

出國報告（出國類別：其他）

赴德國柏林參加 2015 歐洲生物標記研 討會並發表 2 篇壁報論文

服務機關：核能研究所

姓名職稱：程俊嘉 助理工程師

派赴國家：德國

出國期間：104 年 10 月 3 日~104 年 10 月 10 日

報告日期：104 年 11 月 9 日

摘要

本次公差目的為赴德國柏林參加 2015 歐洲生物標記研討會並發表 2 篇壁報論文，題目分別為「Blocking heme oxygenase-1 (HO-1) by zinc protoporphyrin (ZnPP) reduces tumor hypoxia-mediated VEGF release and inhibits tumor angiogenesis as a potential therapeutic agent against colorectal cancer」與「Sulfonamide derivative targeting carbonic anhydrase IX (CA9) as a nuclear imaging probe for detecting tumor hypoxia of colorectal cancer *in vivo*」。此會議由 Global Technology Community (GTC)機構於柏林 Ramada Hotel-Alexanderplatz 舉行，包括 9th Biomarkers in Drug Discovery & Development 及 4th Biomarkers in Diagnostics 兩個主題，分別進行 2 天，共 4 天(2015/10/5~10/8)的演講，行政院原子能委員會核能研究所程俊嘉博士與台北振興醫院胃腸科何愛生醫師共同發表 2 篇壁報論文，並參與大會關於生物標記搜尋、鑑定、應用等之演講課程，演講內容除學術界研究外，亦邀請臨床研究專家與藥廠談論藥物臨床研究過程須注意之事項，另外在生物資訊、個人醫療、藥物臨床試驗也多有探討，獲益良多，有助於核研所未來相關腦神經及癌症研究之進展。本次所發表之論文，其一為利用 ZnPP 抑制腫瘤組織 HO-1 活性達到減緩腫瘤血管新生與生長之研究，其二為以腫瘤組織 CA9 作為受體發展腫瘤缺氧核醫造影劑。本次所學習或吸收之最新知識，相信可增進臨床或基礎學術研究，以朝轉譯醫學或個人化診療來增進診斷及治療技術，嘉惠病患福祉。

目 次

摘 要

(頁碼)

一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	3
四、建 議 事 項	13
五、附圖	14
六、附件	30

一、目的

此次出國公差係配合核研所「胜肽標的診療用核醫藥物之研製計畫」，參加國際分子標靶癌症診療會議，透過收集國際新穎發展技術與醫藥需求資訊，加強國際討論與能見度，作為計畫執行之參考。此次赴德國柏林參加 2015 歐洲生物標記研討會並發表 2 篇壁報論文，研討並學習生物標記搜尋與鑑定、影像分析技術搜尋癌症或腦神經之血清或組織蛋白生物標記，及利用核醫造影技術追蹤藥物於生物體內之代謝分佈，做為臨床前藥物之參考。搜尋可靠性癌症蛋白生物標記一直是發展臨床診斷試劑或開發治療藥劑之重要環節，因疾病的發生主要為細胞內基因或蛋白質產生變化，故利用大量表現或下降之蛋白生物標記可用以設計成臨床診斷或治療藥物。而追蹤藥物注射後之生物分佈亦可了解藥物專一性與有效性，隨者影像技術之精進發展，可用以分析藥物或生物標記於疾病組織中之分佈，以利後續設計成專一性診斷試劑或發展治療藥物。參加會議期間，透過發表 2 篇研究論文與各國學者進行學術交流，吸取各國專家對於我們研究的評論與建議，並透過參加會議吸收國外最新臨床與基礎醫學進展，此類知識交流能吸取目前最新之研究技術與知識，同時展現本所於消化醫學研究領域之成果與進展。

二、過 程

本次公差行程如下：

月	日	星期	地點	工作紀要
10	3~4	六~日	台北-柏林	旅程：從桃園搭機至德國法蘭克福，隨後轉火車至柏林。
	5~8	一~四	柏林	1. 參與歐洲生物標記研討會並發表 2 篇壁報論文。 2. 與國內外生物標記專家進行學術討論，吸收國外最新研究知識，內容如心得及附件，並於會場與台北振興醫院何愛生醫師、屏東農改場、與生技中心、國際專家等與會人士共同討論癌症生物標記之最新發展。
	9~10	五~六	柏林-台北	返程：柏林搭火車至法蘭克福，並搭機直飛台灣桃園機場

三、心得

本次的旅程相當緊湊，四天的會議包括兩個討論主題，包括 9th Biomarkers in Drug Discovery & Development 及 4th Biomarkers in Diagnostics，會議在德國柏林 Ramada 飯店舉行(圖一)，屬於小型的國際會議，主要討論疾病生物標記的最新進展與應用(附件一)。此次會議約 1~2 百人參與，包括來自台灣 5 名學者(核研所 1 人，屏東農改場 1 人，台北振興醫院 1 人，生技中心 2 人)，並有中國大陸、日本、韓國、印度、與美歐各國專家學者，並有羅氏等知名藥廠參加。除演講外，並有 22 篇壁報發表(圖二)。核研所此次除參加演討會外，並發表 2 篇壁報論文，其一為利用 ZnPP 抑制腫瘤組織 HO-1 活性達到減緩腫瘤血管新生與生長之研究，其二為以腫瘤組織 CA9 作為受體發展腫瘤缺氧核醫造影劑。並將會場的研究內容/主題進行整理及紀錄如下：

生物標記：

第一個研討主題為 9th Biomarkers in Drug Discovery & Development (圖三)，探討生物標記於藥物開發中的重要性，生物標記可為表現於血清、體液、或組織的分子或蛋白質，且隨者疾病過程增加或減少，可用以預測疾病的發生，甚至目前也可利用核酸(microRNA 或其他 non-coding RNA 等)用以檢測疾病。例如表皮生長因子受器(EGFR)在大腸癌及肺癌組織細胞中過度表現佔>90%，為一種參與細胞增生的功能性膜蛋白，此表皮生長因子受器可作為大腸癌的生物標的，目前研究已經發展出專門針對大腸癌表皮生長因子受器過度表現的單株抗體用藥例如 Cetuximab，Cetuximab 同樣也可以用來作為多種癌症的治療與診斷藥劑，利用其非侵入性且專一性結合使癌症診斷的準確度增加。另外雖然臨床上使用的檢測標的很多種，例如攝護腺特異性抗原 Prostatic Specific Antigen (PSA)檢測前列腺癌、alphafetaprotein (AFP)檢測肝癌、Carcinoembryonic antigen (CEA)或 CA199 檢測癌症，都算生物標記，但其專一性與靈敏度卻尚且不足，所以尚需其他方式協助輔助疾病的檢測技術亟待開發。

癌症輔助檢測技術：

癌症的檢測除血清蛋白生物標記的例行性檢測外，尚其他的精準性輔助診斷技術，包括 X 光、超音波、MRI、PET、SPECT、IHC、FISH 等技術，X 光是用加速後的電子撞擊金屬靶，撞擊過程中，電子突然減速，其損失的動能會以光子形式放出，形成 X 光光譜的連續部分，稱之為制動輻射。通過加大加速電壓，電子攜帶的能量增大，則有會將金屬原子的內層電子撞出。於是內層形成電洞，外層電子躍遷回內層填補電洞，當原子外層電子移向內層電子空軌道時，放出的能量是移動兩個能階的能量差，這個能量差所形成的射線就是 X-射線。超音波影像產生的原理，是利用 Piezoelectric Crystal 作成的「探頭」(Transducer or Probe)，將電能轉換成 1-15 MHz (Herz, cycle/sec) 的超音波，由探頭平行或扇形地射出，當碰到不同密度的組織介面時，能量變成「灰白對比色調」(Gray Scale)的影像，呈現在螢幕上，便可由臨床醫師判斷疾病有無。Immunohistochemistry (IHC)則是利用專一性抗體進行疾病特定蛋白質呈色，依據顏色判斷疾病嚴重程度。螢光原位雜合技術 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 是一種細胞遺傳學技術，可以用來檢測基因體上面特定核苷酸序列的存在,利用 DNA 探針進行組織特定 mRNA 的表現，再以連接螢光的強弱判定疾病的嚴重程度，以乳癌HER2基因的檢測說明FISH技術在臨床應用上的價值，HER2的全名為「第二型人類表皮生長因子接受體」，是一個在正常細胞中也會表現的基因，但在乳癌症細胞中此蛋白會被過度表現，使得細胞表面有過多的 HER2 可以接受生長因子的刺激，使細胞生長與分裂快速。乳癌病患中大約有~25%為 HER2-positive，由於 HER2 的大量表現使得醫師可利用抗體藥物 trastuzumab 進行治療，臨床上也可獲得良好治療效果，因此 HER2 基因的檢測在乳癌病例中非常的重要，已經列為乳癌例行性診斷項目之一。目前的檢測方式為上述免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC) 與 FISH 兩階段的檢測方式，先由操作快速、不需要螢光顯微鏡的 IHC 技術進行初步檢測，如果呈現弱陽性以上反應之檢體再轉由 FISH 技術進行量化檢測，最後結果再交由醫師與病患討論後續之治療方式，將可提高 HER2-positive 病患的存活率。相較於一般標準組織病理檢驗，非侵入性核醫造影技術像是複合式單光子電腦斷層掃描儀，提供了更高敏感度與廣範圍診斷的身體組織檢測，PET 及 SPECT 屬於核醫造影，係利用微量且短半衰期的放射性藥劑(或示蹤劑)反映體內生理、

生化變化以達到疾病診斷，藥物以具有高度專一性的元素或其衍生物製成核醫造影劑，以靜脈注射的途徑注入人體後，再以儀器探索深層的器官局部代謝與細胞傳導細微現象，達成疾病早期診斷，瞭解疾病機轉，治癒或追蹤病情。目前以腫瘤、心臟及神經精神疾病為主要應用範圍。

藥物臨床研究：

藥物臨床研究需包括多項注意項目，如 1.試驗委託/贊助單位名稱、2.試驗藥品名稱 / 成分 / 劑量 / 劑型、3.試驗計畫編號、4.試驗計畫標題（名稱）、5.試驗目的、6.適應症、7.試驗醫院、8.試驗階段、9.試驗預計執行期間、10.試驗聯絡人姓名及聯絡電話、11.試驗主要的納入 / 排除條件、12.試驗人數。在利用生物標記所設計的藥物開發臨床試驗中，必須有多重相關的機制，除了解藥物在疾病的機轉外，並需要了解藥物於體內的分布，並控制藥物給予後產生的副作用，包括血管中的半衰期，組織受體的結合藥動、代謝產物，組織的反應或基因/蛋白質的影響，最後才會獲得良好的臨床試驗結果，完成新藥研發(圖四與圖五)。

回台後搜尋臨床試驗的相關資訊，並將其介紹簡述分享如下：臨床試驗共分成四個階段，而在進入藥物人體試驗前，也必須先驗證藥物於動物的毒理試驗，亦稱為臨床前試驗。臨床前試驗需有有齧齒類及非齧齒類的相關獨立試驗報告，第一階段（Phase I）為典型人體藥理學，第二階段（Phase II）為治療探索，第三階段（Phase III）為治療確認，第四階段（Phase IV）為各類型的試驗－治療用途。介紹如下，第一階段為新試驗藥品首次用於人體。雖然一般認為人體藥理試驗屬於第一階段，但亦可能於其他研發階段執行。此階段之研究通常並無治療性之目的，而可能進行於自願之健康受試驗者或某些特定受試驗者族群。具顯著潛在毒性之藥品，如細胞毒性藥品，通常以病患進行研究。此階段之研究可為開放性、並有對照或隨機盲性試驗以提高試驗準確度。第二階段一般認為第二階段起始於以病人進行療效探索為主要目標的試驗。初期療效探索試驗可使用各種試驗設計，包括使用同步對照組（concurrent controls）及基準狀況（baseline status）之比較，後續試驗則通常為隨機、同步對照組的試驗，以對某一適應症的療效和安全性進行評估。此階段之另一重要目的為決定第三階段試驗所使用之劑量及治療方法。此階段中，早期的試驗通常採用逐步劑量增加的設計，以進行劑量－反應初步之估算，後期試驗則可經平行劑量－反應設計，以確認該適應症之劑量－反應關係。劑量－反應確認試驗可在第二或第三階段進行。第二階段所用的劑量，通常（但非絕對）低於第一階段所用的最高劑量。第二階段臨床試驗的目的還包括：評估其他可能試驗指標、治療方法（包括併用藥品）、目標族群（如輕微或嚴重疾病）等，以供第二階段後續試驗或第三階段試驗之需。為達成上述目的，可藉由探索分析、研究數據。第三階段一般認為第三階段起始於

主要目的為顯示或確認治療效益之試驗。第三階段試驗主要目的，為確認於第二階段中所得藥品用於目標適應症及受試驗者是安全及有效的初步證據。這些試驗的目的在提供核准藥品上市之適當依據。第三階段試驗可更進一步地探索劑量－反應關係，或探討將此藥品使用於更多族群、或用於疾病之不同階段、或與不同藥品合併使用。對需長期給藥的藥品而言，雖然第二階段可進行長期給藥之臨床試驗，但此類臨床試驗通常於第三階段進行，第三階段所執行之試驗提供完整資訊，以支持藥品的適當使用說明。第四階段起始於藥品核准上市之後。治療用途之試驗之目的超出於先前藥品的安全性、療效、及劑量定義。第四階段的試驗均在藥品核准上市後進行，且與已核准之適應症相關（不同於例行之上市後監測）。此類試驗雖非申請核准之必須，但對藥品最佳用法是相當重要的。此類研究包括各類型，但均須具有正確科學目的。常進行的試驗包括：與其他藥品交互作用、劑量－反應或安全性試驗，以及用來佐證在核准適應症使用之試驗，如死亡率/罹病率試驗、流行病學試驗。

其他注意事項如試驗計劃名稱：試驗計劃標題簡述試驗設計、研究用藥以及適應症(見 11 點說明)。試驗委託者(sponsor)：臨床試驗之發起及管理者。劑型 (Dosage Form) 是指藥品於製造與分配時的物理型態如錠劑、膠囊劑、注射劑 ...等。藥品主成分 (Active Ingredient)：藥品主成分是指在藥品中任何可提供藥理活性或其他對疾病診斷、治癒、緩和、治療、預防能直接作用的成分或可對人或動物的身體能發生作用的成分。適應症：藥品的作用與用途。試驗醫院：執行臨床試驗之醫療院所。符合醫療法第 78 條規定之評鑑合格教學醫院，或有特殊專長，經中央主管機關同意之醫療機構。(九十四年十一月十一日，衛署藥字第 940 三三八六 0 七號)。試驗連絡人姓名及聯絡電話：試驗機構執行臨床試驗之連絡人的姓名及聯絡電話。試驗執行期間：試驗執行期間可能包含投藥前的觀察期，試驗期以及後續的觀察與追蹤。

藥物設計：

而 Imanova 公司 Kevin Cox 講員提到該公司未來會針對腦疾病藥物動力生物標記、抗體的 Pretargeting、疾病細胞的追蹤、及造影低劑量的設計等方向繼續進行研發(圖七)，而這些其實也是目前針對腦神經疾病或癌症診斷所面臨與必須繼續進行的方向，尤其核研所核醫造影劑的開發，也可依循上述研發方向而設計核研所自己的藥物研發系統與新藥。目前診斷或治療性抗體已成功運用科學或臨床上，這些抗體用於對抗腫瘤及發炎等重大疾病，其中癌症治療佔大多數，抗體藥物已成為目前生物製劑發展的趨勢與目標之一。全球前十大暢銷藥物，抗體藥物佔了絕大數，抗體藥物將成為對抗疾病的有力武器之一。其中，包括抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugates, ADCs): 抗體以原有的架構結合小分子藥物改造成為更具療效的新藥物，將細胞毒殺物質以化學鍵結結合於抗體上，使高度專一性的抗體能將毒性藥物帶進腫瘤，不但能增強藥物的療效，更能避免傳統化療對正常組織所造成的傷害，有效降低副作用的產生。目前美國食品藥物管理局(FDA)核可的抗體藥物複合體包含 brentuximabvedotin (Adcetris; Seattle Genetics)與 ado-trastuzumab-emtansine (Kadcyla/(T-DM1)。其中 Kadcyla/(T-DM1) 由 Genentech/Roche 公司研發，利用對抗 HER2 (又稱為 ERBB2) 的治療性抗體 trastuzumab (Herceptin; Roch) 結合高毒性的微管蛋白 (tubulin) 抑制劑 DM1 (maytansine-derived cytotoxic agent)，達到有效治療 HER2 大量表現的乳癌轉移患者，成功延長病人的存活率。

臨床試驗注意事項：

研討會另外的重點在探討如何使臨床試驗獲得成功，藥物要在臨床試驗獲得成功，首先要選擇正確的標的，其次要選擇正確的參與試驗病人(如八)，而如何選擇藥物及病人的正確性，目前發展出許多依循辦法，例如於標的方面，選擇大量表現或表現減少的細胞受體，並以專一性靶向分子鍵結/標誌造影劑，於細胞或疾病鼠進行試驗。臨床試驗方面，病人的選擇可利用病理金標準檢驗方法進行篩選，或可利用大數據(BigData)進行分類，將檢體進行基因定序，並利用電腦演算計算各種疾病生物標記的表現或突變進行區分。目前有些造影診斷試劑可用於診斷阿茲海默氏症 PET (amyloid)、癌症 PET&SPECT (integrins, HER2, ER/PR, PMSA, folate receptor)、及 MRI (DCE-MRI, MRS, DW-MRI)的最新例子(圖九)。這些造影劑為目前的研發重點，核研所核醫造影方向也許可從這些方向進行，或配合 MRI 增進診斷效果。

而上述所提到的大數據分析，因為目前生物標記不同表現的數據資料量規模已無法由病理科人為判讀，故利用電腦演算整理成為與疾病相關連的資訊，便是去評估實驗室研發成果與臨床數據之相關性(圖十)。目前除了搜尋引擎 google 以開發對於全球疫情的預測，其他社群媒體如 Twitter、Facebook 也逐漸在這場大數據競賽中找到自己的定位。在一般醫療領域，大數據的應用能幫助醫師分析病歷資料、臨床實驗數據與醫療文獻，協助醫生決定每一位患者最佳的治療方法，不僅能減少醫療糾紛，更能減少用藥浪費的發生，並提升醫療效率。因為新藥研發尚須新多新策略去克服目前臨床上的不足(圖十一)，為了朝個人化醫療前進，就並須從病人基因的突變及表現差異而對症下藥，透過針對特定腫瘤基因染色體的整體改變來預測其未來惡化發展。而不只研發過程病人或數據的分析，藥物研發的品質控管也是臨床試驗成功之關鍵(圖十二)。臨床上想要進行大數據分析，必須仰賴龐大、結構性、數位化的數據資料庫。除了有一般結構性資料，還包括非結構性資料，如病歷、影像等，未來尚有許多困難需克服。

腦部核醫造影劑：

人類的神經系統可區分為周圍神經系統(Peripheral nervous system)與中樞神經系統(Central nervous system)。中樞神經系統負責處理由感覺神經接收的外來刺激，再透過運動神經元傳達指令至運動終板完成動作。如果中樞神經系統(腦、脊髓)的神經元因為病變而喪失功能，將會影響病人的運動、記憶，稱之為神經退化性疾病。核研所長久專注於核醫藥物的研發，特別是腦核醫造影劑的開發，所以特別對於研討會核醫藥物等相關議題的發展近況進行聆聽，例如在腦疾病的藥物開發過程，針對阿茲海默氏症的核醫診斷造影劑的開發，國外目前針對 beta-amyloid 及 Tau 這 2 個生物標記進行研究，也都有良好的成果(圖六)。相對於國內目前核醫在腦神經的檢查：

1. 鎇-99m TRODAT-1 腦部多巴神經元斷層造影：進行動作障礙疾病包括巴金森氏病之鑑別診斷。非典型巴金森症(含多發性神經系統退化症、血管性巴金森症、藥物誘發性巴金森症、重金屬中毒等)之鑑別診斷。先天性多巴胺神經系統酵素異常之鑑別診斷。
2. 腦血流灌注造影：腦血管疾病之局部腦血流偵測；腦部腫瘤評估與療效追蹤；癲癇症、癱瘓症之評估；柏金森氏症候群之評估；自體免疫疾病侵犯中樞神經系統之評估，如全身紅斑性狼瘡等相關之功能性檢查。
3. 腦脊髓液動態造影：評估水腦症；評估常壓性腦水腫之引流術術前評估；腦脊髓液鼻溢或耳漏及其他疾病相關檢查。

雖然實驗數據利用 beta-amyloid 及 Tau 這 2 個生物標記可用以診斷阿茲海默氏症，但在藥物臨床試驗上，需考慮臨床疾病的進程，病人的選擇，及藥物給予後的影響，例如病人在阿茲海默氏症屬於早期或晚期，有無合併其他疾病，病人對於藥物是否有不適，甚至會產生副作用，這些因素在執行臨床試驗皆要考慮，才有可能順利推動新藥臨床試驗之成功。

巴金森氏症核醫藥物：

核醫 PET 或 SPECT 造影常常用來作為腦神經疾病及癌症的診斷，核醫造影先由血管注射、口服或吸入微量放射性藥物，依藥物特性分佈到特定器官組織攝取，核醫造影儀器可偵測到這些藥物上所標誌的放射性同位素所放出的 γ 射線，將它們轉換成影像，稱閃爍攝影掃描。因為器官病變的發生通常先經代謝與生理功能的變化再發生結構與形態的破壞；因此，核醫造影比 X 光攝影有較高的敏感度，也因此其特異性較低。核醫造影針對特地疾病例如針對 Huntington's disease，除可直接抽取脊髓液 CSF 測定 huntingtin (HTT)，另外便是直接以 PET 影像進行診斷(圖十三)，設計疾病診斷新藥的前提，便是選擇專一性疾病生物標記，如何使臨床生物標記衍生診斷方式獲得成功，包括許多注意事項，包括藥物開發的策略、科學理論基礎與了解、樣品收集、測定技術的成熟度、醫療道德、及資金時間等(圖十四)，皆會直接或間接影響。圖十五為巴金森氏症之現況介紹與臨床診斷策略，目前該疾病可利用 PET 核醫造影依據多巴胺的表現多寡進行診斷。以下介紹巴金森氏症臨床症狀，依嚴重程度可分為五期：第一期為單側肢體產生症狀。若是在右側，病患第一個感覺是右手寫字或作精細的動作會較差，手會有些顫抖，也較僵硬，字寫起來會有些扭曲。若在左側，也會感覺到手部精細動作會較笨拙。漸漸的這些顫抖、僵直症狀會愈來愈嚴重，若連續寫自己的姓名，會愈寫愈小字，或愈來愈困難。第二期則是兩側肢體皆有症狀。臉部表情僵硬，雙手皆會有顫抖、僵直或動作緩慢的現象，行走時軀體及兩下肢皆較僵直、遲緩，此階段仍然有能力從事輕便工作，日常生活也可自我照顧。第三期則兩側肢體之症狀皆加重，已無法工作，部分日常生活須旁人扶助。此時走路相當緩慢，步態像所謂的老態龍鐘，不但步伐很小，動作很緩慢，要由坐椅站立或坐下時，皆相當困難。臉部表情更為呆滯，說話聲音較小，構音也較不清楚，但病患神智及記憶力仍然正常。第四期的肢體症狀更嚴重了，病患行走時相當不穩，舉步維艱，須要旁人扶助才能走動，日常生活如吃飯、洗澡等皆須旁人照顧。第五期則是巴金森氏症的末期。病患已無法行走，完全臥床。連吞嚥、咳痰、翻身皆相當困難，因此容易產生褥瘡、肺炎、及營養不良，以致死亡。由於巴金森氏症行動僵直、遲緩、步態不穩，很容易產生摔倒意外，再加上晚期的長期臥床，易產生感染，因此其死亡率是同年齡的二倍。

感謝：

最後謝謝核研所讓我參加這次的會議，雖然是小型的國際會議，但過程我看到各國與會人士很認真地參與並發問問題，任何細節也不會放過，展現科學家的精神，確實獲益良多。並且在會議碰到台灣去的學者專家(圖十六)，包括屏東農改場蔡奇助博士及生技中心游成洲博士，互相經驗交流，也有助往後核研所在此領域之發展。

四、建議事項

腦神經病變及癌症之相關血清或組織蛋白生物標記，經由測定其改變於預測疾病的發展，或利用造影技術追蹤藥物於生物體內之代謝分佈，一直是腦神經病變及癌症診斷試劑或開發治療藥劑發展之重要研究方向。本次歐洲生物標記研討會的參加與論文發表相當順利成功，透過發表自己的研究成果與國外學者進行討論，有助於研究設計與問題釐清。依此次公差經驗，對本所未來核醫發展有如下之建議：

(一)、核醫技術如 SPECT 或 PET 臨床上協助診斷腦神經病變及癌症，但在選擇標的前，同時須專注於疾病生物標記的科學基礎，才可專一性診斷疾病。

(二)、多支持年輕研究者多參加類似臨床學術研討會，吸收國外最新醫學發展，也藉此鼓勵發表研究成果。並思考人才的延攬與訓練，建立獎勵制度鼓勵研發。

(三)、新藥研發有許多面向必須考慮，包括標的、技術、成本、時間、病人選擇、臨床醫師的配合等。且核醫藥物在市場面臨許多競爭，包括血液檢測技術、MRI 技術等，新藥研發或許可專注於目前國外成熟藥物的改良，例如 PIB、amyloid、HER2 等造影劑。

附圖

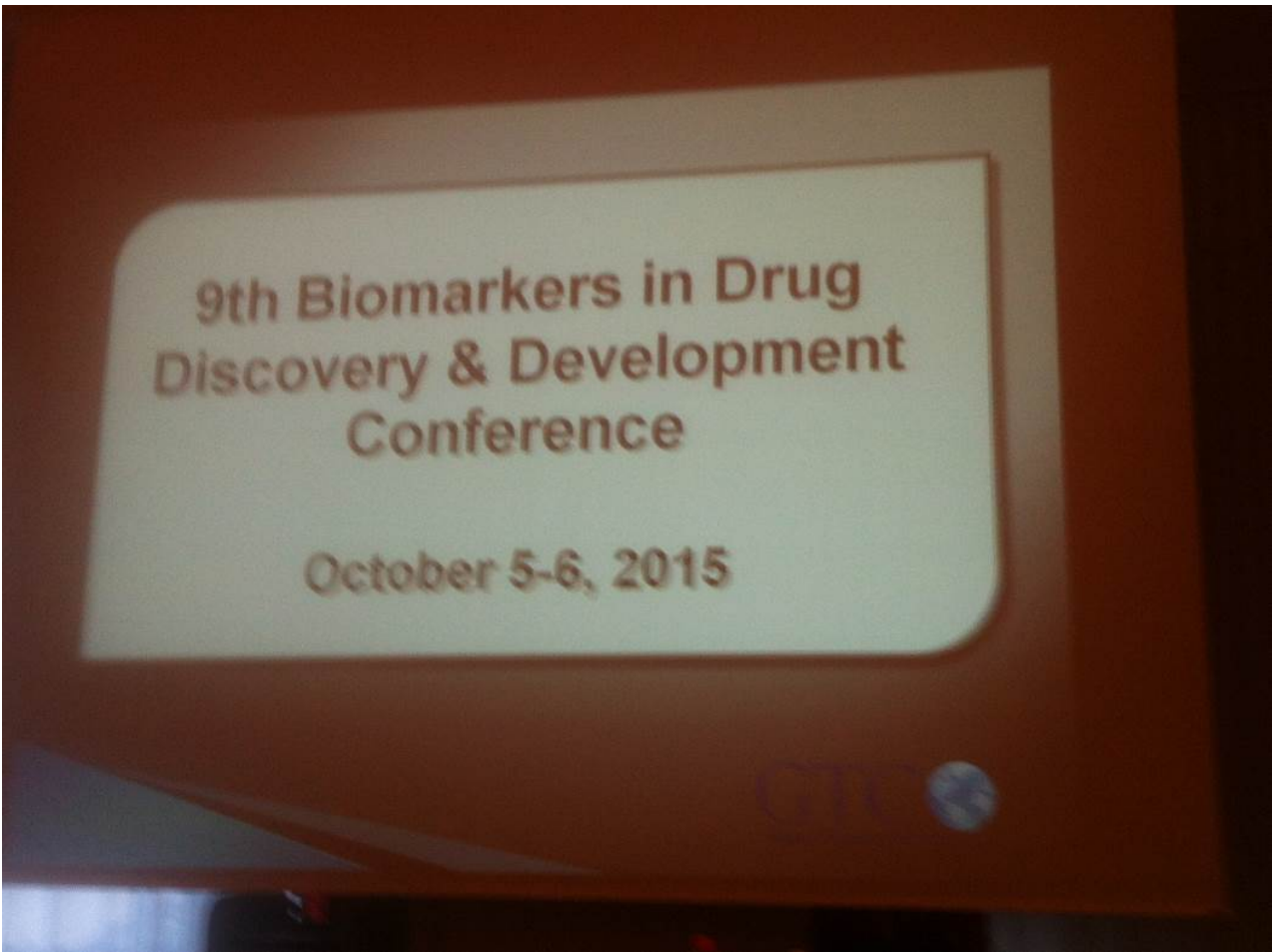
(相關資訊說明：會議期間不許拍照，故自行拍照的照片皆不涉及實驗數據，此書面報告中的相關實驗數據或圖片皆為作者同意給予大會，並傳給與會人士使用)



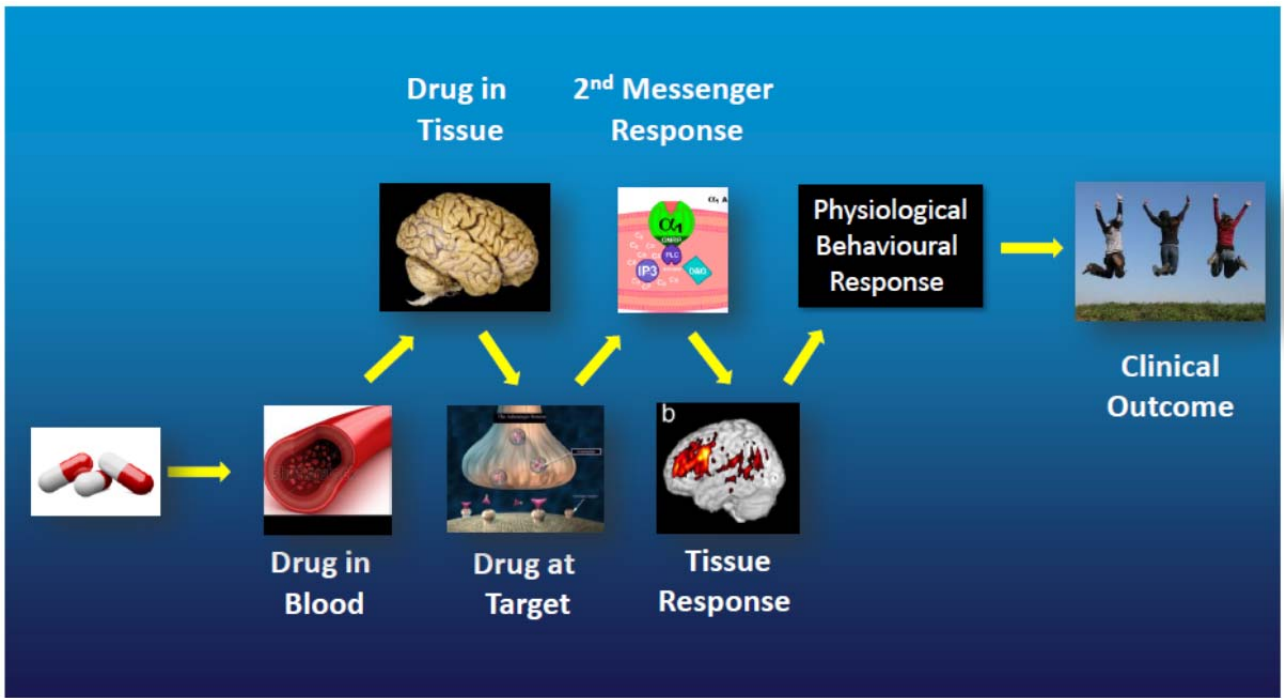
圖一：德國柏林 Ramada 飯店暨會議中心



圖二： 2015 歐洲生物標記研討會會場壁報與廠商展示區

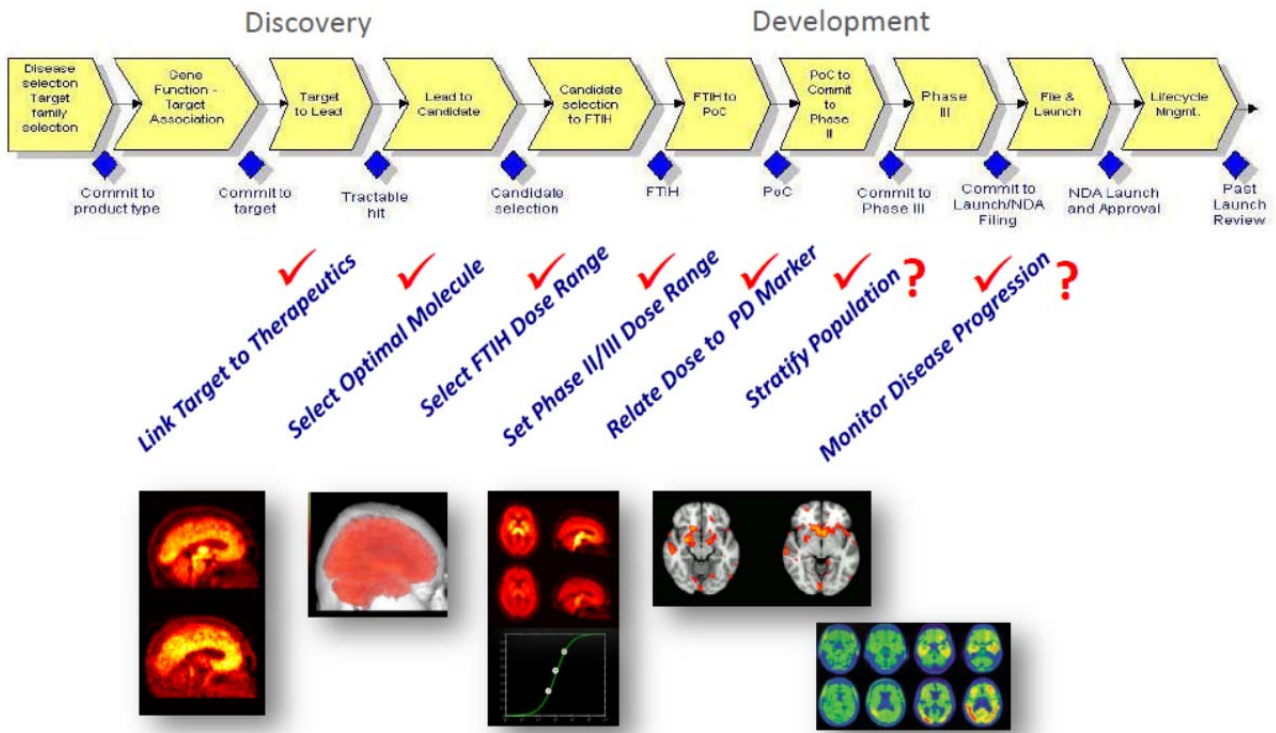


圖三：藥物研發與發展生物標記之演講現況



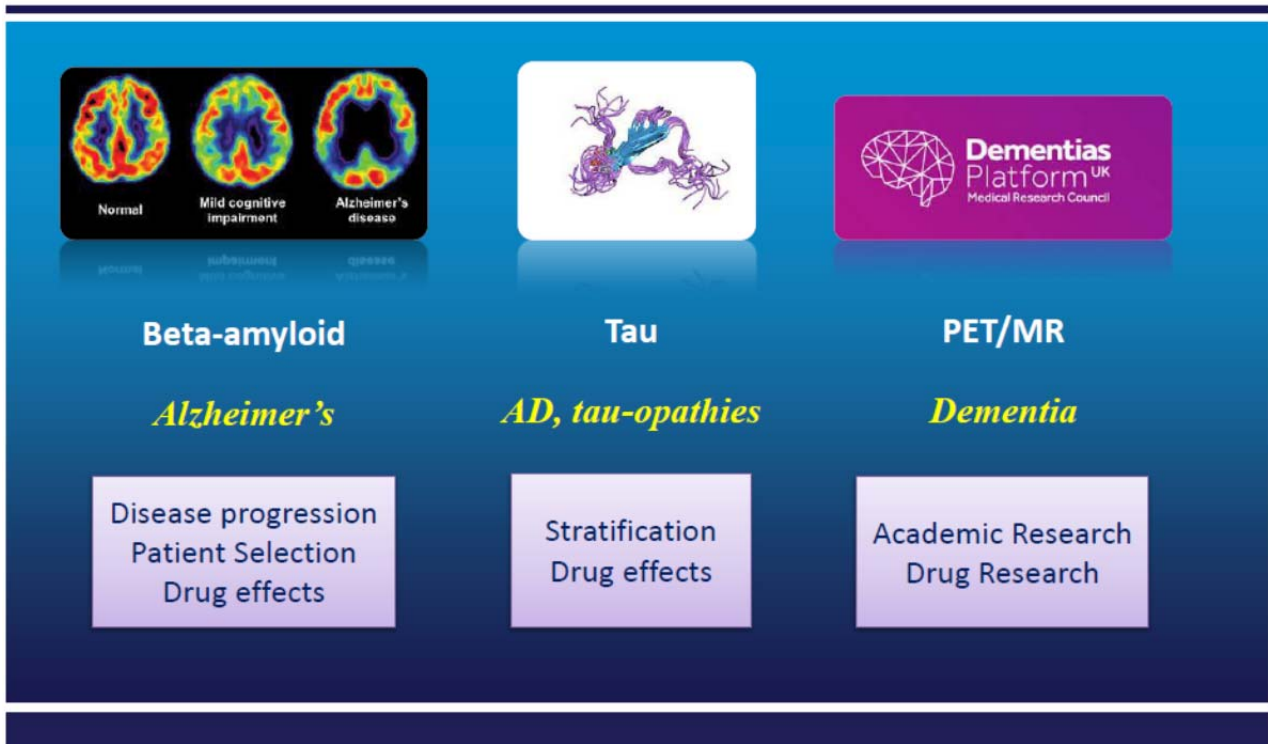
圖四：藥物研發流程與注意事項(一)

Application summary



圖五：藥物研發流程與注意事項(二)



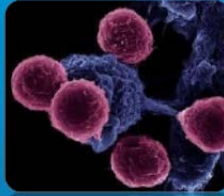
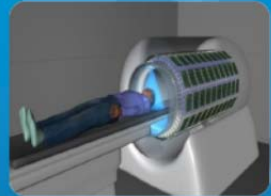
Recent Developments – Brain



圖六：阿茲海默氏症的核醫診斷造影劑



Future developments

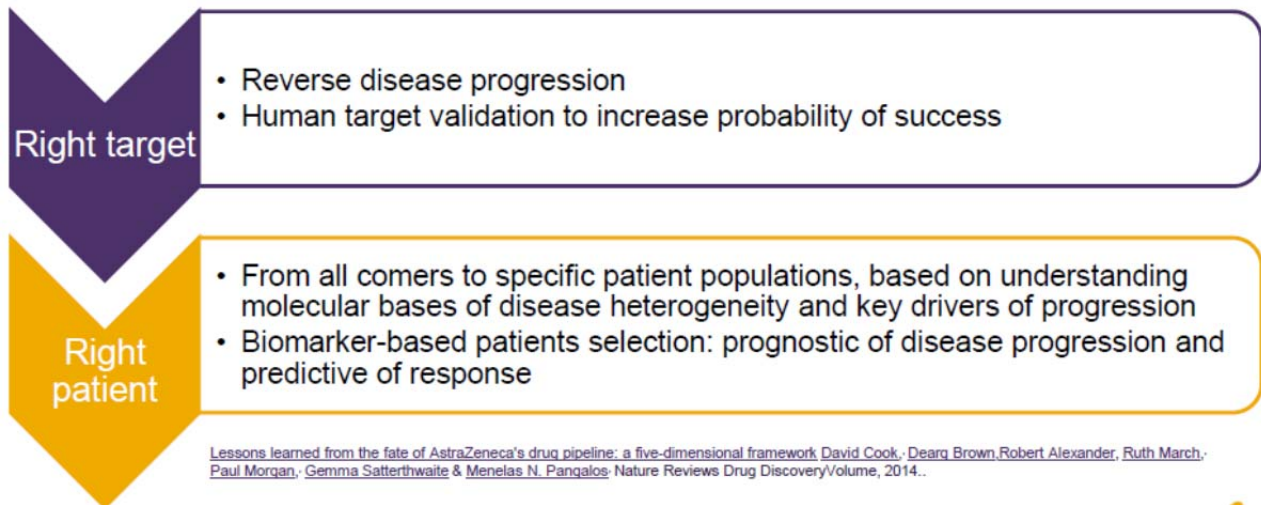
			
Pharmacodynamic Markers	Biomolecules	Cell Tracking	Low density Targets
<i>PD, MS, Fibrosis</i>	<i>Zirconium Pre-targeting</i>	<i>CAR-T</i>	<i>Whole body PET</i>
Disease progression Drug effects	Bio-distribution Stratification Drug Effect	Bio-distribution Drug effect	game-changing applications

圖七：Imanova 未來的研究發展

Right target to right patient

With higher probability of success in clinic

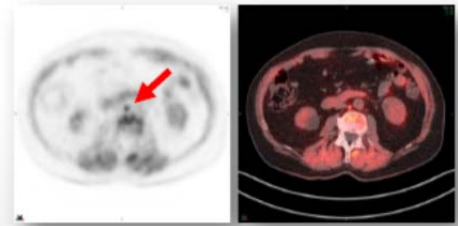
Focus on biomarker-based patient segmentation



圖八：選擇疾病正確標的與正確參與臨床試驗的重要性

New technology examples

- Many new imaging technologies with potential to better characterise pathology and it's progression or response
 - Dementia pathology
 - e.g. amyloid PET (PIB and derivatives), CSF amyloid biomarkers
 - Early detection of aberrant cancer metabolism with
 - e.g. oncology PET (FDG, choline, fluciclovine)
 - Receptor targeting with PET & SPECT
 - e.g. angiogenesis associated integrins, Her2, ER/PR, PSMA, folate receptor
 - Functional MRI
 - e.g. DCE-MRI, MRS, DW-MRI



Fluciclovine (^{18}F) PET-CT: subcentimeter retroperitoneal node (arrow) in a biochemical recurrence of prostate cancer. Image credit: University Hospital HF Radiumhospitalet, Oslo, Norway



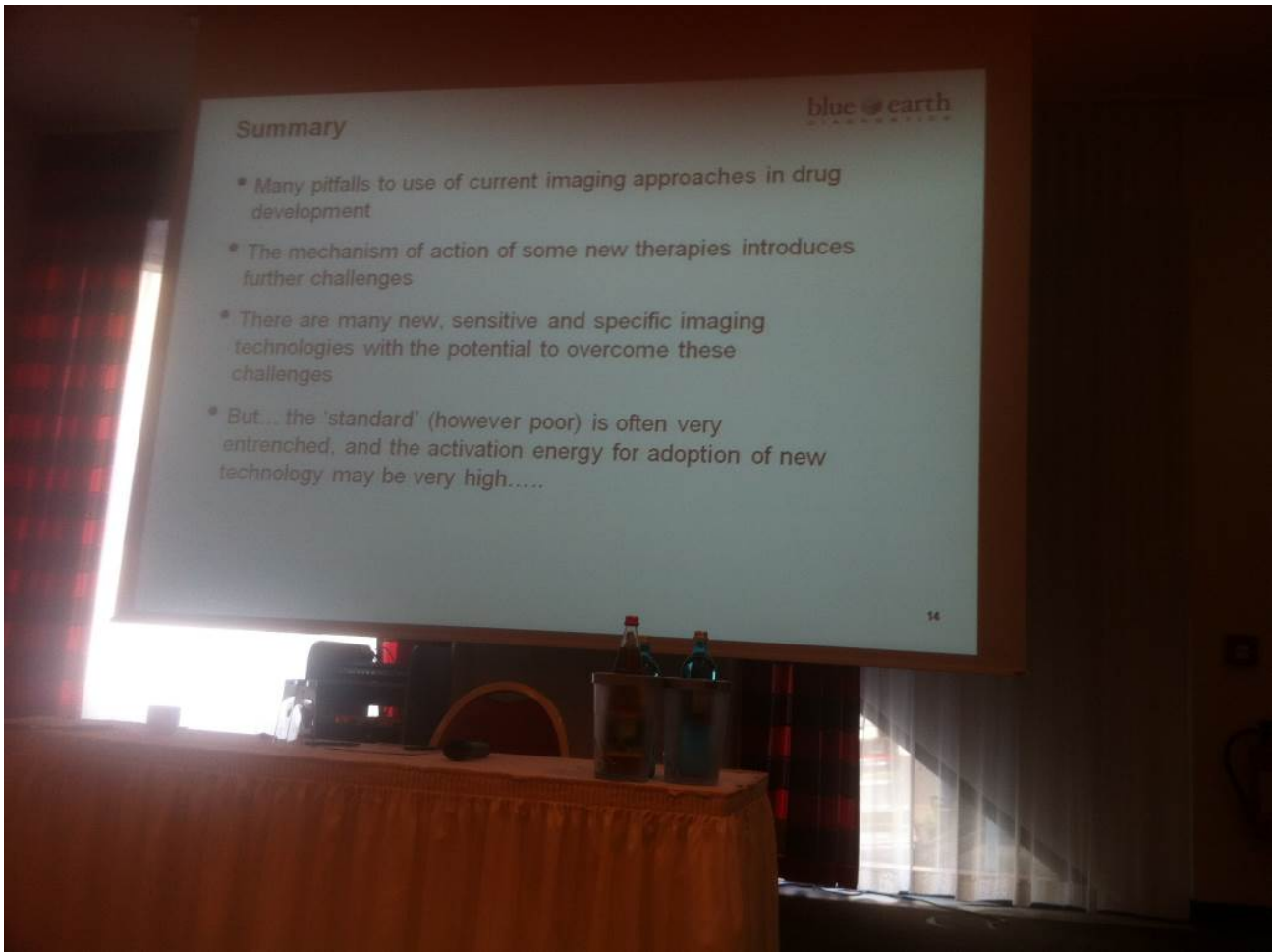
PET-MRI

11

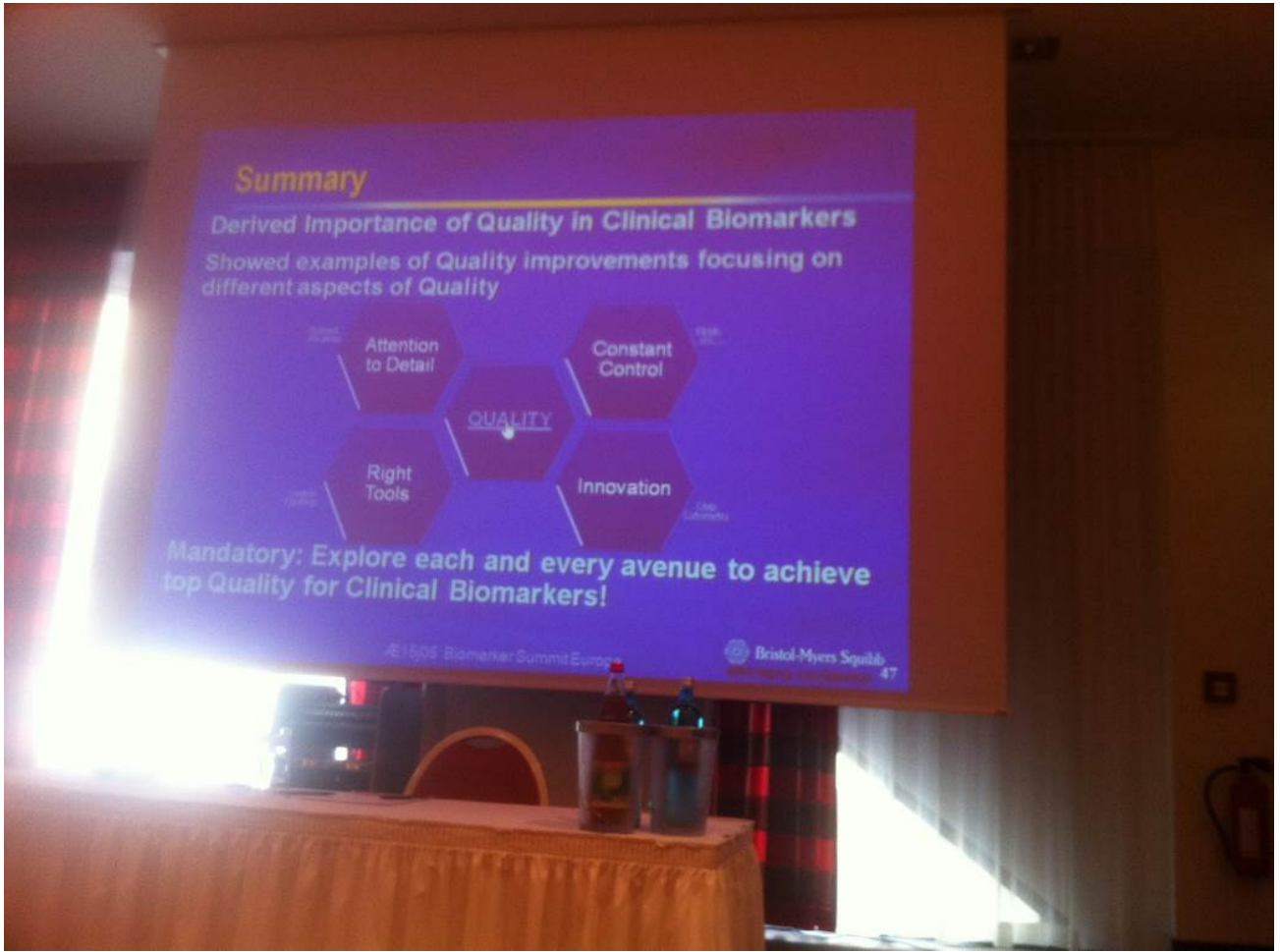
圖九：新藥開發的例子，包括 amyloid PET 或 MRI 等



圖十：藥物研發策略總結，生物標記的利用可從 BigData 去評估實驗室研發成果與臨床數據之相關性



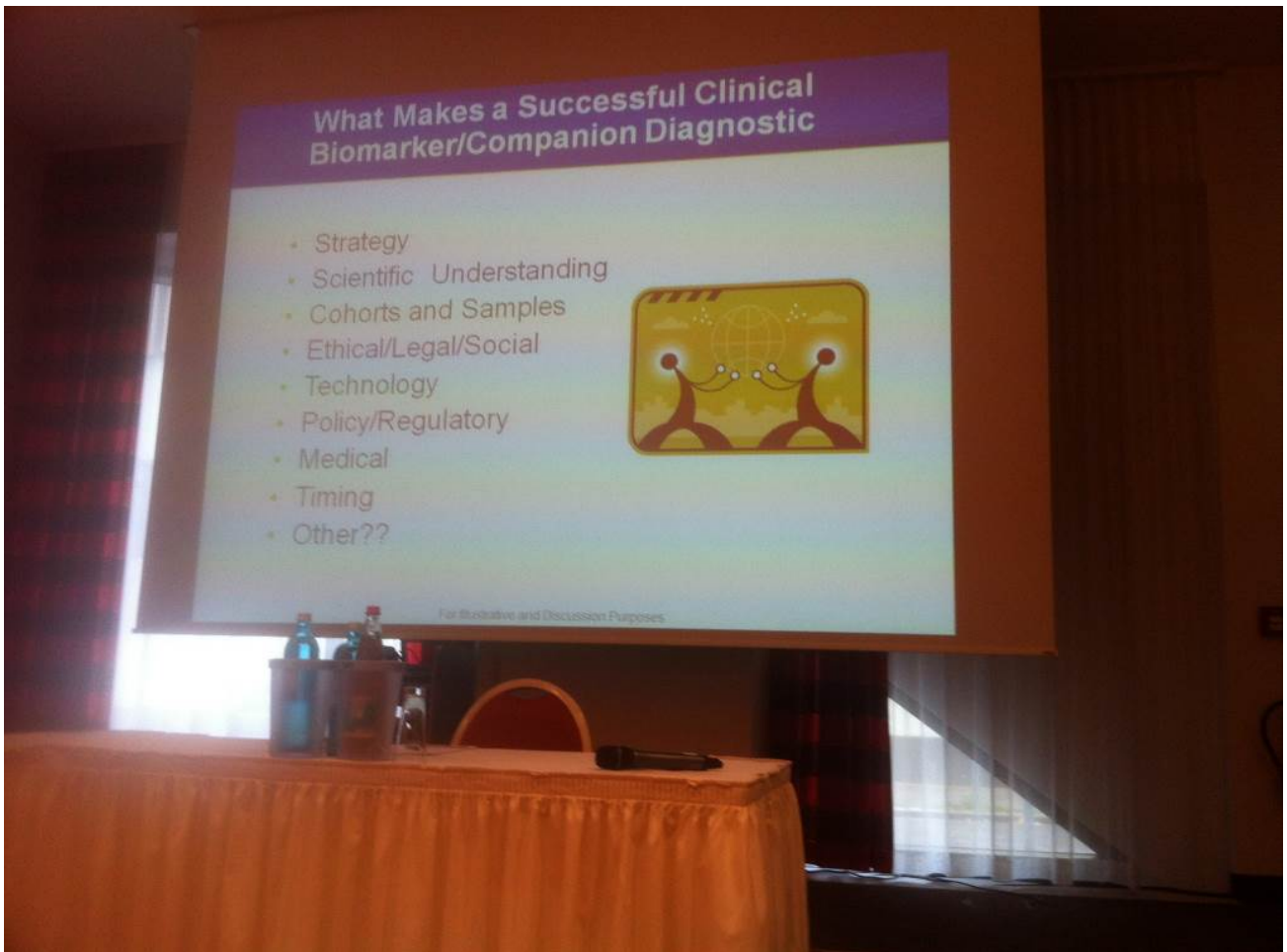
圖十一：藥物研發策略總結，新藥研發尚須新多新策略去克服目前臨床上的不足



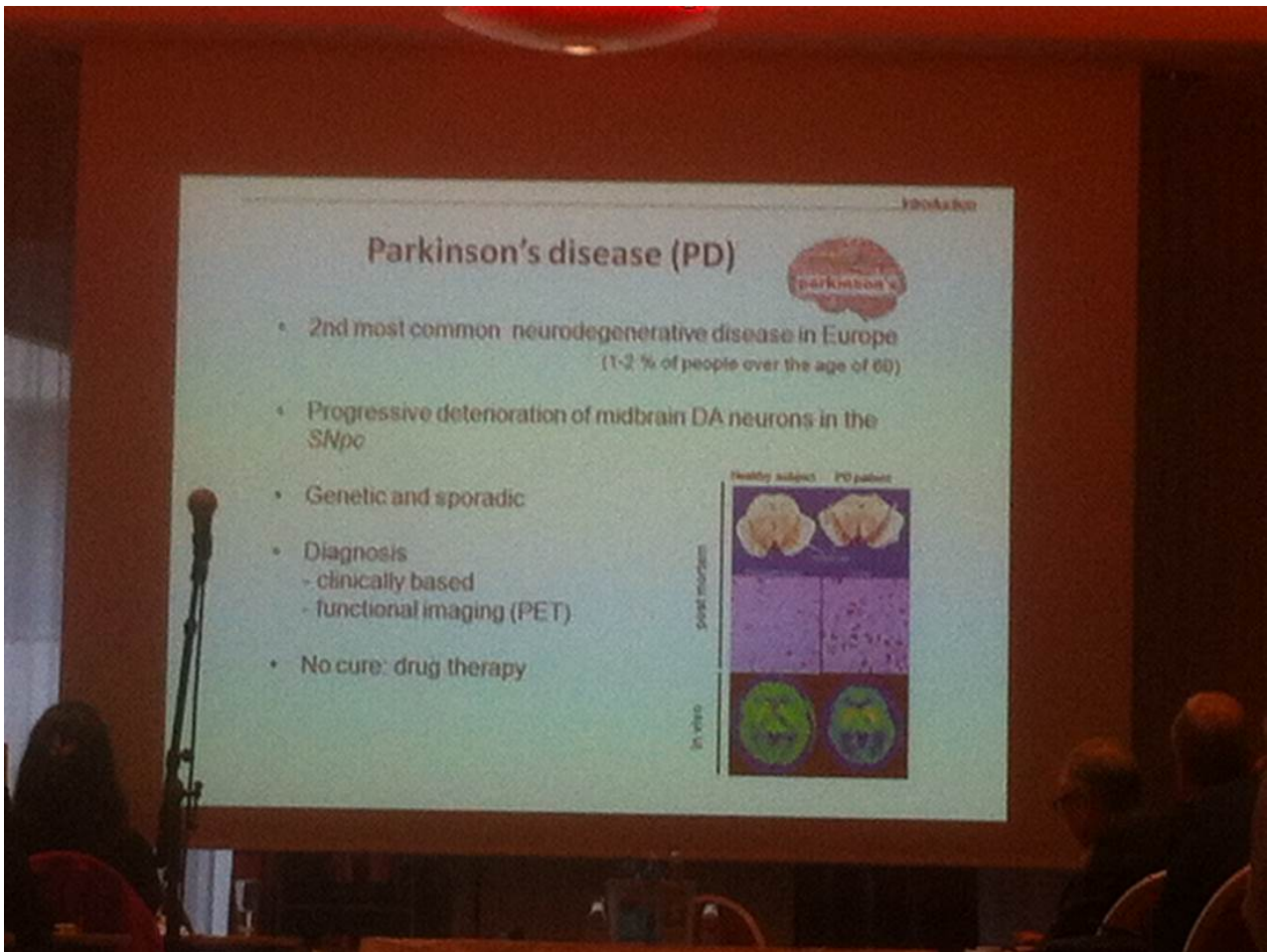
圖十二：藥物研發策略總結，藥物研發的品質控管是臨床試驗成功之關鍵



圖十三：藥物研發策略總結，腦神經診斷策略，包括抽取測定 CSF 生物標記、及影像分析追蹤疾病



圖十四：藥物研發策略總結，臨床診斷生物標記之成功要件，包括策略、技術、理論、時間等相互配合



圖十五：巴金森氏症之現況與診斷策略，利用 PET 核醫造影之效果



圖十六：會議中與屏東農改場蔡奇助博士(左)及生技中心游成洲博士(右)拍照留念

附件一、研討會時間表

OCTOBER 5-8, 2015
BERLIN, GERMANY

DRUG DISCOVERY WEEK EUROPE 2015

Includes the co-located conferences:

Biomarkers Summit Europe 2015

- 9th Biomarkers in Drug Discovery & Development
- 4th Biomarkers in Diagnostics

2nd Next Generation Sequencing & Bioinformatics

Scan the code to download proceedings or link to
www.gtcbio.com/drugdiscoveryweek

Registration

- Foyer

Refreshments, Breaks, Evening Reception, Poster Session

- Alexander 2

Lunch on Tuesday and Wednesday

- Alexander 2

Biomarkers Summit Europe 2015

- Alexander 1

2nd Next Generation Sequencing & Bioinformatics

- Alexander 3

Gold Sponsor:

Corporate Sponsor:

SCHEDULE AT-A-GLANCE

Day 1 - Monday, October 5, 2015

	9th Biomarkers in Drug Discovery & Development <i>Alexander Ballroom 1</i>	2nd Next Generation Sequencing & Bioinformatics <i>Alexander Ballroom 3</i>
8:00	Light Refreshments & Refreshments	
8:55	Welcome & Opening Remarks	
9:00	KEYNOTE SPEAKER - Andreas Schuppert, Bayer Technology Services	KEYNOTE SPEAKER - Kari Stefansson, deCODE genetics
9:45	Biomarker Discovery & Identification Strategies	Next Generation Sequencing Technologies for Precision Medicine
10:35	Morning Networking & Light Refreshments	
11:05	Biomarker Discovery & Identification Strategies (Continued)	NGS Technologies for Precision Medicine (Continued)
12:20	Lunch on Your Own	
13:50	Applications of Imaging Biomarkers Safety, Efficacy, & PK/PD Biomarkers in Drug Development	NGS Technologies for Precision Medicine (Continued) Clinical Applications in NGS: Cancer Genomics
15:30	Afternoon Networking & Light Refreshments	
16:00	Safety, Efficacy, & PK/PD Biomarkers in Drug Development (Continued) Companion Diagnostics Development & Partnering	Clinical Applications in NGS: Cancer Genomics (Continued)
17:45	✓ Evening Reception & Poster Session	

Day 2 - Tuesday, October 6, 2015

	9th Biomarkers in Drug Discovery & Development <i>Alexander Ballroom 1</i>	2nd Next Generation Sequencing & Bioinformatics <i>Alexander Ballroom 3</i>
8:00	Light Refreshments	
9:00	Biomarkers & Surrogate Endpoints for Clinical Trials	Clinical Applications in NGS: Congenital Disorders
10:15	Morning Networking & Light Refreshments	
10:45	Overcoming Challenges of Clinical Validation & Translation Big Data Analytics for Biomarkers Development	Big Data Analysis Approaches
12:25	Lunch Provided by GTCbio	
13:30	Big Data Analytics for Biomarkers Development (Continued)	Transcriptomics & RNA Sequencing
14:20	Light Refreshments & Conference Concludes	Light Refreshments & Day 2 Concludes

Day 3 - Wednesday, October 7, 2015

	4th Biomarkers in Diagnostics <i>Alexander Ballroom 1</i>	2nd Next Generation Sequencing & Bioinformatics <i>Alexander Ballroom 3</i>
8:00	Registration & Light Refreshments	Light Refreshments
8:55	Welcome & Opening Remarks	
9:00	KEYNOTE SPEAKER - Miro Venturi, Roche	Sequencing Analysis & Data Interpretation: Structural Bioinformatics
9:45	Novel Diagnostic Technologies	
10:35	Morning Networking & Light Refreshments	
11:10	Novel Diagnostic Technologies (Continued) New Diagnostic Biomarkers & Their Development	Sequencing Analysis & Data Interpretation: Clinical Bioinformatics
12:00	Lunch Provided by GTCbio	
14:00	New Diagnostic Biomarkers & Their Development (Continued) Health Economics Value of Biomarkers & Reimbursement Environment	<i>Conference Concludes</i>
15:15	Afternoon Networking & Light Refreshments	
15:45	Health Economics Value of Biomarkers & Reimbursement (Continued)	
17:30	Evening Reception & Poster Session	

Day 4 - Thursday, October 8, 2015

	4th Biomarkers in Diagnostics <i>Alexander Ballroom 1</i>	
8:00	Light Refreshments	
9:00	Next Generation Sequencing in the Clinic Clinical Utility of Diagnostic Biomarkers	
10:40	Morning Networking & Light Refreshments	
11:15	Clinical Utility of Diagnostic Biomarkers (Continued)	
12:05	Light Refreshments & Conference Concludes	