

# 政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：輻射生物醫學研發與推廣應用

---

(生命科學群組)(原子能領域)

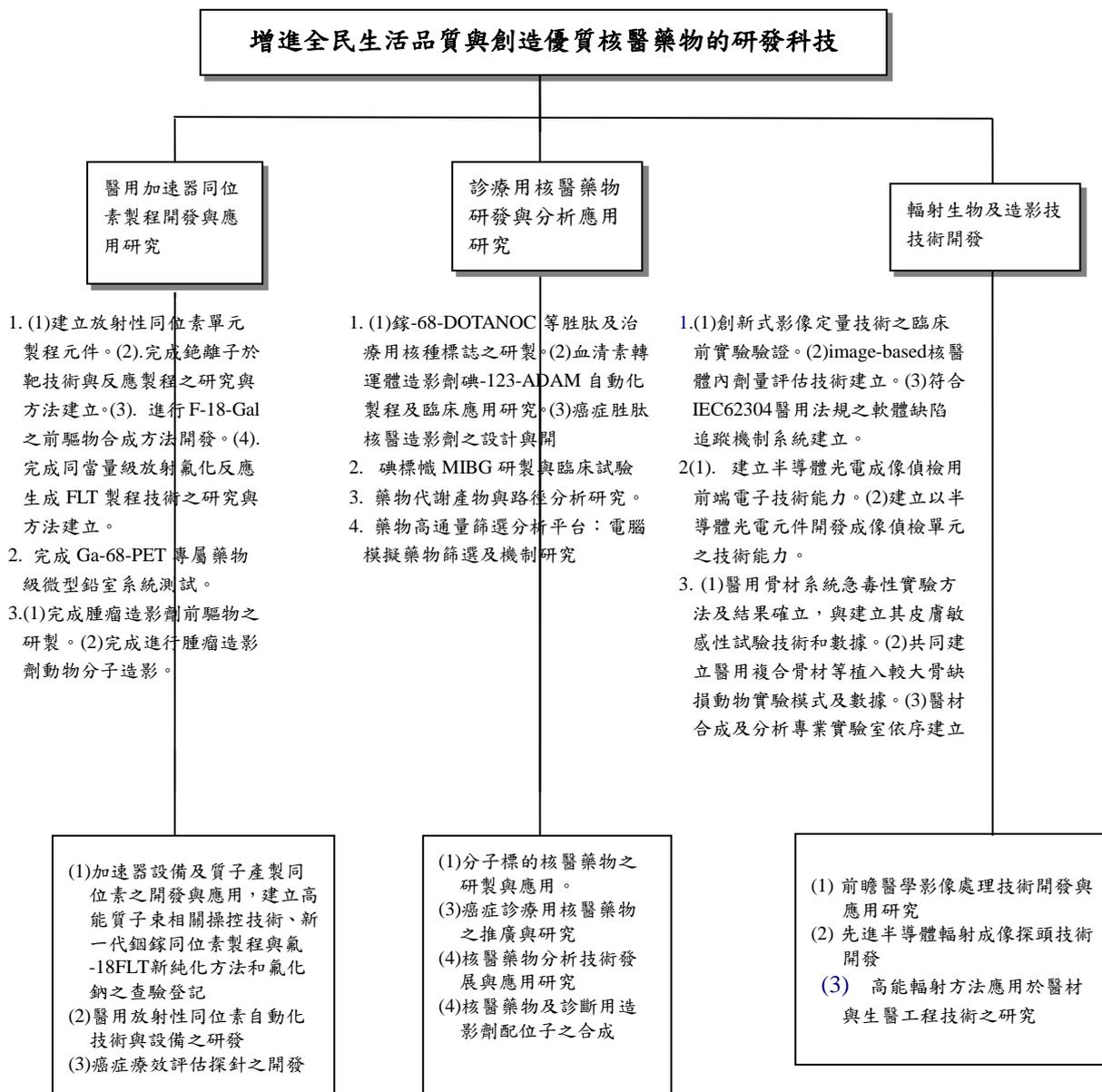
主管機關：原子能委員會

執行單位：核能研究所

# 第二部分：政府科技計畫成果效益報告

## 壹、科技施政重點架構圖：

策略績效目標——績效衡量指標——執行措施（綱要計畫）



## 貳、基本資料 (略)

## 參、計畫目的、計畫架構與主要內容

本計畫總目標將以核研所核醫分子影像設施、人才經驗為核心，整合國內外相關醫院、研究單位，配合國內需求、國際趨勢，共同開發相關之腦中樞、癌症、心血管、肝癌等之核醫分子影像藥物，完成新藥臨床試驗(IND)、查驗登記(NDA)，及最後上市、推廣，以造福民生。核能研究所秉持數年來累積之原子能核子醫學民生應用科技設施，如核心設施中，擁有國內唯一中型迴旋加速器、cGMP(現行藥品優良製造規範)核醫製藥中心及核醫影像中心、微型正子電腦斷層攝影機、微型單光子電腦斷層攝影機(microPET、microSPECT)等，人才上如核子醫學之前驅物合成、標誌、細胞培育、動物飼養、動物影像研發、及影軟硬體開發等、經驗上如核醫藥物研發、IND、NDA、上市申請、銷售等，並整合國內外相關教學中心醫院及研究單位，如台大、三總、榮總、長庚、美國 UCLA、Johns Hopkins 醫院、MD Andersons Cancer Center 等，共同開發相關核醫影像醫學，進行分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療技術開發。

本計畫以核醫藥物研發與造影應用與分析研究開發為中心，整合核醫放射性同位素研製精進開發及放射藥理與分子影像應用與分析研究，將臨床前分子影像技術轉譯至臨床應用，更以國內需求、國際趨勢為導向，完成核醫分子影像藥物及造影技術之開發及推廣，最終目的將造福國內病患並進軍世界。

### 一、計畫目的與預期成效：

#### (一)醫用加速器同位素製程開發與應用研究

1. 建立高能質子束照射靶系統之靶與質子照射核反應單元與放射性同位素傳輸技術，液態穩定同位素經 30MeV 高能質子束延伸行進後照射生成放射性同位素之製程技術建立所需之備品。
2. 建立具備高能質子射束線在延伸後被偏轉之能力於研究用靶站中，使高能質子束能在原來行進的路徑下，達到左右偏轉的潛能，並增加高能質子射束以半自動化技術偏轉高能質子射束至擴充射束出口的能力，並完成射束末端照射靶單元建立所需之

備品。

3. 建立放射氟化去氧核苷技術與放射碘化核苷新技術，以新反應技術與單元程序建立產製核苷分子之製程，並以碘-123 進行放射碘化核苷前驅物，達到獲得新的放射碘化核苷產物之兩類不同核苷放射化物成品。開發放射氟化技術應用於進行新一代正子造影新放射化合物之氟化方法製程與純化技術建立與應用。
4. 建立具腫瘤造影潛力之放射氟化和放射碘化新分子的反應方法、反應程序與分離純化單元製程技術。
5. 放射氟化前驅物合成技術之建立，放射氟化新分子方法與製程技術建立與新放射氟化物分離純化方法與製程技術建立。
6. 自動合成盒及 Ga-68 發生器相容之 Ga-68-PET 專屬藥物級微型鉛室。
7. 研發新型腫瘤增生造影劑能夠真實反應細胞增生速率，能應用於動物腫瘤偵測及治療效果評估，有助於提昇癌症診斷與治療的有效性。

## (二) 診療用核醫藥物研發與分析應用研究

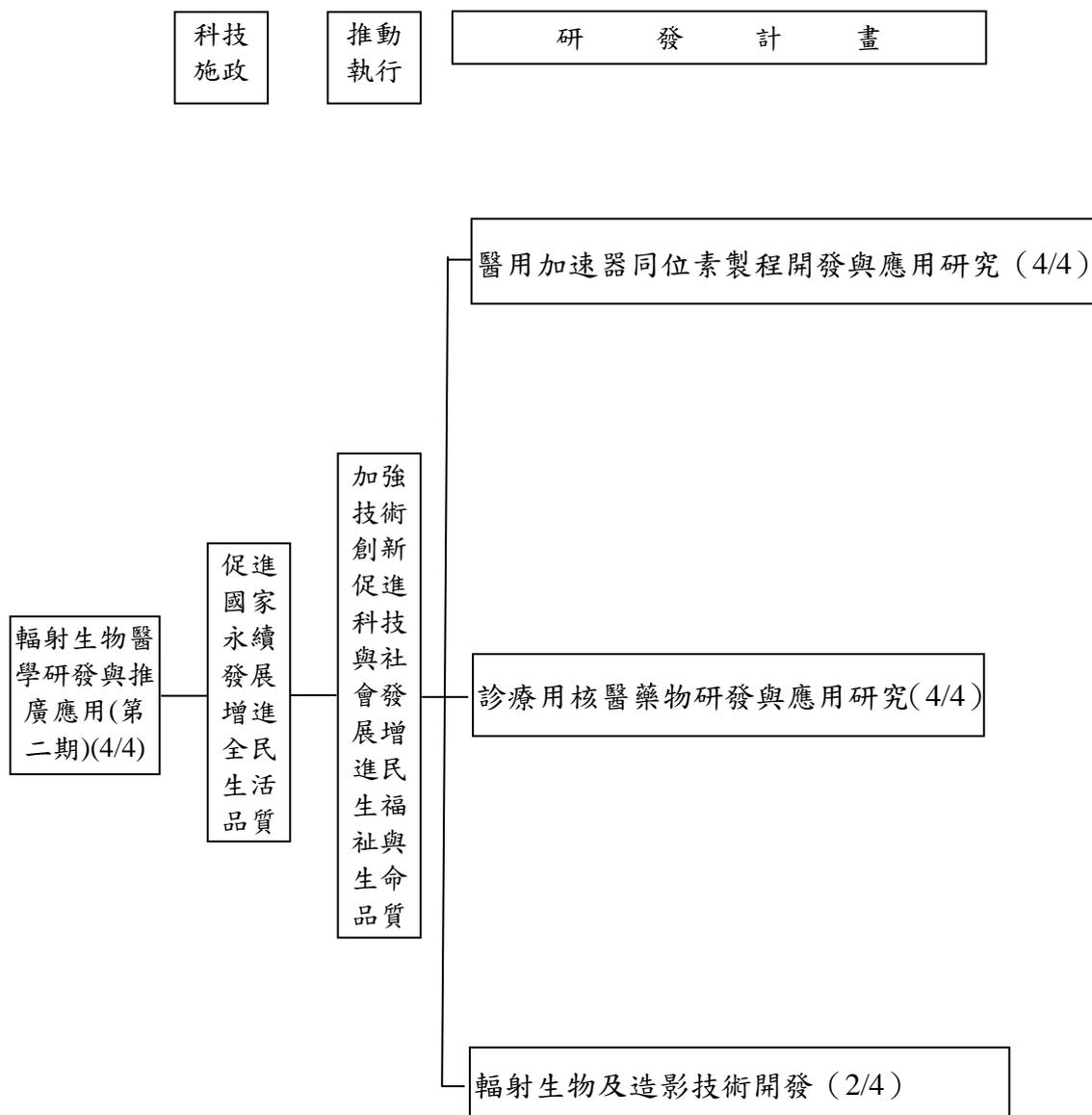
1. 建立鎰-68 標誌抗體及胜肽技術，並應用於測定細胞吸收及受體結合效率之測定，進行評估應用於動物造影之有效性，以應相關腫瘤造影診斷之需求。
2. 完成碘-123-ADAM 自動化製程精進及臨床試驗，提供臨床血清素轉運體造影研究。
3. 進行胃癌及大腸癌專一性生物標記之搜尋及其結合胜肽之合成、標誌，進行癌症動物體內之核醫藥物代謝分析，開發上述癌症之核醫診療試劑。
4. 推動 MIBG 臨床試驗規劃，執行臨床試供碘-123-MIBG，提供臨床神經母細胞瘤及交感神經病變者高專一性之診斷用核醫藥物。
5. 建立核醫藥物代謝產物分析鑑定技術，以利提供各項核醫藥物臨床試驗及查驗登記所需之技術文件。

6. 精進原料藥研製能力，建立原料藥 GMP 制度，並製備相關配位子，以利診療用核醫藥物之研究。

### (三)輻射生物及造影技術開發

1. 建立新影像復原處理技術，進行臨床前軟體確效。後續可延伸至臨床影像診斷及追蹤定量評估、核醫治療藥物劑量評估等應用，使精確度提升，增加影像診療之正確性與實用性，逐步實現個人化醫學的目標，維護全民健康。
2. 建立半導體光電元件成像探頭與電子技術，並展示其輕薄、低耗能、低劑量與複合式影像等應用潛力。後續可輔導國內業者產製高階影像醫材所需之醫療等級關鍵組件，並具有準醫療器材安規零組件製造能力，強化國家永續競爭力。
3. 本計畫軟硬體創新技術涵蓋面廣，產業外溢效果大，其成果可衍生新技術(Driven Technology)與新產品，並結合我國已成熟之資訊、光電與半導體產業優勢，提升我國 ICT 產業附加價值，增進經濟發展。
4. 完成醫用骨材臨床前動物植入實驗及系統急毒，敏感性等生物相容試驗方法和結果資料建立。
5. 與專業單位合作逐步建立醫用骨材技轉所需技術文件資料等。

## 二、計畫架構(含樹狀圖)：



### 三、計畫主要內容

#### (一)醫用加速器同位素製程開發與應用研究

1. 建立高能質子束照射靶系統之靶與質子照射核反應單元及放射性同位素傳輸技術，完成液態穩定同位素經 30MeV 高能質子束延伸行進後照射生成放射性同位素之製程技術建立。
2. 建立具備高能質子射束線在延伸後被偏轉之能力於研究用靶站中，使高能質子束能在原來行進的路徑下，達到左右偏轉的潛能，並增加高能質子射束以半自動化技術偏轉高能質子射束至擴充射束出口的能力，並完成射束末端照射靶單元建立。
3. 開發穩定同位素鉍-203 之製備方法，並將此製備方法應用於照射靶之製備中，精進鉍-201 放射性同位素之製程，利用新一代單元控制元件進行鉛-201 與鉍-201 放射性同位素之分離，以提高鉍-201 放射性同位素製程之可靠性與穩定度。
4. 建立鋅-68 與鎳-112 穩定同位素照射靶製備技術，開發新穎穩定同位素製備方法，將新製備方法應用於鎂-67 與銻-111 放射性同位素製備之製程中，並完成冷試車與熱試車。
5. 建立放射氟化去氧核苷技術與放射碘化核苷技術，以新反應技術與單元程序建立產製核苷分子之製程，並以碘-123 進行放射碘化核苷前驅物，達到獲得新的放射碘化核苷產物之兩類不同核苷放射化物成品。開發放射氟化技術應用於進行新一代正子造影新放射化合物之氟化方法製程與純化技術建立與應用。
6. 建立氟-18FLT 原料藥製備方法與製程技術，並發展新穎的分離純化製程，達到以新製程合成出氟-18FLT，以符合原料藥製程標準。
7. 進行具腫瘤造影潛力之放射氟化與放射碘化新分子開發，探討新分子之酵素反應機制，並研究其生化現象。
8. 建立放射氟化製程前驅物(氟-18FLT、氟-18FET)製備方法，利用保護基保護影響氟化反應之官能基，再以適當的離去基將氟化反應之官能基取代，經過高效率液相層析儀與核磁共振光譜儀

等光譜之分析，驗證前驅物之品質，以做為後續氟化反應研究用。

9. 建立苯衍生物之放射氟化反應製程技術，探討液體靶系統研製的放射性同位素氟-18 對苯環的氟化反應效果，並開發放射氟化產物之分離純化方法。
10. 建立自動合成盒及鎶-68 發生器相容之鎶-68-PET 專屬藥物級微型鉛室，安裝與測試由本所發展鎶-68-DOXA 之系列核醫藥物自動合成盒軟體系統，建構符合 PICs 相關法規要求之鎶-68 標誌自動化標誌環境與系統，順應國際核醫藥物發展新方向，並符合未來獨特核種腫瘤造影新趨勢之利基市場需求。
11. 建立核苷酸類似物造影劑前驅物之研製技術，供放射性同位素標誌，以應用為腫瘤療效評估之核醫造影劑。
12. 以腫瘤細胞攝取試驗，評估放射性核苷酸類似物於腫瘤細胞之體外吸收之有效性。
13. 建立荷腫瘤動物模式，以評估放射性核苷酸類似物於動物體內之分佈。
14. 以 SPECT/CT 分子造影技術，評估放射性核苷酸類似物於動物體內之分佈及藥物動力學數據。

## (二) 診療用核醫藥物研發與應用研究

1. 建立鎶-68 標誌抗體及胜肽技術，並應用於測定細胞吸收及受體結合效率之測定，進行評估應用於動物造影之有效性。初期建立體抑素受體造影劑鎶-68 標誌 DOXA-NOC 等胜肽之標誌及分析技術；進行動物實驗測試其有效性及造影條件，並進行 Re-188/Lu-177 等標誌評估，以應神經內分泌等腫瘤造影診斷及治療之需求。
2. 完成血清素轉運體造影劑碘-123-ADAM 之製程精進、自動化製程及擴量的目標，並與國內醫學中心合作進行查驗登記用臨床試驗。
3. 完成胃癌及大腸癌專一性生物標記之搜尋及其結合胜肽之合成，

建立癌症動物模式、核醫造影劑之標誌及分析技術，並進行癌症動物體內之核醫藥物代謝分析，開發上述癌症之核醫診療試劑。

4. 完成兒童神經母細胞瘤造影劑碘-123-MIBG 之製程精進、自動化製程及擴量的目標。
5. 建立碘-123-MIBG 於交感神經統病患之應用研究，並與國內醫學中心合作進行臨床試驗。
6. 核醫藥物成分結構鑑定、HPLC 純度與不純物(殘留溶劑、重金屬、水份、核種衰變)分析。
7. 利用苛酷(光、酸、鹼、溫度、氧化破壞)試驗研究藥物穩定性與降解產物(路徑)。
8. 放射藥物降解的分析技術之發展。
9. 藥物分析標準程序(SOP)、分析確效試驗、IND、NDA 與製程 CMC (chemistry, manufacturing and controls)等文件之建立。
10. 核醫藥物標準物質研究與不純物成分(殘留溶劑、重金屬)、總純度等分析技術之發展。
11. 核醫藥物或前驅物之分析證書(COA)制定。
12. 核醫藥物代謝產物生化分析技術：大鼠代謝模式、生物樣品採集、保存、前處理、LC-MS/MS、Phase I 與 Phase II 代謝產物等分析技術之發展。
13. 整合既有相關分析技術，提供符合 GLP 標準之相關分析試驗及報告，建立藥物分析 CRO 服務平台。
14. 確立神經/精神疾病診斷造影劑配位子 BZM 及 ADAM 及兒童神經母細胞瘤診療用配位子 MSnBG 及 MN 系列之大量製程，並建立 TRODAT-1 原料藥 GMP 管制文件及制度。並開發新型 N2S2 雙官能基有機配位子，預期可應用於體內放射治療之應用研究及標靶性治療劑等核醫藥物。

### (三)輻射生物及造影技術開發

1. 利用創新式復原定量技術應用於核醫造影系統/臨床前動物造影

實驗驗證。對最終應用之藥物吸收比率的定量、藥物吸收對於偵測病灶門檻值的判斷更加準確。

2. 開發 image-based 核醫體內劑量評估技術，有效利用造影數據結合模擬計算，可獲得關鍵器官劑量供核醫治療藥物開發評估用。
3. 建立符合 IEC 62304 之醫療用軟體設計開發流程與環境，後續開發具醫療器材品質之影像定量軟體套件。
4. 以最新之半導體光電元件為基礎開發新式成像探頭需求之關鍵技術，包含元件操作參數掌握、光電矩陣設計實作、最適搭配閃爍材料研究、專用優化量測平台建立等。核心技術建立有利後續產研合作開發輕薄、低耗能、強磁場環境相容之造影全系統。
5. 建立以半導體光電元件為基礎之成像偵檢單元設計與實作能力，及其特性配搭整合式前端類比/讀取/線性簡併電子技術。
6. 建立高效能後端(數位)成像電子技術，以及彈性且可產業化的探頭設計與製作技術。建立可提供完整成像專用電子解決方案之技術平台，包含儀器系統機電介面整合。
7. 完成建立醫用骨材之急毒性等生物相容性試驗技術及數據資料，與其臨床前動物實驗及重要結果等。
8. 與專業單位合作逐步建立醫用骨材技轉所需技術文件資料等。

註：請依原計畫書上所列計畫目的、架構、主要內容填寫

#### 四、本年度預期目標及實際達成情形 (略)

## 肆、計畫經費與人力執行情形

### 一、計畫經費執行情形：

(一) 計畫結構與經費 (略)

(二) 經費門經費表 (略)

(三) 計畫人力 (略)

## 伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output)

1. 請就本計畫涉及之(1)學術成就(2)技術創新(3)經濟效益(4)社會影響(5)其他效益方面說明重要之成果及重大之突破，以文字方式分列說明。
2. 請依本計畫(涉及)設定之成果項目以量化績效指標方式及佐證資料格式填寫主要之量化成果。

學術成就：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 研究論文發表於國際學術期刊與會議。	1. 本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，所發表之論文及技術建立，可提供核醫藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估及核醫藥物自動化製程建立、開發新分子影像關鍵技術。於 102 年度所發表之學術期刊篇數，期刊國外期刊(SCI)發表 19 篇，國內期刊 1 篇；國際會議 3 篇，國內會議 2 篇。	符合目標
2. 碩博士培育。	2. 核研所與國立清華大學、台灣大學等學校，建立研究合作關係，並培育博士 8 人，碩士 1 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教	符合目標

3.專業訓練	<p>合作有所幫助。</p> <p>3. 辦理專業訓練演講共計 11 場次，增加研發人員專業能力與知識。</p>	符合目標
--------	--	------

## 技術創新：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 建立中型迴旋加速器高能質子射束延伸行進之偏轉技術應用，	1. 完成高能質子射束之質子流偏轉技術分析，協調適當質子行進方式，能量達到 30MeV、劑量 100-130 微安培，使之偏轉角度達 45 度，行進 2-3 公尺，並應用於質子治療之相關探測器校正與測試技術所內外合作研究。	符合目標
2. 完成 Ga-68 PET 藥物合成盒專屬微型鉛室。	2. 完成 Ga-68 PET 藥物合成盒專屬微型鉛室設計與濾膜完整性評估測試裝置之整合。	符合目標
3. 癌症胜肽造影劑之開發	3. 完成奈米金合成及放射標幟技術之建立，標幟效率>90%，核醫造影結果顯示奈米金具腫瘤聚集效果，可用以診斷腫瘤位置。	符合目標
4. 建立半導體光電元件開發成像偵檢單元之技術能力。	4. 配合自製 144 通道之半導體光電矩陣，完成非水解閃爍體之成像晶陣設計、製作與解析技	符合目標

5. 專利申請。	術建立。 5. 102 年度申請之專利共 22 件，取得 20 件。	符合目標
----------	---------------------------------------	------

## 經濟效益：

預期成果	實際成果	差異分析
促成與學界或產業團體合作研究	與台大醫院等委託合作 3 件。委託學、研等研究單位執行「分子模擬計算探討血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的藥物選擇性之研究」、「乳房專用正子攝影儀之人體測試—全身型正子掃描儀在乳癌造影之比較」、「MRI 系統對 PET 成像偵檢器之干擾與影響研究」三項計畫。其研發成果可回饋至本計畫提昇放射性診療藥物臨床前評估及應用。	符合目標

## 社會影響：

開發新穎性治療癌症核醫藥物。	參加本所藥產中心主辦產品說明會，羅彩月博士向業界代表介紹本實驗室三項研發產品 (1)Y-90-PLGA-microsphere; (2)I-123-MIBG;(3) Re-188-MN-16ET/Lipiodol。	符合目標
----------------	--	------

## 二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

績效屬性	績效指標	預期產出 量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	24	1.SCI 期刊論文： 發表 19 篇。 2.會議論文： 國際會議論文 3 篇，國內會議論文 2 篇。	1.研發成果發表國際上學術期刊，探討核醫藥物及醫材在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。 2. 利用所內的胜肽合成儀建立放射性金奈米胜肽前驅物之合成與純化技術。完成放射性金奈米胜肽與單株抗體之標誌、純化、品管分析等技術及其血清穩定性試驗，並分別加入人類肺癌A549腫瘤及人類攝護腺癌PC-3 腫瘤細胞觀察細胞攝取表現；成功建立荷腫瘤小鼠模式，並完成放射性金奈米胜肽及單株抗體於荷腫瘤小鼠之活體造影及生物分佈試驗，可看到放射性金奈米胜肽與單株抗體於腫瘤內專一性積聚表現。	在國際知名期刊登研究報告，除展示研發成果外，並可與該領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。

	B 研究團隊養成	3	1.加速器與同位素專業實驗室 2.核醫藥物與鑑定專業實驗室 3.放射藥理與分子影像專業實驗室	加速器射束提升及穩定度提高，藥物配方及劑型製程設計，藥物鑑定、確效，安定性試驗，臨床前試驗，藥物篩選及動物實驗造影系統的開發、研製	
	C 博碩士培育	9	培育碩博士共9人。(碩士班:1人，博士班:8人)	核研所與國立清華大學、台灣大學等學校，建立建教合作關係、來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	
	D 研究報告	35	35 篇	整合研發過程與成果，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	44	發明專利申請 22 件，取得 20 件。	本計畫相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級，增加就業機會。	
	H 技術報告	6	6 篇。	建立標準程序(SOP)與儀器操作標準程序高等技術報告。	

	I 技術活動	6	<p>1.參與並發表論文於國內外研討會(4場次)</p> <p>a. 2013 美國核醫學會年會(SNMI)。</p> <p>b. 2013 中華民國高分子年會研討會</p> <p>c. 2013 第一屆亞洲分子影像學會聯盟大會 (FASMIC) 。</p> <p>d. 生物物理研討會。</p> <p>e. 質譜學會研討會。</p> <p>f. 2013 歐洲核醫年會</p>	<p>1.發表國際會議論文 6 篇與國內會議 1 篇及壁報。並收集會議資料了解國際核醫藥物及醫材發展最新資訊及趨勢。</p>	<p>展示研發成果並與本領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。</p>
經濟效益 (產業經濟發展)	T 促成與學界或產業團體合作研究	2	<p>1.躍欣公司</p> <p>2.彰濱秀傳醫院臨床試驗合作。</p>	<p>1.與產學合作案廠商躍欣公司共同規畫以噴霧乾燥機造粒相關實驗流程。</p> <p>2.完成本所與秀傳醫院簽定臨床合作合約書，雙方同意共同探討 I-123-MIBG 於心臟交感神經疾病之臨床試驗，本項臨床已經 IRB 同意，本所亦協助回覆衛生署之審核意見，目前已在安排進行試製，待衛生署審核通過，即可開始供藥進行臨床試驗。</p>	

其他效益 (科技政策管理及其它)	其他		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 與清華大學進行放射氟化與放射碘化新分子之合作研究。</li> <li>2. 與陽明大學合作進行碘-123 與銥-111 放射性同位素之奈米藥物開發研究。</li> <li>3. 定期召開每月工作進度討論會、季檢討會、期中、期末檢討會。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成多個新放射分子研製，成功建立新放射分子之反應方法與動物造影應用，成果發表於國際頂尖期刊。</li> <li>2. 研究成果發表於國際學術期刊，擴展國際知名度。</li> <li>3. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於6月份、9月份、12月份分別召開期中、第三季、期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。</li> </ol>	
---------------------	----	--	--	---	--

## 伍、 主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

請依前述重要成果及重大突破說明在學術成就上價值與貢獻度如：

### 一、 學術成就(科技基礎研究)

1. 本計畫全程自 99 年度起至 102 年度，為四年期程之計畫，相關研究成果截至目前投稿與發表於國外期刊 (SCI) 共 86 篇，國內期刊 37 篇；國內外會議論文 68 篇，研究報告及技術報告 159 篇。擷取重要之論著加以精要說明如下：
2. 「Monitoring tumor response with radiolabeled nucleoside analogs in a hepatoma-bearing mouse model early after doxisome(®) treatment.」，本研究已成功開發放射性標誌核苷酸類似物，並透過市售化療藥物小紅莓治療荷腫瘤小鼠後，注射放射性標誌核苷酸類似物，觀察腫瘤治療後的反應。未來將可作為腫瘤治療期間，即時觀察腫瘤治療反應偵測使用。本研究已發表於 Mol Imaging Biol 期刊。
3. 「Evaluation of ICdR as a novel proliferation probe in a mouse tumor model.」，主要比較兩種腫瘤造影劑 I-123-IUdR 與 I-123-ICdR，實驗結

果顯示 I-123-ICdR 在生物體內半衰期較 I-123-IUdR 長及穩定，在肉瘤動物模式中，I-123-ICdR 於腫瘤有較 I-123-IUdR 高的 T/M ratio，顯示 I-123-ICdR 為一較有潛力之腫瘤造影探針，發表於 Applied Radiation and Isotopes。

4. 「Novel targeted nuclear imaging agent for gastric cancer diagnosis: glucose-regulated protein 78 binding peptide guided polymeric micelles-In-111」發表於 International Journal of Nanomedicine 期刊(IF 3.13)， GRP78 結合胜肽與微粒(micelles)鍵結與核醫造影，相關造影結果顯示此胜肽可提升微粒聚集於腫瘤，提高核醫造影訊號。
5. 「Preparation and Therapeutic Evaluation of Radio-thermogelling Emulsion 188Re-ECD-Lipiodol/Hydrogel in Rat Hepatocellular Carcinoma Model」，已獲接受，將於近期刊出，對本所開發之肝癌治療製劑具有很重要之應用價值。
6. 「Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma」(Mol Pharm. 2013 May 6;10(5):1854-64. doi: 10.1021/mp3006424. Epub 2013 Apr 1.)
7. 「Evaluating the potential of a new isotope-labeled glyco-ligand for estimating the remnant liver function of schistosoma-infected mice」建立一個有效的具有階段性之慢性肝病變醣質藥物測試平台，此評估模式的建立對未來不論是肝臟功能診斷試劑或肝癌治療藥物的開發都有相當的助益。發表於 PARASITE IMMUNOLOGY (IF=2.601)
8. 「Combining Structure-Based Pharmacophore and In Silico Approaches to Discover Novel Selective Serotonin Reuptake Inhibitors」 Chem Biol Drug Des. 2013 Jul 18. doi: 10.1111/cbdd.12192。以電腦模擬計算方法研究候選藥物與人血清素轉運體(hSERT)間之作用親合性與專一性，快速篩選

憂鬱症藥物，並獲得血清素轉運體抑制劑藥物之作用機制為陽離子與  $\pi$  電子間作用力具有關鍵角色，以使抑制藥物與 hSERT 之結合態穩定化。

9. 「Ligand and Structure-Based Pharmacophore Modeling for the Discovery of Potential Human HNMT Inhibitors」 Letters in Drug Design & Discovery, 2012, p. 17-29. 研究抑制組織胺甲基轉移酶(HNMT)以治療神經退化相關疾病，已證實具有關鍵效果。本研究發現具 HNMT 抑制潛力之藥物結構，後續可進行細胞試驗，以利於開發先導神經退化疾病藥物。
10. 「Synthesis of (2-(p-[123I]iodophenylamino) thiazol-4-yl) (3,4,5-trimethoxyphenyl)-methanone (123I-PAT) as a potent SPECT tumor imaging agent」，為合成含硫氮五元環結構之配位子 PAT，藉標幟 I-123，可發展為有效之單光子腫瘤造影劑。目前投稿中。
11. 利用快速輻射傳播數值模型建立 imaging-based 劑量評估方法，投稿於 Radiation Protection Dosimetry SCI 期刊，標題為「Improvements on a Patient-specific Dose Estimation System in Nuclear Medicine Examination」。此技術有利於核醫個人劑量系統的實用化。
12. 針對應用於雙平面正子造影儀的晶體穿透校正方法進行高取樣率的實作與加速，完成「雙平面正子造影儀高取樣率晶體穿透校正加速」投稿核醫年會會議論文一篇，並獲壁報論文基礎組第三名。
13. 完成六種重要閃爍材料於正子/單光子雙功能成像偵檢應用之性能評估研究，投稿於 SCI 期刊 Journal of Instrumentation (JINST)，標題為「An evaluation of scintillators for the construction of a positron and single-photon imaging detector」，此研發成果有助於領域基礎技術建立，提昇團隊科技能力等級，並有助未來產業化系統開發之競爭力建構。
14. 「The synthesis and characteristic of PAA-Ch/SiO<sub>2</sub> Hydrogel by Radiation Methods for Bone Materials」已發表於 Adv. Mater. & Proc.

(2013).217.p288」SCI 期刊，其主要由 PAA-Ch 複合奈米 SiO<sub>2</sub> 組成醫用骨材，且證實具有高強度和良好彈性。

## 二、技術創新(科技整合創新)

1. 102 年度專利截至目前共獲得 22 件，申請 20 件。

- (1) 本所與學界共同開發之新放射氟化分子氟-18FBuEA，獲得中華民國專利。該專利經動物實驗證實為國內第一個具肝癌造影效果之正子造影新分子，本專利技術之建立，整合本所與學界和醫學中心，成功建立國內正子造影新藥開發之技術網絡的合作模式，為國內正子造影新藥物之開發基礎，並成為國內開發新正子造影藥物的典範。
- (2) 奈米金之合成及與放射性同位素 In-111 之鍵結技術，此技術提供奈米金作為藥物載體，透過白蛋白當作聯接蛋白，先鍵結 DTPA，再利用 DTPA 抓取 In-111 放射物質，應用於腫瘤核醫造影，可協助臨床醫師即時監控腫瘤。
- (3) 提出主題為『用以攜載放射性同位素之生物分解性載體及含其之套組』申請中華民國專利美國專利，已獲所內核准(102 年核綜字第 037 號)。
- (4) 提出一篇專利申請，主題為『缺氧組織造影劑前驅物 BANI、其造影劑及其製備方法』
- (5) 提出一篇專利申請，主題為『新型催化劑方法應用於正三丁基錫苯衍生物之製備』。
- (6) 研發適度化影像復原方法，改善醫學影像在成像過程中受限於空間解析度之問題，並申請美國專利(申請號：13/962,029)。目前正透過與清大合作，考量臨床系統之特性，選擇適合之個人化體內劑量評估環境，結合影像復原關鍵技術，共同建立 image-based 劑量評

估技術平台。

- (7) 「加馬成像探頭位置信號處理方法」中華民國發明專利申請(申請號：102138705)。創新影像探頭信號整併方法，於擴張探頭面積與實用性同時，進一步提升靈敏度性能優勢，將可於現有技術基礎上，大幅加值產品競爭力。
- (8) 開發以週期信號控制積分器之方法取代現有的隨機觸發，降低無感時間(dead time)，提高計數率；提出「放射偵檢信號處理方法」之中華民國發明專利申請(申請號：102138918)，將應用於新一代放射成像電子系統之設計，建立技術自主性及提高市場之競爭性。

### 三、經濟效益(產業經濟發展)

1. 本計畫成功開發高能質子束之照射靶技術與多種放射性同位素之製備方法與製程技術，如放射性同位素鈾-201、鎂-67、銥-111、氟-18 等等。相關技術與方法製程獲得多國專利，並衍生應用於藥物產銷中心，提供多種核醫藥物至全國各醫院臨床使用。
2. 與國內醫學中心共同進行學術研究，包括與成大、三總、北榮進行 I-123-ADAM 第 II 期臨床試驗，並與台北振興醫院進行大腸癌生物標記之搜尋與探討，有助相關癌症核醫造影劑之開發。
3. 以氣相層析及質譜分析方法服務中山大學化學研究所分析因機械運轉導致機油老化產生物質特性分析，隨機械運轉溫度愈高、機油使用時間愈長，其老化(大分子聚合物)與裂解度(小分子分解物)含量愈高，分子量分佈愈趨 M 型化，可為機油老化與優劣之評估方法。
4. 以液相層析質譜分析方法服務醫藥工業技術發展中心研究天然植物萃取藥物成分質量鑑定，確認主要成分分子量，協助研發新藥。
5. 協助藥物產銷中心確認 TRODAT-1、DTPA-Octreotide 等原料藥純度、不純物成分分析與藥物配方規格檢驗，以為生產品管及原料允收依據。

協助輻射照射場分析氯仿溶劑中微量雜質身分為 Dicloroethane、Bromochloromethane、CCl<sub>4</sub> 等。

6. 為達醫療器材軟體開發確保品質的目標，提供良好環境針對實務開發過程進行管理，並符合國際醫材規範之精神，建立提供完善版本控制整合、缺陷輸入、示警方式等機制之系統，確保軟體品質水準，利於創新技術商品化。相關系統建置與流程經驗，將是未來建立認證實驗室之搖籃，供醫材開發之軟體確效並吸引業者一同參與。
7. 半導體光電成像偵檢技術，是具前瞻性的低耗能、高解析、高靈敏的輻射影像醫材關鍵基礎，由此基礎可衍生產出多種具市場潛力的影像醫材，可協助我國已成熟產業轉型升級，重拾國際競爭力，對已具產業規模與基礎之 ICT 產業極具誘因，現已獲國內上櫃 ICT 業者台灣奧○○認同，為共同技術開發簽訂 MOU 與 NDA，後續將洽談合作細節簽訂先期參與合約，進入實質共進階段。
8. 委託台大醫院核子醫學部曾凱元主任，進行第一代 BreastPET 系統臨床試驗，此為國內自主開發之高階影像醫療器材進入臨床首例。透過臨床放射師操作使用與醫師判讀，回饋意見與偵測參數選定皆為後續系統精進與臨床程序設定之重要參考資訊。
9. 委託清大生醫工程與環境科學系王福年教授，建構 MRI 強磁場與射頻環境，提供加馬成像偵檢相關實驗，並評估強磁場對偵檢器的影響，以及偵檢器對 MRI 系統之干擾，掌握雙系統整合之關鍵基礎技術。
10. 高能輻射方法應用於醫材與生醫工程技術與三總、北醫、北醫大、北科大等單位已建立良好合作模式及經驗，且有不錯成果。
11. 發展氟-18 FLT 之前驅物合成技術，與計畫中建立之氟-18 靶技術結合，自有機合成、放射氟化製程方法與分離純化單元進行了整合性的研究，成功的將自製之氟-18 FLT 前驅物應用在放射氟化製程上，並在腦與內

臟之動物模式上證實其效果。

12. 在新穎靶向性癌核醫造影劑之開發，醣調控蛋白 78 (glucose regulated protein 78)大量表現於細胞膜上可作為胃癌的生物標記之一，所以醣調控蛋白 78 之專一性結合胜肽鍵結於藥物後可作為引導物去增加藥物聚集到腫瘤組織，我們發現 醣調控蛋白 78 結合胜肽提高微粒造影訊號，結果顯示醣調控蛋白 78 結合胜肽可增加微粒聚集於腫瘤效率，於癌症診斷時提供更好造影解析度與診斷正確性。
13. 建置 Redmine 缺陷追蹤機制系統，藉由有體系的追蹤、示警及回饋修正等作為，確保軟體品質水準，逐步符合國際醫材規範 IEC 62304 精神，利於創新技術商品化。
14. 04 月 23~24 日主辦之『第一屆兩岸非動力核技術應用研討會』已成功圓滿落幕，本次研討會第一天 108 人,第二天 58 人共計 166 人參與，包括產業界(鼎技企業、冷泉港、台達電子、士宣公司、中國生化、中龍鋼鐵、中國鋼鐵與睿嘉、生技等數十家公司)、學術界(清華大學、陽明大學、中央大學、朝陽科技大學、中台科技大學、中山醫藥大學、台中榮總、馬偕醫院、彰基秀傳醫院等)及相關領域科學研究專家。非動力核技術是指除核武器與核電之外的核技術，非動力核技術應用包括各類加速器、核探測器、成像裝置、放射線醫療設備、放射性同位素及製品（治療和顯像藥物）等，應用領域涉及工業、農業、醫療健康、環境保護、資源勘探和公眾安全等。根據美國管理資訊研究所報告（1993），非動力核技術應用於美國經濟的貢獻達到 2,570 億美元，是核電貢獻 3.5 倍以上，占美國 GDP 3.9%，並創造 370 萬個就業機會。非動力核技術的應用與人民的生活密切相關，本研討會邀請大陸專家分別針對核醫藥物(診斷與治療)、輻射監測與量測技術、輻射照射與核農技術應用、中子應用及非破壞檢測及核技術於生醫與民生工業應

用等主題與國內專家學者進行交流與討論並分享研究經驗，以作為未來研發工作之重要參考資訊。首次邀集雙方產、官、學與科學研究專家共聚一堂，開啟兩岸非動力核技術研發與管理水準討論之交流平台，對於凝聚與拓展非動力核技術領域深具意義與價值。

15. 在影像醫材部分，經由與業者合作開發商品與技術授權過程，計畫技術產出將落實於我國產業，促進本土業者轉型升級、高階影像醫材產業發展，並創建自有品牌，搶進年產值約 50 億美金、且年複合成長率超過 5% [Espicom 2010&2011, Kalorama Information 2012] 的輻射類影像醫材市場。另外在生物醫材方面，若技轉或獲得查驗許可上市，將佔有國內最大生醫材之骨材市場(年產值超過 28 億元台幣)之部分市場，在醫材市場佔一席之地，並為本所增加大幅收入。

#### 四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)

1. 4 月 23~24 日假台中裕元花園酒店所舉辦之『第一屆兩岸非動力核技術應用研討會』已成功圓滿落幕，本次研討會第一天 108 人,第二天 58 人共計 166 人參與，包括產業界(鼎技企業、冷泉港、台達電子、士宣公司、中國生化、中龍鋼鐵、中國鋼鐵與睿嘉、生技等數十家公司)、學術界(清華大學、陽明大學、中央大學、朝陽科技大學、中台科技大學、中山醫藥大學、台中榮總、馬偕醫院、彰化秀傳醫院等)及相關領域科學研究專家共聚一堂，其中，甚至有+快樂聯播網記者到場聆聽。
2. 癌症迄今仍是死因之首，開發細胞增生造影劑有助癌症腫瘤大小、部位與進展之評估，提供早期診斷之機會，使能降低社會成本；本計畫創造 6 個就業機會，刺激生技製藥產業之發展。
3. 躍欣生技醫藥股份有限公司提供 3 個就業機會，工作內容可提供業界的想法讓產品的設計更周延，並提供藥物劑型開發相關經驗及高分子研發相關經驗，可提升研發效率。核研所有 2 名專支人員參與計畫，

負責業務為動物實驗執行與新劑型研發。

4. 藉由本組計畫之執行，培養國內放射醫學之人才，以增加化學、輻射生物、生物技術等技術人員就業率，到發展產生技產業之目標。於 102 年度 16 位研發替代役之工作機會，20 位專業支援人力等就業機會，對增加社會就業率有正面助益。

#### 五、 其它效益(科技政策管理及其它)

1. 無輻安人員污染意外事件發生（人員體內、體外）。
2. 無環境污染意外事件發生（環境館內、館外）。
3. 接受年度核能研究所聯合安全各項檢查，檢查結果符合工安、輻安標準。
4. 派員參加『游離輻射防護訓練課程』，以增進工作之輻防知識。
5. 完成”核能研究所同位素組 020 館非密封放射性物質作業場所輻射安全評估”報告一份，送交職安會審查。
6. 完成”同位素應用組 014 館 119 室與 120 室屋頂修繕與防漏工程案之廢棄物放行作業執行規劃書”報告一份，送交職安會審查。

註：請填寫計畫起始年累積至今主要成就及成果之價值與貢獻度。

#### 陸、 與相關計畫之配合

1. 與藥產中心合作進行高能質子射束之偏轉行進與應用於其和學界所進行之質子波形定位研究，對於國內僅有之最高質子通量對受到磁場影響所產生的運動模式變化有更深層面的了解。
2. 與化學組建立肝癌治劑配位子 MN 系列之設計與合成技術，完成原料藥生產與分析相關標準化作業程序，當作未來本計畫肝癌治療用核醫藥物申請臨床試驗及查驗登記之依據。
3. 與分析組建立國內唯一具有輻射標誌藥物含量分析鑑定作業能力的

GLP 藥物分析鑑定實驗室，執行銻-188 肝癌治療用核醫藥物之藥物結構研發、品質控制、藥物代謝等研究，加速藥物上市時程。

4. 與保物組配合肝癌治療核醫藥物之應用，研發核醫藥物體內輻射劑量評估技術，協助銻-188 治療型核醫藥物臨床試驗所需劑量安全評估，結合藥物動力學之吸收、代謝情形，完成核醫藥物臨床試驗申請所需之輻射安全評估，並進行臨床試驗所需之劑量計算。

## 柒、 後續工作構想之重點

根據行政院經建會之台灣 1976-2060 人口結構評析報告，本國人口已由燈籠型態(上下窄中寬)逐漸轉為瓶罐型態(上寬下窄)，目前台灣已屬於「高齡化社會」，但隨著年老群的擴大，衍生出的健康問題一一浮現，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。早期診斷與治療已成為 21 世紀醫學科技發展的當務之急。本計畫以開發腦、腫瘤等放射性藥物為主。腦神經研究方面:開發具有穿透腦血流屏蔽之新放射分子且研究 Tau protein 攝取吸收能力、加速阿茲海默氏症之藥物之開發；腫瘤研究方面:開發 HER2 表現之: 胜肽核醫造影劑 AHNP-Tc-99m、奈米金腫瘤治療藥物 GNPs-TPZ 以及發展新型肺癌放射診斷核醫藥物，針對腫瘤達到造影與標靶治療之效果。發生器部份: 建構產業級鍍同位素製作發生器之鉛室與發展銻-68 發生器製備技術，應國際核醫藥物發展新趨勢與市場需求。

建立核醫分子影像診斷疾病用造影劑配位子 Linker 以橋接造影劑配位子的核心技術，合成、分析、標幟核醫藥物主成分及製劑中藥物結構鑑定與含量分析以及研究藥物在生物系統中代謝機制。

將高階影像醫材領域的先進技術產業應用化開發，是本計畫重要的標的。在醫學影像處理技術方面，本年度已進行創新式影像定量技術驗證、image-based 核醫體內劑量評估技術開發、符合醫用法規之軟體缺陷追蹤機制系統建立。後續將著重於影像處理運算效能精進與提升，除影像具高精

確度，運算處理速度將為可商品化之優先考量因素。未來將進行高速運算硬體環境建立、放射影像高速運算技術研究、放射成像模擬平台與系統參數分析技術建立。

在成像偵檢技術開發方面，持續延伸基礎技術的研發，將現階段以半導體光電元件為基礎的成像偵檢器技術，開發為實用化、可產業化的輻射成像探頭，包括設計製造與實測的能力。現階段技術離產業化尚欠缺有：(1)高密度前端電子能力建構，因應半導體光電成像偵檢器小面積即有大量通道數的特性，必須在無損於信號 SNR 前提下，提高前端電子板框的應用效率，以達成未來成像探頭的輕薄短巧特性；(2)成像偵檢單元面積擴展技術建立，以彈性組合需求的成像探頭/掃描器；(3)正子與單光子成像應用之探頭技術建立；(4)成像電子的功能健全建構與微型化，以求成像偵檢單元之驅動/運作電子得以實現，完成單元的獨立運作，達成商用化產品開發的目標。

## 捌、 檢討與展望

本所輻射應用於醫療領域之新藥研發團隊於新藥研發策略，採取自主建立前驅物合成技術到臨床試驗應用，掌握各階段之關鍵技術，以 benchtop to bedside 思維整合各領域專才，共同開發具潛力與價值的診斷性核醫藥物新藥。本年度聚焦在腫瘤、神經母細胞瘤與神經疾病診斷藥物開發為主軸，未來研發方向積極推動各項藥物臨床應用外，更延伸觸角朝向肝與肺臟藥物開發。

本計畫開發之輻射影像處理技術與成像偵檢技術極具產業價值與競爭力，其中以半導體光電元件為基礎的成像偵檢器技術、軟體演算加速技術、影像品質優化技術等皆是先進的影像醫材應用，其產業應用成熟化將帶給核醫分子影像儀器範疇諸多的革新，也代表了龐大的商機；本計畫自 101 年開始，由基礎技術做起，建立此一放射影像醫材的關鍵，至今已取得了正面的進展與成果，其取代進口可行性與其產業價值已清晰浮現，然面對計畫期程終止的狀況，確有需要再行投入經費、人力等資源，延續至今已

獲取的成果，聚焦於技術的產業應用成熟化，方能達到推廣業界之成熟度，並進一步進化產值發揮產業效益，實質助益於我國影像醫材產業發展。另本計畫之醫用骨材以臨床前生物相容性技術和結果，建立其動物植入實驗標準模式及技術，現階段結果顯示本技術具可行性。

---

## 附錄一、佐證資料表

### 計畫名稱：

#### 【A 學術成就表】

中文題名	第一作者	發表年 (西元年)	文獻類別
質譜技術體外測定 AM251 驗證類大麻受體大量表現於肝纖維化組織中		2013	b
Study of [18F]FLT and [123I]IaraU for imaging HSV1 tk-transfected murine sarcoma cells: Evaluation of the tracer uptake using 5-fluoro, 5-iodo and 5-iodovinyl arabinosyl uridines as competitive probes		2012	d
Synthesis and Evaluation of [18F]Fluorobutyl Ethacrynic Amide: A Potential PET tracer for studying glutathione transferase		2012	d
[123I]Iodoctyl fenbufen amide as a SPECT tracer for imaging tumors that over-express COX enzymes		2013	d
利用[18F]FMAU 於荷肉瘤小鼠模式中監測 liposomal vinorelbine 治療後之腫瘤反應		20113	d
碘-131/123-去氧胞苷於小鼠腫瘤模式作為新型細胞增生探針之評估		2013	d
Evaluating the potential of a new isotope-labeled glyco-ligand for estimating the remnant liver function of schistosoma-infected mice		2013	d
富含花青素的紫芽茶萃取物對大腸癌細胞之抗增殖及輻射敏感作用		2012	d
新穎胃癌核醫造影劑 GRP78BP-micelles-In-111		2013	d
利用測定氮-15 穩定同位素觀察氮分子於		2013	d

蝴蝶蘭大白花品種 Phalaenopsis Sogo Yukidian V3 之吸收與分佈			
A role of cellular glutathione in the differential effects of iron oxide nanoparticles on antigen-specific T cell cytokine expression		2011	d
Characterization of Neuroblastic Tumors Using 18F-FDOPA PET		2013	d
Quality by Design and Risk Assessment for Radiopharmaceutical Manufacturing and Clinical Imaging		2012	d
Peroxidase mimicking DNA - gold nanoparticles for fluorescence detection of the lead ions in blood		2012	d
Pharmacophore Mode lingand Virtual Screening to Design the Potential Influenza Virus Endonuclease Inhibitors		2012	d
Ligand and Structure-Based Pharmacophore Modeling for the Discovery of Potential Human HNMT Inhibitors		2012	d
Combining Structure-Based Pharmacophore and In Silico Approaches to Discover Novel Selective Serotonin Reuptake Inhibitors		2013	d
Use of Beam Stoppers to Correct Random and Scatter Coincidence in PET: A Monte Carlo Simulation		2013	d
以輻射法合成 PAA-Ch/Sio2 奈米複合水膠骨材及其特性		2013	d
藉光輻射法表面修飾功能性 ePTFE 複合物與其特性		2013	d
Rapid construction of circular orbit pinhole SPECT imaging system matrices by Gaussian		2012	f

interpolation method combined with geometric parameter estimations			
以高斯內插輔以幾何參數評估方法快速建立圓軌旋轉式針孔單光子電腦斷層掃描系統之影像系統矩陣		2012	f
藉輻射法製成作填補骨材用之水膠奈米複合材之特性及動物實驗		2013	f
輻射法製聚丙烯酸/水膠系列奈米複合骨材之特性及初期動物實驗		2013	e
利用輻射技術製備機能性 ePTFE 生醫材料與其特性		2013	e
SCI 投稿中			
<sup>188</sup> Re-ECD-Lipiodol/Hydrogel 之製備及治療肝腫瘤大鼠之療效評估		2013	d
Synthesis and cellular uptake of p-[ <sup>123</sup> I]-phenyl-amino-thiazole (123I-PAT) as a potential agent for targeting tubulin polymerization in tumors		2013	d
正子與單光子雙用途成像偵檢器用(六種)閃爍材料評比		2013	d
藉輻射技術製備 PAA / 水膠系生醫材與其初期動物實驗		2013	d
以輻射技術製備修復用 PNIPAAm/水膠奈米化合物骨材及其細胞毒性探討		2013	d

註：文獻類別分成 a 國內一般期刊、b 國內重要期刊、c 國外一般期刊、d 國外重要期刊、e 國內研討會、f 國際研討會、g 著作專書

#### 【B 研究團隊表】

團隊名稱	團隊所屬機構	團隊性質	成立時間 (西元年)
------	--------	------	------------

加速器與同位素專業實驗室	核能研究所	e	2010
核醫藥物與鑑定專業實驗室	核能研究所	e	2010
放射藥理與分子影像專業實驗室	核能研究所	e	2010

註：團隊性質分成 a 機構內跨領域合作、b 跨機構合作、c 跨國合作、d 研究中心、e 實驗室

#### 【D 研究報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年 (西元年)	出版單位
修飾 Celecoxib 結構分子之藥物計算評估研究		2013	核能研究所
PET 正子造影用鎵-68-DOTATATE 之自動化合成裝置		2013	核能研究所
即時控制 PET 藥物合成盒—微型熱室影像系統之評估		2013	核能研究所
鹵化去氧胞苷作為細胞增生造影劑之體內生物評估研究		2013	核能研究所
放射性鹵化去氧胞苷於荷肺癌動物模式中作為細胞增生造影劑之生物特性評估研究		2013	核能研究所
I-123-ADAM 查驗登記用 Phase II 臨床試驗之研究設計與數據分析		2013	核能研究所
第二型人類上皮細胞生長因子接受器 (HER2) 作為胃癌受體標靶藥物之可行性評估		2013	核能研究所
以二維微差電泳分析法搜尋大腸癌抗藥性之蛋白生物標記		2013	核能研究所
奈米金粒子結合牛血清白蛋白作為藥物載體進行小鼠大腸癌腫瘤之偵測		2013	核能研究所
TGFbeta 促進 NOX4 表現以誘導肝纖維化之生成		2013	核能研究所
碘-123-MIBG 應用於神經母細胞瘤診斷研究者手冊		2013	核能研究所

MIBG 於交感神經病變的臨床應用		2013	核能研究所
生物可分解性微米顆粒於肝癌動物模式上的應用		2013	核能研究所
比較 188Re-MN-16ET/Lipiodol 原位注射與肝動脈注射之藥物動力學研究		2013	核能研究所
GLP 試驗機構在核醫藥物分析之品保作為		2013	核能研究所
TRODAT-1 原料藥中不純物鑑定分析		2013	核能研究所
FMZ 於肝臟體外代謝試驗方法及代謝物分析方法之建立		2013	核能研究所
基因表現造影劑 124I-FIAU 標幟前驅物 FSAU 合成方法之改進研究		2013	核能研究所
雙功能螯合劑 S-Bz-MAG3 與 Bis-t-butyl NOTA 之合成研究		2013	核能研究所
SnADAM 合成之製程改良		2013	核能研究所
有機配位子 DANI 前驅物之硫醇保護基置換之合成與鑑定		2013	核能研究所
新型缺氧組織造影劑標幟前驅物 BANI 之合成研究		2013	核能研究所
TACN 合成研究		2013	核能研究所
雙官能基有機配位子 TPOCTAM 之合成與鑑定		2013	核能研究所
有機配位子 DANI 前驅物之硝基咪唑團側鏈接合之合成反應		2013	核能研究所
有機配位子 DANI 前驅物之硝基咪唑團側鏈接合之合成		2013	核能研究所

反應			所
影像復原應用於 I-123-IBZM 臨床腦功能造影數據之統計分析研究		2013	核能研究所
正子造影儀弧狀探頭高取樣率幾何模型之理論與實作		2013	核能研究所
氣體電子倍增膜在造影方面之應用與設計		2013	核能研究所
MR 相容 PET 偵檢器之讀出電路實作與先期測試		2013	核能研究所
MRI 相容 PET 偵檢器之主磁場干擾先期研究		2013	核能研究所
以結構為基礎來設計新穎的藥效基團模型於血清素轉運體抑制劑		2013	核能研究所
赴大陸參加第二屆分子醫學大會國外公差報告		2013	核能研究所
赴美實習醫用陣列式 X 光源攝影系統公差報告		2013	核能研究所
赴大陸參加第五屆中美生醫工程研討會與至中國醫療器械協會等訪問		2013	核能研究所

## 【G 智財資料表】

專利名稱	專利類別	授予國家	有效日期 (YYYYMM)
已獲得專利			
檢測肝殘餘功能之醣質醫學影像分子造影劑	a	a	2027/11/29
放射性同位素鉈-201 之分離裝置	a	a	2029/06/17
靶物質傳送系統	a	d	2027/10/23
氟-18 標幟單半乳糖衍生物 18F -galactose	a	a	2030/10/13

氟-18FBuEA 之前驅物及其製備方法	a	a	2029/08/25
氟-18-ACETATE 合成方法及自動化裝置	a	a	2019/05/13
核醫藥物自動分裝裝置	a	b	2029/08/18
鎂-68 放射性同位素產生裝置及其方法	a	a	2020/07/13
鎂(Ga)-68/鎘(Ge)-68 發生器固體靶製程參數評估方法	a	a	2029/08/31
幾丁聚醣之抑癌放射性物質及其製備方法	a	b	2020/01/12
自鎂製程廢液獲取高純度銅-64 同位素之方法	a	a	2020/05/20
濃縮鎂-99m 過鎂酸溶液之裝置及其方法	a	c	2026/06/19
利用偵測人類嗜中性白血球胜肽 1-3 以診斷胃癌之方法	a	b	2030/11/08
幾丁聚醣之抑癌放射性物質及其製備方法	a	a	2028/09/15
抑制及診斷癌症之放射性物質及其製備方法	a	a	2028/07/25
N-甲基-3-(2-三丁基錫苯氧基)-3-苯丙胺之製備方法及其用途	a	a	2023/06/21
肝癌治療劑標幟前驅物 H3LMN 系列及其製造方法	a	b	2031/01/09
含氨基及二氮二硫(N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> )配位子之雙官能基化合物及其製備方法	a	a	2030/07/12
N,N-雙(2-硫氫乙基)-N',N'-二乙基乙烯二胺基氫氯化物之製備方法及其應用	a	a	2030/06/28
含氨基與二醯胺二硫醇配位子之雙官能基化合物及其製造方法	a	a	2029/7/13
含單醣與二氮二硫(N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> )配位子之雙官能基化合物、製備方法及其用途	a	b	2032/10/17
醫學造影系統用之擬人假體	a	d	2031/11/24

申請中專利			
一種製作核子醫學腫瘤造影劑鎵-68-DOTATATE 的自動化合成裝置及其方法	a	a	
一種刺激腦部認知反應圖像形成之方法	a	a	
一種鎵-69 同位素之回收純化方法	a	a	
一種銻-188-微脂體自動化合成方法及其裝置	a	a	
一種製作核子醫學腫瘤造影劑鎵-68-DOTATATE 的自動化合成裝置及其方法	a	b	
一種銻-188-微脂體自動化合成方法及其裝置	a	b	
一種刺激腦部認知反應圖像形成之方法	a	b	
一種藥物滲膜風險性與完整性之自動化測試裝置及其方法	a	a	
一種鎵-69 同位素之回收純化方法	a	b	
一種藥物滲膜風險性與完整性之自動化測試裝置及其方法	a	b	
連結核醫藥物自動合成裝置之微型熱室即時影像控制裝置及其方法	a	a	
連結核醫藥物自動合成裝置之微型熱室即時影像控制裝置及其方法	a	b	
奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結方法	a	a	
奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結方法	a	b	
123I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 123I-MIBG 自動成分裝裝置	a	a	
缺氧組織造影劑前驅物 BANI、其造影劑及	a	a	

其製備方法			
缺氧組織造影劑前驅物 BANI、其造影劑及其製備方法	a	b	
造影劑標幟前趨物 SnADAM 之製備方法	a	a	
加馬成像探頭位置信號處理方法	a	a	
一種放射偵檢信號之處理方法	a	a	

註：專利類別分成 a 發明專利、b 新型新式樣、c 商標、d 著作、智財；授予國家分成 a 中華民國、b 美國、c 歐洲、d 其他

#### 【H 技術報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年 (西元年)	出版單位
FDDNP 類似物試劑製備方法		2013	核能研究所
核磁共振光譜儀 Varian Mercury Plus 300 MHz 操作程序書		2013	核能研究所
冷藏櫃 Panasonic MPR-414F 之操作程序書		2013	核能研究所
GLP 和 TAF 認證軟體確效實驗室之前期研究		2013	核能研究所
INER BreastPET 晶體響應對照表與效率校正表建立作業程序書		2013	核能研究所
基於 64 通道位敏式光電倍增管之加馬偵檢器電路板細部設計規格書		2013	核能研究所

#### 【I 技術活動表】

技術論文名稱	研討會名稱	性質	舉辦日期 (YYYYMMDD)
Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma	2013 美國核醫學會年會(SNMI)	b	20130608-20130612

輻射法製具丙烯酸/水膠系列奈米複合骨材之特性及特性初期動物實驗	2013 中華民國高分子年會研討會	b	20130118~20130119
「Evaluation of retention and pharmacokinetics of Iodine-131 labeled recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (I-131-rhBMP-2) following implantation of rhBMP-2/absorbable collagen sponge at orthotopic site in rats by using nanoSPECT/CT」	2013 第一屆亞洲分子影像學會聯盟大會(FASMIC)	b	20121025-20131027
雙平面正子造影儀高取樣率晶體穿透校正加速	2013 第一屆亞洲分子影像學會聯盟大會(FASMIC)	b	20131025-20131027
「Identification of flumazenil metabolites using HPLC and tandem mass spectrometry」	核醫年會	b	20131025
Molecular Modeling to Investigate the Binding of Amyloid Dyes to A $\beta$ 9-40 Protofibrils and Structure-Based Virtual Screening for the Identification of New Molecular Probes	生物物理研討會	a	20130627
以高效液相層析串聯質譜儀鑑定 FMZ 代謝物	質譜學會研討會	a	20130710

註：性質分成 a 國內研討會、b 國際研討會

## 附錄二、佐證圖表

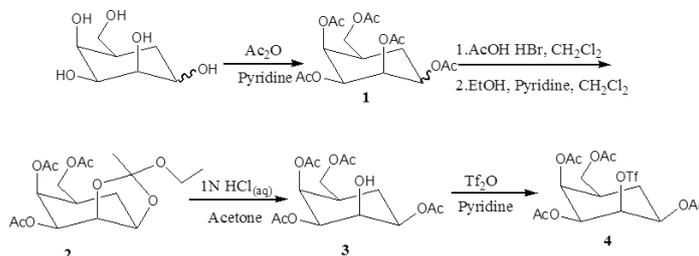
### 1. 醫用加速器同位素製程開發與應用研究

Ho-Lien Huang<sup>1</sup>, Chun-Nan Yeh<sup>1,2</sup>, Wei-Yuan Lee<sup>3</sup>, Ying-Cheng Huang<sup>4</sup>, Kang-Wei Chang<sup>5</sup>, Kam-Ju Lin<sup>6</sup>, Shu-Fan Yen<sup>7</sup>, Wei-Chin Su<sup>8,9</sup>, Chung-Hsuan Yang<sup>10</sup>, Jenn-Tzong Chen<sup>11</sup>, Wu-Jyh Lin<sup>12</sup>, Shao-Shio Fan<sup>13</sup>, Chung-Shan Yu<sup>14</sup>

**Abstract**  
 This study is concerned with the development of an agent for single photon emission computed tomography (SPECT) for imaging inflammation and tumor progression. [<sup>123</sup>I]iodoethyl fenbufen amide ([<sup>123</sup>I]IFEPA), was prepared from the precursor 1-(4-iodophenyl)ethanol (4-IE) and 2-(4-iodophenyl)ethanol (4-IE) with a radiochemical yield of 95%, specific activity of 27 Ci/μmol, and radiochemical purity of 96%. The results of the synthesis of [<sup>123</sup>I]IFEPA are discussed.

**ARTICLE INFO**  
 Received 17 December 2012  
 Accepted 13 January 2013  
 Available online 4 February 2013

靈敏度 96%  
 特異性 100%



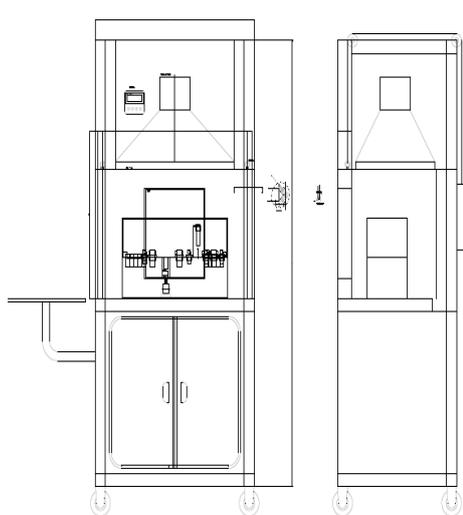
#### ■ 質化目標執行情形：

完成毫克級氟-18-Gal 前驅物之合成，採用塔羅糖為起始物，經保護與離去基反應後，獲得該前驅物分子，經與標準品比對，具相同的光譜圖譜，證明本方法為有效合成方法。

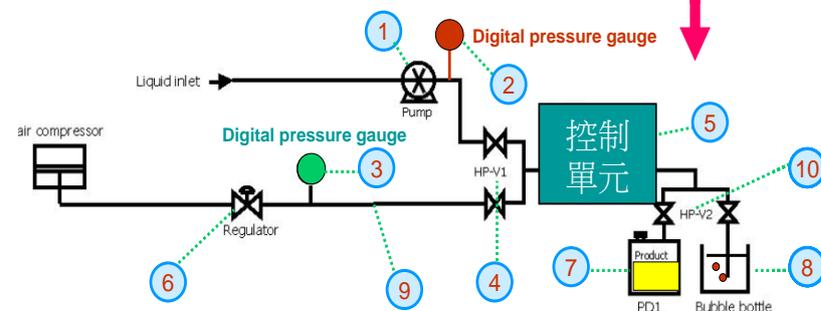
#### 未來工作要項之規劃：

毫居里級氟-18Galactose 研製。

### 建立氟-18Galactose 前驅物合成方法



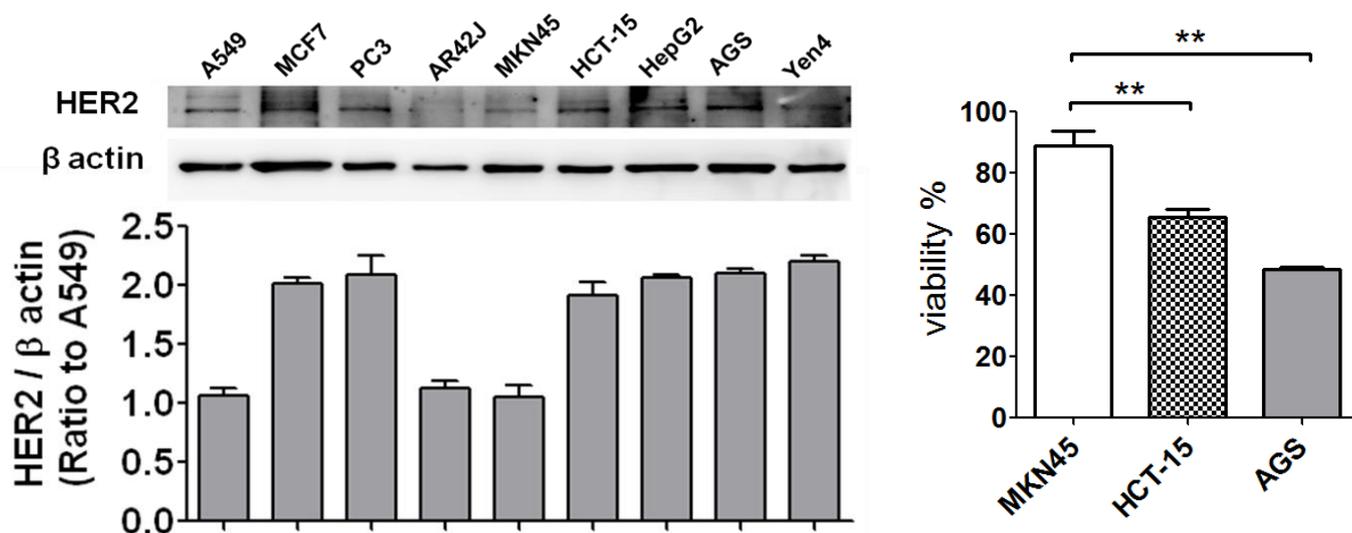
合成盒專屬微型鉛室與其濾膜測試裝置之設計圖



### Ga-68-PET 專屬藥物級微型鉛室開發設計。

## 2. 診療用核醫藥物研發與分析應用研究

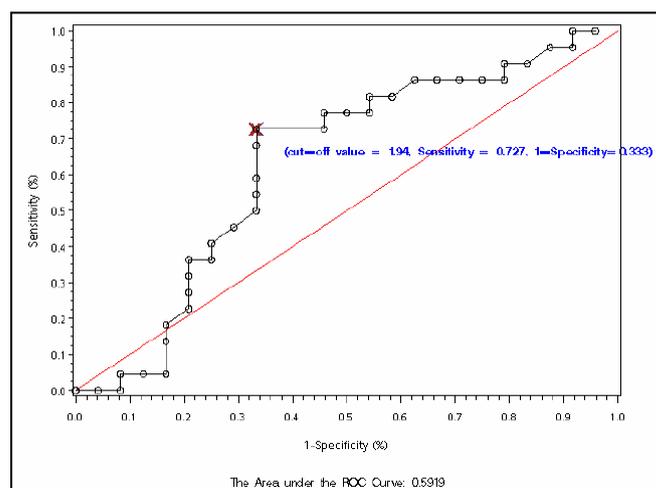
利用西方墨點技術分析 HER2 於各種細胞株之蛋白表現表現，結果顯示大部份癌細胞皆大量表現 HER2，例如大腸癌 HCT-15、乳癌 MCF-7、胃癌 AGS。藥物 afatinib 可專一性抑制 HER2 大量表現癌細胞。



### 蛋白測定技術分析受體 HER2 之表現

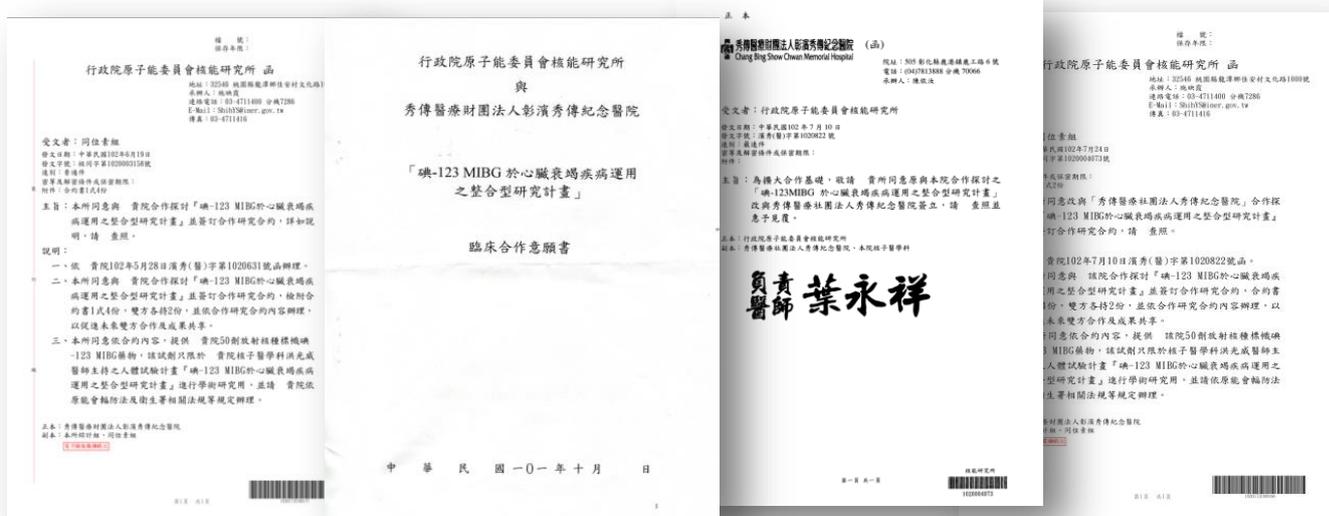
完成血清素轉運體造影劑碘-123-ADAM 之第 II 期臨床試驗造影分析，以利此藥物之研發上市，本試驗與國內多家醫學中心如北榮、三總、及成大合作共完成 52 人次核醫造影，驗證藥物之靈敏度與專一性。

Frequency distribution of basal SERT BP groups by MDD groups and overall All centers Intent-to-Treat Population		
Page 1 of 1		
Category	Healthy subject (N = 27)	MDD subject (N = 28)
NObs	27	28
<1.94	11 (40.7%)	20 (71.4%)
>=1.94	16 (59.3%)	8 (28.6%)
NMiss	0	0



碘-123-ADAM 核醫造影 cut-off 數值於 1.94 具有診斷靈敏性 0.727 與專一性 0.667，結果顯示碘-123-ADAM 於年齡配對之憂鬱症患者具有良好診斷能力。

### 碘-123-ADAM 臨床試驗造影結果分析



### 碘-123 MIBG 臨床試驗推動

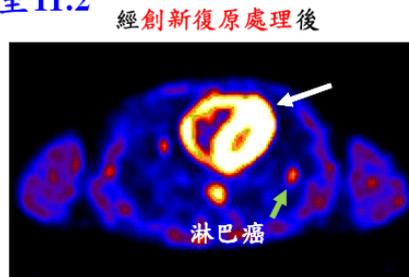
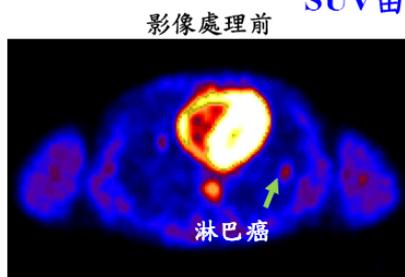
### 3. 輻射生物及造影技術開發

子項計畫：前瞻醫學影像處理技術開發與應用研究  
**創新式影像處理與定量技術**

結合精確影像重建與復原處理創新技術，有效提昇影像品質

**影像品質的改善處理方法**  
 同時考量系統及待測物特性之影像處理方法，增進影像定性與定量的準確性，改善臨床上對小腫瘤的偵檢能力，提昇高階醫材產品性價比。  
 (專利申請 TW 101141803, US 13/962029)

小尺寸淋巴癌  
 SUV由5.8 提升至11.2



行政院原子能委員會核能研究所

## 子項計畫：前瞻醫學影像處理技術開發與應用研究 建置醫療用軟體缺陷追蹤機制系統

### 追蹤、探究軟體缺陷的產生與解決方法

**我通報的問題 (51) My Reported Issue**

#	專案	追蹤標籤	主旨
40	影像分析	吳轟	參數格式錯誤造成不正常結束 (實作中)
1	影像重建	功崇	幾何對標表建立 (已解決)

**分派給我的問題 (2) Assigned Issue**

#	專案	追蹤標籤	主旨
1	影像重建	功崇	幾何對標表建立 (已解決)
10	影像重建	吳轟	幾何對標問題 (實作中)

**監看中的問題清單 (2) Marked Issue**

#	專案	追蹤標籤	主旨
40	影像分析	吳轟	參數格式錯誤造成不正常結束 (實作中)
50	影像重建	更新	幾何對標表建立 (已解決)

**追蹤標籤 Issue Statistics**

狀態	進行中	已結束	總計
吳轟	1	1	2
功崇	1	1	2
更新	1	1	2

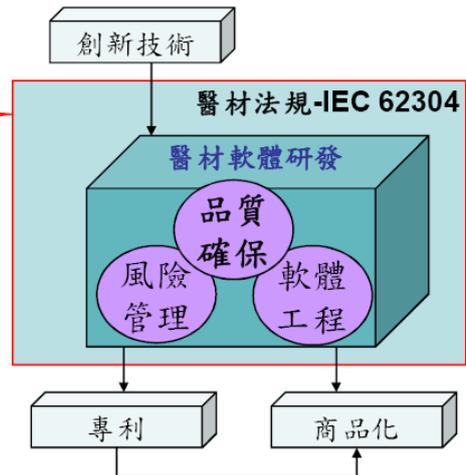
**Issue Information**

參數格式錯誤造成不正常結束  
由該程式開發人員於 3 天前加入, 於 2 小時前更新。

狀態: 實作中  
專案: 影像重建  
分派給: 吳轟  
追蹤標籤: 更新  
幾何對標表建立

功能自釋: 幾何對標表建立  
記錄時間: 幾何對標表建立  
複製  
刪除

- 確保軟體品質水準
- 符合國際醫材規範精神
- 利於創新技術商品化



整合於程式開發實務中

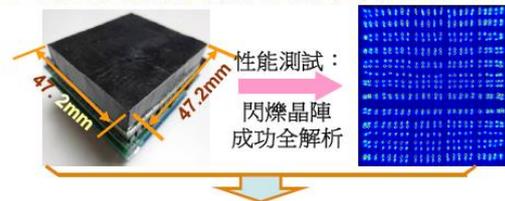
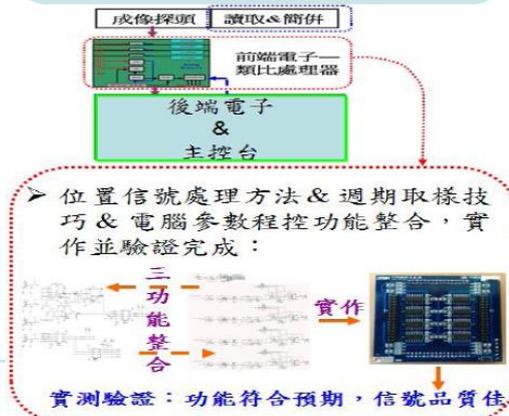


## 子項計畫：先進半導體輻射成像探頭技術開發 半導體光電成像偵檢與前端成像電子技術開發

- 完成半導體成像探頭用前端類比成像電子之起始段**關鍵技術建立**，確保**技術自主**，**免受國外挾制**。
- 二項具獨特性之創新方法，**屬規劃之專利佈局項目**，**已提出**中華民國發明專利申請(TW102138705, TW102138918)，**美國專利撰稿中**。

- 整合左述電子技術與本年度開發之成像偵檢技術，**完成半導體光電成像偵檢單元**一組開發，**驗證技術目標達成**，並展示**產業應用**成熟化之**進展**。

### 半導體光電成像偵檢器技術開發與實作驗證：



- 達成規格：
- 有效面積 1.8x1.8 inch<sup>2</sup> (47x47 mm<sup>2</sup>)
  - 有效利用率 91.5%
  - 晶體解析 1.85mm

## 子項計畫: 高能輻射方法應用於醫材與生醫工程技術之研究

本計畫醫用骨材完成重要成果如下所示:

### 1. 醫用骨材敏感性試驗(Sensitization)

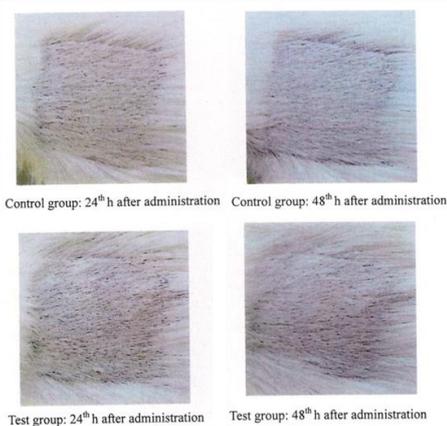


圖1. 醫用骨材於天竺鼠之皮膚敏感性試驗觀察結果

由圖1顯示本骨材產品皮膚敏感性試驗結果，得知其未引起受試動物皮膚可見變化。由圖2之動物急毒性試驗獲知受試動物皆無臨床上症狀或毒性反應，故此骨材對小鼠無急毒性。

### 2. 完成醫用骨材之急毒性試驗和其實驗技術及結果之建立

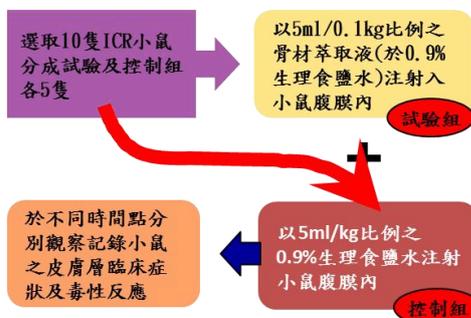


圖2. 醫用骨材之急毒性生物實驗主要流程

### 3. 醫用Hydrogel骨材 powder + PRP(四個月後)

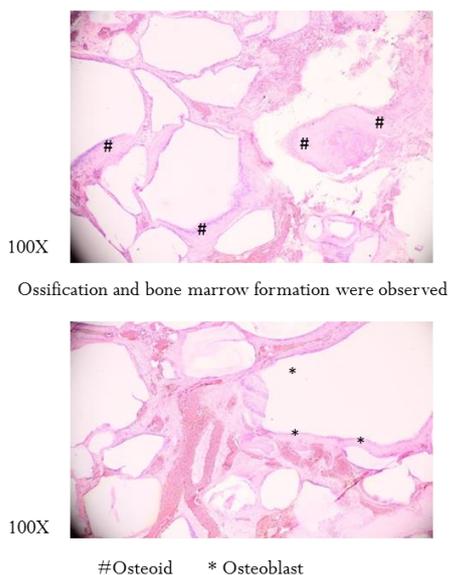


圖3. 醫用複合PRP骨材植入大白鼠顱骨損傷處4個月後骨組織形態及新生情形

由圖3結果獲知複合血小板膠骨材植入白鼠缺損處4個月後，其骨基質、骨質化及成骨細胞已有生成情形，癒合效果不錯；且圖4已建立複合骨材植入大白兔鼻竇骨再生實驗標準模式。

