

跨領域研發成果產業化國際高階人才培訓 計畫

(後續擴充第1期)

98 年海外培訓成果發表會

核醫藥物商品化之研究-以巴金森氏症 造影劑為例

指導教授：陳桂恆（政治大學智慧財產研究所教授）

組長：楊安水（原子能委員會核能研究所）

組員：彭麗春（國科會法規會）

詹又穎（國家衛生研究院奈米醫學中心）

陳湘湄（長庚生物科技股份有限公司）

龔淑玫（財團法人中衛發展中心）

論文撰寫分工說明

章節	作者
壹、前言	楊安水
貳、核醫藥物特性及核醫診斷影像設備技術	龔淑玫/詹又穎/楊安水
參、分析診斷用核醫藥物臨床法規探討	彭麗春/楊安水
肆、中樞神經造影劑市場	陳湘湄/龔淑玫
伍、目前上市及研發中中樞神經造影劑專利分析及商品化過程	詹又穎/楊安水
陸、結論與建議	全體組員/楊安水
附錄一 參訪紀實 (NIH, UW)	全體組員

摘要

巴金森氏症為一持續性破壞腦組織中負責協調動作的多巴胺神經系統疾病。利用核醫藥物對異常生理、病理之分布，配合單光子斷層掃描儀(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)及正子斷層掃描儀(Positron Emission Tomography, PET)進行功能性之分子造影，可以提供臨床醫師對巴金森氏症有較正確之資訊作為病程之診斷，給予適當藥物治療延長惡化時程提升病患生活品質。本研究以 GE Healthcare 及我國行政院原子能委員會核能研究所已商品化之核醫藥物--巴金森氏症造影劑為例及參訪個案討論核醫藥物之特性、技術、法規、市場及我國與美國學研技轉比較，分析國內核醫藥物商品化所面臨的困境，並在最後提出核醫藥物在國內要建構良好的商品化程序，需要在研發過程結合產醫學研各界通力合作；法規面要針對特性適當鬆綁；建構強有力的技轉能力等因應策略。

關鍵字:巴金森氏症、多巴胺神經系統、核醫藥物、單光子斷層掃描儀、正子斷層掃描儀

Abstract

Parkinson's disease is normally caused by the insufficient formation and action of dopamine, which is produced in the dopaminergic neurons of the brain that often impairs the sufferer's motor skills, speech, and other functions. Utilizing radiopharmaceutical-imaging agent with functional medical molecular imaging system such as SPECT/PET of abnormal physiology and pathology distribution can provide clinical doctor with accurate information for the diagnosis of Parkinson's disease and provide medical therapy for preventing depravation and improving life quality of patients. This research focuses on the comparison study between commercialized radiopharmaceutial-imgaing agent-GE and Taiwan INER Parkinson's disease radiopharmaceutial imaging agents as examples. Exploring its commercialized process will incorporate radiopharmaceutial's characters, technology, regulation, and market, along with comparison between Taiwan and US technology transfer system; and analyze the difficulties of process in Taiwan radiopharmaceutial commercialization. Finally, we will provide several recommendations including establishment of multidisciplinary infrastructure between university-research-medical-industry in the early research stage, government regulation support and enforcement technology transfer system encountered in the commercialization of radiopharmaceutial imaging agent in Taiwan.

Keyword: Parkinson's disease, dopaminergic neurons, radiopharmaceutial, SPECT, PET

目錄

壹、前言.....	5
貳、核醫藥物特性及核醫診斷影像設備技術	12
參、診斷用核醫藥物臨床法規探討.....	21
肆、中樞神經造影劑市場分析.....	31
伍、核醫診斷藥物概況、商品化過程及成功案例分析.....	40
陸、結論與建議.....	53
參考文獻.....	58
附錄一 參訪紀實 (NIH, UW)	61
附錄二 鎝-99m TRODAT-1單光子斷層掃描——診斷帕金森病 的新利	68

壹、前言

隨著老化人口比例的增加而有關的老人疾病成為醫學界的熱門課題，對於整個社會而言，無論從照顧者或病患本身來看，也都是一個難以衡量的重大社經衝擊，因此積極針對此並加以研究乃當務之急。根據中華民國內政部公佈資料98年9月底0至14歲人口數為3,810,152人，占總人口比率16.50%；15至64歲人口數為16,835,782人，占72.92%；65歲以上人口數為2,440,507人，占10.57%。由於台灣已進入老年化社會及社會競爭加劇之影響，因此，惡性腫瘤、腦血管病變、神經系統病變及心臟疾病勢將嚴重威脅國人健康。為因應早期診斷、早期治療的疾病防治措施及預防醫學之發展，這些疾病的功能性及分子性診斷與治療技術，將成為21世紀醫學科技發展的當務之急。

腦神經病變目前最熱門的話題有阿滋海默氏症、巴金森氏症、憂鬱症及精神分裂症，這些疾病都不易經由臨床診斷出來，現有的醫療診斷儀器電腦斷層掃描儀(CT)、磁共振造影儀(MRI)、X光等皆屬於解剖性結構，而無法對腦神經功能有較靈敏與專一的診斷結果，而核醫用的單光子電腦斷層造影儀(SPECT)、正子電腦造影儀(PET)配合相對應的核醫藥物，可以針對腦神經系統中不同神經單元進行造影，所得之影像具有高靈敏及專一性，提供臨床醫師較正確的病人資訊，提高臨床診斷的準確性，對於疾病程度給予良好的治療，減緩惡化速率，提升病人生活品質。

一、巴金森氏症簡介

巴金森氏症是一種進行性神經退化性及神經變性疾病，於1817年由英國醫生詹姆斯巴金森博士(Dr. James Parkinson)首先發現並發表文獻，詳細描述發生在六位老人身上，一種伴隨著四肢發抖、無力、軀幹駝背、動作緩慢的疾病，後來的人稱之為巴金森氏病。腦部可以分成三個主要部份，大腦、小腦及腦幹。腦幹內的黑質體(Substantia nigra)中的多巴胺神經元，會分泌多巴胺至大腦中的基底核(basal ganglia)，而基底核則是複雜地連繫著腦部各部位，它控制著各種正常和不正常運動訊息的調節，對巴金森病患者而言，控制信息傳遞的神經無法正常運作，以致身體無法在平衡下動作。黑質體內充滿可以生產多巴胺的神經元，當黑質體被破壞、或減少、或死亡，這些細胞就無法正常地產生多巴胺，應輸送到控制運動和平衡的紋狀體內的多巴胺就逐漸減少，造成多巴胺和乙醯膽素兩種神經傳導素無法維持平衡，巴金森氏症的運動障礙症狀因此而出現，正常人隨著年齡的增長，多巴胺神經細胞的數量會逐漸減少，但是巴金森氏症患者在減量的速度上，較一般人快許多，當多巴胺神經細胞分泌多巴胺的濃度低於正常人的百分之

八十時，臨床上就會出現巴金森氏症狀。在1960年代初期研究人員解剖巴金森氏症患者的腦部，發現多巴胺的濃度在基底核內的尾狀核和被殼非常低，巴金森氏症因此被界定為缺乏多巴胺的神經退化性疾病。瑞典的Arvid Carlsson教授，更首次證明生產多巴胺的神經細胞存在於腦內基底核中，這些細胞傳送到尾狀核及被殼等處，這傳送的管道關係到運動功能，當基底核受損而神經細胞無法正常生產與輸送多巴胺，巴金森氏症的症狀因而顯現，這發現與腦部生理學、生物化學和臨床治療等理論，奠定我們對巴金森氏氏症的了解(1)。

巴金森氏症是腦部通稱為黑質的部分細胞壞死所引起。此症會引起肌肉震顫、僵硬、虛弱、動作遲緩及平衡問題等各類異常，全世界每兩百人中即有約一人罹患此症，其中許多是老年人。首先出現的症狀往往是最具診斷價值的，但由於本病發病緩慢，病情是在不知不覺中逐漸嚴重起來，故即使患者最親近的人，也往往發覺不出病人究竟何時發病(2)。巴金森氏症是漸進式的其意義，為隨著時間的推移症狀會變得更糟。不像其他的嚴重神經疾病，巴金森氏症是有可能治愈的。近幾十年來，有種藥物俗稱左旋多巴，一直是治療巴金森氏症的主體。但左旋多巴可能引起副作用，而且可能對病情嚴重者變得不那麼有效，特別是新的症狀出現時，此外隨著時間的推移對藥物的反應可能變得更加不穩定。出於這個原因，現在各大藥廠都在研發較新的藥物來使用(1)。

通常巴金森氏症患者都是在50-60歲之間發病，而診斷時的平均年齡為60歲，因此在40歲前發病是較不尋常，臨床上稱作早發性巴金森症候群，許多研究發現早發性巴金森氏症與老年巴金森氏症在臨床特徵，疾病進展及藥物療效上有其差異性，一般來說早發性巴金森氏症的症狀，是以運動徐緩及肌肉僵硬為主，且較常發生肌張力不全所引起的抽筋，而老年性巴金森氏症則以步行困難及靜止型顫抖為主，早發性巴金森氏症疾病進展較慢，發生癡呆的現象較少見，以藥物治療初期其療效較老年性巴金森氏症患者為佳，且老年性巴金森氏症患者較易發生精神方面的症狀。早發性巴金森氏症患者在西方國家大約佔有所有患者的4%~12%這比率在日本比較高有些地區甚至高達40%根據研究顯示早發性巴金森氏症中具有家族遺傳比例為9.5%~37.5%。據估計，在世界各地約有400萬人患有這種疾病。雖然巴金森氏症發生在每一個世界的一部分，因為它是主要的疾病的後半生，這在開發中國家，因為科技進步醫藥技術發達人的壽命得以延長，巴金森氏症作為公共衛生問題預計將增加(3)(4)。

1. 台大醫院巴金森症醫療中心—巴病簡介 <http://www.morris.com.tw/abc/index.htm> Sep.15, 2009

2. <http://www.tafm.org.tw/Data/011/509/230303.pdf>

3. Neurological disorders: public health challenges, World Health Organization 2006

4. <http://www.cgmh.org.tw/new1/new9011-106.htm> 如附錄 2

巴金森氏症診斷主要是依據臨床問診與神經學檢查，需要有經驗的醫師方能做出正確診斷，目前還缺乏明確的實驗室檢查來幫助確立診斷，可藉由磁振掃描(MRI)初步排除其他也會產生類似巴金森氏症症狀的疾病，如腦瘤中風或常壓性腦水腫，但此檢查無法偵測到巴金森氏症病人腦中多巴胺含量，更何況早期巴金森氏症臨床症狀都很輕微，病程的進展也很緩慢，即使是經驗豐富的神經科醫師在疾病早期也不容易做出精確診斷，為此，醫生經由身體和神經系統檢查的結果來診斷巴金森氏症的症狀，在神經科將首先獲得病人詳細的歷史症狀，包括有關的任何近親可能患有巴金森氏症的疾病或誰曾經被確診過。應用正電子發射斷層掃描(PET掃描)或單光子發射斷層掃描(SPECT斷層掃描)以及使用專門的核醫藥物可以進行大腦中多巴胺的造影，因此可以幫助診斷巴金森氏症和區分其他類似疾病。SPECT和PET腦成像是可以量化在中腦多巴胺神經元的工具。使用代謝活性示踪劑，PET掃描產生三維圖像在大腦中的異常，如多巴胺缺乏等，可經常用於診斷巴金森氏症。其中又以SPECT斷層掃描較PET掃描更便宜。

歐美有新一代大腦造影劑DaTSCAN(也稱為I-123-CIT-FT)，係由美國GE Healthcare於2002年在歐洲推出及2009年經美國FDA核准(5)，而與傳統的掃描方法比較，患者在沒有顯示巴金森氏症症狀以外的震動狀況，已被證明能更準確地診斷巴金森氏症。雖然目前尚未廣泛使用，DaTSCAN對於巴金森氏症診斷是一個重要的進步。

目前對於巴金森氏症造成原因有部分了解，為多巴胺分子在神經元突觸之間運送是受到多巴胺轉運體(dopamine transporter, DAT)的調控，而影響突觸(synapse)內的多巴胺濃度。在突觸內多巴胺的釋放與重吸收步驟促成神經的傳導。在腦部紋狀體(striatum)部位有高密度的DAT與豐富的多巴胺傳導物質。精神科的多種藥物例如古柯鹼、安非他命、以及methylphenidate (MPH)都以DAT為作用標的，因此顯示腦部多巴胺系統與一個人的情緒調控有關(6)。巴金森氏症(Parkinson's disease, PD)病患在腦部基底核與黑質區域的DAT數量減少，也特別引人關切(7)。發展各種能夠專一結合在DAT的造影製劑，有助於觀察與了解DAT的功能，以及診斷與監控PD病患的療程。多巴胺受體與DAT也被認為與兒童的注意力不集中過動症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)有關(8)。在台灣核子醫學科可利用選擇性結合多巴胺轉運體之鎝-99m TRODAT-1 直接對紋

5. http://www.datscan.com/downloads/DaTSCAN_SPC_April%202007.pdf 如附錄二

6. Amara SG, Kuhar MJ: Neurotransmitter transporters: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16:73-93.

7. Meegalla SK, Plossl K, Kung MP, et al.: Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. *J Med Chem* 1997; 40:9-17.

8. Thapar A, M O'Donovan, Owen MJ: The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005;14: R275-282.

狀態突觸前神經末梢處之多巴胺轉運體進行標示顯影，可以提供臨床醫師了解病患多巴胺轉運體退化之相關資訊，協助巴金森氏症之診斷(9)。雖然過去已經有數個 DAT 造影製劑可供使用，這些製劑受到迴旋加速器產生以及放射核種半衰期短的限制，取得不易(10)。此外，有些製劑需要長時間，甚至達 18 小時以上才能在基底核達到適當的濃度，以進行造影(8)。為了彌補迴旋加速器產生放射核種半衰期短的限制， ^{99m}Tc 標定的 DAT 造影放射製劑被研發出來以應用在研究以及可能的臨床診斷上。這些製劑都是不帶電的脂溶性製劑，含有 N-(alkylthiolate) tropane 與 aminobis(ethylthiolate)以及一個以 ^{99m}Tc 為中心的核心結構(7)；古柯鹼衍生物 ^{99m}Tc -TRODAT-1 就是這些製劑中的一個製劑。有文獻證實 ^{99m}Tc -TRODAT-1 可以早期鑑別診斷 PD(11)。在國內林口長庚醫院神經內科的研究，顯示以 ^{99m}Tc -TRODAT-1 可以高敏感與高專一性的偵測到巴金森氏症患者的 DAT 逐漸流失情形(12)，因此建議可以應用 ^{99m}Tc -TRODAT-1 診斷巴金森氏症。

Eckelman等人在1979年預言(13)：可與受體結合的放射性藥物，將是未來極具潛力的核醫藥劑，我們可藉此偵測體內某類受體濃度的變化，或當人體顯出某種疾病症狀時，藉以偵測是否伴隨某類特定受體的出現或濃度減少。核子醫學利用放射同位素標幟之受體結合劑作為放射性示踪劑，進行中樞神經系統受體研究，配合核醫電腦斷層掃描(如正電子放射斷層掃描(PET)和單光子放射斷層掃描(SPECT)技術，進行腦部的藥理及生化造影，以瞭解受體分佈、受體活性和神經傳導物質與中樞神經系統功能失調所引起症狀(如巴金森症、老人痴呆症、精神分裂症等)之間的關係。由於腦部不易(或無法)做病理切片，且縱使進行X光電腦斷層掃描(CT)或核磁共振掃描(MRI)等解剖性造影，神經系統功能失調也不一定伴隨明顯之組織病理變化。因此，利用可與特定受體行專一性結合之放射性

-
8. Thapar A, M O'Donovan, Owen MJ: The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Hum Mol Genet 2005;14: R275-282.
 9. http://www.cgmh.org.tw/intr/intr4/c83f0/97web/examine/exa_introduction/trodat.pdf
 10. Koch W, Pogarell O, Popperl G, et al.: Extended studies of the striatal uptake of ^{99m}Tc -NC100697 in healthy volunteers. J Nucl Med 2007; 48:27-34.
 11. Hu P, Chen L, Zhang HQ, et al.: Single photon emission computer tomography of dopamine transporters in monkeys and humans with ^{99m}Tc -TRODAT-1. Chin Med J 2004; 117:1056-1059.
 12. Weng YH, Yen TC, Chen MC, et al.: Sensitivity and specificity of ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. J Nucl Med 2004; 45:393-401. 14.
 13. Eckelman, W.C., Reba, R.C. and Gibson, R.E. Receptors binding radiotracers: a class of potential radiopharmaceuticals. J. Nucl. Med., 1979,20,350.

藥物，配合核醫電腦斷層掃描技術，進行有關中樞神經系統功能與受體關係的研究，已成為核子醫學現今及未來的發展趨勢。

二、放射性同位素簡介

元素，又稱化學元素，在自然界中有一百多種基本的金屬和非金屬物質，它們只由一種原子組成，其原子中的每一原子核中具有同樣數量的質子，用一般的物理及化學方法不能使之分解，並且能構成一切物質。到2007年為止，總共有118種元素被發現，其中94種是存在於地球上。擁有原子序數大於82（即鉍及之後的元素）都是不穩定，並會進行放射衰變。另外第43和第61種元素（即鎔和鉅）沒有穩定的同位素，會進行衰變(14)。

同位素是具有相同原子序數的同一化學元素的兩種或多種原子之一，在元素週期表上佔有同一位置，化學性質幾乎相同（氫、氘和氚的性質有些微差異），但原子質量或質量數不同，從而其質譜性質、放射性轉變和物理性質（例如在氣態下的擴散本領）有所差異。

在自然界中天然存在的同位素稱為天然同位素，人工合成的同位素稱為人造同位素。如果該同位素是有放射性的話，會被稱為放射性同位素。放射性同位素是一個原子核不穩定的原子，每個原子也有很多同位素，每組同位素的原子序雖然是相同，但卻有不同的原子量，如果這原子是有放射性的話，它會被稱為物理放射性核種或放射性同位素。放射性同位素會進行放射性衰變，從而放射出相對射線(能量)，和次原子粒子。

在英文中，放射性同位素會被化學家和生物學家分別稱為radioactive isotopes和radioisotopes，但兩者也是放射性同位素的意思，化學家和生物學家都把放射性同位素的技術應用在我們的食物、水和身體健康等事項上。有些放射性同位素是天然存在的，有些則是人工製造的。目前為止大約3000種核種已經被發現而大部份是不穩定、不安定的不穩定的核種藉由自發性分裂、 α 粒子、 β 粒子或 γ 射線或電子捕獲進行衰變，以達到穩定的目的。核種的穩定是由原子核內核粒子的結構排列(structural arrangement)和束縛能來決定。穩定核種的中子數與質子數之比值(N/Z)是核穩定度的一個標準；放射性核種會衰變到最靠近的穩定核種N/Z之值。放射性核種藉由粒子或電子捕獲二種放射活性衰變時會改變放射核種的原子序，然而 γ 射線發散並不會改變核種的原子序。放射性核種可藉由以下六種衰變方式中的一種或數種結合進行衰變：自發性分裂(spontaneous

14.葉添水 編譯，「核子醫學技術學」，合記圖書出版社 p27-59

fission)、 α 衰變、 β 衰變、 β^+ 衰變、電子捕獲、同質異構素的轉變(isomeric transition)。在放射性衰變裡，經粒子發散或電子捕獲衰變後通常會有同質異構素的轉變伴隨產生。在所有衰變過程中放射核種的能量、質量和價數都必須守恆(15)。

三、核醫藥物簡介

核醫藥物(Radiopharmaceutical)係供病人作診斷及治療用之放射性藥品。構成要素包括放射性核種及非放射性藥品，核醫藥物大部分是由放射性核種標誌在非放射性藥品上而成，僅少部分具放射性核種(如Xe-133，Lung ventilation study)。核醫藥物的使用完全看這二個構成要素的特性，在設計核醫藥物上，藥品要先依據它在某器官的停留或它參與該器官的生理功能來選擇，然後再將適合的放射核種加上已選好的藥品上，使用之後再由偵檢器檢測核醫藥物放出之放射線，因此器官型態學上的結構或生理上的功能都可以評估，藥品的選擇應要選安全且非毒性的，核種放出之放射線應選擇容易被核醫儀器檢測的而對病人的輻射劑量應該要最小(16)。核醫藥物的特性與要求為無藥理性：tracer amount，符合藥品管理要求，如為針劑，更需符合熱原測試及無菌測試可安全的使用在人身上。劑型除大部份以針劑為主外，還有吸入、膠囊、溶液等劑型。應用原理基本上是利用藥品在人體中不同組織或器官的分佈，藉著藥品把放射線帶到各器官，經造影機及電腦的放射線偵測與訊號重組，得知藥品在人體中實質分佈情形，該動態或態靜的影像及數據，供臨床診斷之用。

核子醫學(Nuclear Medicine)為利用放射性同位素標誌之核醫藥物針對人類疾病做診斷、研究、甚至治療的一門醫學專科。對臟器和病變組織進行放射性造影診斷及治療之科學，提供非侵入性之身體內部影像診斷資料或直接由放射性核醫藥物進行內部特定臟器組織照射治療，此為該醫學技術的重要特色之一。放射性同位素或其標誌之核醫藥物，可經由其和特殊器官細胞吸附等特性，對該器官等進行相關之影像造影診斷或放射線治療等。放射性核醫藥物診斷治療具方法簡便、療效好、副作用小等多項優點，有較高的實用價值。現今核醫藥物能對醫學上廣泛的領域提供服務：從小兒科學、心臟科學到精神/神經科學，有近百種不同的核醫藥物，這些核醫藥物的使用幾乎涵蓋了所有的重要器官系統。在診斷方面包括以器官造影和功能測定為主要內容，在治療方面則是利用放射性核種發射的射線對病灶區進行高度集中輻射照射治療。核子醫學功能代表代謝造影是現代

15. 丁慧枝 編譯，「放射性藥品學」，偉明圖書有限公司出版 p11.

16. 丁慧枝 編譯，「放射性藥品學」，偉明圖書有限公司出版 p84-85.

醫學影像的重要組成內容之一，其造影原理與X光、超音波、電腦斷層攝影和磁共振造影等檢查截然不同。它偵測接收並記錄注射體內的放射性核種所釋放出來的 γ 射線，並以影像的方式顯示出來。這不僅可以顯示器官或病變的位置、型態、大小等解剖學結構，更重要的是可以同時提供有關臟器和病變的血流、功能、代謝，甚至是分子的化學訊息，因此有助於疾病的早期診斷。另外還有利用各種核醫藥物所含的高能放射粒子以達到治療某些疾病的目的。最常見的項目是利用放射性碘（俗稱原子碘）來治療甲狀腺功能過高症或甲狀腺癌。此外尚有以放射性銥治療癌症轉移性骨疼痛等等。核子醫學的發展還不算長，但其進步可說是非常迅速，對臨床許多診斷的難題及治療的困擾提供了不少的幫忙，而核子醫學未來的發展仍大有可為，將會為人類帶來更多的福祉。

五、小結

由於巴金森氏症病患需要長期照料，因此，長期照護病患所衍生的問題，並非只侷限於醫療資源的大量消耗、健保財務的鉅額支出、大型醫院床位難求，影響其他病患就診等醫療層次，而是更深一層的牽動了人道的層面；由於台灣長期照護制度尚在發展階段，制度規劃並未健全，資源及人力的嚴重不足、財務負擔制度亦未建置等等問題，反而讓急迫需要長期照護的老人及家屬得不到適切的照護與關懷，而產生了許多的社會問題及困擾。由於這些疾病會拖上很多年，所以在被診斷出來時往往腦部神經已經遭受許多的破壞無法回復，因此，許多學者專家們希望能早期診斷出這些病症，以便能更有效地進行相對治療降低影響。同時，專家們也想找到一些方法能夠追蹤已在接受治療的病人病情變化狀況進行了解這些疾病發生真正原因，以快速了解治療是否有效。所以腦中樞神經診斷藥物之研製與商業化是一項重大的工作。

巴金森氏症跟老化有關，人只要活得夠老，都可能罹患此病。根據美國哈佛大學流行病學調查，65歲以上發生巴金森氏症的比率是15%，75歲增加至35%，85歲時，則增加至50%。隨著人口老化及工業快速發展，巴金森氏症未來會在亞洲國家加倍成長。根據國外調查發現，未來25年，巴金森氏症在全球將成長2倍左右，尤以亞洲地區成長最多，主要原因跟工業汙染及老年人口的增加有極大關係(17)。根據台大醫院電子報2008年1月號，目前醫師診斷巴金森氏症可以利用1.觀察臨床病症；2.服用藥物反應以及3.上述各項核醫檢驗等三項，如果醫師綜合三種方式診斷的話，診斷率大致可以高達90%以上。

17. 林欣榮(中國醫藥大學附設醫院副院長)、轉載自《中央健康保險局電子報》2009/5/15

貳、核醫藥物特性及核醫診斷影像設備技術

一、診斷用核醫藥物特性

何謂核醫藥物？核子醫學(Nuclear Medicine)是利用放射性同位素標誌之核醫藥物來進行診斷或治療的特殊醫療方法。

放射線是一種比可見光的波長短、能量高的電磁波，會釋出放射線的「放射性同位素標誌化合物」，像螢火蟲的尾巴發光一樣，在科學應用上顯示放射線的「示蹤性」；放射線能夠從大老遠的宇宙穿過大氣層來到我們面前，可見它有很強的「穿透性」；放射線會和物質作用產生化學、物理或生物變化，表示它具有「與物質作用性」。核醫科技就從放射線的示蹤性、穿透性、與物質作用性等三種特性出發，而後配合醫療需求，積極創造出許多新方法，使核醫科技成為提升疾病控制能力、促進人類健康的一項高科技(18)。

二、分子影像技術

在分子影像的範疇方面，可分為以下 4 類(19)：

(一)、核醫類影像技術

包含 PET、PECT 等利用 γ 射線及放射性同位素標定之核子醫學技術。核醫分子影像技術是目前分子造影的主流技術，在臨床上已成熟應用於癌症、心血管疾病、神經退化疾病的診斷偵測，其成像原理是利用具放射性的同位素標誌藥物，作為追蹤劑(tracer)或探針(probe)，此放射性藥物會依照其設計機制，集中至特定生理功能的細胞組織，再經過輻射衰變後，放射性藥物中的同位素會放射出輻射訊號，其訊號多寡與細胞所吸收的藥物量有關，最後利用掃描儀(Scanner)偵測輻射訊號，經數學轉換及軟體演算，得到可供診斷分析的影像。目前核醫的分子影像設備，主要可分為，正子放射斷層攝影 (PET) 及單光子放射電腦斷層攝影 (SPECT)。目前在核醫的分子影像中，由於 PET 在空間解析度較高、造影時間較短，故整體而言是優於 SPECT。在趨勢面，複合式影像設備將是未來的潮流，所謂複合即是將核醫設備與解剖影像設備如 CT(Computed tomography)、MRI 結合在一起，病患在單一次檢測掃描即可得到 PET 所提供的功能影像，

18.科學發展，2003 年 7 月 367 期

http://203.145.193.110/NSC_INDEX/Journal/EJ0001/9207/9207-10.pdf

19.工研院 IEK(2008) 黃彥臻,醫療器材領域

www.itis.org.tw/rptDetailFree.screen?rptidno=754886261

加上 CT 或 MRI 的解剖結構影像，可提供臨床醫師更精準的診斷資訊。

(二)、核磁造影技術

包含 MRI (Magnetic Resonance Imaging)、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging)、MRS(Magnetic Resonance) 等利用核磁共振效應原理的影像技術。MRI 主要由高場磁鐵與射頻線圈組成，其技術原理，是利用磁場射頻脈衝，造成人體內氫分子共振，當共振質子回復基態時，將能量以電磁波方式釋出，此為核磁共振

訊號，經電腦運算重組後以影像呈現；雖然 MRI 在嚴格的定義上並非完全算是分子影像，但由於成像方法如 fMRI 都直接或間接反應分子活動，故許多研究仍將之歸類於分子影像。

(三)、超音波影像

以包覆空氣的奈米粒子作為對比劑，並在其表面接上適當抗體，做為分子探針，可進行超音波之分子成像。超音波成像在臨床的應用，主要是提供生理解剖結構的影像，利用感測探頭內具有壓電效應的晶片，將聲波與身體組織交互作用後所反射的機械能（音波）轉換成電訊號，再經數位重組為影像；與其他醫學影像系統相較，具有低價格、無輻射性、即時、高空間解析度、可攜性、可量測血流等諸多優點。在分子影像的應用方面，主要的核心技術是顯影劑的開發，透過奈米製程研發具有靶向功能的奈米微泡，能標定欲觀測細胞，再以超音波設備偵測微泡位置產生影像。

(四)、光學影像類技術

利用光學技術偵測標的細胞的分子影像，具有高靈敏度的優點，但由於光學方式在臨床應用上，具有穿透深度的限制，故目前大多應用於學術及基礎醫學研究，少有在臨床上的商品化應用。而光學技術最顯著的優勢，就是可應用具不同光譜特性的多樣探針，進行多通道造影，就如同進行體內染色體核型檢查（karyotyping），同時光學造影也是另一種低成本動物模式報導基因（reporter gene）表現研究的選擇。目前，在活體動物體內的光學成像，主要分為生物冷光（Bioluminescence）與螢光造影（Fluorescence Imaging）。

PET 能早期偵測出器官組織在功能上的病變，因而 PET 能偵測出早期的微小的病變組織，這是 CT 及 MRI 所做不到的，此外 PET 與 CT 比較有較高之準確率表一為 PET 與 CT 在癌症診斷準確率之比較 (20)。

表一 PET 與 CT 在癌症診斷準確率的比較(20)

診斷之病症	CT 準確率%	PET 準確率%
肺癌(偵測)	52	81
肺癌(分期)	70	92
大腸直腸癌	68	95
惡性黑色素瘤	---	100
乳癌	67	85
惡性淋巴瘤	---	85
卵巢癌	70	95

三、 μ -PET/CT、 μ -SPET/CT 之新技術於動物實驗應用

(一)PET 應用在動物實驗

正子放射電腦剖層攝影(Positron Emission Tomography, PET)是一種非侵入性、可提供功能影像的診斷工具。除了有應用於腫瘤、神經及心臟疾病等臨床醫學的大型醫用PET外,小型具高解析度的動物用PET,因具有可提供體內動物生物分佈資訊及可允許重複實驗的特性,已是藥物開發時,臨床前動物實驗所必須,也是節省新藥開發費用的最有效工具。此外在基因研究上,動物實驗用PET的高靈敏度與可定量分析的優點,更在量測體內基因表達應用上有所突破。動物用PET與臨床用PET的主要差別,在於掃描器直徑大小及空間解析度。由於動物的身軀及器官比人體小很多,所以小動物(如大、小白鼠)造影所需PET空間解析度,必須優於一般臨床用PET。臨床用的醫學影像技術,如CT, MRI, SPECT和PET已被用於小動物科學實驗,其中, PET利用正電子核素標記示踪分子進行活體顯像,能夠無創傷地、動態地、定量地從分子水平觀察活體的生理、生化變化特點。小動物PET將成為藥物的尋找和開發、以動物模型模擬人類疾病揭示疾病的生化過程研究活體動物基因表達顯像以及其他生物醫學領域的重要方法(21)。

(二)、小動物實驗用PET 的應用(22)

20.核子醫藥市場發展現況與趨勢, 巢佳莉 工業技術研究院 2002年4月.

21.行政院原子能委會核能研究所,赴瑞典 Karolinska Institute 實習 PET神經造影核醫藥物標誌及分析技術 2007年8月

22.經濟部98年度委行政院原子能委會核能研究所「核醫分子影像技術應用於新藥之開發」

小動物實驗用PET 的應用已包括了老鼠腦中的多巴胺系統、腫瘤學、葡萄糖代謝、和各種不同基因表現訊息影像技術的發展。

多巴胺系統：不同示蹤劑探知腦中多巴胺的合成、D2受器的結合、和多巴胺轉移濃度等。

葡萄糖代謝：利用FDG(氟-18 去氧葡萄糖)可標示出腦部諸如丘腦、紋狀體等微小構造，並可針對清醒的動物探知腦中作用機能，亦有一些心臟機能研究。

腫瘤學：除了可以清楚看出腫瘤位置外，並可監控區分轉移性病變。對於經過標誌的抗原或抗體片段，可瞭解整個病原致病過程。

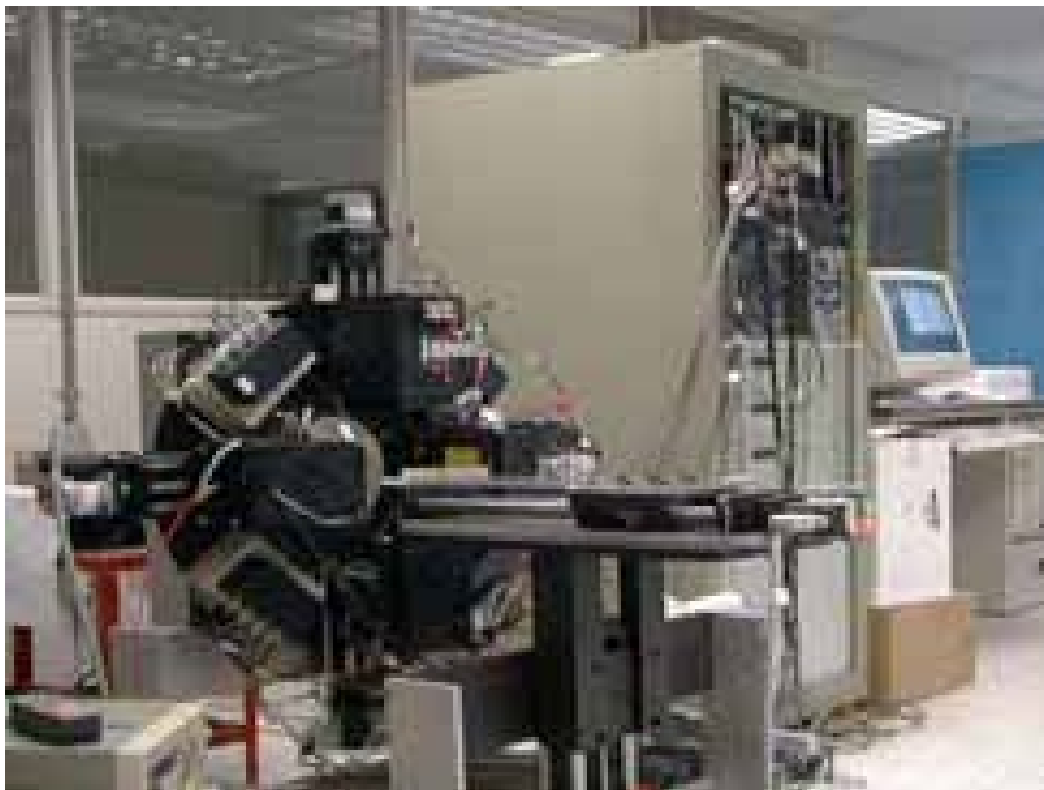
基因表現訊息影像：將傳統基因研究所使用的螢光標誌法轉為正子標誌的方式，除了可利用傳統的方式分析基因外，並可直接對動物體內做功能性的評估。

目前核能研究所放射藥理實驗室所引進的小型動物造影核心設施包括microPET(如圖一、二)、microSPECT/CT。目前microPET 的解析度約為2 mm，microSPECT 的解析度約為1 mm，但在進行小鼠腦部造影時，某些腦神經核醫造影劑的影像仍會有解析度不足的現象，針對此問題核研所已新購入multi-pinhole 用在microSPECT 上，其解析度可增加為0.5 mm。於microPET 應用上，致力發展microPET/CT 系統，期許在技術開發下可以建立更理想的準藥物活體造影篩選技術。隨著能表現各種神經學疾病的動物模式的陸續建立，加上高解析度的動物造影用PET、SPECT結合CT、MRI影像設備與技術的發展，核醫腦造影已不再侷限於臨床檢查的工具。藉由不斷推陳出新的放射性造影劑研發，未來藉由動物造影研究發展出用於人類診斷及治療的新技術已經成為分子影像醫學的願景。



資料來源：核能研究所輻射應用中心

圖一 動物實驗用microPET(由國衛院/核研所共同引進，中心點空間解析度~2mm)



資料來源：核能研究所輻射應用中心

圖二 旋轉式動物實驗 PET

四、PET 應用在腦神經研究(21)

PET 應用在腦神經研究方面，可用於 Functional index(如 Cerebral blood flow 與 Cerebral 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's disease、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。

人腦中樞神經之各種不同的神經系統，係由腦神經傳導物質(neurotransmitter)進行神經訊息的傳遞。例如多巴胺(Dopamine)為多巴胺神經系統之神經傳導物質；基色胺(Serotonin)為基色胺神經系統之傳導物質。核子醫學多巴胺神經系統的造影診斷技術可以分成：(1)神經傳導物質多巴胺的合成與代謝研究；(2)多巴胺受體的分佈研究；(3)多巴胺轉運體(Dopamine Transporter, DAT)的分佈研究。在多巴胺的合成與代謝研究方面，所使用的核醫藥物為 PET 造影用 F-18-FDOPA，可以診斷多巴胺節前神經的完整性，目前為核醫診斷 Parkinson's disease 之標準程序。多巴胺受體主要分佈於節後神經之細胞膜上，依其神經生理反應的不同主要有 D1、D2 兩類；許多人腦中樞神經系統疾病，如 Parkinson's disease、Huntington's chorea 等都會影響腦內多巴胺受體的密度。

多巴胺(dopamine)神經系統造影劑：多巴胺神經系統使用多巴胺為神經傳導物質，其在腦中的作用為調控肢體動作、情緒、個人喜好等，另外也有研究顯示多巴胺受體與藥物上癮的機制有關。許多腦神經興奮劑如古柯鹼及安非他命等，其藥理作用即抑制多巴胺神經系統中的多巴胺轉運體(dopamine transporter)的作用，使腦中多巴胺濃度上升而產生快感。與多巴胺神經系統有關之腦神經病變有巴金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)等。

核醫影像(nuclear imaging)的單光子斷層造影(single photon emission tomography, SPECT)與正子斷層造影(positron emission tomography, PET)在病理生理學的觀點(pathophysiological aspects)，在腦中樞神經病變診斷早期與晚期，提供了有別於其他影像醫學的診斷依據；茲分別介紹如下：

21.行政院原子能委會核能研究所，赴瑞典 Karolinska Institute 實習 PET 神經造影核醫藥物標誌及分析技術 2007 年 8 月。

(一)單光子斷層造影 (SPECT)：

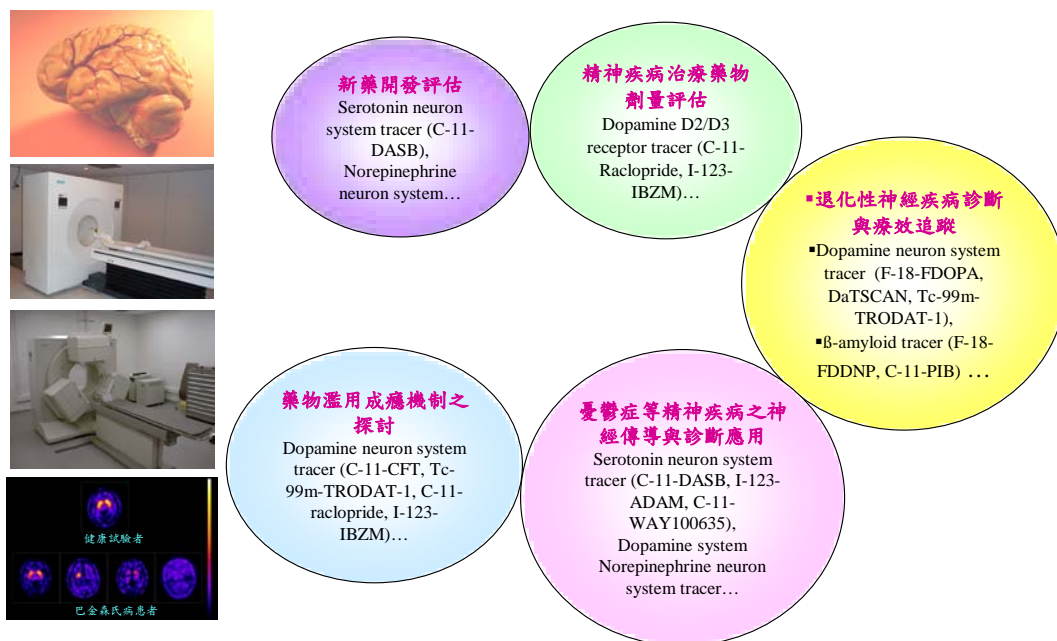
- 1.利用 Tc-99m 標化之 HMPAO 或 ethylcystein dimmer (Tc-99m HMPAO 或 Tc-99m ECD) 進行局部腦血流量 (regional blood flow) 的偵測，阿茲海默氏症病患在顳頂葉 (temporoparietal lobe) 與海馬之局部腦血流量呈現降低的現象，這有別於其他類型失智症的單光子斷層造影發現亦有研究並指出腦血流量降低與臨床嚴重度有明確的相關性，而疾病的進展亦與血流量降低的程度有關。
- 2.利用 Tc-99m 標化之多巴胺轉運體 TRODAT-1 (Tc-99mTrodat-1) 及碘-123-FP-CIT(DatSCAN)進行多巴胺節前神經活性的評估，此一單光子斷層造影以多巴胺轉運體 TRODAT-1 與紋狀核高特異性的結合，巴金森氏症病患可以經由 Tc-99m-TRODAT-1 及 DatSCAN 的造影影像，判斷出多巴胺節前神經活性降低與臨床嚴重度的相關性，並據以作為早期診斷的依據。
- 3.以碘-123 標誌之碘-123-IBZM 可進行多巴胺第二受體(D2 receptor)之活性評估，在巴金森氏症病患，經由碘-123-IBZM 造影獲得多巴胺影像，臨床醫師可據以診斷病患之疾病程度及給予藥物治療。

(二)正子斷層造影 (PET)：

- 1.利用 O-15 標化水 (O-15 labeled water, $H_2^{15}O$)，以解析度較單光子斷層造影高的正子斷層造影，可測定腦部局部血流，如同 SPECT 的發現，頂葉及顳葉部份都有會顯現減退，而疾病的進展亦與血流量降低的程度有關。
- 2.以 F-18 標化去氧葡萄糖 (F-18labeled deoxyglucose; FDG) 進行腦部葡萄糖代謝的正子斷層造影，FDG PET 能準確的指出代謝異常的部位，從而與其他不同類型的失智症(包括 frontotemporal dementia, vascular dementia, and dementia with Lewy bodies) 進行鑑別診斷。此外，以 FDG PET 進行失智症的預後評估亦有令人鼓舞的報告；prognostic sensitivity of 93% 而 prognostic specificity of 76%。
- 3.利用 C-11 標化多巴胺受體之配體 (如 C-11-FLB457, C-11 raclopride) 進行多巴胺節後神經活性的評估，此類正子斷層造影呈現與多巴胺受體之高特異性結合。

綜合以上所述，核醫影像的單光子斷層造影與正子斷層造影透過不同的核醫藥物 (radiopharmaceuticals)，從不同的病理生理學的觀點 (包括：局部腦血流量，多巴胺節前神經活性與節後神經活性的評估，葡萄糖代謝活性，以及腦部乙型澱粉樣蛋白變性之的評估) 進行偵測巴金森氏症病患在不同病程中的變

化，可以達到早期診斷巴金森氏症，及與其他類型失智症進行鑑別診斷的目的，並對巴金森氏症病患進行預後評估。另圖三所示為目前其他較具潛力之中樞神經診斷用核醫藥物。



圖三 腦中樞神經病變核醫藥物於神經科學扮演角色及應用潛力(23)

五、其他可能之新技術(22)

對於腦腫瘤發展組合性治療腫瘤藥物，所產出藥物研製技術將結合現今腫瘤化學及放射治療的優勢，研發成對極易發生轉移的微腫瘤具有療效且藥物毒性極低的新組合性治療腫瘤藥物。將規劃技術移轉製藥業使研發成果產業界商品化。一方面促進本身的技術衍生加值之外，另一方面也可以藉此提升產業的研發能量，藉我國製藥業擁有符合GMP的生產廠房的優勢，可將此具競爭力組合性藥品進軍國際市場。直接加速且提升我國製藥業在國際市場競爭力，所產生重要技術包括：

a.組合性治療腫瘤藥物製程技術：化學治療腫瘤藥物製程最佳化條件，放射治療腫瘤劑量最佳化條件以及組合性治療腫瘤藥物製程最佳化條件。

22.經濟部98年度委行政院原子能委會核能研究所「核醫分子影像技術應用於新藥之開發」

23核醫分子影像技術應用於腦神經疾病治療藥物篩選 核能研究所 98.9.1

- b.組合性治療腫瘤藥物之活性分析：細胞毒性試驗及毒理試驗。
- c.組合性治療腫瘤藥物療效評估技術：腫瘤活性分析技術及腫瘤動物模式技術。
- d.組合性治療腫瘤藥物生物體分部及劑量評估技術：腫瘤藥物生物體分部分析技術及其藥動學研究。

六、小結

核醫分子造影技術(nuclear medical molecular imaging techniques)由三項主要技術所構成，包括化合物放射標記技術(compound radio labeling technique)、分子造影技術(molecular imaging technique)以及動物模式技術(animal model technique)。

腦神經系統疾病關聯性示蹤造影技術應用如下：以鎳-99m-TRODAT-1 進行腦多巴胺轉運體(Dopamine Transporter)分子造影分析，以碘-123-ADAM 進行腦血清素(Serotonin)分子造影分析，以鎳-99m-DWAY 進行腦血清素受體(Serotonin Receptor)分子造影分析，以碘-123-MIPP 進行腦正腎上腺素(Norepinephrine)分子造影分析；以碘-123-Epidopride及碘-123-IBZM進行腦多巴胺受體(Dopamine Receptor)分子造影分析，期對國內腦中樞神經轉運體及受體相關疾病給予正確診斷以及治療藥物研發團隊提供具有整合性功能的準藥物活體造影篩選技術服務，更可廣為應用在評估各種藥物療效方面，針對不同病程提供動物活體分子造影結果以為應用於病人身上，同時應用多巴胺轉運體造影劑(鎳-99m-TRODAT-1)成功獲得許可證的計畫經驗，目前碘-123-IBZM第二巴胺受體分子造影劑及血清素轉運體造影劑(碘-123-ADAM)推動IND/NDA 案得以早日獲新藥許可證。

鑑於歐、美先進國家正推展前瞻性研究發展多巴胺、血清素等神經受體、轉運體分子造影藥物及功能性醫學影像診斷技術，藉以探索活體神經細胞分子與生化、生理功能變異，提昇疾病鑑別診斷之準確性、適化治療劑量、降低治療副作用及長期醫療成本。這些先進的核醫分子功能影像技術配合最新發展成功的動物試驗用microPET、microSPECT，可以提供活體即時試驗資訊，即成為腦神經疾病治療新藥開發進行活體篩選不可或缺之利器。

參、診斷用核醫藥物臨床法規探討(台美兩地)

一、美國 FDA 核醫藥物法規

核醫診斷藥物研發過程與一般藥物研發過程十分相似，經研發人員長期研發成果中挑選有潛力之標的物進行開發與試製，在此過程中同時規劃智慧財產權保護佈局，配合經權責機關認可之製造過程，經臨床試驗等依法規之審核後始可上市。依據 FDA 的規範(24)，新放射藥物在被 FDA 准許上市前，需先向 FDA 提出 IND(Investigational New Drug)的申請，之後再提出 NDA(New Drug Application)，經審查通過方可。進一步說明為(1)須先完成臨床前實驗(pre-clinical studies)(包括新藥合成及動物實驗)，在動物實驗結果被 FDA 接受後，才可以開始人體臨床實驗(clinical studies)；(2)IND 的人體臨床實驗包括三個程序，即 Phase I、Phase II、Phase III，三個程序主要分別是對藥物安全性的測試、將新藥試驗於特定疾病的病人、擴大安全性、藥效及副作用的評估；(3)提出 NDA 的申請(25)。

(一)核醫影像診斷研發階段日程規劃

研發人員於開始規劃核醫影像診斷研發階段時，需完整考量多項因素，包含(1)核醫影像診斷種類及劑型；(2)檢測疾病種類；(3)核醫影像診斷確認及確效；(4)商品化及市場可行性分析。

標準新藥開發流程通常開始於藥物開發、藥物確認、確效實驗。新藥和核醫診斷藥物開發過程中最大的不同點在於核醫診斷試劑主要目的在於確認疾病標的而非功能性的治療疾病標的。因此，新型開發的核醫診斷藥物須確認核醫影像診斷種類、疾病檢測種類與最大劑量效能及容許度為研發時期的主要考量因素。

近年來分子生醫影像設備發展十分快速，影像解析度及判別能力已不可同日而語。以 PET 核醫分子影像為例，研究人員可利用動物實驗上核醫標的分佈影像分析，協助觀察動物體內特定分子的及時分佈與遷移。已經有越來越多的科學證據證明配合先進之分子醫學影像結合數學模擬及量化分析可協助早期核醫影像研發標的開發，加速動物實驗過程，亦可加速將新的研發標的進入市場商品化過程。

24. Food, Drug, and Cosmetic Act.

25. 洪家瑤，美國 FDA 對放射藥物的管理與核准現狀，頁 19-20，核研季刊叢書核醫與健康(I)，87 年 7 月。

大部分的研發人員在早期開發研發產品時並不將市場性考量於其中，隨著高價值研發與技轉商品化等考量，研發人員在初期研發階段就可開始有一完整之規劃，期可協助新的研發標的進入市場商品化過程。

(二)臨床前試驗

臨床前試驗為一提供核醫藥物之藥物動力學之證明過程- Proof of mechanism(POM) and / or proof of concept (POC)，潛在毒性評估及轉譯至人體確效。現今的核醫診斷藥物大多為小分子構成，可迅速的分佈及由身體排出。然而，越來越多的核醫診斷藥物和抗體或奈米粒子結合來達到其他不同應用，因此，臨床前試驗需提出影像分佈資料、這些資料主要為評估未來使用在人體的劑量及每個器官組織可能接受到的毒性及輻射劑量。

(三)臨床試驗階段

在核醫影像診斷通過臨床前試驗並表現明顯有效時，將可進入正式發展階段及開始 FDA 的法規階段評估。目前，FDA (US Food and Drug Administration 美國藥物食品局) 評估核醫影像劑和一般藥物大致相同。

(四)核醫藥物之特別規定

於過去 10 年來，FDA 僅核可兩款新型 PET/SPECT 核醫影像劑上市，大部分的核醫造影劑因有效性不足而在審查階段被拒絕。核醫影像診斷主要目的為給一適量的劑量而不影響一般藥物作用，核醫影像診斷並不經常施打，主要為用來看分子作用及遷移，而非作用於改善疾病。因此，以上因素減低相較於藥物的安全性影響。

核醫藥物學會之(SNM, The Society of Nuclear Medicine)結合學界、業界及政府機關認為核醫造影劑因其特殊性而須有特別的審核流程。主要為兩步過程，當新型核醫影像診斷證明其安全及有效性來確認分子過程後，可直接進入 Phase 2, 3 臨床試驗。換言之，eIND 可以當作早期的臨床試驗資料，並於未來補其較大量之臨床資料即可。

在 2006 年，FDA 建置 eIND(exploratory IND) 給藥物及核醫診斷藥物。這種型式的 IND 容許最初的少量人體試驗，主要目的為提供早期新發展的核醫診斷藥物於人體上的分佈與成功的機會。此階段相較於一般傳統 IND 需求較少的動物及安全性數據，因此如新型核醫診斷藥物在此時失敗時將較少的損失。在新型核醫影像診斷通過 eIND 表現出可能於人體上使用時，正式的 IND 及臨床階段 1,2, 3 將開始進行。

二、台灣衛生署核醫藥物法規

國內衛生署對於核醫藥物之規範，除藥事法及藥品查驗登記審查準則的一般性規範之外，並針對核醫放射性藥品的查驗登記，訂定核醫放射性藥品臨床試驗基準及核醫放射性藥品審查基準(26)，具體規範申請文件及程序，以下分就定義、臨床試驗之目的範圍步驟，以及藥品審查三個部分說明台灣的規定。

(一)定義

依藥品查驗登記審查準則第4條用詞定義之規定，核醫放射性藥品係指符合本法第六條所稱藥品之定義，並係以具有放射活度之物質使用於人體內，經體內分佈之後，可被用來診斷、監測、治療、緩解疾病或具其他醫療效能之藥品。

上開所稱符合本法第六條所稱藥品之定義，即為核醫放射性藥品之前提條件，亦即藥事法第六條：「本法所稱藥品，係指左列各款之一之原料藥及製劑：一、載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。二、未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。三、其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。四、用以配製前三款所列之藥品。」之規定。

綜上，核醫放射性藥品在法規上的定義相當明確：即(1)符合前開藥事法所定義四種類別之一的原料藥及製劑，(2)使用方式係以具有放射活度之物質使用於人體內，(3)可被用來診斷、監測、治療、緩解疾病或具其他醫療效能。

(二)臨床試驗目的與範圍

1.規範臨床試驗之目的：

為確保藥品安全及正確評估其醫療效能，核醫放射性藥品必須進行臨床試驗，據以獲得人體安全性與有效性之評估資料；另配合衛生署「藥品優良臨床試驗規範」與「藥品臨床試驗一般基準」之公告實施，並使試驗研究者於進行核醫放射性藥品臨床試驗時有所依據。

26. 藥品查驗登記審查準則第43條規定：「申請核醫放射性藥品查驗登記應檢附資料，規定如附件十及附件十一。前項申請應符合中央衛生主管機關公告之核醫放射性藥品臨床試驗基準及核醫放射性藥品審查基準。新劑型、新劑量之核醫放射性藥品，準用本章新藥之規定。」

2.範圍：

所稱核醫放射性藥品臨床試驗，係指研究者為評估核醫放射性藥品之臨床安全性與有效性，於符合人體試驗倫理規範下，所實施之臨床試驗。臨床試驗係指於人體內使用具有放射性之物質（包括經放射性標幟的生物物質），經體內分佈之後，對人類疾病所產生之診斷、監測、治療、緩解等醫療效能進行之研究。

至於本報告所研討之診斷用核醫放射性藥品，於法規中有別於治療用核醫放射性藥品之規範有以下二點：

(1) 一般診斷用核醫放射性藥品之安全性評估，可考慮其不同於一般化學醫藥品之毒性試驗，但對該藥品之輻射劑量 (radiation dosimetry) 應作適當評估。

(2) 診斷用核醫放射性藥品之效果，由該藥品之生物體分佈及其釋放之輻射特性來判定。由於人體之疾病或異常，會造成不同層次的藥品生物體分佈變化，因此診斷用核醫放射性藥品之評估，應著重於該藥品在正常及病態的生物體分佈、體內吸收率 (in vivo uptake) 等。

(三)臨床試驗之步驟

1.臨床試驗前

核醫放射性藥品應用於臨床試驗前，應有適切之臨床前動物試驗數據、生產與品管資料等，以建立合理之安全性評估。評估核醫放射性藥品輻射劑量之前，通常以生物體分佈，及動物毒性試驗，定性及定量方法檢測該核醫放射性藥品之純度。這些資料應由實驗獲得，或可參考已發表的文獻，或由其他方式獲得，如模式推估及數據分析等。相關要項如下：

(1)輻射劑量研究：

核醫放射性藥品之動物試驗，應確定該藥品之生物體分佈、藥物轉移、排泄途徑及速率，上述資料可用來計算輻射劑量。一般而言，在選定時間間隔，分析核醫放射性藥品於所有主要器官(組織)之藥品濃度及放射性，以確認吸收到最高輻射劑量之器官(組織)。試驗應提供該核醫放射性藥品之放射化學純度、放射核種純度、以及個別射源器官(sourceorgan)放射活性之滯留時間等定量資料。

(2)動物毒性試驗：

診斷用核醫放射性藥品，主要係利用放射核種的微量化學示蹤特性，產生造影診斷作用。診斷用核醫放射性藥品所含放射性元素之絕對量，通常遠低於能產生藥理作用、及(或)毒性之程度。若該核醫放射性藥品為正常生物體內已有之微量成份時(譬如放射性碘與鈉)，試驗委託者應提供數據，以顯示該特定配方毋需毒性試驗。

2.臨床試驗時

試驗主持人須為合格之專科醫師，另受試同意書應註明該研究用藥品具放射性。一般而言，核醫放射性藥品臨床試驗，應考量之主要項目為(1)第一階段臨床試驗、(2)第二／三階段臨床試驗、(3)試驗完成後之評估總結及報告等三類，分述如下：

(1)第一階段臨床試驗：

第一階段臨床試驗應說明試驗用核醫放射性藥品之正常生物體分佈、接受到最高藥品濃度之器官、藥物排除半衰期、藥物排泄途徑、及最佳造影方式或取樣時間等。並應考量受試驗者人數、使用劑量、臨床檢查及藥品分佈。

(2) 第二／三階段臨床試驗：

本報告所研討之診斷用核醫放射性藥品，於第二階段與第三階段臨床試驗間之區別，較一般治療用藥品不明確。第二階段臨床試驗之設計，應以一定數目的病患為對象，俾能取得該試驗用藥品之臨床安全性數據，並初步獲得該試驗用藥品於診斷上之有效性資料。第三階段臨床試驗應以足夠病患數目進行，俾能建立該研究用藥品臨床安全性與有效性之醫療價值與效能指示等更完整的評估資料。

(3) 試驗完成後之評估總結及報告

包括數據資料之評估(應使用詳細統計方法來確認其精確性；大多數個案中，試驗結論應包括經確認之靈敏度、專一性)及總結與報告(數據皆應表列、資料應整合、列舉相關發現、說明統計方法)。

(四)藥品審查

衛生署訂有核醫放射性藥品審查基準，做為查驗登記檢送資料時之依據，以確保上市核醫放射性藥品的品質、安全性及有效性。另外，核醫放射性藥品應符合藥事法及相關規範之管理，如：優良藥品製造規範、藥品

優良臨床試驗規範、藥品非臨床試驗優良操作規範、藥品非臨床試驗安全性規範等。有關放射性物質之輸出入、運送、處理及貯存，應符合國內相關主管機關管理法規。含有放射性物質的生物製劑，則並應符合生物製劑相關法規的要求。

核醫放射性藥品於查驗登記所檢附的各項資料，應由合乎相關基準的試驗獲得，或參考已發表的文獻，及由模式推估及數據分析等其他方式而獲得。至於藥品審查之應備文件，則包括：(1)品質與安定性資料；(2)毒理與安全性資料；(3)臨床安全性與有效性。

法規對於核醫放射性藥品之審查，依其特性另有特殊規範，給予以下二項的程序鬆綁：

(1)一般診斷用核醫放射性藥品之安全性評估，可考慮其不同於一般化學醫藥品之毒性試驗，但對該藥品輻射劑量 (radiation dosimetry)仍應作適當評估。

(2) 診斷用核醫放射性藥品的非臨床安全性評估，一般不須進行重覆劑量毒性試驗 (如：慢性毒性試驗)、生殖毒性試驗及致癌性毒性試驗 (或致基因變異性試驗)。對於第三級的診斷用放射性藥品，可能仍需進行單一劑量毒性試驗 (急性毒性試驗)。

三、台美比較分析

(一)針對診斷用放射性藥物之特性，放寬規範

這一類藥物具有之特性，依據中華民國核醫學學會網站資訊表示(27)：自 1964 年鎝-99m 問世，由於它是純 γ 光子發射體，能量為 141KeV，半衰期為 6.02 小時，且能標記多種化合物，幾乎可用於所有臟器顯像，因此成為目前最理想和最常用的放射性核素。鎝-99m 是由鉬-99 衰變而來，鉬-99 組裝成便於使用的鉬-99/鎝-99m 發生器(Mo-99/Tc-99m Generator)或稱鉬-99/鎝-99m 母牛，只要用生理鹽水淋洗即可得到鎝-99m。鉬-99 的半衰期為 2.76 天，只要購得含有足夠量鉬-99 的鉬-99/鎝-99m 發生器，就可以在一周內每天淋洗出足夠量的鎝-99m 供臨床應用，十分方便。由於短半衰期放射性核素的應用，受檢者一次接受的輻射吸收劑量一般皆遠低於一次 X 線照相或造影，放射性廢物的處理也大大簡化，污染環境的可能

27. Introduction to Nuclear Medicine 核醫學總論，台中榮民總醫院核子醫學科高嘉鴻醫師，中華民國核醫學學會網站，2009 年 10 月。

性大為減小。

由於上開診斷用核醫藥物之特性，美國FDA及台灣的法規，在核醫藥物的定義上都有明確區分出診斷用或治療用的類別，而在藥物審查或查驗登記的程序中，對於診斷用核醫藥物，因其使用過程中輻射吸收劑量一般而言相當低等特質，安全性疑慮較低，也會在毒性試驗的部分採取較寬鬆的規範。

尤其診斷用核醫藥物，每位診斷病人所用之劑量幾乎在幾個奈克(ng)之內，對人體之影響極微。因此在衛生主管機關審查動物毒性數據，研判對於人體是安全性及有效性後，應能將查驗登記審查時程縮短，早日將國內需求殷急的藥物及早上市，提供國內臨床醫師應用。

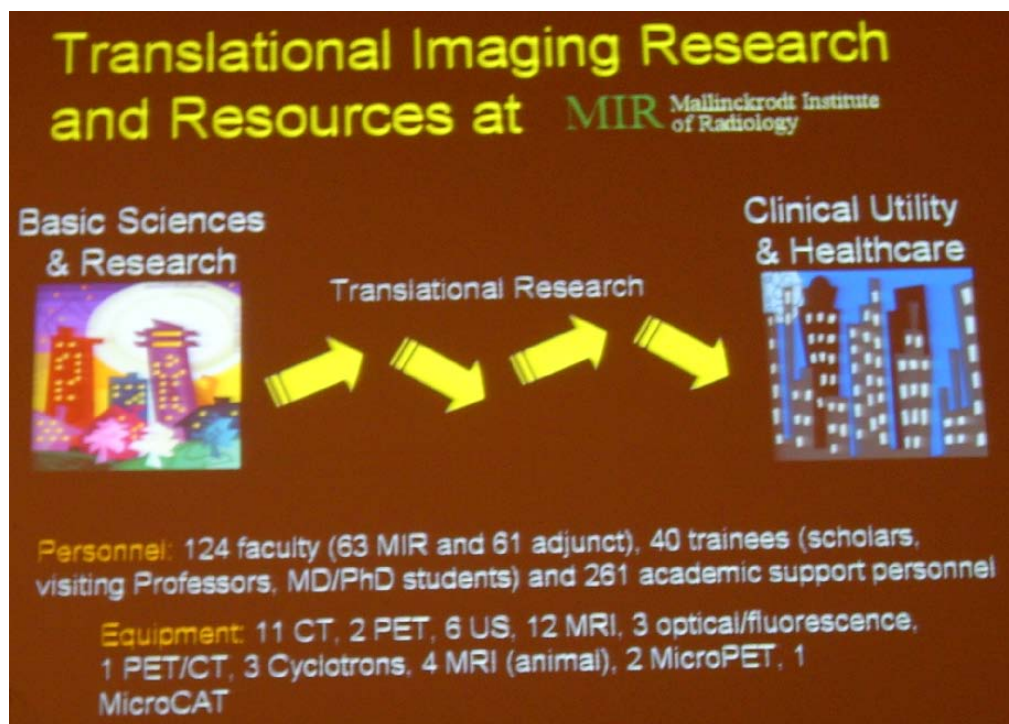
(二)現行趨勢

如何加速核醫藥物商品化的進行，華盛頓大學的做法(28)是從核醫藥物的特性切入，將臨床試驗的步驟縮短，或將藥物療效與動物實驗一起進行，以縮短臨床試驗的時程。此外，診斷試劑可以協助事先瞭解藥物運用之情況，有助減少判斷時間，降低風險，因此是目前及未來重點研究與商品化的項目。美國FDA所推行的eIND就是本於相同的立意，協助研究者儘早確認能否進入人類臨床試驗階段，自有助於加速藥物之商品化。

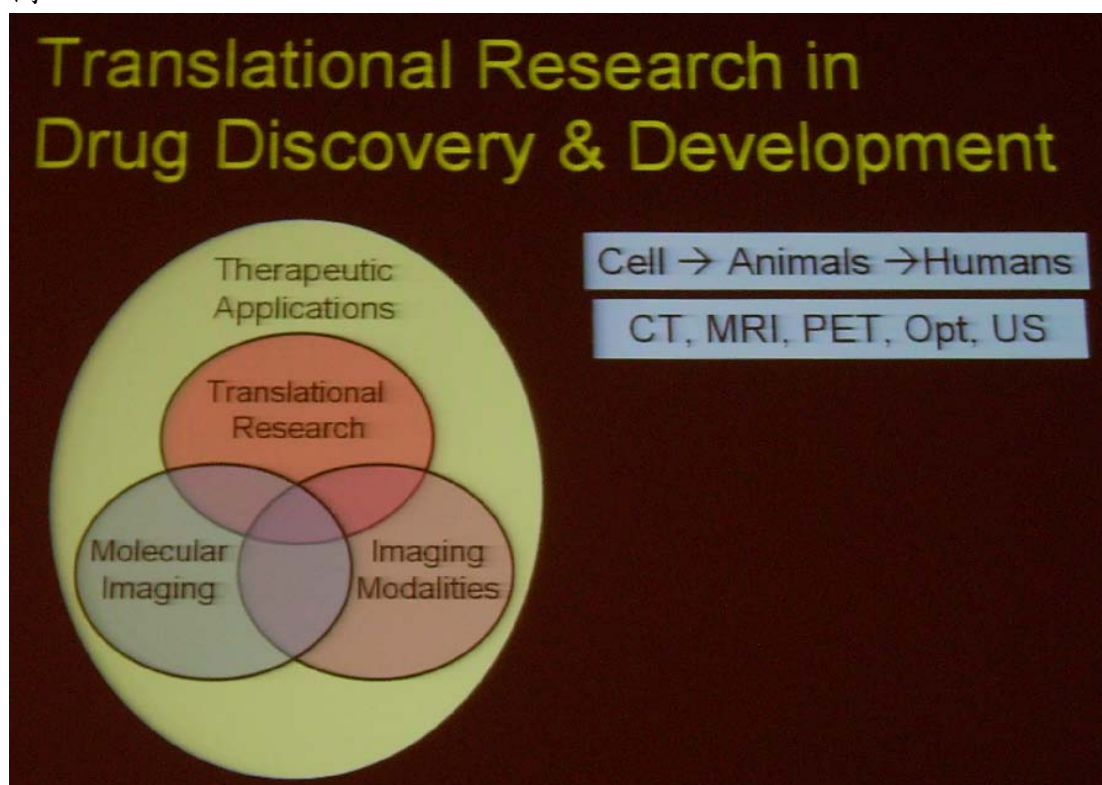
最近由Biomarker Imaging 衍生出來的轉譯實驗計畫(Imaging and Translational Research Program)是在分子影像醫學研究一較重要的突破，以往藥物上市需經臨床phase I、II、III耗時，此計劃主要是將臨床前動物試驗有潛力的藥物，直接進行人體臨床試驗以驗證其藥效。這個觀念已獲得美國FDA採納，密蘇里州華盛頓大學已成立轉譯影像中心，以縮短新藥研發至上臨床的時間(圖四)；由華盛頓大學之轉譯影像中心架構了解分子影像之重要性，相信不久的未來轉譯影像中心將成為藥物開發之利器(圖五)。目前由於細胞生物學、分子生物學與分子影像科技之蓬勃發展，研究學者已預測在2020年配合MRI/PET造影，加上個人化的解剖、細胞生理與分子遺傳資訊，將能達到個人化醫學，依個人的條件給予適當的治療(29)。

28. 2009.8.21 訪問 Satoshi Minoshima,MD,PhD,UW Medicine。

29. 赴美參加2007年聯合分子影像年會及發表論文，行政院原子能委員會核能研究所，陳浩然副所長、張志賢副研究員，第5頁。



圖四 密蘇里州華盛頓大學成立轉譯影像中心，以縮短新藥研發至臨床上市的時間。



圖五 密蘇里州華盛頓大學成立轉譯影像中心，由此架構了解分子影像之重要性。

從以上核醫藥之趨勢可知，要強化核醫藥物的研究與成果運用，需要

政府機構、研究單位、產業界共同的合作，這不僅是拼經濟或發展生技產業的層面，更是為了人類的福祉。

(三)核醫藥物發展問題

在第六次全國科學技術會議議題中(30)，有提出原子能民生應用科技發展之子題，提到目前問題略以：我國醫用放射性同位素與核醫藥物(含診斷、治療、檢驗、研究及工業應用等)約 95% 為進口。就診斷用核醫藥物部份目前由原子能委員會核能研究所生產供應者佔 25%。部份短半衰期診斷用放射性同位素 I-123 ($T_{1/2}=13\text{hr}$) 及 F-18 ($T_{1/2}=109\text{min}$) 及其核醫藥物，如 I-123-IBZM，F-18-FDG 及未來受體、基因與抗原等造影診斷，不克進口，急需國內可靠自產供應。

當時也提出因應策略：加速國內原子能于醫療保健民生應用，持續強化核心設施，研發技術與產品，推廣技術服務，促進產品本土化，商業化與國際化。

(四)法制面之因應

在法制環境面上，首先要建立完整之核醫藥物臨床試驗與查驗登記審查法則。相關法規之完備，能協助核醫藥物之研究、開發、運用，並能有助於商品國際化。其次，要確保研發成果符合國內臨床研究及查驗登記之法規需求，在符合法規的前提下，結合資本、人才、成果，透過產業佈局、專利運用、投資評估等，讓核醫藥物的商品化穩健中快速成長。

衛生署在 88 年 5 月 14 日公布了「核醫放射性藥品臨床試驗基準」，88 年 10 月 15 日公告了「核醫放射性藥品審查基準」，94 年發布之後至 98 年 7 月 20 日陸續修正了 7 次「藥品查驗登記審查準則」，藥事法則是在制定後迄今修正了 10 次。

法規原本就是隨著客觀環境的需求不斷增修調整的，這應是手段而非目的。目前的核醫藥物已建立查驗登記以及藥物審查的基準，其定義與美國 FDA 的法規類似，程序上及須備具之資料，也是針對臨床試驗安全性、有效性等所設計。在加速核醫藥物商品化中，法規的要求尚稱合理亦不致成為阻礙，訪問華盛頓大學時亦有相同回應，其並不認為 FDA 對核醫藥物查驗登記的規範有不合理而須修法之情形；華盛頓大學所建議之方式亦不違反

30.第六次全國科學技術會議正式大會網頁資料，

<http://www.nsc.gov.tw/pla/tc/6th/6thNSC/forum/newTitle4/T4S7-1.htm>，90年1月17日。

目前法規。此外，FDA亦曾提出加速新藥核准的措施⁽³¹⁾，並非從修改法規著手，而是從行政執行面與技術改進面切入，包括加強與申請人的溝通、設立追蹤系統、加強電腦化作業、增開討論會議等。故最主要的還是實務上的加速策略，諸如臨床試驗步驟的簡化或併進，協助快速判斷可否進入人體試驗的工具，以及提前進行產學合作加速前端研發方向之確認及加速啟動後端上市之配套機制等。

另2009年4月行政院公共工程委員會發布修正促進民間參與公共建設法施行細則，新增深層海水產業園區及核子醫學藥物製造機構2類可適用促參法辦理。工程會並指出，原子能委員會粗估目前核醫機構產業規模約有數十億元，仍處於發展初期，未來具有成長空間，這次增訂核醫設施為促參法衛生醫療設施之一，是配合生醫科技發展，將有助促進本土核醫產業發展，並帶動機電及生技產業。可見除了衛生醫藥法規之外，政府尚可從不同角度切入，以不同領域的法規，協助核醫藥物商品化。

31. 洪家瑤，美國FDA對放射藥物的管理與核准現狀，頁23，核研季刊叢書核醫與健康(I)，87年7月。

肆、中樞神經造影劑市場分析

一、中樞神經疾病藥物市場

全球化時代的來臨，動盪不安的經濟風暴，全世界的人類長期處在一個高壓力的狀態，壓力對於人類健康狀況會產生重大的影響，遭受高壓力的族群容易產生心理層面的精神健康問題，包含憂鬱、焦慮與失眠等。另一方面，隨著醫療技術的日益進步，加上整體衛生環境的改善，全世界的多數國家都趨向高齡化的人口結構；台灣進入高齡化社會已有十多年，而銀髮族的成長速度更是超過一般人所想像。根據內政部統計，到2008年底，台灣地區65歲以上人口數，也就是一般公認的「銀髮族」，人數已經高達兩百四十多萬人，占總人口比率10.4%。老化相關的退化性精神疾病便開始獲得重視，例如引起老年失智的阿茲海默症等。依據 Business Insights Ltd 統計資料顯示，2007年全球處方藥市場中樞神經藥物銷售額達1,108億美元，較前一年成長10.5%，佔全球藥品市場10.5%，在各類用藥中排行第四。由中樞神經藥物銷售額的需求量來觀察，發現中樞神經疾病占去相當大的社會醫療成本支出，對於醫療製造相關的廠商來說「中樞神經」醫療市場則是不可輕忽的商機。

本章節將針對中樞神經疾病做一市場分析：中樞神經疾病主要包含：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、巴金森氏症(Parkinson's disease)、憂鬱症(Depression)、精神分裂疾病(Schizophrenia)等等。根據生技中心 ITIS 計畫的資料「文明病開創的藥物新商機-中樞神經藥物」⁽¹⁹⁾之報告內容，針對中樞神經疾病作一概括性的介紹，包含造成的原因、診斷的方法、盛行率等，協助了解中樞神經疾病的市場規模。擁有30年以上豐富經驗，以提供高品質的市場調查報告聞名的美國市調公司，針對神經疾病的治療及診斷設備市場進行調查分析及預測，並出版報告書。全球神經疾病的治療及給藥市場在2006年達到126億美元的規模，2007年則估計應該有140億美元。未來預計該市場每年將成長11.6%，到2012年將發展至將近243億美元的規模⁽³²⁾。

(一)阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)

阿茲海默氏症是一種神經退化的疾病，好發的年齡大約在50-60歲左右，病程持續約10-20年之久，由診斷到死亡的時間約5-10年，通常病患並不會了解自己的心智情形，因此家屬在整個過程中會遭受很大的痛苦與代價。

32. 巫文玲、廖宜建,文明病開創的藥物新商機-中樞神經藥物,財團法人生物技術開發中心,2008

年 12 月

阿茲海默氏症主要症狀包括記憶喪失、失語症、判斷力異常、東西放錯地方、人格特質改變、無法操作熟悉的事物、時間空間定向力異常、無法抽象思考、情緒及行為改變、對事物喪失興趣或原動力。這種疾病到末期造成肌肉組織退化及移動困難長期臥床。不能自行飲食及大小便失禁，病人生活品質嚴重惡化，阿茲海默氏症連帶引起憂鬱、焦慮、及失眠等症狀。一般阿茲海默氏症的平均病程約 7 到 10 年，病程從輕微到嚴重約 4 到 5 年有些更延續高達 15 年。阿茲海默氏症的成因主要與腦的退化性病變有關，目前的研究指出類澱粉樣蛋白斑痕 amyloid plaques 及蛋白質纏結 protein tangles 是導致阿茲海默氏症的主要原因。

所有癡呆的病人中有一半是阿茲海默氏症的病人，阿茲海默氏症也是老年人最容易發生的癡呆類型。世界衛生組織(WHO)預估在 2010 年的時候，全球罹患的人口將達到 4,230 萬人，而 2040 年的時候，則更高達 8,110 萬人。阿茲海默氏症主要罹患人口以老年人為主，據歐美的統計 65 歲到 75 歲老人中有 5% 罹患阿茲海默氏症，85 歲以上人口有 24% 罹患此疾病，全球阿茲海默氏症的罹患率預估達 1,429 萬人，台灣近 10 年的流行率約 1.7%-2.7%，大於 65 歲之老人，約有 2.5-5% 有阿茲海默氏症，每 5 年多一倍，大於 85 歲之老人，約有 20-25% 有阿茲海默氏症。台灣人口約 2,300 萬人，以 65 歲以上人口約 207 萬人推算下來，台灣的阿茲海默氏症人口約 5-10 萬人。

阿茲海默氏症沒有簡單的診斷方法，必須從病人基本病史開始，加上臨床的觀察及試驗記憶力狀況，及與人溝通的能力。除了病史的評估與家人的訪談評估之外，通常也會配合使用神經病學的評估試驗，多管齊下而且需要長時間的評估與觀察。阿茲海默氏症疾病的成因及生化反應尚屬於初淺的階段，因此其相關的醫療市場仍有相當大的潛力。

(二)巴金森氏症(Parkinson's disease)

目前造成巴金森氏症的病因仍不清楚，全世界約千分之一發病率，在 60 至 70 歲中有百分之一發病率，2007 年全球有 215 萬人罹患巴金森症，預估 2012 年約有 241 萬人。台灣資料顯示盛行率為 130.1/100,000，發生率 10.4/100,000，在 50 歲以上的人口罹患率約 0.3%，目前國內有超過五萬名巴金森氏症病患(33)。區分巴金森氏病與巴金森氏症，對於疾病之治療及癒後是很重要的，過去利用電腦斷層掃描(CT)或磁共振掃描(MRI)，也無法區分。現在可藉由核醫藥物及 PET 或 SPECT 檢查區分兩者。

33.基層醫學第二十三卷第三期 2008 年 3 月頁 76-80

巴金森氏症的診斷可分為三階段，第一階段是依據臨床症狀，包含顫抖、肢體僵直、或行動遲緩做為診斷的依據，但此一階段容易有誤判的情形。第二階段是藥物測試診斷，藉由觀察病患服用左多巴胺藥物後不正常動作之改善情形來診斷。若有改善，則可進一步確定期為巴金森氏症。最後採用影像診斷，方法為使用單光子電腦斷層攝影或是正電子電腦斷層攝影，使用此一影像診斷便可較正確的判斷是否為巴金森氏病之患者。

(三)憂鬱症

憂鬱症診斷並非使用一般的血液檢測或身體檢查，取而代之的是詳細的心理學問卷進行自我評估或者透過醫生評估，最廣泛使用的評量工具為「漢氏憂鬱量表」(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)，然而，此一量表仍有其缺點，症狀較輕的個案對於憂鬱嚴重度的變化較不敏銳。2007 年全球有 9,300 萬人罹患憂鬱症，罹患率達 12.7%，預估到 2012 年全球罹患憂鬱症人口將達 9,800 萬人，美國則有 4,800 萬人罹患憂鬱症，罹患率達 16.2%，因為影響著人類的身心健康，憂鬱症已經被聯合國世界衛生組織(WHO) 視為新世紀三大疾病，與癌症、愛滋病齊名。根據統計台灣地區憂鬱症罹患率約 7.3%，預估約 150 萬人罹患憂鬱症。以台灣而言，衛生署國民健康局以台灣人憂鬱症量表做兩萬多人社區人口的調查，可發現 15 歲以上民眾 8.9%有中度以上憂鬱，5.2%有重度憂鬱。年齡 65 歲以上 8.4%重度憂鬱，其次 15-17 歲 6.8%重度憂鬱，估計憂鬱人口逾百萬。性別上女性 10.9%，是男性 6.9%的 1.8 倍。這麼多的憂鬱症人口，但是實際接受治療的比例仍顯不足。憂鬱症會造成嚴重的社會經濟負擔，在所有疾病中排名第二。憂鬱症患者有 15%會死於自殺，自殺死亡者生前達憂鬱症診斷者高達 87%。自殺在台灣已是十大死因第九位，並且逐年上升，在 94 年已達每十萬人口 18.8 人，全年有 4,282 人死於自殺，其中男性是女性的 2.2 倍。

(四)精神分裂疾病(Schizophrenia)

關於精神分裂症的終身盛行率(lifetime prevalence)，在美國的研究結果為 1 至 1.5%，在台灣的研究結果則為 0.23%到 0.3%。男女罹病比例相當接近，但女性初次發病年齡在 25 到 35 歲間，比男性的 15 到 25 歲較晚，同時一般來說女性患者的預後可能性較男性佳。遺傳學研究結果發現，一般人罹患精神分裂症之罹病率為 0.19%至 1.8%，而患有精神分裂病之病人，其同胞手足之罹患率為 7 至 15%；假如父母親有一方患病時，其子女之罹患率增加至 16%；若雙親均患病者，其子女之罹患率為 40%至 68%(34)。導致精神分裂的真正原因尚未確

定，一般認為可能為家族遺傳、心理、社會因素、神經系統失調等因素綜合影響。

二、中樞神經造影劑的市場分析

多數中樞神經疾病的人所經歷的醫療求診流程是由醫師針對病人所描述的症狀依照臨床經驗作分析判斷，推測疾病的可能性，然後再對症規劃治療的方法。隨著醫療技術日新月異，醫療體制已漸漸趨向發展更為多樣化的疾病早期監測，例如早期檢測各種癌症、神經退化疾病(例如：阿茲海默氏症、巴金森氏症)及心血管疾病。醫藥產業已見到早期診斷醫療的必要性，已全力發展早期偵測、診斷的工具、設備與機制，希望透過及早提供早期診斷工具，在疾病尚未出現徵兆或出現徵兆的早期就可介入預防或治療，將可以有效節省後期龐大的醫療資源和社會照護成本的支出。

傳統的診療「造影技術」(traditional imaging techniques)包含了x-光學(x-ray)、磁振(magnetic resonance imaging ,MRI)、核醫(nuclear medicines)、超音波(Ultrasound)其他造影方式等。新發展的造影技術則朝向發展觀察生物體基因或細胞變化的技術，可直接與細胞溝通，來判斷疾病的先兆。造影技術所需的「生物影像造影劑」(biologic imaging reagents)無論是在醫學、核能醫學、疾病診斷學皆扮演舉足輕重的角色。造影劑的種類包括利用螢光(fluorescent probes and dyes)、Gamma 射線物質的核苷衍生物，用來觀察 DNA 等變化；在觀察細胞表現方面，則利用此細胞顯現的抗原或特殊單白質有專一性結合力的抗體或胜肽，予以標誌螢光、加馬射線作為造影劑。

核醫造影劑的應用原理，就是使用適當半衰期的放射性同位素標誌於有機小分子藥物，配合先進造影設備及影像重組技術，用於臨床檢查生理的改變與疾病的發展。由於所使用的放射性同位素衰變模式的差異而發展出單光子放射電腦斷層造影(single-photon emission computed tomography; SPECT)以及正子放射電腦斷層造影(positron emission tomography; PET)，可透過分子影像技術觀察人體組織，使醫生能在幾乎不需侵入患者體內的情況下，並在疾病產生症狀之前，提早進行治療，或進行病症藥物控制的改善狀況評斷。

相較兩種不同的造影技術，PET 造影的放射藥物所標誌的放射核種包括碳-11、氮-13、氧-15 及氟-18 等，衰變時會因與電子互毀釋出正子；PET 造影即

34. <http://www.psychpark.org/bai/%BA%EB%AF%AB%A4%C0%B5%F5%AFg.htm>

以偵測正子與電子發生互毀反應 (annihilation)所釋出光子，由於偶合電路的設計使 PET 具備高靈敏度與高解析度的造影優勢。SPECT 則使用鎝-99m、碘-123、鉅-201、鎂-67、銥-111 等衰變時釋放加馬射線的放射性核種標誌的放射藥物，SPECT 攝影機需要準直儀 (collimator) 來消除散射加馬射線，造影的靈敏度與解析度不及 PET，由於使用之放射性藥物輻射劑量較低且容易獲得在設備與放射藥物的費用較 PET 低廉，仍為當前核醫檢查的主要技術之一。

早期核醫影像診斷腦部神經疾病，僅能在檢查血腦屏障 (blood-brain barrier; BBB)的完整性，放射藥物亦須依賴疾病或外傷所引起的 BBB 破損才能進入腦內並被檢出。隨著醫學科技的進步，1980 年代以後發展的局部腦血流灌注造影 (brain perfusion imaging)開始用到能穿透 BBB、隨腦血流分佈並滯留腦內的放射藥物，包括 SPECT 造影使用的鎝-99m-HMPAO、鎝-99m-ECD、碘-123-IMP，以及 PET 使用的氧-15 水等，中樞神經系統特定神經受體 (receptor) 及轉運體 (transporter) 造影用放射藥劑有顯著進展。隨著迴旋加速器 (cyclotron) 的普遍化國內亦有十餘部，被核醫界譽為世紀分子的氟-18-FDG (氟化去氧葡萄糖) 也大量用於 PET 檢查疾病引起的腦部葡萄糖攝取與代謝差異。

由於 PET 應用以神經醫學研究為主，因此許多神經受體造影多由 PET 開始，再延伸到 SPECT 造影劑的發展與應用。腦部多巴胺神經系統的放射性造影劑研發尤其蓬勃，此與巴金森氏病 (Parkinson' s disease; PD)、阿茲海默氏症以及精神分裂症(schizophrenia) 等的病因及治療機制有關。氟-18-FDOPA 及放射性同位素標誌古柯鹼 (cocaine) 衍生物被用來檢查與巴金森氏病及動作障礙疾病有關的腦多巴胺神經退化；氟-18-FDOPA PET 影像顯示多巴胺神經細胞合成多巴胺的生化機轉，而放射性同位素標誌古柯鹼類似物則為選擇性結合於多巴胺神經節前細胞膜上的轉運體，兩者攝取機制不同，但都能顯現多巴胺神經節前細胞的功能是否完整。這些放射性同位素標誌古柯鹼類似物包括用於 PET 造影的碳-11-FECIT、氟-18-CFT、氟-18-FPCIT 及氟-18-FECNT 等，以及用於 SPECT 造影的碘-123-IPT、碘-123- β -CIT、碘-123-PE2I、碘-123-FPCIT 及鎝-99m-TRODAT-1 等；其中碘-123-FPCIT 已於歐洲及美國由 GE HealthCare 以 DatSacr 之名上市，鎝-99m-TRODAT-1 已於國內上市，國外由 GE HealthCare 進行臨床試驗中(22)。

針對腦多巴胺神經節後受體造影，可分為 D1 受體造影劑及 D2/D3 受體造影劑兩大類，其中又以 D2/D3 受體造影劑的研究最為普遍，此係 D2 受體為精

22.經濟部 98 年度委行政院原子能委會核能研究所「核醫分子影像技術應用於新藥之開發」

精神分裂症治療藥的主要作用位置有很大關聯。文獻發表的 D1 受體造影劑只有 PET 造影用的碳-11-SCH 23390 及碳-11-NNC 756; D2/D3 受體造影劑則包括用於 PET 造影的碳-11-raclopride、碳-11-NMSP、氟-18-FMB、氟-18-FIDA-2、氟-18-DMFP 等, 以及用於 SPECT 造影的碘-123-IBZM、碘-123-IBF、碘-123-epidepride、碘-123-FIDA-2 等(35)。

在情緒與精神狀態有關的血清胺 (serotonin) 神經系統的醫學方面研究, 近年亦有顯著發展, 許多憂鬱症治療用藥物即為抑制血清胺轉運體或調控血清胺受體的機能, 因此以核醫分子功能影像研究血清胺神經系統的發展出來的血清胺轉運體放射性造影劑(35), 包括用於 PET 的碳-11-McN 5652、碳-11- β -CIT、碳-11-nor- β CIT、碳-11-ADAM、碳-11-DAPA、碳-11-AFM、碳-11-DASB、碳-11-MADAM、氟-18-FADAM 等, 以及用於 SPECT 造影的碘-123- β -CIT、碘-123-nor- β CIT、碘-123-ADAM 等。腦血清胺神經受體造影可分為 5-HT1A 受體及 5-HT2A 受體兩大類造影劑, 5-HT1A 受體造影劑包括 PET 的碳-11-WAY 100635、碳-11-DWAY100635、氟-18-MPPF、氟-18-DMPPF 等; SPECT 用的鎳-99m-DWAY 於 5-HT1A 受體造影劑目前國內外部分研究機構已在進型造影研究中。至於 5-HT2A 受體造影劑則包括用於 PET 的碳-11-NMSP、碳-11-MDL 100907、氟-18-setoperone、氟-18-altanserin 等, 以及用於 SPECT 造影的碘-123-5-iodo-R91150。

與失憶症 (dementia) 有關造影研究近年集中在與阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 病理息息相關的 β -amyloid plaques 及 tangles 的造影。氟-18-FDDNP、碳-11-PIB、碳-11-SB-13 的陸續出現為分子影像診斷阿茲海默氏症帶來曙光, 其中碳-11-PIB 已授權給 GE HealthCare 作為未來藥物治療阿茲海默氏症的療效評估指標。由於碳-11-PIB 的物理半衰期只有 20 分鐘, 不利於較長運送僅止於具有迴旋加速器之醫療機構應用, 因此未來勢必會有較多氟-18 標誌藥物發展。在 SPECT 造影劑的研發方面, 以賓州大學發展的碘-123-IMPY 最具發展潛力。

現今各種神經學疾病的動物造影模式的陸續建立, 加上高解析度的動物造影用 PET、SPECT 與 CT、MRI 結合影像設備與技術的發展, 核醫中樞神經造影技術已不再侷限於臨床檢查的工具, 藉由不斷推陳出新的放射性造影劑研發, 未來藉由動物造影研究發展出用於人類診斷及治療的新技術已經成為分子

35.魏孝萍, 林昆儒, 閻紫宸, 神經醫學造影放射藥物發展, 中華民國神經放射線醫學會會刊第 32 期會刊, 2007 年 3 月

影像醫學的願景。

根據 Business Communications Company, Inc. (www.bccresearch.com) 出版的研究報告 RB-196 Medical Imaging Reagents，全美國醫學造影劑市場 2008 年以年平均成長率 6.9% 的速度增至 \$39 億美元。當目前最大市場 1.4 億的 X 光部分顯得不景氣，在預測期間僅以年平均成長率 2.5% 速度增長時，另一方面超音波市場正以許多新的發展快速升起。今日磁振造影試劑市場為首要市場乃是因為有很多產品可用，並且還有更多的產品跟在後面，2008 年，達到 \$8.37 億美元，這個市場預期在往後五年，以年平均成長率 11.5%。就應用層面而言，核醫診斷藥物市場 2007 年 19.3 億美元，在新藥逐漸進入市場，未來每年將以 11%~13% 成長，預估 2014 年將達 40.6 億美元 Bio-tech system, Inc. 2007 reported(36)，預見往後數年內，因應市場需求及藥物開發，在中樞神經系統造影劑將有一個光明的未來。

近年來分子影像已經成為生物醫學熱門的研究領域之一。2005 年的資料預估 2009 年醫療影像市場國內將有 1.7 億美元，其中微型 PET/CT 約占新台幣 5.4 億元(37)；全球則有 242 億美元 (Business Communications Company, 2005 年 5 月) (38)。而若以 2007 年美國的診斷性核醫市場規模約為 1.93 億美金，預期到 2014 年將達到 4.06 億美金，2007 年美國的核能醫學市場成長 9%，預估市場成長率每年約達到 11-13% 快速成長。

三、市場環境競爭分析(39)

甲、推動預防醫學的健康策略將促進體外檢測醫療設備的研發

市場需求部分，美國政府正著手推動健康照護改革，預計在醫療照護領域的規劃是強化預防醫學及疾病管理的推動，以降低整體醫療成本，因而積極推展預防醫學的健檢、遠端照護等相關醫療策略。為了達到推動預防醫學的目的，醫療市場必須研發生產出更精準的體外檢測設備。

乙、台灣政府鼓勵國內醫療器材產業持續朝向高階醫材產品發展

2007 年底所公佈的「生技新藥產業發展條例」、「2008 生技產業策略諮議委

36. BCC Research "Therapeutic/Diagnostic Devices for Neurological Disorders"

37. 行政院原子能委員會 訊息公告, 2007 年 1 月 8 號

<http://www.aec.gov.tw/www/news/article.php?id=1234&seledtype=2>

38. 醫療器材及設備製造業景氣動態報告, 2009 年 7 月。台灣經濟研究院產經資料庫

39. Business Communications Company, 2005 年 5 月

員會議」中，為擴大對於醫療器材產業的獎勵，未來將逐步開放讓第二類醫療器材及第三級體外診斷試劑(IVD)亦納入獎勵的範圍，全面輔助國內醫療器材產業的發展。除此之外，行政院於2009年3月正式啟動「生技起飛鑽石行動方案」，內容包括成立生技創投基金(Mega Fund)、生技整合育成中心以及食品藥物管理局(TFDA)等。在生技創投基金方面，第一階段目標募集75~100億元，預計總共將募集600億的大型生技創投基金，初步將以具全球發展潛力的醫療器材作為首要的投資標的。並且提供醫材產業發展所需的資金、法務、智慧財產權、技術及營運等各類協助，並搭配生技園區的發展。除整合衛生署四大局處外，未來將增設醫療器材、新藥及學名藥等組別，協助並輔導廠商在法規上盡早取得上市許可，加快高階醫療器材的發展腳步。

丙、在全球金融風暴衝擊下，創新性醫材成為資金的避風港，其中醫療影像及體外檢測儀器為市場關注的主流產品

當全球面臨金融海嘯的強力衝擊下，醫療器材產業受到的影響相對較小，就全球投資者的角度，具未來發展性的創新性醫材將成為資金的避風港。產品方面，醫療影像產品以及體外檢測產品成為市場中的兩大主流，醫療影像產品，例如超音波檢測儀，逐漸朝向診所或診間使用之輕便、可攜式開發，而核磁共振影像儀則以特定組織，如膝關節或乳房專屬檢測裝置開發，再者無片化的數位X光機未來在新興市場的商機亦相當值得期待，整體而言，未來全球醫療器材市場的發展趨勢，將包括降低醫療成本的創新技術與服務、配合綠化的醫材產品與服務、特別針對慢性病重新設計的醫療器材與服務、針對高齡族群設計抗老化相關產品、建構在基因判別的個人醫療服務產品。

丁、分子影像技術逐漸成為主流的醫學影像技術，應用範圍進一步延伸至新藥開發的研究

醫學影像以非侵入式的方式，取得人體內部組織的影像，做為醫師在臨床診斷上的參考。2000年以後，分子層級的PET(Positron emission tomography)及SPECT(single photon emission computed tomography)造影技術興起，促使分子影像逐漸成為醫學影像技術的主流。目前最被廣泛應用的領域即為癌症偵測，其他亦有用於心血管疾病、腦神經退化等影像偵測。分子影像因能即時反應疾病在真實生理環境的表現，是個人化預防醫學的趨勢中，備受重視的診斷工具，其涵蓋多種不同的技術，是一種跨領域的整合技術；除此之外，分子影像亦被用於新藥開發的研究，主要是在動物實驗進行化合物毒

理測試及有效性測試時，藉由將潛在藥物進行標定造影，追蹤藥物在體內得路徑，使表現型(phenotypic)出現前，就可得到清楚、有意義的研究結果，加快新藥開發進入臨床人體試驗的速度。

戊、全球造影劑公司

http://www.giichinese.com.tw/report/go9688_imaging_agents.html

- i. AMAG Pharmaceuticals Inc (USA)
- ii. Amersham Plc (UK)
- iii. Bayer Schering Pharma AG (Germany)
- iv. Bayer HealthCare Pharmaceuticals (US)
- v. Bracco Group (Italy)
- vi. E-Z-EM Inc. (USA)
- vii. Covidien (USA)
- viii. Cytogen Corp. (USA)
- ix. Daiichi Sankyo Company Limited (Japan)
- x. Eisai Co., Ltd (Japan)
- xi. EPIX Pharmaceutical Inc. (USA)
- xii. Guerbet Group (France)
- xiii. Lantheus Medical Imaging (USA)**

三、小結

全世界的多數國家皆面臨人口年齡老化與醫療保健費用上升的問題，促使醫藥產業重視醫學診斷的使用，讓治療流程進階到及早診斷出自身的健康狀況。因為年齡老化以及社會文明快速演進所產生的中樞神經疾病，每年耗去的醫療成本節節高升，因此若能幫助其早發現疾病，幫助病患減少花費及改進癒後治療狀況判斷，則必能夠有效減少不必要的醫療支出，或是提升病患以及家屬生活品質。醫學研發的進步並且配合臨床醫療的需求之下，仍可預測未來的造影技術市場仍存在龐大的商機。

伍、核醫診斷藥物技術移轉、商品化過程及成功案例分析

本章將就美國及台灣兩地之技術移轉及研發成果商品化過程架構進行探討，依據此次課程中參訪之美國衛生研究院及華盛頓大學做為參考基礎，同時列舉兩項國外及國內成功案例作為參考，最後以提供數項未來核醫藥物發展策略建議作為小結。

一、美國與台灣核醫診斷藥物技術移轉及商品化過程架構模式比較

2007 年全球製藥產業市場規模約為 7120 億美元，其中北美市場約佔全球市場規模之 43%，亞洲(日本除外，包含非洲及澳洲)約佔全球市場之 9%，差距不可謂不大，更遑論政府投資之研發經費，人才培育，產業架構等更難與美國相提並論。然台灣雖無先天優勢之架構，如何根據自己本身之優勢，培植本土生技產業，再創如台灣半導體產業之契機，值得探討。

(一) 美國核醫診斷藥物技轉架構

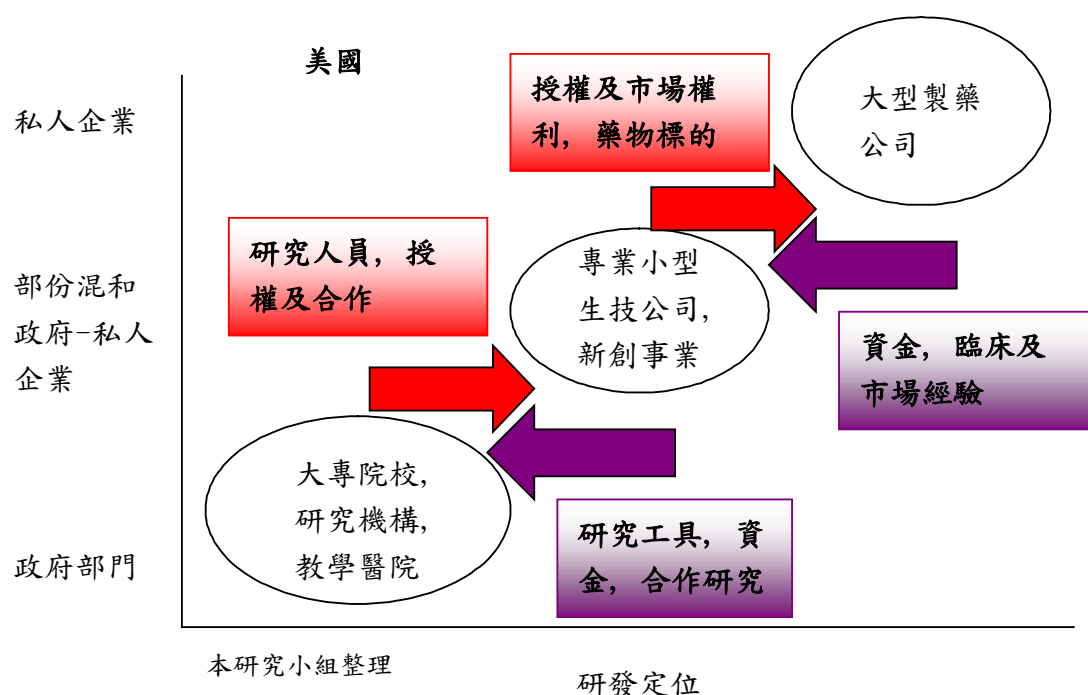
由美國國家衛生研究院及美國華盛頓大學案例中了解美國生技產業擁有健全技術移轉至商品化過程架構組織。以美國為例，大學或研究機構開發具潛力之新藥標的物、技術或生技產品，於研究技術產出後，進行技術揭露評估並進行智慧財產權保護，同時優先授與中小生技公司或新創事業進行策略性有效開發，待技術或產品發展至一定階段如臨床二期階段，驗證其安全性及有效性後，再以技術移轉等方式授權國際大廠進行末期開發與全球市場佈局之商業化開發。基礎學研機構、小型生技公司及新創事業與國際大廠等架構定位十分清楚；基礎學研機構以學術研究為主要目標，小型生技公司及新創事業將自身定位為基礎研究機構與國際大廠間的橋樑，作為先期開發者，提供兩者間依條生技技術開發的快速道路，國際大廠擇產品進行臨床末期開發與全球市場佈局之商業化開發。生技研發技轉商品化過程的產業鏈非常完整(如圖六)。

(二) 台灣核醫診斷藥物技轉架構

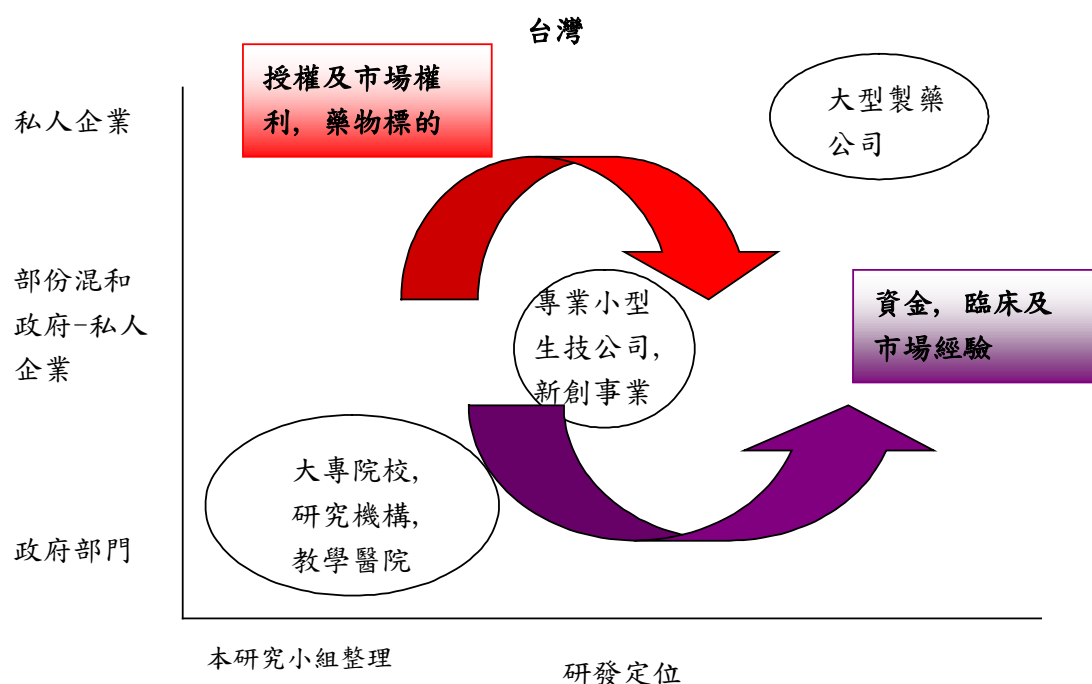
就全球製藥產業而言，台灣之藥廠及生技公司屬於中小企業規模，大多集中在學名藥及代工研發等項目，相較於國際大廠的研發厚度與市場規模上，實難與其競爭。另一方面，台灣中小生技公司於承接高風險性之學研機構產出的初期研發成果意願亦不高，雖然台灣在政府大力扶植推廣生醫產業下，國內生醫產業基礎研究成果豐碩，然在欠缺成功產業結構及開

發經驗模式與架構，台灣之研發成果技轉及商品化過程架構與美國仍略有不同。

以台灣核能研究所及國家衛生研究院之核醫診斷藥物及新藥開發為例，台灣核能研究所尋求政府資金協助選擇最具潛力之核醫診斷藥物進行臨床試驗及量產，國家衛生研究院合縱連橫國內 13 家中小生技公司共同進行新藥臨床試驗，待技術或產品發展至一定階段如臨床二期階段，驗證其安全性及有效性後，在尋求國內藥廠或國際藥廠進行商品化，此架構可彌補國內中小型生技公司承接研發成果商品化能力不足之問題(如圖七)。



圖六 美國生技產業技轉及商品化架構



圖七 台灣生技產業技轉及商品化架構

二、中樞核醫診斷藥物商品化成功案例分析

中樞核醫診斷藥物針對 Parkinson 疾病之診斷目前已有 I-123-FPCIT 已於歐洲由 GE HealthCare 以 DatScan 之名上市，Tc-99m-TRODAT-1 已於國內上市。以下就該兩項成功上市之核醫藥物專利佈局及商品化過程做一探討。

(一) GE Healthcare I-123-beta-CIT-FT(DatSCAN) 成功案例

巴金森氏病(Parkinson's disease)是一種進行性神經退化性疾病，其臨床表現的特性為多種運動功能的缺損，包括顫動、僵直、運動遲緩、運動機能減退、運動失能、姿態異常等等。巴金森氏症(Parkinsonism)則泛指一些具有與巴金森氏病相似症狀的疾病。區分巴金森氏病與其它巴金森氏症之疾病，對於疾病之治療及預後是很重要的。然而，不僅利用臨床症狀不易區分之，即使利用電腦斷層掃描或磁振掃描等構造影像檢查，也時常無法區分。

目前神經科醫師缺乏診斷工具，僅憑藉症狀觀察與嚴重性評估診斷帕金森氏病，故超過 1/4 的病人無法獲致正確的診斷與治療。DatSCAN 是目前國外唯一獲准上市的核醫影像診斷藥物，利用單

光子放射電腦斷層造影(SPECT)協助神經科醫師診斷帕金森氏病方面。

DatSCAN™ 又名 I-123 Ioflupane 它是古柯鹼類似物(cocaine analogue) 是以碘-123 標誌化學名為 N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) nortropane. 的商品名首先由美國現任哈佛大學醫學院的 John L. Neumeyer 教授等共同合作開發的化合物(40)，DatScan 自 1992 年開始申請專利(US5310912)，主要發明人為 Neumeyer; John L. (Wayland, MA), Milius; Richard A. (Boston, MA), Innis; Robert B. (Hamden, CT)，專利擁有者為 Research Biochemicals Limited Partnership (Natick, MA)，1994 年專利所有權人更動為 Neuro Imaging Technologies, LLC, Boston, MA，1998 年再更動專利所有權人為 Amersham PLC，2005 Amersham PLC 被 General Healthcare (GE)併購，專利所有權人更動為 GE。(DatSCAN 專利家族，如表二)

DatSCAN 於 1998 年 12 月由 Nycomed Amersham 公司向歐盟藥物檢驗局(European)提出申請臨床試驗，並於 2000 年 3 月完成報告；同年 5 月向歐盟藥物檢驗局提出查驗登記申請，2000 年 7 月 27 日獲得核准(41)。該年 8 月 DatSCAN 開始在歐洲銷售提供臨床應用。後來 Amersham 公司為 GE Healthcare 公司併購，GE 公司為使 DatSCAN 有更廣大市場向歐盟藥物檢驗局申請擴大適應症(extend indication)增加 Lewy bodies from Alzheimer's disease 造影診斷並於 2006 年核准(42)。

GE 公司向美國 FDA 申請新藥許可時，FDA 於 2008 年 8 月召開藥物審查諮詢委員會議，因為沒有美國方面的研究，給予兩點建議(43)：

40. John L. Neumeyer et al. N-ω-Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT): Radiotracers for Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography Imaging of Dopamine Transporters. J. Med. Chem., 1994; 37: 1558-1561

41. The European Agency for the Evaluation of Medical Product 2000

42. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, 12 July 2006.

43. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee New Drug Application (NDA) 22-454 DatSCAN™ (Iodine-123-Ioflupane) August 11, 2009

44. FDA Advisory Committee Recommends GE Healthcare's DatSCAN™ (Ioflupane I-123 Injection) August 11, 2009

- Deficiencies in phase 3 studies
- “We recommend conducting a new Phase 3 study with a pre-specified clinically meaningful primary endpoint...”

後經 GE 公司提出許多相關證據，以及歐洲至少 168,000 人次的使用及其有效性、安全性之下，於 2009 年 8 月 11 日獲的 FDA 藥物審查諮詢委員會 11 比 2 票通過；DaTSCAN 自 2000 年在歐洲上市至今已經有 32 個國家超過 200,000 病患使用(44)。

DatScan 從研發產品商品化過程演進，於研發時積極佈局智慧財產權保護，並由技轉模式尋求可進行臨床試驗及商品化廠商，DatScan 於 2000 年取得歐洲地區臨床試驗核可，並由 GE 進行美國地區臨床試驗，同時運用 GE 之強大市場能量進行推廣。為一典型由小型高能量研發公司技轉授權大公司進行研發產品商品化之最佳實例。

表二 DatSCAN 專利家族(資料來源: www.delphion.com)

Publication	Pub. Date	Assignee	Title
WO9639198A1	1996-12-12	RESEARCH BIOCHEMICALS LIMITED PARTNERSHIP	IODINATED NEUROPROBES FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
WO9501184A1	1995-01-12	RESEARCH BIOCHEMICALS LIMITED PARTNERSHIP	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
US6537522	2003-03-25	Amersham PLC	Neuroprobes for mapping monoamine reuptake sites
US5750089	1998-05-12	Neuro Imaging Technologies, LLC	Halogenated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites
US5698179	1997-12-16	Neuro Imaging Technologies, LLC	Iodinated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites
US5439666	1995-08-08	Research Biochemicals Limited Partnership	Iodinated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites

US5310912	1994-05-10	Research Biochemicals Limited Partnership	Iodinated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites
PT703791E	2003-04-30	Research Biochemicals Limited Partnership	NEURO-SONDA IODADA PARA O MAPEAMENTO DOS LOCAIS DE REINCORPORACAO DE MONOAMINAS
PT0703791T	2003-04-30	Research Biochemicals Limited Partnership	
PT0703791E	2003-04-30	AMERSHAM PLC	NEURO-SONDA IODADA PARA O MAPEAMENTO DOS LOCAIS DE REINCORPORACAO DE MONOAMINAS
NL0300123I2	2003-08-01	AMERSHAM PLC	Een geijodeerde neuroprobe voor het vastleggen van monoamine-heropnameplaatsen.
NL0300123I1	2003-06-02	AMERSHAM PLC	Een geijodeerde neuroprobe voor het vastleggen van monoamine-heropnameplaatsen.
JP2001515459T2	2001-09-18	None	
JP09503745T2	1997-04-15	None	
JP03731005B2	2006-01-05	None	
JP03228422B2	2001-11-12	None	
FI0956261A0	1995-12-27	Research Biochemicals Limited Partnership	Jodattu neurokoetin monoamiinin takaisinottoehtoien kartoittamiseksi
FI0956261A	1995-12-27	Research Biochemicals Limited Partnership	Jodattu neurokoetin monoamiinin takaisinottoehtoien kartoittamiseksi
FI0120183B1	2009-07-31	GE HEALTHCARE LTD United Kingdom	Jodattu neurokoetin monoamiinin takaisinottoehtoien kartoittamiseksi
ES2189792T3	2003-07-16	AMERSHAM PLC	NEUROSONDA YODADA DESTINADA PARA LA

			CARTOGRAFIA DE SITIOS DE REABSORCION DE MONOAMINAS.
EP0831941A4	2002-07-03	Research Biochemicals Limited Partnership	IODINATED NEUROPROBES FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
EP0831941A1	1998-04-01	Research Biochemicals Limited Partnership	IODINATED NEUROPROBES FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
EP0703791B1	2002-12-04	Research Biochemicals Limited Partnership	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
EP0703791A4	1996-05-22	Research Biochemicals Limited Partnership	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
EP0703791A1	1996-04-03	Research Biochemicals Limited Partnership	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
DK0703791T3	2003-03-24	AMERSHAM PLC	Ioderet neurosonde til kortl 燐ning af genoptagelsessteder for monoaminer
DE69332544T2	2003-08-14	AMERSHAM PLC	JODIERTE NEUROSONDE ZUM ERFASSEN VON MONOAMIN-WIEDERAUFN AHME-ORTEN
DE69332544C0	2003-01-16	Research Biochemicals Limited Partnership	JODIERTE NEUROSONDE ZUM ERFASSEN VON MONOAMIN-WIEDERAUFN AHME-ORTEN
DE10399020I2	2005-05-04	AMERSHAM PLC	Jodierte Neurosonde zum erfassen von Monoamin-wiederaufnahme-orte n.

DE10399020I1	2003-09-18	Research Biochemicals Limited Partnership	Jodierte neurosonde zum erfassen von monodamin-wiederaufnahme-orten
CA2165294C	1999-01-19	Research Biochemicals Limited Partnership	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
CA2165294AA	1995-01-12	Research Biochemicals Limited Partnership	AN IODINATED NEUROPROBE FOR MAPPING MONOAMINE REUPTAKE SITES
AU6159796A1	1996-12-24	Research Biochemicals Limited Partnership	Iodinated neuroprobes for mapping monoamine reuptake sites
AU4655493A1	1995-01-24	Research Biochemicals Limited Partnership	An iodinated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites
AU0674331B2	1996-12-19	Research Biochemicals Limited Partnership	An iodinated neuroprobe for mapping monoamine reuptake sites
AT0228858E	2002-12-15	Research Biochemicals Limited Partnership	JODIERTE NEUROSONDE ZUM ERFASSEN VON MONOAMIN-WIEDERAUFNAHME-ORTEN

36 family members shown above

(二) 核能研究所 Tc-99m-TRODAT-1 成功案例

鎔 -99m 標誌 TRODAT-1 核醫藥物其化學名為 2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-) -oxo-[1R-(exo-exo)], 它是經由古柯鹼 (cocaine) 水解後所得之產物, 首先由美國賓州大學孔繁淵教授 (Hank F. Kung) 等共同合作開發的化合物(45), 鎔-99m-TRODAT-1 會選擇性地與腦部的多巴胺轉運體蛋白質結合, 可開發成多巴胺轉運體單光子電腦斷層掃描(SPECT)造影的核醫藥物。核能研究所於 1997 年初與美國賓州大學合作引進 TRODAT-1 技術, 並經該所自行研發較先進之水解合成方法完

成原料技術、配方研究、分析方法建立，在開發期間即與國內大學及醫學中心合作進行動物實驗，完成大鼠生物體分佈研究與小鼠全身與腦部 Autoradiography 研究，完成巴金森氏病獼猴之造影實驗。動物毒性測試委託財團法人生物技術開發中心執行，完成鎔-99m-TRODAT-1 大鼠急性毒性試驗(單一劑量毒性試驗)與鎔-99m-TRODAT-1 大鼠亞急性毒性試驗(重覆劑量毒性試驗)試驗。依據鎔-99m-TRODAT-1 大鼠急性毒性試驗結果，投予 SD 大白鼠高達 2520 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 之鎔-99m-TRODAT-1 (相當人體建議劑量的 1000 倍)不會產生急性毒性反應。依據鎔-99m-TRODAT-1 大鼠亞急性毒性試驗結果，靜脈注射 SD 大鼠 2520 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 劑量之鎔-99m-TRODAT-1 三次(每週一次)，除了造成雄鼠腎上腺重量稍微減少之外，並未發現其他不良作用；至於中劑量組(1260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，人體建議注射劑量之 500 倍)雌鼠腎上腺重量的稍微減少現象與試驗物質處理無關，故此劑量可視為鎔-99m-TRODAT-1 之「不造成任何不良副作用(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)」的劑量。同時自 88 年 5 月起，與林口長庚紀念醫院、三軍總醫院、成大醫院、花蓮慈濟醫院完成多項學術研究用臨床試驗。自 90 年 8 月起，與智利、德國、巴西進行國際合作研究，國內外共完成數千例之臨床研究。2001 開始進行鎔-99m-TRODAT-1 查驗登記用臨床試驗包括；鎔-99m-TRODAT-1 最佳造影時間、健康志願者與巴金森氏病患者之多巴胺轉運體造影研究、以多巴胺轉運體造影來區分診斷巴金森氏症候群 parkinsonism (PM)、Machado-Joseph Disease (MJD)病患之多巴胺轉運體造影研究、區分診斷巴金森氏病與 vascular parkinsonism (VP) 鎔-99-TRODAT-1 SPECT 造影之可靠性與再現性研究、鎔-99-TRODAT-1 SPECT 造影區分巴金森氏病與健康志願者之專一性與敏感度研究、鎔-99m-TRODAT-1 造影區分 Multiple System Atrophy (MSA)族群之研究，共計完成 140 名健康志願者及 284 例病患(46)。

核能研究所自 86 年起開始開發核研多巴胺轉運體造影劑(TRODAT-1 kit)，完成配位子合成與品管鑑定、造影劑標誌配方開發與品質管制、製程與分析方法確效、動物毒性試驗與多中心第三階段臨床試驗，於 93 年 3

45.Hank F. Kung, Hee-Joung Kim, Mei-Ping Kung, Sanath K. Meegalla, Karl Plössl and Hee-Kyung Lee, Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. Eur. J. Nucl. Med., vol.23, No.11 1996, 1527-1530

46.沈立漢等,核醫藥物研製技術之發展與應用推廣—核研多巴胺轉運體造影劑之研製與應用推廣。原能會核能研究所,中華民國 95 年 3 月。

月提出新藥查驗登記申請，於 94 年 6 月取得衛生署藥物許可證，為全球第一個上市的鎔-99m 標誌之多巴胺轉運體造影核醫藥物。適應症為對紋狀體區突觸前神經末梢處之多巴胺轉運體之標示顯影劑。

目前唯一國外上市的多巴胺轉運體造影劑 DaTSCAN 因碘-123 類核醫藥物半衰期短的特性限制將難以輸入供應國內造影診斷需求，且價格約為鎔-99m-TRODAT-1 之 4~6 倍，因此國內僅有鎔-99m-TRODAT-1 可應用於中樞神經多巴胺轉運體造影，估計約可服務國內近 30 萬名萬巴金森氏病與巴金森氏症候群患者，為提昇國內診療品質貢獻心力。

核研多巴胺轉運體造影劑為國際未上市之新藥，本產品獲得衛生署藥物藥物許可證後即積極規劃拓展國內與國外市場。國外市場之拓展將著重於非 TRODAT-1 物質專利保護之國家如：巴西、智利、阿根廷、新加坡、泰國、馬來西亞、印度、大陸等國，預計國外之銷售值約可為國內 2~5 倍，除創造產值尚可帶動核研所生產之其餘核醫藥物銷售國外，將逐步建立國內核醫放射藥品新興產業，成為亞太地區核醫藥物研發與生產卓越中心之一。

TRODAT-1 從研發產品商品化過程演進和 DatSCAN 略有不同，TRODAT-1 從研發到臨床審查至商品化皆由學界配合臨床醫院共同合作架構完成，並無業界廠商參與其中。主要原因為國內多數生技製藥公司資本額小，並無能力負擔昂貴臨床費用及高風險之研發成果技轉，因而國內之生技產業研發仍大量依賴政府經費補助，並由多單位共同分擔風險及各貢獻其所能，無跨領域架構及合作方式為未來國內進行研發產品商品化之最佳實例。

表三 Tc-99m-TRODAT-1 專利家族(資料來源:核能研究所)

編號	發明人	專 利 名 稱	申請日期	國別	發證日期	核准專利號碼	專利擁有者
1	廖美秀 張國平 魏孝萍 沈立漢	多巴胺轉運體造影藥物鎳-99m-TRODAT-1放射化學純度之快速測定法	89.12.01	中華民國	94.03.11	發明第 I 229187 號	核能研究所
2	曾玉琴 葉雲漢 吳美智 沈立漢	鎳-99m-TRODAT-1放射化學純度分析方法	95.03.30	中華民國	97.04.01	發明第 I 295374 號	核能研究所
3	劉公典 夏儀芝 蘇昌勇 黃瓊芳 傅應凱	一種分析TRODAT-1原料純度的方法	94.06.14	中華民國	97.08.11	發明第 I 299788 號	核能研究所
4	劉公典 夏儀芝 蘇昌勇 黃瓊芳 傅應凱	一種分析TRODAT-1原料中不純物的方法	94.06.14	中華民國	97.12.11	發明第 I 304131 號	核能研究所

四、小結

經由前述分別由核醫影像市場、商品化過程及兩項成功案例分析，所歸納出之核醫影像藥物研發、技術移轉及商品化之關鍵成功因素，以下提出數項研究發展策略建議，分從產業合作架構、臨床試驗規範與核醫診斷影像應用兩層面說明之。

(一) 學界-核醫影像-醫藥公司產業合作架構

在核醫分子醫學影像的研究上，漸漸朝向規劃由單一之造影功能逐步推向單一製劑且具備多重功能控制釋放/診斷/治療/追蹤)之複合型核醫影像藥物發展，發展之多功能分子影像(multi-modality molecular imaging 如 micro-CT, PET, SPECT, optical imaging 等) 之核醫影像設計、合成與應用多功能分子影像在活體動物之發展與應用研究，從小動物活體影像轉譯於臨床影像之導引監測，建立整體化研究模式，並推展至癌症、幹細胞追蹤、感染醫學等其他疾病治療之臨床目標。以上趨勢已非單一核醫影像公司所能單獨完成，因此學界-核醫影像-醫藥公司之合作架構主要為學界與業界學者專家及資源的整合。此合作架構可由學界專注於新核醫治療標的研發及迅速標準化的臨床試驗，並由核醫影像業界進行標準化 GMP 合成、影像分析及資訊整合等。並由醫藥業界提供治療藥物與核醫標的的結合，進行 GCP 臨床試驗等至產品上市，此一新型合作架構將可帶動核醫影像研發能量，並將研發成果適時移轉，融入跨領域研發社群，學習跨領域研發策略，讓研發資產有效運用及流通。

(二) 臨床試驗規範

2007 年美國 FDA 核准了 16 個新成分(new molecular entities, NMEs) 的新藥，為 25 年來最低，而 2008 年截至 12 月 15 日止 FDA 新藥核准數持續低迷，亦只有 16 個新藥。同時於過去 10 年來，FDA 僅核可兩款新型 PET/SPECT 核醫影像藥物上市，大部分的核醫影像藥物因有效性不足而在審查階段被拒絕。雖然產業界認為新藥與核醫影像藥物核准數成長趨緩與美國 FDA 對於臨床審核的態度日趨保守有關，然藥廠的研發支出逐年增加，但新藥與核醫影像藥物推出卻並未共同成長。因此，如何持續產業的創新研發能力，積極尋找新標的、開發出下一個具市場潛力的暢銷產品已成為許多大藥廠所面臨之最大挑戰。新藥與核醫影像藥物被核准的難度越來越高，主要原因在於新藥必須證明其比目前市場上的產品更有療效、或更具治療價值及對病人有明顯之好處等因素，所以，新藥及核醫影像藥物

開發的困難度越來越高，尤其大多核醫影像於數十年來已大多被開發完成，許多較容易被治療的疾病或標的(target) 都已經被開發出來了，當市場上已有療效相當好產品時，新近入者必須提供優於先前產品。因此未來開發新型核醫影像藥物時，可將檢測疾病定位於癌症或 HIV 檢測等目前有治療瓶頸之疾病為方向思考，將有助於臨床法規審核加速進行。

(三)核醫診斷影像應用

就產品創新角度而言，核醫影像藥物與開發的難度與複雜度將越來越高；而許多新穎尖端技術的出現也使得疾病的治療方式與核醫影像藥物開發模式開始轉型。臨床前影像已漸漸變成一重要的研究工具來證明新型核醫影像的概念及機轉。藥物與影像共同達到 Theranostics(診斷+治療) 兼具影像及治療雙功能之核醫藥物將為未來重要趨勢。影像治療核醫藥物主要為針對病人選擇一適合的藥物，施以合適的劑量及時間。這種個人化藥物的使用將利用可量測的分子醫學影像進行追蹤。

另外，新型核醫診斷設備亦可加速核醫診斷藥物研發及商品化過程，隨著能表現各種神經學疾病的動物模式的陸續建立，加上高解析度的動物造影用 PET、SPECT 結合 CT、MRI 影像設備與技術的發展，核醫腦造影已不再侷限於臨床檢查的工具。藉由不斷推陳出新的放射性核醫影像診斷研發，未來藉由動物造影研究發展出用於人類診斷及治療的新技術將可加速未來核醫診斷藥物臨床前試驗過程。

陸、結論與建議

一、結論

在現今各項醫學技術日益更新，功能性磁共振掃描儀(fMRI)及磁共振光譜儀(MRS)等分子影像技術陸續發展，核子醫學之功能診斷優勢面臨衝擊，核子醫學也將面臨激烈之競爭。固然這些競爭是腦神經核子醫學之危機，換一個角度看，這個危機更是功能性核子醫學(SPECT 與 PET)發展與應用之轉機。換句話說，腦神經核子醫學之競爭優勢，需要不斷的努力與創新以便在危機中開創轉機。

常言道，衝破轉機中的挑戰就可建立新的契機，這應是核醫藥物、造影儀器與核子醫學在人類腦神經功能影像研究與應用貢獻與發揮之啟示。今天腦神經核子醫學，面臨其他新技術之衝擊與挑戰，分子核子醫學(molecular nuclear medicine)應是另一個契機，發展新的腦造影分子藥物，以有效的生化性與功能性造影不同生物標的(biological targets)如受體(receptors)與酵素(enzymes)等，以達到人腦正常與疾病功能評估之目標。核子醫學之優勢在經由放射性示蹤劑分子藥物之移動、分配與結合以達到人腦功能與生化過程之定性與定量，以探討活體腦神經生物化學(in vivo biochemistry)與活體分子機制(in vivo molecular mechanism)。

研發新藥所須投入成本龐大，須慎選研發方向增加市場效益：隨著國家邁向高齡化社會的趨勢，尤其好發於中高齡族群之老人疾病、癌症、心血管疾病、代謝疾病、腦中樞神經病變等皆急需要新藥物進行診斷與治療，目前全球製藥產業與研究機構，均以前述新藥為研發策略最佳切入點。但是新藥研發所須時程冗長，須應用新藥研發技術平臺增進研發時效：由於相關藥物開發皆需要長期試驗，使得開發成本節節上升，目前應用新研發技術平台提供相關藥物毒理測試等服務，已可有效縮短新藥研發時程。但較欠缺非侵入性藥理實驗技術。現階段美國FDA認可應用核醫分子影像技術於新藥開發所進行的活體生化與生理評估，使具有藥物活體示蹤效能的核醫分子影像技術成為關鍵性新藥技術之一。

創新商品化的方式有三，分別為自行商品化、與人合作或是授權他人。依創新者涉入與承擔風險的程度，自行商品化為最大，其次與人合作，最後為授權他人。商品化是目前國內科技產業普遍最弱的環節。國內科技產業與學術界的研發能量與實力雖然相當高，然而卻普遍缺乏對實務應用、市場需求及供應鏈的遠見。尤其現代化技術在全球化的衝擊下，無論是創新技術、人才來源、資金，還是市場、供應鏈及競爭對手，都必須在全球化觀念下運作，方能掌握國際競爭力。事實上一項技術或產品從最初期的研發構想開始，就應從市場需求功能與需求規模構思創新的解決方案，並經過構想的理論驗證、產品功能規格設計、製造程序、

上市及銷售營運過程的不斷再創新與修正，方能真正達到市場的要求。應從構想階段就開始進行商品化的規劃，而不是等到有研發成果，甚至申請到專利了，才思考如何發揮技術的價值，事先謀求一貫的解決之道，而避免因意料之外的問題而延誤商品化的進行。成功的技術商品化過程，重點工作在於研發初期評估技術的市場價值、研發中期展現技術的市場需求功能、研發成熟期動員產品的製造與銷售配合、產品上市初期進行市場滲透推廣及營運期的更新技術。

在智慧財產權組合方面，則應適當運用營業秘密、出版與專利，來維持商品化的競爭優勢，而不是一味地申請專利或發表論文，以及積極蒐集相關市場資訊如競爭者財務、技術、關鍵產品、技術知識、市場知識、產品差異化、產品改良、技術更新及行銷營運等，也需考量市場熟悉程度和本身的資源、策略及獲利性，考慮是否採技術授權其他公司、自行製造銷售成品等行銷策略。

全世界之藥廠都計畫與研究生產新藥，只是這一條路並不容易走，投入的成本資金與人力相當大，但誰能靠豐富的知識與 know-how 來降低開發新藥之失敗率，提高成功率，即能大量降低新藥開發費用。國內腦神經造影劑進行開發研究，要具有能力來與國際競爭，應儘早規劃靈長類動物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，若仍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，藥物開發的成本也會大量增加，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，要將眼光放遠，創造出獨特與卓越的特色，如此才能與國際上著名機構並駕齊驅並獲得充分合作的機會，創造雙方共同的商機。若沒有自己獨特的優越性，則還是淪落為普通的角色，則所獲得的商機有限，純粹只是從降低利潤削價競爭，其結果無法在生技製藥產業的現代化中立足。Micro-PET、micro-SPECT 越來越進步，解析度越來越高，若動物之結果可以直接映射在人類之上，那是最好不過的事了，可是，實際上，動物之實驗結果與人類大不相等，Karolinska Institute 就曾經進行過以同一個核醫藥物進行老鼠、猴子與人類腦部之 autoradiography 比較，經過實驗之結果發現，腦部之藥物吸收分佈比例並不相同，腦中之同一個部位（例如 striatum...等），藥物之吸收量或是接受體分佈量，在不同動物間，其結果就是不一樣，猴子與人類間之差距較少，但老鼠與人類之 autoradiography 之結果差距就非常大。

核醫藥物要面對的是藥物開發與商業化經濟學的不確定性，相關法規對於藥物開發的預算與市場影響，需要產學研機構積極進行合作研發與授權活動，尤其是早期開發階段的合作研發與授權，同時積極與具有早期階段創新產品的醫藥公司或技術平台公司建立策略聯盟，以協助學研機構能成功產出更多的藥物；核醫藥物要朝向發展利基藥物必須調整研發策略，過去醫療診斷的角色一直未能充

分發揮，但現在個人化醫療及早期預防觀念將使診斷/檢測在醫療產業中的價值愈來愈高。未來藥物開發以個人化醫療方向發展，其特性為減少臨床開發時間與成本、從治療轉向預防為主、早期診斷有效治療降低副作用、減少醫療保健支出等。腦部神經造影劑提供臨床醫師腦部相對神經元或轉運體之造影結果，給予醫師有較正確的診斷，並正確用藥與處置，因此，可以延長病程，提升病人的生活品質，降低不正確用藥之機率，將醫療資源用於該用，應用之處，因為病人生活品質提升，不必家人時時在旁邊照護，其家人則可以進入就業市場，增加就業人口，整體社會更健康，所獲得之資源及回饋就會增加，政府則於病人之生活品質提升的狀況下，不必另行支出照護費用，且工作人口增加，則相對支出減少，收益就可增加。

二、建議

(一)研發藥物與技術

綜觀我國腦神經核子醫學現階段的臨床應用仍將面臨其他腦神經功能影像診斷新技術的嚴苛挑戰。如何面對挑戰，又如何將功能性腦神經核子醫學再次提昇為分子腦神經核子醫學，將是未來我國核子醫學發展的新契機。

(1)加強學研機構研究、發展、整合、迅速有效技轉，建立經濟規模，例行生產供應經濟、可靠 SPECT 與 PET 放射性同位素。

(2)強化藥物研發效能，特別是與醫院及醫學院神經科與精神科之合作，提升國內腦神經新核醫藥物臨床前試驗之效率與品質，與臨床研究合作之機制與研究品質，加速新核醫藥物臨床研究與登記(IND/NDA)之速率與效率。

(3)針對國內中樞神經醫學臨床需求，加強腦神經藥物設計、有機合成、放射化學、受體藥理與藥物動力研究之核心技術與核心能力，針對需求生物標的(biological targets)，探討腦部功能老化現象，腦變性、腦藥物作用與藥物成癮之腦神經細胞分子變化，進而研究新腦神經診斷治療藥物療效評估等。

(4)針對國內神經科與精神科之需求，推動與拓展動物 PET, PET-SPECT/CT-MRI、生化功能與組織解剖病變同時定位、融合影像(Fuse-Image)在腦神經藥物與腦功能之研究與評估。

(二)法規

核醫藥物商品化成功機率不僅與診斷疾病之領域有關，也和距離商品化階段遠近有差別，以進入 phaseI 臨床試驗為基準，能通過 phaseII 臨床試驗的約佔

50%，到 phase III 臨床試驗則降低至 30%，核醫藥物在這些試驗過程中極有可能因為試驗數據無法符合法規需求而影響試驗或商品化之進行；從第一章我們知道 GE Healthcare 的 DatScan 雖然 2000 年即在歐洲上市，但在美國仍須進行相關臨床試驗後，至 2009 年才獲得 FDA 核准上市，可見核醫藥物在法規上與一般藥物相當。目前國內研發大部分仍以歐美開發國家已上市的核醫藥物，針對國內需求進行，建議國內衛生主管機關在考量診斷用核醫藥物用於病患身上之藥量極為少，審查動物毒性數據，對於人體是安全性及有效性後，對病人安全無虞之下，適度給予法規鬆綁使核醫藥物能提早商品化造福相關病患。

(三)技術移轉

國內核醫藥物，目前仍屬於研究機構大學與非營利法人機構開發研製，與 NIH 及 UW 類似，可比照其在商品化之模式，交由產業界來商品化與推廣，對於在研究機構已完成藥品許可證者，可以將商品交由國內相關藥商去推廣，因其具有廣大通路可以達到經濟規模，降低生產成本。已接近成熟之技術，則技術移轉國內藥廠以其現有技術及技術人員，大量量產降低成本，提供臨床應用，或可以通過新創公司(startup)來完成商品化目標，但需要有先前技術者參予及龐大資金來支持。我們希望國內研究機構能參考美國 NIH 及 UW 作法，將已經有初步結果的研發中藥物，於早期就能技轉給廠商，並由廠商去建立相關技術，完成臨床試驗，實施商品化。

美國自 1980 年通過拜杜法案 (Bayh-Doll Act) 以來，由於允許公立大學和運用公費的研究發明者可以擁有專利權，並且在法案中提供許多誘因鼓勵產學合作，因此大學的研究計畫中應用導向的研究有逐漸增加的趨勢。尤其工程、化學、醫學等領域，產學合作都出現大幅度的成長，在研究成果方面（包括論文發表與專利）也有愈來愈高的比例是出自產學合作的成果，來自民間企業的大學研究計畫贊助資金比例也呈現大幅成長 (Morgan, R. P. and Strickland, D. E., 2001)。另 Fraser (1999) 也指出，在美國市場中有超過一千項產品是學術界的發明。美國麻省理工學院畢業校友、教授及學生在美國就開了 4000 家企業，僱用了 110 萬員工，創造了 2,320 億美金的全球營業額。上述實例都再再說明了學術界在技術商品化方面可以發揮的繁榮經濟效果。

我國在美國德州大學創新資本研究院至國科會引介其所設奧斯汀育成中心後，自民國八十五年起陸續推動成立科技育成中心(Technology Incubator)。為鼓勵產學合作，並促成學術研究的商品化，近年來各大專院校已如雨後春筍般成立育成中心。目前國內已有許多大專院校、政府機關、研究機構、國營事業及民間公司成立育成中心。不幸的是，這些育成中心雖然發揮了扶助新企業成立和研

發的功能，卻因中心人員普遍未經技術商品化的專業訓練，而難以發揮原期望其擔負協助商品化的職責。建議政府集合管理、財務、智財、法律及各專業領域人才成立非營利之法人機構，以委託服務方式協助國內各大學與研究機構將研發成果推廣，以收事半功倍之效。

商品化是個整合人力、物力、技術與資金資源，引導研發成果轉化為財富的一套有系統知識，台灣過去以科技產業響譽全球，近年來受到經濟環境變遷大量製造業外移的衝擊，正需要努力於產業升級與建立自主研發能量維持產業實力。應強化技術商品化專業訓練，以充實其協助企業進行技術商品化的能力。建議政府在強化育成中心的技轉商品化輔導能力與企業研發的商品化導向之外，更需積極鼓勵學研界延攬具商品化經驗的實務人才，並補助學研界引進國外的先進技轉商品化學程課程及師資訓練，才能真正在台灣奠定雄厚的科技研發實力與國際競爭力。

參考文獻

台大醫院巴金森症醫療中心—巴病簡介 <http://www.morris.com.tw/abc/index.htm>

Sep.15,.2009

<http://www.tafm.org.tw/Data/011/509/230303.pdf>

<http://www.cgmh.org.tw/new1/new9011-106.htm> 如附錄 2

葉添水 編譯，「核子醫學技術學」，合記圖書出版社 p27-59

丁慧枝 編譯，「放射性藥品學」，偉明圖書有限公司出版 p11.

丁慧枝 編譯，「放射性藥品學」，偉明圖書有限公司出版 p84-85.

林欣榮(中國醫藥大學附設醫院副院長)、轉載自《中央健康保險局電子報》

2009/5/15

科學發展，2003 年 7 月 367 期

http://203.145.193.110/NSC_INDEX/Journal/EJ0001/9207/9207-10.pdf

工研院 IEK(2008) 黃彥臻,醫療器材領域

www.itis.org.tw/rptDetailFree.screen?rptidno=754886261

核子醫藥市場發展現況與趨勢，巢佳莉 工業技術研究院 2002 年 4 月.

行政院原子能委會核能研究所,赴瑞典 Karolinska Institute 實習 PET 神經造影核

醫藥物標誌及分析技術 2007 年 8 月

經濟部 98 年度委行政院原子能委會核能研究所「核醫分子影像技術應用於新藥之開發」

核醫分子影像技術應用於腦神經疾病治療藥物篩選 核能研究所 98.9.1

洪家瑤，美國 FDA 對放射藥物的管理與核准現狀，頁 19-20，核研季刊叢書核醫與健康(I)，87 年 7 月。

藥品查驗登記審查準則第 43 條規定：「申請核醫放射性藥品查驗登記應檢附資料，規定如附件十及附件十一。前項申請應符合中央衛生主管機關公告之核醫放射性藥品臨床試驗基準及核醫放射性藥品審查基準。新劑型、新劑量之核醫放射性藥品，準用本章新藥之規定。」

Introduction to Nuclear Medicine 核醫學總論，台中榮民總醫院核子醫學科高嘉鴻醫師，中華民國核醫學學會網站，2009 年 10 月。

2009.8.21 訪問 Satoshi Minoshima,MD,PhD,UW Medicine。

赴美參加 2007 年聯合分子影像年會及發表論文，行政院原子能委員會核能研究所，陳浩然副所長、張志賢副研究員，第 5 頁。

第六次全國科學技術會議正式大會網頁資料，

<http://www.nsc.gov.tw/pla/tc/6th/6thNSC/forum/newTitle4/T4S7-1.htm>，90 年 1

月 17 日。

洪家瑤，美國 FDA 對放射藥物的管理與核准現狀，頁 23，核研季刊叢書核醫與健康(I)，87 年 7 月。

巫文玲、廖宜建,文明病開創的藥物新商機-中樞神經藥物,財團法人生物技術開發中心,2008 年 12 月

基層醫學第二十三卷第三期 2008 年 3 月頁 76-80

魏孝萍，林昆儒，閻紫宸,神經醫學造影放射藥物發展,中華民國神經放射線醫學會會刊第 32 期會刊,2007 年 3 月

行政院原子能委員會 訊息公告, 2007 年 1 月 8 號

<http://www.aec.gov.tw/www/news/article.php?id=1234&seledtype=2>

醫療器材及設備製造業景氣動態報告，2009 年 7 月。台灣經濟研究院產經資料庫

沈立漢等,核醫藥物研製技術之發展與應用推廣－核研多巴胺轉運體造影劑之研製與應用推廣。原能會核能研究所,中華民國95年3月。

Neurological disorders: public health challenges, World Health Organization 2006

http://www.datscan.com/downloads/DaTSCAN_SPC_April%202007.pdf

Amara SG, Kuhar MJ: Neurotransmitter transporters: recent progress. Ann Rev Neurosci 1993; 16:73-93.

Meegalla SK, Plossl K, Kung MP, et al.: Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. J Med Chem 1997; 40:9-17.

Thapar A, M O'Donovan, Owen MJ: The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Hum Mol Genet 2005;14: R275-282.

http://www.cgmh.org.tw/intr/intr4/c83f0/97web/examine/exa_introduction/trodat.pdf

Koch W, Pogarell O, Popperl G, et al.: Extended studies of the striatal uptake of 99mTc-NC100697 in healthy volunteers. J Nucl Med 2007; 48:27-34.

Hu P, Chen L, Zhang HQ, et al.: Single photon emission computer tomography of dopamine transporters in monkeys and humans with 99mTc-TRODAT-1. Chin Med J 2004; 117:1056-1059.

Weng YH, Yen TC, Chen MC, et al.: Sensitivity and specificity of 99 mTc -TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. J Nucl Med 2004; 45:393-401. 14.

Eckelman, W.C., Reba, R.C. and Gibson, R.E. Receptors binding radiotracers: a class of potential radiopharmaceuticals. J. Nucl. Med., 1979,20,350.

Food , Drug, and Cosmetic Act.

<http://www.psychpark.org/bai/%BA%EB%AF%AB%A4%C0%B5%F5%AFg.htm>

BCC Research "Therapeutic/Diagnostic Devices for Neurological Disorders"

Business Communications Company , 2005 年 5 月

John L. Neumeyer et al. N- ω -Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2 β -

carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane (β -CIT): Radiotracers for Positron

Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography

Imaging of Dopamine Transporters. J. Med. Chem., 1994; 37: 1558-1561

The European Agency for the Evaluation of Medical Product 2000

European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, 12 July 2006.

Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee New Drug

Application (NDA) 22-454 DaTSCAN™ (Iodine-123-Ioflupane) August 11, 2009

FDA Advisory Committee Recommends GE Healthcare's DaTSCAN™ (Ioflupane

I-123 Injection) August 11, 2009

Hank F. Kung, Hee-Joung Kim, Mei-Ping Kung, Sanath K. Meegalla, Karl Plössl

and Hee-Kyung Lee, Imaging of dopamine transporters in humans with

technetium-99m TRODAT-1. Eur. J. Nucl. Med., vol.23, No.11 1996, 1527-1530

<http://www.nih.gov/about/organization.htm>

<http://www.nih.gov/icd/index.html>

<http://www.nih.gov/about/NIHoverview.html>

<http://www.nih.gov/icd/index.html>

<http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh314/toc31-4.htm>

<http://www.nibib.nih.gov/Research/Intramural/PET1>

<http://www.nida.nih.gov/>

<http://www.nimh.nih.gov/index.shtml>

<http://www.ninds.nih.gov/>

<http://www.rad.washington.edu/research/our-research/groups/nbl>

附錄一、參訪紀實 (NIH, UW)

一、美國健康總署(NIH)

(一)NIH 簡介

美國國家健康總署(National Institutes of Health, NIH)擁有 27 個研究院及中心(47)，NIH 是醫療和關於行為研究的美國國家的重要機構。它的使命是追求關於生命本質和行為的根本知識研究以及延長國民健康生活與減少病症和傷殘的知識的應用。

1. 培育根本創造性的發現、創新研究策略和極大推進國家的能力保護和改進國民健康;
2. 開發，維護，並且更新科學人才和物理資源;將保證國家的防止疾病能力;
3. 擴展知識庫，特別是在醫療和結合科學以提高國家的經濟福利和保證公共投資在研究的持續高回報;
4. 舉例證明並且促進科學最高水準的正直、公開責任和在科學品行的社會責任感(48)。

已經超過一個世紀，NIH 在改進國家的國民健康扮演一個重要角色。NIH 有 18,000 員工，年投資 305 億美元在醫學研究，超過 83%經費通過 50,000 競爭計畫，給予超過美國每個州和全球 3,000 所大學醫學院及其他研究機構 325,000 個研究人員，大約 10%的計畫提供近 6,000 個科學家在 NIH 擁有的實驗室中進行研究(49)。

NIH與本研究相關之研究機構有National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)、National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB)、National Institute on Drug Abuse (NIDA)、National Institute of Mental Health (NIMH)、National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)等(50)，皆有進行相關核醫藥物與腦中樞神經系統或治療技術之研究，其中以 NIAAA為應用磁振造影儀 (Magnetic Resonance Imaging ,MRI)為主研究酗酒之

47. <http://www.nih.gov/about/organization.htm>

48. <http://www.nih.gov/icd/index.html>

49. <http://www.nih.gov/about/NIHoverview.html>

50. <http://www.nih.gov/icd/index.html>

腦部病變(51)，NIBIB以正子造影儀(Positron Emission Tomography, PET) 進行乳癌及HIV診斷研究(52)，NIDA進行酒精、毒品等藥物濫用者為研究主題(53)，NIMH則以失智症為主進行腦中樞神經診斷用核醫藥物研究(54)，NINDS以進行研究如何治療中樞神經疾病為主要(55)。在腦中神經診斷核醫藥物之研發計有：腦部多巴胺轉運體：F-18-FECN、C-11-PE2I8、C-11-CFT11；阿茲海默氏症：C-11-PIB、I-125-TZDM、H-3-PIB、F-18-FDDNP、IMPY、imidazo[1,2-a]pyridines、F-18-N-fluoroalkyl derivatives of IMPY, F-18-FEM-IMPY、F-18-FPM-IMPY、C-11-MeBrMPY、；血清素轉運體(憂鬱症)：F-18-FCWAY、C-11-(-)-RWAY F-18-6FPWAY I-123-SB；巴金森氏症、焦慮症 及精神分裂症MPEP (2-methyl-6-(2-phenylethynyl)pyridine), PEPy (5-(2-(pyridin-2-yl)-ethyn-yl)pyridine) and MTEP (3-(2-(2-methylthia-zol-4-yl)-ethynyl)-pyridine)等相關核醫藥物。

為了有效率的進行技術移轉，NIH 設置技轉辦公室(Office of Technology Transfer, OTT)，針對每個科學研究項目進行評估、追蹤、管理、監督專利的實施、專利授權等合作開發案件之執行。技轉辦公室(OTT)約有 170-180 位同仁，包含科學研發人員、管理人員、行銷人員、律師等屬於一個跨領域的綜合性的單位。主要負責美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)、食品與藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)、疾病管制局(Center for Disease Control and Prevention, CDC)等中央級單位執行技術轉移策略。OTT 為 NIH 和業界搭起一個合作的平台，協助技術轉移，促使生物技術的研究技術實際轉化成市場化的商品，為科學家及產業界達成創新科技知識商品化的共同目標。

(二)訪談內容

NIH 的研發策略：

在 NIH 中，大體上以增進國民健康與照護為原則，但仍需視美國國內較需要之疾病為方向，再來由相關計畫訂定計畫目標及研究人員興趣所主導，主要符合 NIH 對美國國人健康福祉之總目標。

51. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh314/toc31-4.htm>

52. <http://www.nibib.nih.gov/Research/Intramural/PET1>

53. <http://www.nida.nih.gov/>

54. <http://www.nimh.nih.gov/index.shtml>

55. <http://www.ninds.nih.gov/>

技轉辦公室(OTT)技術轉移的實際狀況

技轉辦公室(OTT)約有 10%經費來自內部資源，80%經費來自外部的資源。授權策略為約有 25%專利會授權出去，而保留 75% 的專利權 (remain 75% have patent evaluation maintain policy)。目前技轉辦公室(OTT)多數的權利金(royalties)的來源來自研究方法技術(research tools)所產生的授權金。此外，技轉辦公室(OTT)採用獎勵與績效計算方式，由研究人員專利申請獎金制度及並且能共享授權金的制度，讓技術轉移成功之後，讓有一部分的轉讓費可以回到技術研發機構，促進研發機構進行創新和發展性高的項目。

NIH IP 和 TT 的策略:

於IP方面，NIH之研究成果，以研究人員主動提出是否於研究上有成功的突破發展，通常在論文公開發表之前，向NIH提出商品化可能性以及專利申請，NIH 技轉辦公室會召開審查會，審查會包含院內、院外審查人員，審查結果決議是否進行專利申請，專利申請策略通常為US provisional-> PCT-> design states (normally file in main market such as US/ Market/ or some countries such as China, India..)。

TT 方面:

1. NIH TT office officer 於 US provisional file 後即進行尋找可能授權對象, TT officer 協助研究人員撰寫發明商業分析表並要求研究人員固定參予發明發表說明會，同時將資訊放入 NIH 專利平台，增加發明能見度及讓研究人員試圖了解市場需求。
2. NIH 的長期商品化策略為 early stage lab. invention 即授權給承受較高風險之中小企業，授權通常區分為 non-exclusive & exclusive license，對於 non-exclusive license 通常為 research tools 等無法規需求的生物技術, exclusive license 大多為 drug、vaccine 等須經過臨床法規之新藥等，接受技轉之中小企業大多會於商品化較成熟時，再將風險較低之產品轉賣或合作與 pharmaceutical companies 等大型製藥公司，尋求大量製程需求及市場推廣等因素。

成功輔導的核醫藥物的產品:

NIH 目前有兩項核醫藥物技術移轉產業的成功案例，一為 AcuTest，係合成胜肽核醫藥物，用於診斷深刻的多血脈性的血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)，DVT 在美國每年影響估計 5 百萬個個體，並且是肺栓塞的共源，另一個為 ZEVALIN，應用於非何杰金氏淋巴(non-Hodgkin's lymphoma)腫瘤放射免疫治療用核醫藥物，在美國每年約 5 萬個病患。

加速核醫藥物商品化的建議:

目前 FDA 對於核醫藥物管理，仍須依照一般規定及程序辦理，各項臨床前動物實驗及臨床試驗完成後，向 FDA 申請查驗登記，但有例外者為可應用於特殊疾病如 cancer、HIV 等診斷治療用藥物，在 FDA 臨床審查過程可能加速進行，早日應用於相關病人身上。

二、華盛頓大學神經影像實驗室(UW Neuroimaging Lab.)

(一) UW 神經影像實驗室簡介

神經影像實驗是係屬於放射學系之下，應用 MRI、臨床用 PET、動物用 PET、SCPECT 等造影儀及放射實驗室，研究腦部病變，包括阿茲海默氏症、巴金森氏症等等神經精神學的新穎造影技術與軟體的發展與應用，使用已經商品化之核醫藥物如 F-18-FDG、DatScan 及 Tc-99m-TRODAT-1 等。放射學系有 145 位工作同仁，神經影像實驗室則擁有七位科技人員，研究經費之獲得有 NIH 及 FDA 的計畫來源，以及華盛頓大學本身要發展的項目，研究主題以美國國內腦神經病變為主，部分亦考量醫藥在經 FDA 核准後，有甚麼新的商業機會(56)。

(二) 訪談內容

1.神經影像實驗室，在動物實驗造影方面，有用小鼠、大鼠、狗、猴子等，在腦部造影因為老鼠的腦部體積太小，影像不易判讀，及與人類之藥物腦部吸收等因素不完全相似，以使用較大型動物，如狗或猴子為佳，且較能接近人類腦部。

2. Micro PET 可以協助在 early stage 的 in vivo/ in concept 確認探討，可協助藥廠在初期時就了解 radiopharmaceutical 是否有療效或其作用，是否須進入臨床試驗等。

3.藥物臨床及診斷試劑臨床過程之不同

(1)在 preclinical 過程中，傳統的方法皆是經動物實驗 (PK、PD 等)來了解 functional study. 診斷試劑可協助了解這個階段，診斷試劑可協助事先了解 in vivo stage 藥物是否到達需運作的器官，而減少動物實驗前對藥物作用之未知，可協助研究者及藥廠降低風險及費用。

(2)一般的藥物臨床都須經過 research、preclinical、Phase I to III，診斷試劑及診斷儀器 (SPECT/PET/CT)可協助 preclinical 的階段，協助藥物瞭解其療效 (Phase I 主要為 safety, phase II 為藥物療效)，可和動物實驗一起進行，也就是說，未來可利用診斷及動物實驗一起來加速臨床試驗的進行。

56. <http://www.rad.washington.edu/research/our-research/groups/nbl>

(3)FDA 亦推行 eIND (exploratory IND). The eIND was a rapid and efficient mechanism for generating first-in-human efficacy data, kinetics and dosimetry, with significant advantages over other possible approaches (traditional corporate INDs)

(4)eIND 小於 100ul(小 entity)的華大可以在實驗室自己做，大量的動物實驗考量到 funding 的問題，會與藥廠及公司進行合作，只有公司或藥廠可申請 angel funding。eIND 最主要的目的為在確認是否可以進入人類臨床試驗。

4.影像實驗室自己有做相關動物造影實驗，但並沒有做動物藥物毒性試驗。在 UW 核醫藥物發展實驗室，則需要有相關藥物毒性試驗，為配合 FDA 規定，申請 IND/NDA 之核醫藥物仍需提出具有認證的毒性試驗報告。

5.在台灣有 TRODAT-1 上市，並有 I-123-IBZM、I-123-ADAM 及 F-18-FDDNP 等核醫藥物提供臨床研究，對於進一步了解腦中樞神經疾病有很大的助益，雖然腦中樞神經病變不易診斷，但在有相對應的功能造影結果，可以使醫師的判斷提高許多，減少誤診的機率，可是應注意一般人不了解核醫藥物，對於輻射劑量之疑慮，及使用不同核種間之輻射效應。

6.UW 亦有相關技術可以移轉至國外，或是經由交流帶回台灣。但如果是專利則有專利考量。例如：教授也有從日本引進技術。UW 之智財部分係由技轉辦公室負責他們會協助教授與產業界建立雙方的聯接平台。

7.參訪 UW 技轉辦公室：共有 50 位同仁分別具有財務、管理、科技人員參予執行技轉工作，並設有育成辦公室，提供一般辦公設備、電話、電腦，供對華大技術有興趣的廠商免費進駐，參訪當日我們看到有一廠商正在育成辦公室進行互相討論。該校對於智慧財產管理係由技轉辦公室來執行，教授或研究人員有新的發現，首先會與技轉辦公室人員聯繫，技轉人員接到訊息後會告訴研發人員先不要進行文獻發表，優先做智財評估是否專利保護或技術移轉，待這些保護措施完成後教授們才會發表文章。華大有自己的基金，可以創新公司(於 2008 年 startup 9 家新公司)這些新創公司約有 25% 會成功。

三、小結

NIH 及 UW 的技轉辦公室(OTT)於技轉業務上已經累積很多年之長期經驗，與多項的成功案例，尤其是在生技方面，完整建置的院內、院外相關架構，包含跨領域人員協助研發者申請專利及尋求授權對象，對外之推廣活動及專利揭露

平台與法規政策人員與研究人員/postdoctoral 相關訓練課程等。其中 UW 更在新創公司的成功相較於大學是不遑多論，對於台灣生技技轉環境較不成熟，學校、研究機構與廠商理念落差仍相當大，以及經濟、環境、文化等相關考量，台灣需依照國內需求建置合適之 business model, 展望未來，期望台灣技術能在世界生物技術市場占一席之地。

鎝-99m TRODAT-1 單光子斷層掃描

——診斷帕金森病的新利器

核子醫學科主治醫師 閻紫宸

帕金森病為一種持續性破壞腦組織中負責協調動作的多巴胺神經系統疾病。正常人的大腦基底核中之黑質細胞會分泌一種稱為多巴胺的神經傳導物質，使多巴胺神經系統正常傳遞協調訊息。如果分泌多巴胺的神經細胞退化，基底核的多巴胺濃度不足，就會罹患帕金森病。早期患者的症狀為在休息狀態的手或腳上出現規則性的顫抖。隨著病齡的增加，病人變得動作遲緩、呆滯，身軀似乎像被縛綁般地難以變換動作或姿勢，尤其難以由坐姿換成立姿；會逐漸喪失身體的平衡感與協調性，最後幾乎完全喪失行動能力。除了前述之運動性症狀外，其它非運動性症狀也會次第出現，這些症狀包括過度出汗、其它自律神經系統障礙以及鬱抑等。晚期病人會出現癡呆症等精神性症狀。大部份的帕金森症狀會隨者病齡的增加而逐漸惡化，發病五至十年後常會造成無法正常行動。初次發病通常是在 50 歲之後。美國約有超過 100 萬人罹患帕金森病，台灣地區根據行政院衛生署的統計資料，約 4 萬人罹患帕金森病。因此，此病顯然已是老年化社會的重大醫療保健課題。

多巴胺神經元包括節前與節後兩部份；節前神經負責神經傳導物質多巴胺的合成、貯存、釋放與回收；節後神經細胞膜上的多巴胺受體，負責與多巴胺結合，進行神經傳導。存在節前、節後間隙的多巴胺濃度則由位於節前神經細胞膜上的多巴胺轉運體(dopamine transporter) 以回收機制調節。由於多巴胺轉運體主要分佈在節前細胞膜上，因此多巴胺轉運體的分佈密度可以作為多巴胺神經元的量化指標。

以影像醫學科技診斷帕金森病的發展，已出現曙光；利用核子醫學對多巴胺節前神經的多巴胺轉運體造影，可以直接診斷節前神經退化的帕金森病。核子醫學造影係以短半衰期放射性同位素標幟核醫藥物，利用核醫藥物對特殊疾病之異常生理、病理之分佈，配合適當的加馬攝影設備偵檢出核醫藥物放射活性的分佈，更可利用斷層造影術重組斷層切面影像。由於用以標幟核醫藥物所使用的放射性核種的不同，衍生發展出兩大類型的核子醫學影像技術：正子斷層掃描(Positron Emission Tomography, PET) 與單光子斷層掃描(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)。雖然 PET 在解析度、靈敏度及定量能力方面優於 SPECT，但由於配置 SPECT 的醫院比較普遍，因此例行的核醫檢查

仍以 SPECT 為主。

用於核子醫學多巴胺轉運體造影核醫藥物的開發源自於古柯鹼(cocaine)對多巴胺轉運體的特異性結合之藥理性質。這些多巴胺轉運體結合劑可用以評估節前多巴胺轉運體的變異,尤其針對腦基底核及黑質多巴胺神經細胞選擇性退化的帕金森病。近年來以碳-11-CFT、碘-123-b-CIT、碘-123-FP-b-CIT、碘-123-IPT 及碘-123-altropane 進行的 PET 及 SPECT 研究發現,這些多巴胺轉運體造影劑在紋狀體區域分佈的減少與帕金森病臨床症狀有顯著的相關性。這些成果顯示多巴胺轉運體造影劑可進而發展為帕金森病診斷及治療追蹤的利器。鎝-99m 是核子醫學使用最廣泛的放射性同位素,半衰期為 6 小時,可以由使用壽命至少一週之鎝-99m 產生器(Generator)隨時取得。由於加速器生產的碘-123 價格百倍於鎝-99m,加上鎝-99m 容易獲得與標幟藥物的方便使用優勢,都提供發展鎝-99m 藥物的良好契機。

鎝-99m TRODAT-1 為美國賓州大學孔繁淵教授的重大研發成果。TRODAT-1 分子保有古柯鹼對多巴胺轉運體特異性結合的能力,已被證實可有效用於偵測帕金森症病人多巴胺轉運體的耗損。

國內核能研究所已發展出配合鎝-99m 標幟使用的凍晶製劑,可以方便核子醫學科使用者應臨床檢查需要,隨時調配鎝-99m TRODAT-1 造影注射劑。雖然國內醫學機構利用核研所研發的鎝-99m TRODAT-1 造影注射劑在帕金森病及其相關疾病的臨床研究成果已逐漸受到國際神經醫學界的重視,但是目前仍需配合多中心臨床研究及後續藥品查驗登記之完成之後,才能普遍用於全國各醫院核子醫學科以鎝-99m TRODAT-1 SPECT 協助國內神經醫學提昇診斷帕金森病的效能。