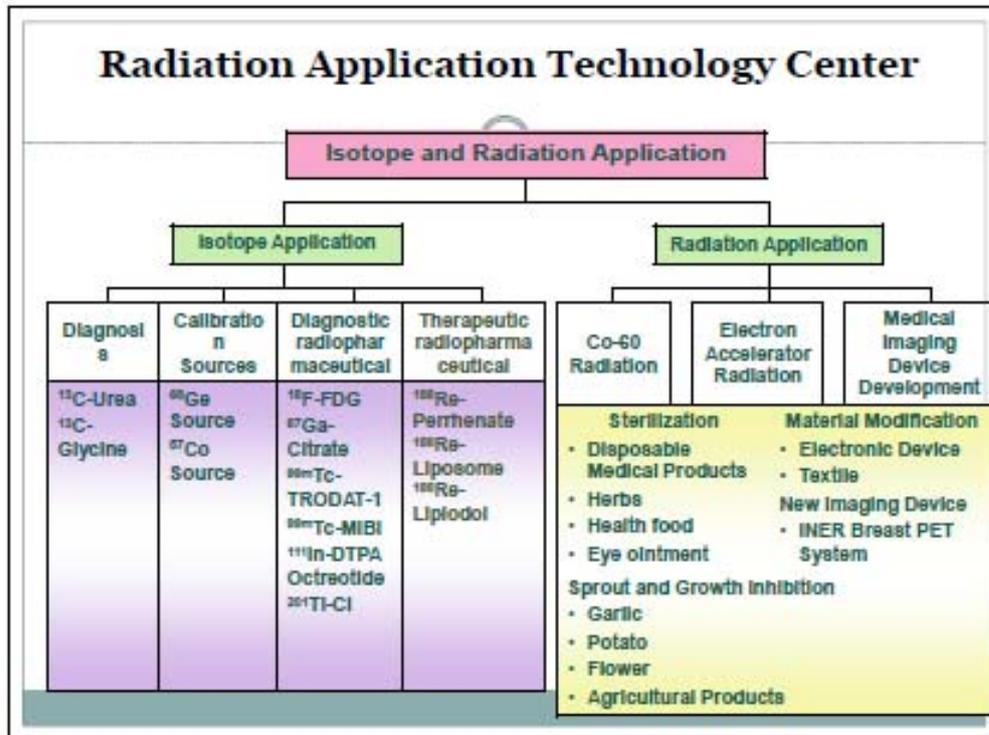
Allocation of INER's R&D budgets in 2010 (in 1000 NT Dollars)



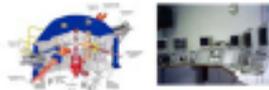
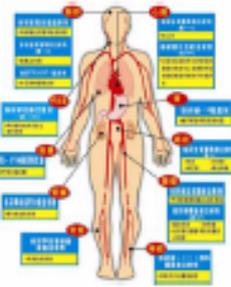
Contents

12

- ❑ Nuclear medicine status in Taiwan
- ❑ What is INER?
- ❑ Biomedical applications at INER



Core Facilities



TR30/15 cyclotron

1. Max proton beam energy : 30MeV
2. Isotopes: **Tl-201, Ga-67, F-18, I-123, In-111, I-124, Cu-64, Ge-68, Co-57**

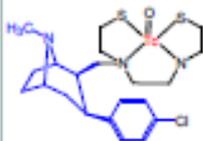
Radiopharmaceutical Manufacturing center

1. Certified by cGMP by TFDA and ISO9001.
2. Obtain **17 drug licenses** from TFDA.
3. Regularly supply the radiopharmaceuticals to local hospitals.

15

INER TRODAT-1 Kit: the First Commercialized Technetium-99m DAT Imaging Agent

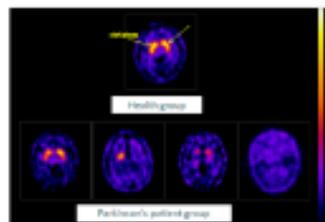
- a kit formulation for the preparation of Tc-99m-TRODAT-1.
- the second radiopharmaceutical being commercialized as imaging dopamine transporter in the world. The formulation is patented in Taiwan, ROC.



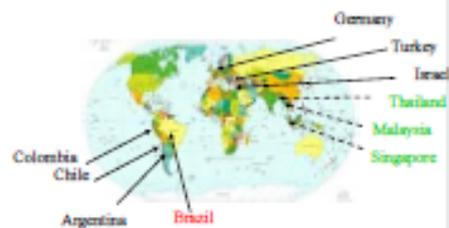
Tc-99m-TRODAT-1



Clinical result



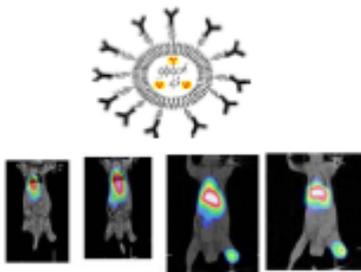
Global market



16

**「Institute of nuclear energy research Rhenium-188 liposome injection」
leading global vivo radiation of Nano cancer drugs early clinical trials**

- ◆ Exploratory investigational new drug (eIND) is known as Phase 0 clinical trials, which is allowed to involve very low dose administration and very limited human exposure before conducting Phase I study.
- ◆ The eIND is intended to confirm the safety and provide supporting information of Re-188-liposome about pharmacokinetics, biodistribution and radiation dosimetry.
- ◆ **In April 16, 2012, Department of health approved the world's first human clinical trials.** In May 21, 2012, "INER Rhenium-188 liposome injection" got the clinical trial approval from Taipei Veterans General Hospital.



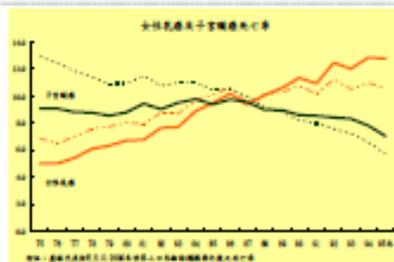
Taipei Veterans General Hospital IRB approval letter

TFDA approval letter

17

17

The development of INER Breast PET Scanner



INER BREAST PET Scanner



Isotopes Application for New Drug Development



TSAI-YUEH LUO 羅彩月
2013.12.18
ISOTOPE APPLICATION DIVISION
INSTITUTE OF NUCLEAR ENERGY RESEARCH
行政院原子能委員會核能研究所



Contents

- Applications of isotopes
- Isotope applications in drug development

行政院原子能委員會核能研究所



1



What is isotope?

- Isotopes are variants of a particular chemical element such that, while all isotopes of a given element have the same number of protons in each atom, they differ in neutron number.

	Mass number	Atomic number	Neutron number	Physical characteristics
C-11	11	6	5	Radioactive isotope ($T_{1/2} = 20.38$ min)
C-12	12	6	6	Stable isotope
C-13	13	6	7	Stable isotope
C-14	14	6	8	Radioactive isotope ($T_{1/2} = 5,730 \pm 40$ years)



Isotope Applications

□ Archaeology:

- Age dating using the C-14 (radiocarbon) method
- Origin of artifacts
- Tracing the life story of humans

□ Forensic sciences

- Dating post-mortem intervals
- Bullets and their origin

□ Environmental sciences

- Dust transport
- Radioisotope thermal generators (RTG):
 ^{90}Sr , ^{238}Pu , and ^{244}Cm provide power for remote applications like space crafts, weather and tsunami warning stations, navigation signal stations, radio beacons, undersea deep-water installations.





Radioisotope Thermoelectric Generator (RTG)

- ◆ RTG provide electrical power for spacecraft by converting the heat generated by the decay of plutonium-238 (Pu-238) fuel into electricity using devices called thermocouples.
- ◆ RTGs have historically been viewed as a highly reliable power option.



Isotope-labeling (stable & radioisotope) is a very useful tool for many life science R&D

- *Pharmaceutical*
- *Agriculture*
- *Biotechnology*





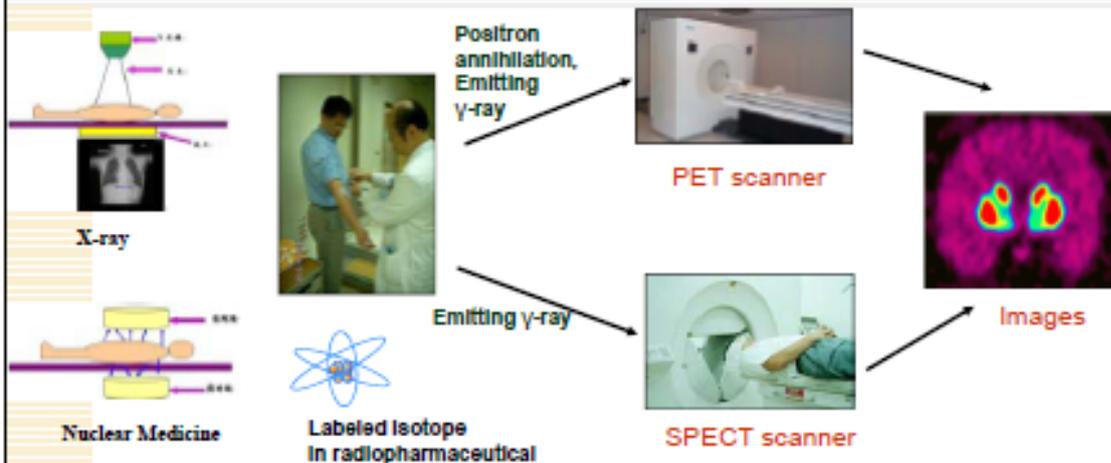
Why Should We Use Radioactivity in Drug Discovery and Development?

- Sensitivity : 1 pmol of the drug (~500pg)
- Specificity: only radioactive drug can be detected
- Ease of use
- Applicable to every drug
- Detection and quantitation does not depend on molecular structure.

It is the "Gold Standard" in many applications



The clinical application of isotopes



Radiopharmaceutical :

- radioactive drug = a radionuclide + a pharmaceutical
- used for the purpose of diagnosis or therapy
- typically elicit no physiological response from the patient.





Contents

- Applications of isotopes
- **Isotope applications in new drug development**



Therapeutic Efficacy and Safety: FDA and Patients Concern—



Drug potency, selectivity, and toxicity determined by:

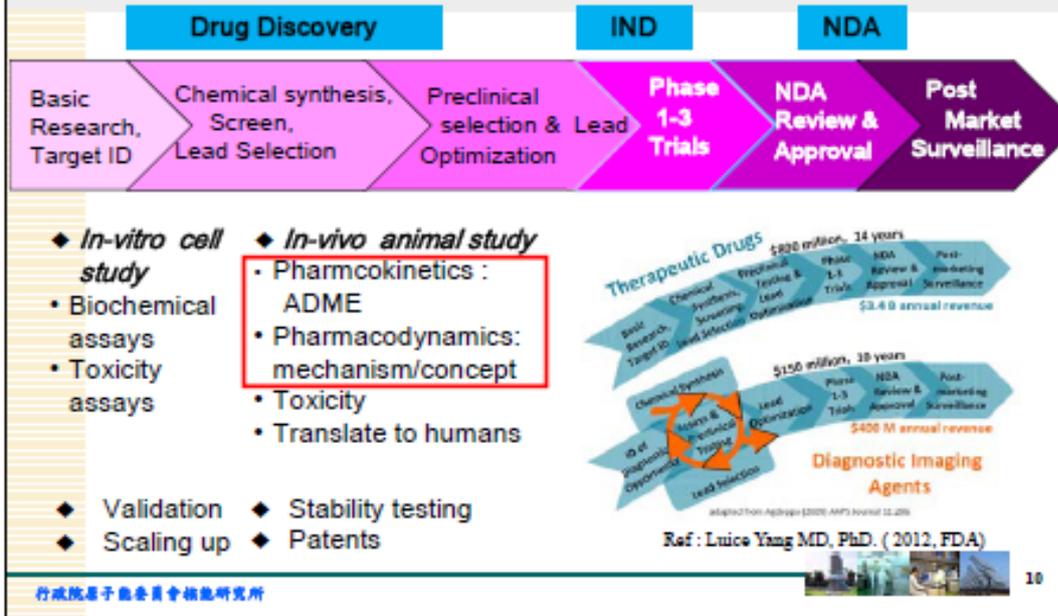
- Structure and mechanism
- Drug Concentration
 - Systemic
 - Target organ
- Duration of exposure
- Metabolites
 - Active
 - Toxic

Absorption
Distribution
Metabolism
Excretion





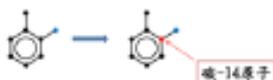
New Drug Development Process



Type and nature of useful radioisotopes for new drug R & D

Radioisotope	Emission	E _{max}	Half-life	application
C-14	β	156 KeV	5730 y	All drugs contain carbon and hydrogen atoms.
H-3	β	18.6 KeV	12.3 y	
P-32	β	1710 KeV	14.3 d	Drugs contain phosphate
P-33	β	249 KeV	25.3 d	
S-35	β	167 KeV	87.6 d	Drugs contain sulfur
I-125	β	35.5 keV	60.1 d	Protein-based drug
I-131	β, γ	606 KeV	8.02 d	
I-123	γ	149KeV	13 h	

- For drug metabolism studies: C-14(¹⁴C) > 95%, H-3(³H)<5%



1. Isotope exchange between H-1 and H-3
2. Oxidation metabolism



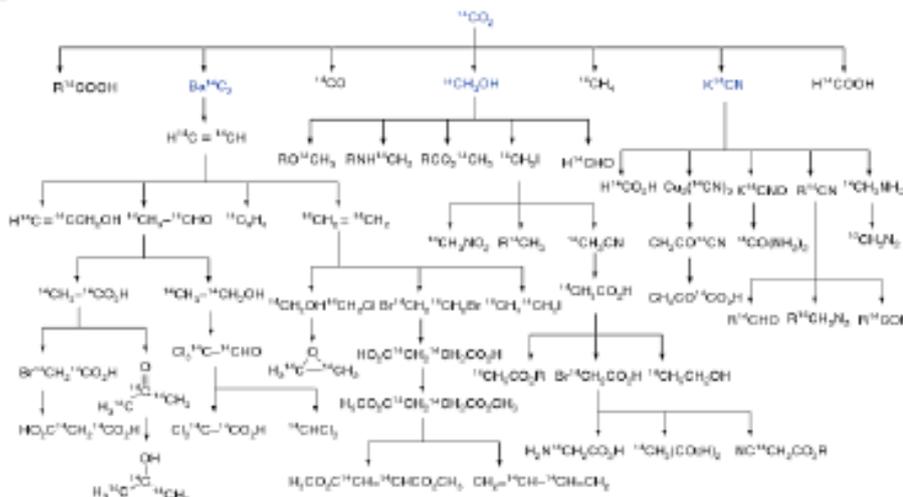


General methods of radiolabeling

Isotope Exchange	^{125}I -labeled T3 and T4 ^{14}C -, ^{35}S - and ^3H -labeled compounds
Introduction of a foreign label	All $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals ^{125}I -labeled proteins ^{125}I -labeled hormones ^{111}In -labeled cells ^{18}F -fluorodeoxyglucose
Labeling with bifunctional chelating agent	^{111}In -DTPA-albumin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-antibody
Biosynthesis	^{75}Se -selenomethionine ^{57}Co -cyanocobalamin ^{14}C -labeled compounds



The synthetic pathway for C-14 labeled drug



Altzrod, J. and Allen, J., (2010) 'Synthesis of Radiolabeled compounds for Clinical Studies'. Ch. B.11, in 'Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology', ed. by Gebauer, A., published by Springer



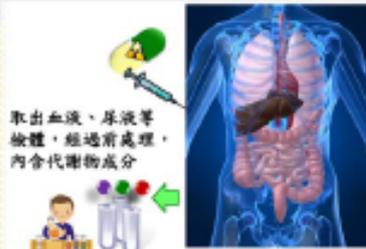


Collecting samples :

1. Urine, stool
2. Blood
3. Tissue samples
4. CO₂

Analyzing:

1. liquid scintillation counter
2. gamma counter
3. -----



rat metabolism cage



oxidizer



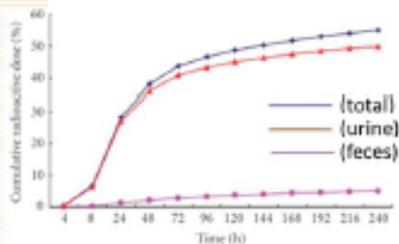
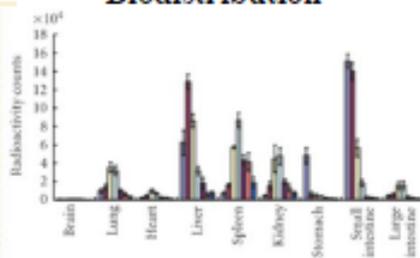
呼氣中¹⁴CO₂ 收集監測



行政院原子能委員會核能研究所



Biodistribution



Release of ¹⁴CO₂ Metabolite via breath way

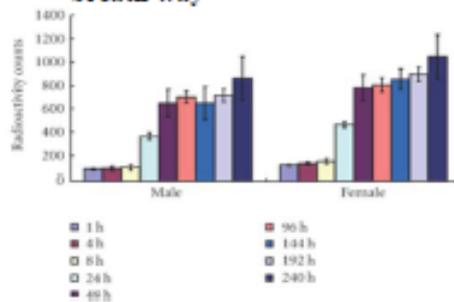


Table 4. Mean percentage cumulative recovery of total radiactivity over 240 hours post administration of a single oral dose of 30 mg/kg of ¹⁴C-PPDE

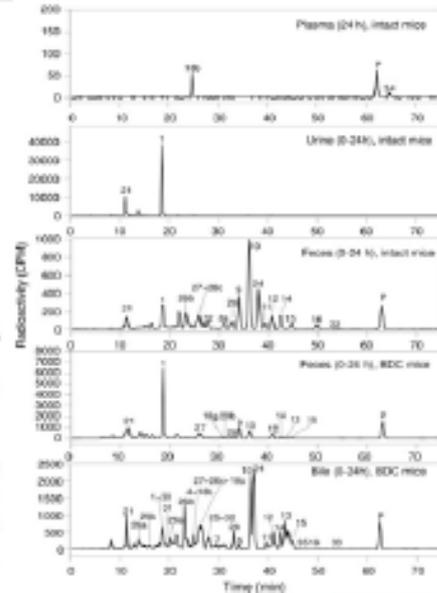
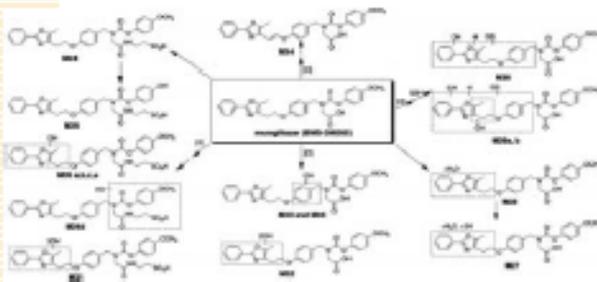
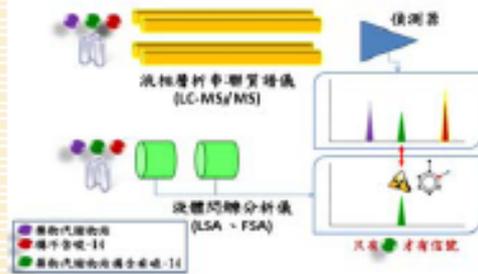
	Mean percentage radiative dose	
	Male SD (n) (%)	Female SD (n) (%)
Feces	5.0 ± 0.7	6.5 ± 1.6
Urine	49.9 ± 3.5	47.8 ± 6.2
Caprine	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
CO ₂	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1
Carcass	11.7 ± 1.0	15.1 ± 2.0
Tissue	17.1 ± 1.5	16.9 ± 1.2
Blood	11.2 ± 1.5	12.2 ± 1.1
Total	95.4 ± 1.9	99.8 ± 2.5

行政院原子能委員會核能研究所





Structure identification of drug metabolites by HPLC-¹⁴C and LC-MS/MS



行政院原子能委員會核能研究所

15



Autoradiography Method

¹⁴C-Methionine Uptake as a Potential Marker of Inflammatory Processes After Myocardial Ischemia and Reperfusion

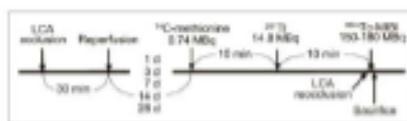


FIGURE 1. Experimental protocol.

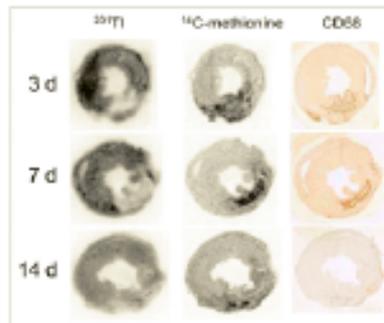
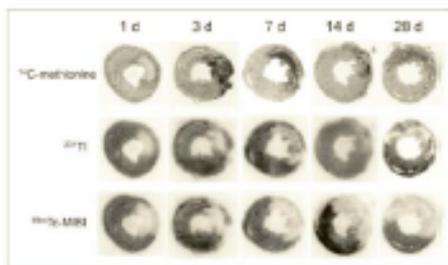


FIGURE 5. Comparison of ^{99m}Tc and ¹⁴C-methionine autoradiograms and anti-CD68 antibody staining (marker of macrophages). ¹⁴C-methionine uptake was observed predominantly in area with reduced ^{99m}Tc uptake at 3-14 d after reperfusion. On the other hand ¹⁴C-methionine uptake corresponds closely to areas positive for anti-CD68 antibody at 3 and 7 d, whereas anti-CD68 antibody staining was weak when compared with ¹⁴C-methionine uptake at 14 d.

Journal Of Nuclear Medicine (2013), Dr. Junichi Taki

行政院原子能委員會核能研究所

17

- Non-invasive, whole body imaging of small animals using techniques such as CT, SPECT, PET and MRI, is helping to reduce the number of animals used in basic research and drug development.
- The same animal can be imaged multiple times in order to monitor the progression or regression of infection or disease

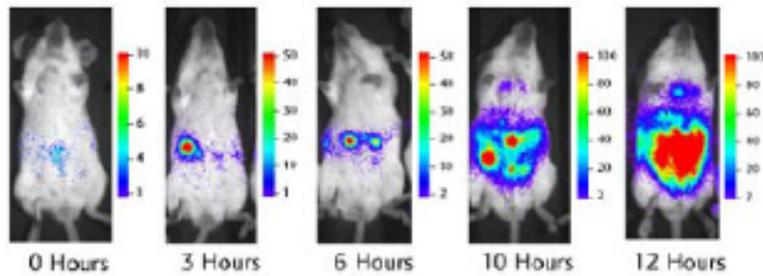


Table 1. Molecular imaging modalities

Modality	Form of Energy Used	Spatial Resolution/mm	Imaging Time	Required Molecular Probe Mass (ng)	Advantages	Imaging Cost	Clinical Translation
PET	Annihilation photons	1-2 (microPET); 6-10 (clinical PET)	Minutes	1-100	High sensitivity; quantitative; tracer amount of probe	High	Yes
SPECT	Gamma rays	0.5-2 (microSPECT); 7-15 (clinical SPECT)	Minutes	1-100	High sensitivity; quantitative; tracer amount of probe	Medium-High	Yes
MRI	Radio frequency waves	0.01-0.1 (small-animal MRI); 0.5-1.5 (clinical MRI)	Minutes to hours	10^5 - 10^6	High spatial resolution; superb soft tissue discrimination	High	Yes
FI	Visible to infrared light	<1 (FRI); 1 (FMT)	Seconds to minutes (FRI); minutes (FMT)	10^5 - 10^6	High sensitivity; multiplexed imaging	Low (FRI); Medium-High (FMT)	Yes
BLI	Visible to infrared light	3-5	Minutes	10^5 - 10^6	High sensitivity; high-throughput	Low	No
US	High frequency sound waves	0.04-0.1 (small-animal US); 0.1-1 (clinical US)	Seconds to Minutes	10^5 - 10^6	High sensitivity; portable	Low-Medium	Yes

Radiolabeled Nanoparticles for Multimodality Tumor Imaging

行政院原子能委員會核能研究所



Isotope ---the best tracer technology



F-18 FDG in Cancer Diagnosis

Normal PET scan. Regions of most intense normal uptake are in the brain, the heart and in the kidneys and bladder.

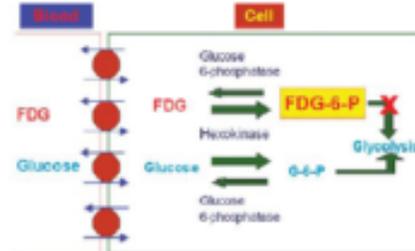
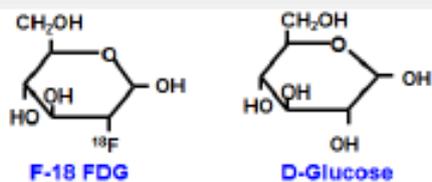
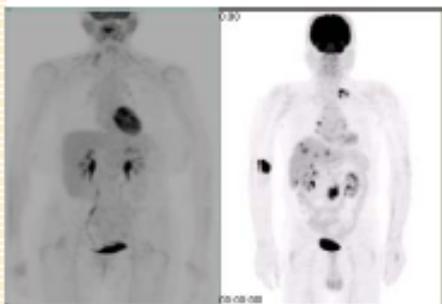


Figure 1: Mechanism of FDG uptake in tumor cell.



Radiotracers Developed for Dopamine Neuron System

Tracers for MAO B: C-11-L-Deprenyl

Tracers for Dopamine synthesis: F-18-FDOPA, F-18-FMT

Tracers for D₁ Receptor: C-11-Raclopride, I-123-IBZM, I-123-Epidopride

Tracers for DAT: DaTSCAN, Tc-99m-TRODAT-1, I-123-β-CIT, C-11-CFT, I-123-Altoprosc, I-123-PE2I

Tracers for D₂ Receptor: C-11-NNC112

F-18-FDOPA
 Images provided by Tri-Service Hospital

I-123-IBZM
 Images provided by Tri-Service Hospital

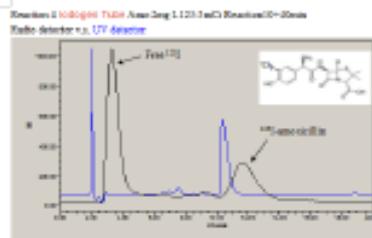
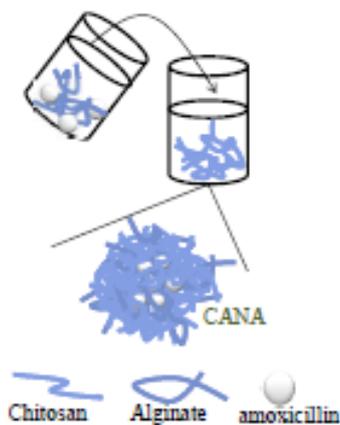
Tc-99m-TRODAT-1
 Images provided by Chang Jung Memorial Hospital

行政院原子能委員會核能研究所

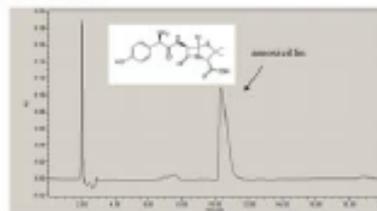


Radionuclide-labeled Drug: ¹²³I-Amoxicillin

Biodistribution of Amoxicillin-loaded Chitosan-Alginate Nanoparticles for Oral Administration

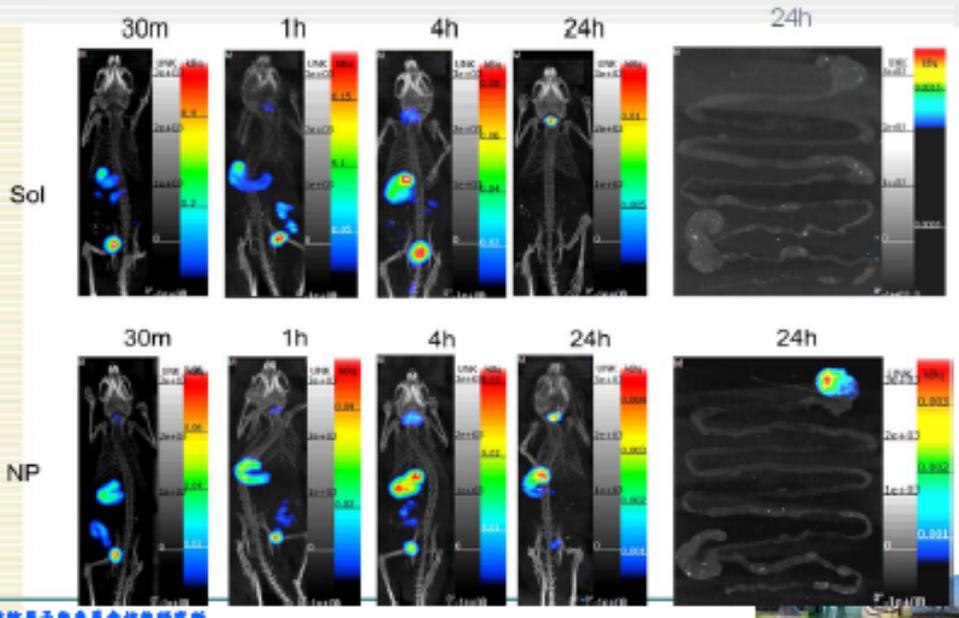


Amox in isotonic buffer. Detector: UV 212nm, C18 column mobile phase: ACN:0.1%TFA=9:1





^{123}I -Amo Sol vs. ^{123}I -Amo NP

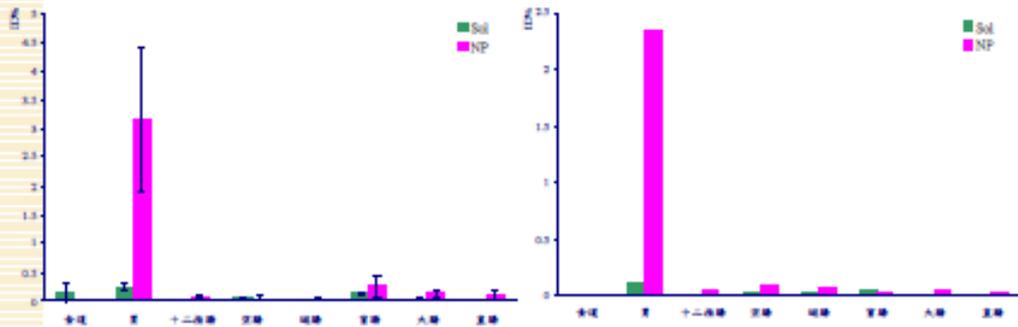


行政院原子能委員會核能研究所



All BioD

SPECT ROI

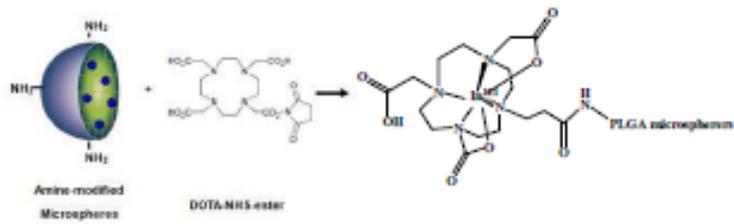
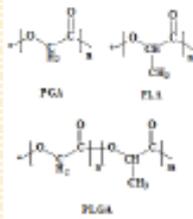


行政院原子能委員會核能研究所



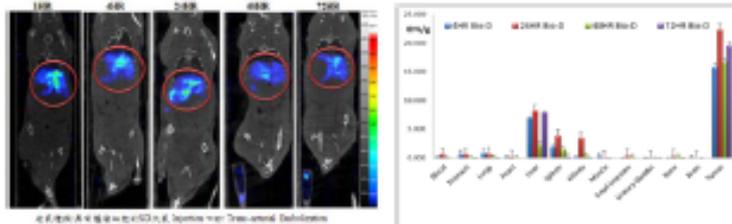
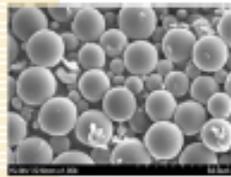


Isotope application in biodegradable micro-particle research



Bio-distribution data and nanoSPECT/CT images of In-111-PLGA-microsphere in hepatoma rat model via TAE method

SEM



行政院原子能委員會核能研究所



Therapeutic Evaluation of New Therapeutic Radiopharmaceutical ¹⁸⁸Re-Liposome at Mice Colorectal Carcinoma Model

W-188/Re-188 generator



Re-188
 Half-life : 16.9 hr
 -β particle : 2.2 MeV
 -γ ray : 155 keV



(a) ¹⁸⁸Re-BMEDA

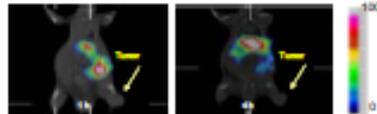
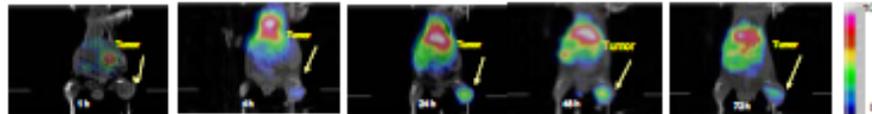


Figure. MicroSPECT/CT images of ¹⁸⁸Re-liposome and ¹⁸⁸Re-BMEDA targeting C26 tumors bearing in BALB/c mice.

(b) ¹⁸⁸Re-Liposome



行政院原子能委員會核能研究所

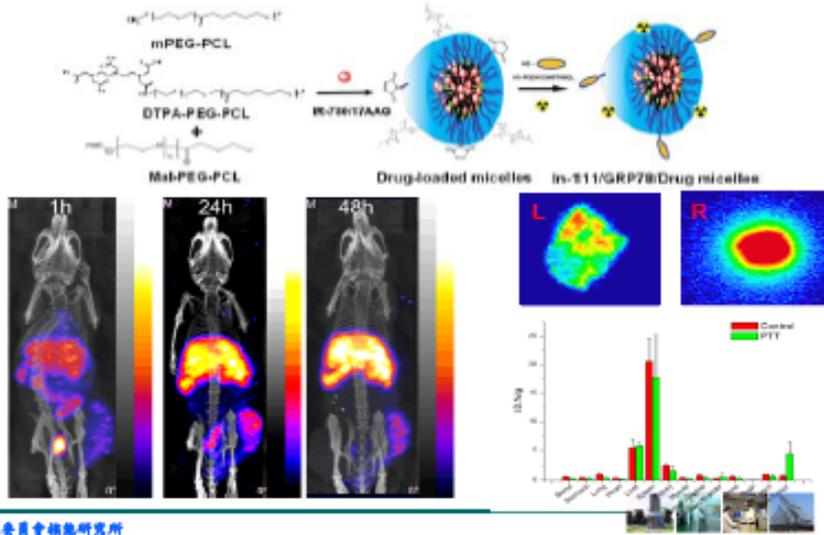


27



IV formulation: Radionuclide-labeled Micelles

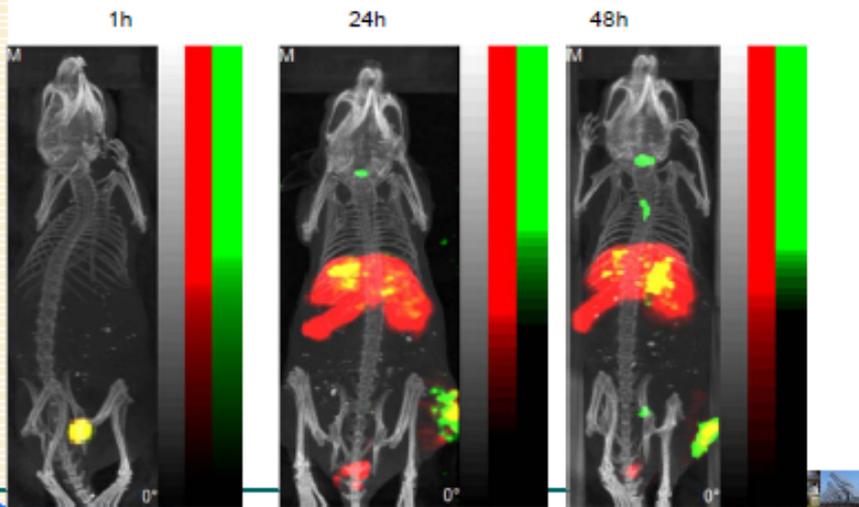
NanoSPECT/CT images of ^{111}In -labeled micelles after PTT



行政院原子能委員會核能研究所



Dual-energy SPECT/CT images of ^{131}I -labeled Drug/ ^{111}In -labeled micelles



行政院原子能委員會核能研究所



Conclusion

- ◆ Radiolabeled drugs are used as a sensitive and specific radiotracer in every area of drug discovery and development.
- ◆ Radioisotope can be labeled with drug and used for imaging of tissue pharmacokinetics or pharmacodynamics in target organs. It can provide the required information about *in vivo* characteristics of drugs.



Many thanks for your attention!!

