

九十四年度一千萬元以上政府科技計畫績效 評估報告書

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推廣

(原子能領域)

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：行政院原子能委員會核能研究所

科技計畫成果效益報告

(94 年度科技計畫經費一千萬元以上)

(請由計畫主持人、執行人填寫)

壹、基本資料：

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推廣

主 持 人：沈立漢

審議編號：94-2001-14-08-00-00-34

計畫期間(全程)：92 年 01 月至 96 年 12 月

年度經費：71,867 千元 全程經費規劃：289,582 千元

執行單位：行政院原子能委員會核能研究所

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

計畫目的：核能研究所為配合政府施政藍圖及原能會新修正完成之中程施政計畫體系，擬定九十至九十三年度施政計畫草案，作為本所未來研發方向及中程發展目標與策略，其中第貳、一、(一)、1、民生福祉科技應用有如下之陳述：發展同位素與輻射應用技術在生物醫學之研究，核心設施與核心技術之建立，臨床研究與臨床應用；含分子影像醫學與同位素標靶治療等，以推廣放射診斷、核子醫學與放射腫瘤治療等，提升國內常見疾病醫療品質為目標。研究發展與推廣醫用同位素、核醫診斷藥物、治療藥物及檢驗試劑等技術。核醫診斷藥物研發產製供應率每年以 10% 成長為目標，預訂四年國內市場佔有率為 60%。發展國內成為亞太地區醫用同位素與核醫藥物研發與製造中心之一。

計畫架構：本計畫本年度包括四項分項計畫：1. 放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究。2. Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究。3. 核醫藥物微量分析系統之應用研究。4. 肝纖維化與胃排空檢測劑之研製。

主要內容：一、放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究(5/5)

1. 血清素傳送體造影劑標幟前驅物之合成。
2. 多巴胺傳送體造影劑標幟前驅物之合成。
3. 多巴胺受體造影劑有機配位子之合成。
4. 缺氧組織造影劑有機配位子之合成。
5. 雙官能基有機配位子之合成。
6. 澱粉樣乙型斑塊造影劑標幟前驅物之合成。
7. 基因表現造影劑標幟前驅物之合成。

8. 磁共振造影對比劑 Gd-DTPA-BMEA 之合成與物化特性分析。
9. 磁共振造影對比劑 Gd-DTPA-BMEA 之配方設計及臨床前之動物實驗。

預期成果與效益：

1. 完成上述標幟前驅物之合成方法，製備成品，充分供應核醫藥物製備與研發之需要，達成核醫藥物製備與研發之上游工作。
2. 完成磁共振造影對比劑 Gd-DTPA-BMEA 之合成、配方設計及臨床前之動物實驗，提供未來人體試驗之依據。

二、Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究 (4/5)

1. 完成缺氧組織造影核醫藥物鎝-99m 標幟 HL91 凍晶劑之製程開發、品管技術開發、試產、安定性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行腫瘤缺氧組織定位應用臨床研究。
2. 完成內分泌系統特異性腫瘤造影核醫藥物鈾-111-DTPA-Octreotide 之製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行腫瘤診斷應用臨床研究，以達成查驗登記為目標。
3. 完成神經母細胞瘤造影核醫藥物碘-123 標幟 MIBG 之標幟技術開發、配方開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行神經母細胞瘤、神經管脊瘤、嗜鉻細胞瘤及心臟疾病臨床研究，以達成查驗登記為目標。
4. 完成心臟灌注、腫瘤造影核醫藥物鎝-99m 標幟 MIBI 之配方劑型開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作開發新腫瘤定位應用臨床研究，以達成查驗登記為目標。
5. 完成中樞神經多巴胺第二型受體造影核醫藥物碘-123 標幟 IBZM 之標幟技術開發、配方開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行多巴胺神經系統 SPECT 造影臨床研究，以達成查驗登記為目標。
6. 完成細菌性感染造影核醫藥物鎝-99m 標幟 Ciprofloxacin 之標幟技術開發、配方劑型開發、製程開發、品管技術開發、試產、安定性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行感染病灶鑑別造影之動物模式研究與臨床研究。
7. 完成肝癌治療核醫藥物銻-188 標幟 Lipiodol 之標幟技術開發、配方劑型開發、製程開發、品管技術開發、試產、安定

性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行肝癌動物模式研究與臨床研究。

8. 完成多巴胺轉運體造影核醫藥物鎔-99m 標幟 TRODAT-1 之查驗登記與量產設施及技術精進，並與國內醫學中心進行多巴胺轉運體造影應用臨床研究，推廣上市銷售。
9. 醫藥物量產產程、分析技術與設施確效作業，以達成符合政府推動製藥工業全面確效 (cGMP) 政策。

三、核醫藥物微量分析系統之應用研究 (2/3)

1. 配合本所核醫製藥中心推動衛生署查驗登記與應用推廣之全面確效進度與時程，逐年完成下列多項核醫藥物原料藥與注射劑之分析確效作業：Tc-99m-TRODAT-1、I-123-ADAM、In-111-DTPA-Octreotide、Tc-99m-MIBI、I-123-MIBG、Tc-99m-HL-91、Tc-99m-Ciprofloxacin 等。
2. 每年定期參加由美國 NEI 與 NIST 共同舉辦之核醫藥物量測品質保證計畫 (MAP)，完成本所生產之 Ga-67、Tl-201、In-111 等三項短半衰期核醫藥物量測比試工作，除可獲得 NEI/NIST 認證證書，亦使本所核醫藥物量測結果可追溯至國際標準。
3. 完成利用自動化微量流動分析系統 (μ -FIA) 於動物活體 (in-vivo) 血液內核醫藥物，如 Tc-99m-HL-91、Tc-99m-Ciprofloxacin 之快速體外 (in-vitro) 分析裝置設計、組裝、最佳化條件研究，包括血液中分析物萃取、提高分析物回收率、微量核種絕對活度計測、降低最低偵測下限、液體閃爍計測效率追蹤計算與核種活度標定 (standardization) 等工作；並利用此設計協助本所於核醫藥物開發之動物血液動力學試驗中，代替現有繁雜、耗時的批次 (batch)、人工實驗方法，取得自動化、快速、低生物污染、即時性、關係點 (point-of-care, 簡稱 POC) 的血液實驗結果。
4. 完成核醫藥物研製生產過程之委託樣品分析，每年服務產值預計可以超過 3 百萬元。
5. 全程計畫之總產出，預計發表論文 6 篇、申請專利 2 項、參加 MAP 比試 3 項、分析確效 7 項、血液中超微量核醫藥物快速體外分析技術 2 項。

四、肝纖維化與胃排空檢測劑之研製

1. 完成胃排空檢測劑學術研究用臨床試驗之規劃。
2. 完成胃排空檢測用套組之專利申請，國內外共三件。
3. 完成核研碳-13 甘胺酸之安定性實驗，並計算出保存期限。
4. 完成核研「胃排空檢測用套組」臨床二期試驗報告。

5. 完成非侵襲性肝纖維化檢測劑市場調查。
6. 完成核研「胃排空檢測用套組」設計，以及碳-13 胃排空檢測用標準試驗餐包與 ^{13}C -glycine 結合度試驗。
7. 完成核研碳-13 呼氣試驗法檢測肝纖維化之臨床試驗設計與計畫書之撰寫，通過醫院人體試驗審查與衛生署審核。
8. 完成「血清多重標記質譜分析法檢測 C 型肝炎患者之肝纖維化程度」學術臨床試驗計畫書之撰寫。
9. 發表 5 篇 SCI 學術論文期刊。

參、計畫經費與人力

計畫經費：

單位：千元

計畫名稱	預算數		實際支用數		執行率
	經常門	資本門	經常門	資本門	
放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究	3,525 (流出 10)	5,610 (流入 10)	3,525	5,610	100%
Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究	25,590 (流出 5,405)	24,356 (流入 5,405)	25,590	24,356	100%
核醫藥物微量分析系統之應用研究	1,329 (流出 225)	3,659 (流入 225)	1,329	3,659	100%
肝纖維化及胃排空檢測劑之研製	7,207 (流出 62)	591 (流入 62)	7,207	591	100%
合計	37,651 (流出 5,702)	34,216 (流入 5,702)	37,651	34,216	100%
93 年度保留數	1,284		1,284 (含節餘數 282)		100%
核醫藥物研製技術之發展與應用推廣	73,151		73,151		100%

人 力：(以分項計畫之人年、專長、學歷與年資說明)

預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
研究人員 人數： <u>23</u> 人 人月： <u>186</u> 人月 技術人員 人數： <u>22</u> 人 人月： <u>248.8</u> 人月 支援人員 人數： <u>0</u> 人 人月： <u>0</u> 人月	研究人員 人數： <u>23</u> 人 人月： <u>186</u> 人月 技術人員 人數： <u>22</u> 人 人月： <u>248.8</u> 人月 支援人員 人數： <u>0</u> 人 人月： <u>0</u> 人月	無

研究人員學歷分布		
預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
博士 人數： <u>5</u> 人 人月： <u>43</u> 人月 碩士 人數： <u>10</u> 人 人月： <u>108</u> 人月 學士 人數： <u>13</u> 人 人月： <u>120</u> 人月 其他 人數： <u>17</u> 人 人月： <u>163.4</u> 人月	博士 人數： <u>5</u> 人 人月： <u>43</u> 人月 碩士 人數： <u>10</u> 人 人月： <u>108</u> 人月 學士 人數： <u>13</u> 人 人月： <u>120</u> 人月 其他 人數： <u>17</u> 人 人月： <u>163.4</u> 人月	無

研究人員級職分布		
預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
研究員 人數： <u>6</u> 人 人月： <u>36</u> 人月 副研究員 人數： <u>3</u> 人 人月： <u>14.4</u> 人月 助理研究員 人數： <u>12</u> 人 人月： <u>94.8</u> 人月 研究助理 人數： <u>4</u> 人 人月： <u>40.8</u> 人月	研究員 人數： <u>6</u> 人 人月： <u>36</u> 人月 副研究員 人數： <u>3</u> 人 人月： <u>14.4</u> 人月 助理研究員 人數： <u>12</u> 人 人月： <u>94.8</u> 人月 研究助理 人數： <u>4</u> 人 人月： <u>40.8</u> 人月	無

研究人員專長領域	未來人力運用規劃
1.放射化學、藥學、檢驗。 2.有機合成化學、配位化學、無機化學。 3.儀器分析。 4.放射化學分析。 5.藥物分析。 6.確效作業。 7.大腦神經傳導物質分析。	1.增進有機化學合成專長之研究人員。 2.核醫藥物原料純度分析技術研發與建立。 3.中草藥成分分析技術研發與建立。 4.動物活體中核醫藥物與神經傳導物質微透析分析技術研發與建立。 5.增加蛋白質與胜肽藥物分析能力。

肆、計畫已獲得之主要成就與成果量化(output)(如論文篇數、技術移轉經費/項數、技術創新項數、技術服務項數、專利項數、著作權項數等)->詳如表(二)；請先勾選表(一)再依所勾選於表(二)中說明

一、技術創新

- 1.多巴胺轉運體造影劑 TRODAT-1 原料合成程序改良，精進後產品純度可達 95%以上，並開發其不純物分析方法，申請三國共六件專利。
- 2.碳-13 呼氣法檢測胃排空為胃腸科學界亞洲第一之技術，本年度我們完成完成第二階段人體臨床試驗報告，申請中、日、美、歐等國專利共四篇，並已獲得日本專利一篇及發表國內外會議論文三篇、SCI 期刊論文 5 篇、國內期刊 1 篇、所內技術報告 5 篇及臨床試驗報告一篇。

二、專利

專利獲得：4

- 1.林正憲、陳浩然、林次郎、徐成芳，”製備血清素傳送體造影劑 A D A M之標幟前驅物之新穎方法”中華民國專利，發明第 I-244926 號 2005.12.
- 2.廖美秀、張國平、魏孝萍、沈立漢；”多巴胺轉運體造影劑鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度之快速分析方法”，中華民國專利，發明第 I-229187 號 2005.03
- 3.李瑞成、王美惠、江東權、樊修秀；『胃排出檢知用セツト』榮獲日本專利，申請案號為 3110745，證書號為 2005-001700，平成 17 年 5 月 18 日。
- 4.劉公典、邱志鵬、趙旋爾、傅應凱，”超微量液相輸送系統樣品注入體積與移動相輸送速率之快速量測與校正技術”，中華民國發明專利，2005.8.1，發明第 I-237117 號。

專利申請：9

1. 夏建忠；「HL91 (4, 9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyldodecan-2, 11-dione dioxime) 結構相關衍生物之標誌配方」中華民國，94 年
2. 劉公典、夏儀芝、蘇昌勇、黃瓊芳、傅應凱，「一種分析 TRODAT-1 原料純度的新技術」，中華民國發明專利，申請日期 2005. 6. 13
3. 劉公典、夏儀芝、蘇昌勇、黃瓊芳、傅應凱，「一種分析 TRODAT-1 原料中不純物的技術」，中華民國發明專利，申請日期 2005. 6. 13
4. Kung-Tien Liu, Yi-Chih Hsia, Chang-Yung Su, Chiung-Fang Huang, Ying-Kai Fu, A Novel Technology for the Purity Assay of TRODAT-1 Raw Material, USA(發明專利)，申請日期 2005. 8. 20
5. Kung-Tien Liu, Yi-Chih Hsia, Chang-Yung Su, Chiung-Fang Huang, Ying-Kai Fu, Technology for the Determination of Impurities in TRODAT-1 Raw Material, USA(發明專利)，申請日期 2005. 8. 21
6. Kung-Tien Liu, Yi-Chih Hsia, Chang-Yung Su, Chiung-Fang Huang, Ying-Kai Fu, Método de análise para teste de pureza da matéria-prima de TRODAT-1, Brazil (發明專利)，申請日期 2005. 11. 10
7. Kung-Tien Liu, Yi-Chih Hsia, Chang-Yung Su, Chiung-Fang Huang, Ying-Kai Fu, Método para a determinação de impurezas em material bruto TRODAT-1, Brazil (發明專利)，申請日期 2005. 11. 17
8. 「胃排空檢測用套組」美國發明專利完成申請程序，並取得申請案號 11/180516，西元 2005 年 7 月 14 日申請。"title:" Kits for Gastric Emptying Measurement"。
9. 「胃排空檢測用套組」歐盟發明專利完成申請程序，並取得申請案號 05110496.6，西元 2005 年 11 月 8 日申請。"title: Bezeichnung der Erfindung: Kit für die Messung der Magenentleerung"。(優先權申請日可追溯至西元 2005 年 4 月 1 日)。

三、技術移轉

待取得碳-13 胃排空檢測劑本國專利後，將技轉民間藥廠進行第三階段人體臨床試驗與商業化生產與銷售。

四、技術服務

本計劃依據原能會核准之「穩定同位素委託技術服務作業規定」((84)會綜字第 15214 號)，及衛生署藥檢局核准之藥品委託檢驗許可(藥檢科字第 8917058 號函)，進行如下七項技術服務：(1)人體呼氣樣品之碳-13/碳-12 比值分析。(2)『核研碳-13 驗菌劑』原料

或成品之尿素含量與熔點檢驗。(3)『核研碳-13 驗菌劑』原料或成品之碳-13 同位素含量檢驗。(4)植物之根、莖、葉及土壤與食品固體樣品中之碳、氮同位素含量測定。(5)果汁、蜂蜜、牛奶、泉水等各種液態樣品不需分離、分解、純化等前處理，即可直接鑑定碳氮同位素含量。(6)黃麴毒素之定量。(7)碳-13 標幟藥物之液相層析質譜分析。各項服務收費標準皆報原能會核准。

五、技術推廣

1. 獲得多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 之查藥品許可證。並推動多中心臨床研究，提升國內臨床試驗醫療水準。
2. 核研鈾-111 胜肽鈾腫瘤注射劑於 94.05.26 獲得衛生署藥品許可證。
3. 碳-13 胃排空檢測劑之國內市場需求調查為每年 2.7 萬劑，目前胃排空檢查已有健保給付，但限於核醫設備之稀有性而呈現供不應求之情況，故本檢驗劑上市後，由於不必使用昂貴而稀有之核醫設備、簡便、安全、無放射性且成本較低，故其市場潛力頗大，且易於推廣。

六、研究報告

國內期刊：5

1. 許維倫、姚正祥、劉學綸、陳家杰、沈立漢、傅應凱. 碘-123-ADAM 於大鼠體內之分布與輻射劑量之計算；核子醫學雜誌，2005, 18: 27-33(INER 3238)
2. 夏建忠、林武智、黃芙蕾、沈立漢、蘇瑀、吳榮燦、傅應凱；氯化鈾[鈾-111]溶液中之金屬離子含量對於鈾-111-DTPA-Octreotide 造影劑之標誌效率影響研究。核子醫學雜誌 93 年 12 月 (INER-3181)
3. 羅彩月、謝柏滄、洪志凌、林武智；銻-188 放射治療於冠狀動脈再狹窄之應用。核能環保人月刊 94 年 4 月 20 日 (INER-3228)
4. 劉公典、黃瓊芳、夏儀芝、傅應凱，「歐洲認證參考物質 ERM 之研製與發展」，化學，63 卷，3 期，中華民國 94 年，167-176 頁。(INER-3461)
5. 郭郁清、楊耀榮、許博翔、李瑞成、吳俊忠，”較經濟的 25 毫克碳-13 吹氣測試也能有效偵測兒童的幽門螺旋桿菌感染“，台灣消化醫學雜誌, 22(1), 62 民國 94 年 3 月。(INER-3210)。

國外期刊：8

1. Mei-Hsiu Liao, Lie-Hang Shen, Ying-Kai Fu ; The Current Status and Prospectives of Radiopharmaceuticals in INER, Nuclear Viewpoints (原子力 eye) , 2005, (INER3236)
2. Kung-Tien Liu, Yi-Chih Hsia, Chiung-Fang Huang,

Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the purity assay of TRODAT-1, J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, (INER-3465)審查修訂中。

3. 投稿國外 SCI 期刊 Journal of Nuclear medicine-「夏建忠、蘇瑀、林正憲、吳榮燦、沈立漢、陳浩然;The preparation and biodistribution of novel HL91-derivative analogs for imaging hypoxia in tumor」, 審查中。
4. Peng Nan-Jing, Lai Kwok-Hung, Liu Ren-Shyan, Lee Shui-Cheng (李瑞成), Tsay Daw-Guey, Lo Ching-Chu, Tseng Huei-Hwa, Huang Wen-Keui, Lo Gin-Ho and Hsu Ping-I, “Capsule ¹³C-urea test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection”, World J Gastroenterol 2005;11(9):1361-1364. (INER-3248) (SCI)
5. Yang Yao-Jong, Sheu Bor-Shyang, Lee Shui-Cheng (李瑞成) and Wu Jiunn-Jong, “Short-term recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children”, J Gastroenterology and Hepatology 2005;20:395-400. (INER-3244) (SCI)
6. Wang Mei-Hui (王美惠), Lee Shui-Cheng, Chiang Tong-Chuan, Farn Shiou-Shiow, Fu Ying-Kai, “Assessment of aflatoxin-albumin analysis in serum by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay”, Clin Chem, 51(S6):A197, 2005. (INER-3386) (SCI)
7. Lee SC (李瑞成), Wu TC et al., Childhood Functional Abdominal Pain and Helicobacter pylori Infection, Hepato-Gastroenterology, 2005. (SCI) (accepted)
8. Lee SC (李瑞成), Yang BS, Wu JJ, A More Economic 25mg ¹³C-Urea Breath Test Can Be Effective in Detecting Primary Helicobacter pylori Infection in Children, Hepato-Gastroenterology, 2005. (SCI)

所內報告:

1. 沈立漢、楊安水、廖美秀、黃世琮、劉公典; 93 年度「核醫藥物研製技術之發展與應用推廣計畫」政府績效評估報告書 (INER-PC-0004)
2. 鍾守文、陳和平、沈立漢、林正憲、劉公典、廖美秀 核醫藥物研製技術之發展與應用推廣 93 年度期末報告 (INER-PC-0008)
3. 鍾守文、陳和平、沈立漢、黃世琮、劉公典、廖美秀 核醫藥物研製技術之發展與應用推廣 94 年度期中報告 (INER-PC-0012)
4. 廖美秀、沈立漢、鍾志俠、陳詠凱、吳俊彥、祈式儀、李德偉、

- 張湘戎、傅應凱；核研馬格鎔(MAG3)腎功能造影劑之研製與推廣應用(INER-3275)
5. 楊安水、許富發、江東權、沈立漢；I-123IBZM 成品批次紀錄分析(INER-3532)
 6. 張淑惠，核醫藥物客戶滿意度調查報告(INER-3289R)
 7. 張淑惠，核醫藥物客戶怨訴處理報告(INER 3365R)
 8. 黃芙蕾、吳俊彥、沈立漢；應用於發炎與感染疾病之核醫造影診斷藥物與細菌性感染造影劑鎔-99m 標誌 Ciprofloxacin 之研製(INER-3410)
 9. 黃芙蕾、鍾志俠、夏建忠、沈立漢；DTPA-Octreotide 凍晶注射劑之 CGMP 製程確效(INER-3620)
 10. 吳美智、吳俊彥、陳碧珍、張淑惠、廖美秀、沈立漢；鎔-99m-MIBI 放射化學純度分析方法確效 (INER-OM-0746H)
 11. 江東權、蔡瑞銘、陳家杰、沈立漢、傅應凱；照射廠輻射照射風險評估 94.01(INER-3186)
 12. 曾玉琴、葉雲漢、吳美智、姚正祥、沈立漢；鎔-99-TRODAT-1 放射化學純度分析方法確效 (INER-OM-0700)
 13. 許維倫、沈立漢、傅應凱. 碘-123-ADAM 藥動學研究-在老鼠血液中代謝情形及與血漿蛋白質結合之探討(INER-3276)
 14. 江昭志、廖美秀、沈立漢；診療用核醫藥物核心實驗室之建立與管理 (INER-3379)
 15. 何立凱、廖美秀、沈立漢；診療用核醫藥物核心設施與技術之建立-(1)自體放射顯影術 (INER-3470)
 16. 許富發、楊安水；應用 HPLC 執行碘-123 標誌 MIBG 之放射化學純度分析 (INER-3531)
 17. 夏建忠；美國 UCLA 參訪與 2005SNM 參加心得。(INER-F0001)
 18. 江東權、林素梅、張淑惠、蔡瑞銘、沈立漢 新藥品查驗登記技術性資料。(INER-3139)
 19. 林正憲、劉秀雯、林次郎、徐成芳，「血清素傳送體造影劑 4-¹⁸F-ADAM 之劑標幟前驅物 BNDAM 之合成與鑑定」，INER-3204，94 年 3 月。
 20. 林正憲、劉秀雯、林次郎、徐成芳，「雙官能基有機配位子 SOCTA 之合成與鑑定」，INER-3246，94 年 5 月。
 21. 張瑜、黃世琮，「原料藥 Gd-DTPA-BMEA 製程及清潔生產技術之建立」，INER-3305，94 年 6 月。
 22. 林正憲、徐成芳，「Varian Mercury Plus/ 300 MHz 核磁共振光譜儀操作程序書」，INER-OM0757H，94 年 8 月。
 23. 張瑜、鄧月鳳、陳信宏、黃世琮，「磁共振造影對比劑 Gd-DTPA-BMEA 之合成與分析」，INER-3688，94 年 10 月。

24. 王雲銘、林貴堂、許瑞昇、趙垂勳、劉金昌、黃世琮，
「Gd-DTPA-BMEA 之毒性及臨床前藥動學試驗」，
INER-A 0854R，94 年 12 月。
25. 完成「TRODAT-1」、「Cu(MIBI)₄BF₄」、「EDTA」原料藥純度分析標準操作程序書、原料檢驗規格書、分析確效計畫書、確效報告書各 1 篇，共 3 篇。
26. 完成「ADAM」、「MIBG」純度分析方法開發、分析標準操作程序書、原料檢驗規格書文件報告各 1 篇，共 2 篇。
27. 完成核醫製藥中心「核研多巴胺轉運體造影劑 TRODAT-1」原料藥純度、不純物分析等衛生署查驗登記與藥品查驗中心(CDE) CMC 申覆意見處理。
28. 王美惠、李瑞成、沈立漢、傅應凱，”放射免疫分析試劑市場現況、變革與未來可行策略分析”，INER-3214H，民國 94 年 3 月。
29. 李瑞成、王美惠、沈立漢、傅應凱，“非侵襲性肝纖維化檢測之市場調查”，INER-3233。
30. 李瑞成、王美惠、沈立漢、陳浩然，“肝纖維化檢測法的文獻回顧與技術可行性評估”，INER-3472H。
31. 王美惠“出席第 19 屆臨床化學國際會議及學習蛋白質譜新技術心得報告”，INER-F0014。
32. 李瑞成等，“核研胃排空檢測劑臨床二期試驗報告：『對健康受試者所進行之臨床二期隨機比較試驗以評估二種劑量之碳-13 甘胺酸呼氣試驗法比較核子醫學胃排空閃爍造影測量胃排空之準確性與其再現性』”，INER-A-0826R。

七、論文

1. 沈立漢、鄭武隆、傅應凱；Current Status and Future Prospects of Cyclotron Isotope Production and Radiopharmaceuticals at INER. 2005 原子能論壇.(INER-3308)
2. 廖美秀、曾玉琴、林正憲、沈立漢；「核研多巴胺轉運體造影劑」簡介，新藥上市領先國際—造福帕金森氏病患者，TRODAT-1 應用研討會，2005.07.05, (INER-3351)
3. 廖美秀等人；細胞凋亡造影藥物碘-123 標誌 Annexin V 之研製，核醫年會，2005.10.29 (INER-3717)。rent Cervical Cancer. J Nucl Med. 2004, 45:1632-1639.
4. 夏建忠、林正憲、沈立漢、傅應凱 The preparation and biodistribution of two novel HL91- derivative analogs for the applications in hypoxicdiagnosis. 2005 SNM(INER-3348)

5. 許維倫、姚正祥、劉學綸、陳家杰、沈立漢、傅應凱. 碘-123-ADAM 於大鼠體內之分布與輻射劑量之計算;核子醫學雜誌, 2005, 18: 27-33(INER 3238)
6. 夏建忠、林武智、黃芙蕾、沈立漢、蘇瑤、吳榮燦、傅應凱; 氯化銦 [銦 -111] 溶液中之金屬離子含量對於銦 -111-DTPA-Octreotide 造影劑之標誌效率影響研究。核子醫學雜誌 (INER-3181)
7. 羅彩月、謝柏滄、洪志凌、林武智;銈-188 放射治療於冠狀動脈再狹窄之應用。核能環保人月刊 (INER-3228)
8. Mei-Hsiu Liao, Lie-Hang Shen, Ying-Kai Fu ; The Current Status and Prospectives of Radiopharmaceuticals in INER, Nuclear Viewpoints (原子力 eye) , 2005, (INER3236)
9. 沈立漢、廖美秀、傅應凱、楊昭義. 核能研究所同位素應用組于輻射民生應用簡介。中華民國醫藥化學期刊(INER-3093)
10. 張瑜、陳信宏、鄧月鳳、黃世琮,「磁振造影對比劑 Gd-DTPA-BMEA 之合成與分析」, 中國化學會 94 年度年會, 國立中山大學, 94 年 11 月 19-20 日。
11. 張瑜、陳信宏、鄧月鳳、黃世琮,「釷金屬磁振造影對比劑之遲緩時間測定」, 中國化學會 94 年度年會, 國立中山大學, 94 年 11 月 19-20 日。
12. 發表國內期刊「化學」論文 1 篇。投稿國外期刊「J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis」論文 1 篇(審查與修正中)。
13. 投稿「台灣質譜學會華人質譜學術交流研討會」、「中華民國核醫學學會年會」、「中國化學年會」發表會議論文 7 篇。
14. Peng Nan-Jing, Lai Kwok-Hung, Liu Ren-Shyan, Lee Shui-Cheng (李瑞成), Tsay Daw-Guey, Lo Ching-Chu, Tseng Huei-Hwa, Huang Wen-Keui, Lo Gin-Ho and Hsu Ping-I, “Capsule 13C-urea test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection”, World J Gastroenterol 2005;11(9):1361-1364. (INER-3248) (SCI)
15. Yang Yao-Jong, Sheu Bor-Shyang, Lee Shui-Cheng (李瑞成) and Wu Jiunn-Jong, “Short-term recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children”, J Gastroenterology and Hepatology 2005;20: 395 - 400. (INER-3244) (SCI)
16. Wang Mei-Hui (王美惠), Lee Shui-Cheng, Chiang Tong-Chuan, Farn Shiou-Shiow, Fu Ying-Kai, “Assessment of aflatoxin-albumin analysis in serum by a competitive

- enzyme-linked immunosorbent assay ” ,Clin Chem, 51(S6):A197, 2005. (SCI) .(INER-3386)
17. Lee SC (李瑞成), Wu TC et al., Childhood Functional Abdominal Pain and Helicobacter pylori Infection, Hepato-Gastroenterology, 2005. (SCI, 已獲接受, 預計 94 年 12 月出刊)
18. Lee SC (李瑞成), Yang BS, Wu JJ, A More Economic 25mg ¹³C-Urea Breath Test Can Be Effective in Detecting Primary Helicobacter pylori Infection in Children, Hepato-Gastroenterology, 2005. (SCI)
19. 郭郁清、楊耀榮、許博翔、李瑞成、吳俊忠, ” 較經濟的 25 毫克碳-13 吹氣測試也能有效偵測兒童的幽門螺旋桿菌感染 “, 台灣消化醫學雜誌, 22(1), 62 民國 94 年 3 月。(INER-3210)

伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

(請以學術或技術成就、經濟效益、社會效益以及其它效益等項目詳述)

一、學術成就

1. 獲頒「TRODAT-1 研發貢獻」獎牌一面及「94 年績優人員」獎狀一紙。
2. 創新設計「胃排空檢測用套組」: 亞洲第一, 完成第二階段人體臨床試驗, 申請中、日、美、歐等國專利共 4 件, 並已獲得日本專利 1 篇及發表國內外會議論文 3 篇。
3. 94 年度國內外期刊論文 13 篇其中(SCI)6 篇, 研討會論文 19 篇, 研究報告 32 篇。

二、技術成就

1. 94 年度專利獲得 4 件, 專利申請 9 件。
2. 完成核磁共振儀之確效作業。
3. 完成中樞神經多巴胺第二型受體造影核醫藥物碘-123 標幟 IBZM 之多中心臨床研究, 以達成查驗登記為目標。
4. 建立微量流動分析系統於動物體外分析技術與 MD-HPLC 分析圖譜研究, 進行核醫藥物對老鼠大腦可能作用之探討。
5. 建立藥物異構物、錯合物等成分定性與定量分析研究工作。
6. 完成神經傳導物質標準品分析條件探討、大鼠麻醉狀態與清醒狀態下大腦神經傳導物質電化學分析連續監測實驗。
7. 完成 TRODAT-1、Cu(MIBI)₄BF₄ 等 2 項核醫藥物原料藥純度分析方法研發、串聯質譜儀結構鍵定及分析確效作業。
8. 完成超微量液相輸送系統之樣品注入體積與移動相輸送速率之量測與校正方法, 是世界上第一篇利用放射分析技術應用於 $\mu\text{L} \sim \text{pL}$

體積範圍量測與校正的技術。

9. Ga-67、Tl-201 與 In-111 活度量測比試與 NIST 的差異，已縮小至 2%以下。
10. 碳-13 呼氣法檢測胃排空，為一種最新發展的檢驗新技術，而碳-13 胃排空檢測劑亦屬於新藥，成本低廉、無放射性、水溶性、保存期長以及碳-13 與固相結合度高的試驗餐並可臨床快速準確測定胃排空時間，在技術上實有創新性與進步性，對國內之檢驗技術或製藥技術皆有提昇之效益。

三、經濟效益

1. 多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 通過查驗登記，取得藥品許可證，並已正式對外銷售，每年可服務至少 4 萬人次病患，預期產值為 2 億元。
2. 內分泌系統特異性腫瘤造影劑銥-111- DTPA-Octreotide 通過查驗登記，獲得藥品許可證，並已正式對外銷售，每年預期產值為 3 千萬元。
3. 在衛生署統計資料顯示 92 年國人十大死因第一及三位之惡性腫瘤及心血管疾病患者，死亡人數分別為 35,201 人及 11,785 人，心臟灌注、腫瘤造影核醫藥物鎳-99m-MIBI 之研製，推動臨床研究及查驗登記之準備，可提供心臟及腫瘤造影診斷，除可提升國人醫療服務品質亦可節省外匯。
4. TRODAT-1 等核醫藥物順利通過查驗登記與上市銷售，能為我國創立新品牌、爭取外匯、及提昇國際形象。

四、社會影響

1. 多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 獲得全世界第一張藥品許可證，產品已正式銷售使用，造福國人健康及提昇台灣國際形象。另有巴西及阿根廷來函要求國際臨床合作，開拓海外市場。
2. 銥-111- DTPA-Octreotide 通過查驗登記，獲得藥品許可證，並已正式對外銷售，造福國內內分泌系統特異性腫瘤病患。
3. 心臟灌注、腫瘤造影核醫藥物鎳-99m-MIBI 之研製，推動臨床研究及查驗登記之準備，可提供佔國人十大死因第一及三位之惡性腫瘤及心血管疾病患者造影診斷，提升國人醫療服務品質並節省外匯。
4. 透過各項診療用核醫藥物之研製、臨床試驗及查驗登記，建立國內核醫產業之核心設施、技術及人才培訓，讓核醫產業在本土紮根，使政府科技投資轉化為造福國人健康及提昇國內研發水準之重要推手。
5. TRODAT-1 等核醫藥物順利通過查驗登記與上市銷售，可以服務病患，達到早期發現早期治療的目標，降低社會成本。

陸、與相關計畫之配合

相互配合良好

柒、後續工作構想之重點

1. 血清素傳送體造影劑

本計畫已建立並改善血清素傳送體造影劑 ADAM 標幟前驅物之合成方法。今後除例行製備標幟前驅物供應同位素組使用外，將繼續探討合成 Tc-99m 標幟用血清素傳送體造影劑之方法，製備標幟前驅物，與同位素組共同探討其藥效。

2. 缺氧組織造影劑

缺氧組織造影劑 HL91 在國外已有相當深入之研究，證實其藥效可靠，有用於臨床診斷之價值。今後除繼續製備標幟前驅物供應同位素組使用外，並將進一步完成標準製造書之撰寫，以備將來向衛生署申請查驗登記之需要，此外將繼續合成 HL91 之衍生物，進行生化試驗，以開發更佳藥效之造影劑。

3. 基因表現造影劑

搜尋可與 HSVI-tk 發生磷酸化之化合物，合成其鹵素標幟前驅物，已進行 F-18 或 I-123 放射性元素標幟，發展成為 PET 或 SPECT 造影用之基因表現造影劑。

4. 澱粉樣乙型斑塊造影劑

合成藥效更好的碘同位素標幟用澱粉樣乙型斑塊造影劑，以早期診斷阿滋海默症。

5. 將延續至 95 年度分支計畫「輻射生物醫學研發與推廣應用」之「核醫藥物研發與應用推廣」分項計畫繼續執行。

捌、檢討與展望

1. 增加研究人員：目前現有之有機合成人力十分單薄，為形成有機合成之核心技術團隊，允宜增加專業之有機合成人力。
2. 及早規劃分子造影劑研究團隊：現代人生活步調快，工作壓力大，精神疾病如憂鬱症等病患增加，此等病症係由於神經原產生病變之故。檢測神經原之病變，須依賴分子造影劑之突破。為謀提昇國內精神疾病之醫療品質，亟須及早規劃分子造影劑之研究團隊。
3. 液相層析串聯質譜儀(LC-MS/MS)是重要藥物研發工具，在經費許可下，希能權衡時效、機密、專業、特殊、安全、永續之因素，編列預算購買。
4. 了解腦部化學物質變化與確認異常部位，是診治腦部疾病的二個重要依據。將來如能順利完成本計畫所規劃發展的技術，並且配合腦部造影技術，可提供更完整了解腦部疾病與功能的工具。
5. 經由微量流動分析系統之快速、絕對活度量測與標定技術建立，而產生網版電極與參考電極製造技術，是將來技轉國內業界的努力重點方向。
6. 液相層析串聯質譜儀(LC-MS/MS)是重要藥物研發定性鑑定與定量

工具，分析資料不但可以提供衛生署及 CDE 作為查驗登記核准與否的直接證據，而且更是維持製藥品質的主要工具。因此希能權衡時效、機密、專業、特殊、輻射安全、永續發展等因素，儘速編列預算購買。

7. 了解腦部化學物質變化與確認異常部位，是診治腦部疾病的二個重要依據。將來如能順利完成本計畫所規劃發展的技術，並且配合腦部造影技術，可提供更完整了解腦部疾病與功能的工具。
8. 經由微量流動分析系統之快速、絕對活度量測與標定技術建立，而產生網版電極與參考電極製造技術，是將來技轉國內業界的努力重點方向。

原子能委員會科技計畫成果績效評估報告

(94 年度科技計畫經費一千萬元以上)

(由部會署聘請五位以上專家委員評估彙總)

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推廣

主 持 人：沈立漢

審議編號：94-2001-14-08-00-00-00-34

執行單位：行政院原子能委員會核能研究所

壹、本計畫主要成就貢獻(評述計畫研發成果與執行績效)

- 一、多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 獲得全世界第一張藥品許可證，除推動多中心臨床研究，提升國內臨床試驗醫療水準外，產品已正式銷售使用，造福國人健康及提昇台灣國際形象。另有巴西及阿根廷來函要求國際臨床合作，開拓海外市場。
- 二、核研鈾-111 胜肽鈾腫瘤注射劑於 94. 05. 26 獲得衛生署藥品許可證，並已正式對外銷售，造福國內內分泌系統特異性腫瘤病患。
- 三、本計劃前期計劃所開發成功的「核研碳-13 驗菌劑」，目前已順利由培力藥廠進行商業化生產與銷售，每年固定有簽約金與權利金約兩百多萬；而台中培力藥廠之「核研碳-13 驗菌劑」原料或成品之檢驗，為經衛生署核可，由核能研究所進行品管分析服務，亦有技術服務收入，與業界合作與分工，可謂成效卓著。

貳、計畫經費與人力運用(評估計畫資源使用之效益性)

計畫經費：(以計畫分項內容分述資本門與經常門金額運用評估)

單位：千元

計 畫 名 稱	預 算 數		實際支用數		執行率
	經常門	資本門	經常門	資本門	
放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究	3,525 (流出 10)	5,610 (流入 10)	3,525	5,610	100%
Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究	25,590 (流出 5,405)	24,356 (流入 5,405)	25,590	24,356	100%

核醫藥物微量分析系統之應用研究	1,329 (流出 225)	3,659 (流入 225)	1,329	3,659	100%
肝纖維化及胃排空檢測劑之研製	7,207 (流出 62)	591 (流入 62)	7,207	591	100%
合 計	37,651 (流出 5,702)	34,216 (流入 5,702)	37,651	34,216	100%
93 年度保留數	1,284		1,284 (含節餘數 282)		100%
核醫藥物研製技術之發展與應用推廣	73,151		73,151		100%

人 力：(以計畫之人年、專長、學歷與年資評估)

預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
研究人員 人數： <u>23</u> 人 人月： <u>186</u> 人月 技術人員 人數： <u>22</u> 人 人月： <u>248.8</u> 人月 支援人員 人數： <u>0</u> 人 人月： <u>0</u> 人月	研究人員 人數： <u>23</u> 人 人月： <u>186</u> 人月 技術人員 人數： <u>22</u> 人 人月： <u>248.8</u> 人月 支援人員 人數： <u>0</u> 人 人月： <u>0</u> 人月	無

研究人員學歷分布		
預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
博士 人數： <u>5</u> 人 人月： <u>43</u> 人月 碩士 人數： <u>10</u> 人 人月： <u>108</u> 人月 學士 人數： <u>13</u> 人 人月： <u>120</u> 人月 其他 人數： <u>17</u> 人 人月： <u>163.4</u> 人月	博士 人數： <u>5</u> 人 人月： <u>43</u> 人月 碩士 人數： <u>10</u> 人 人月： <u>108</u> 人月 學士 人數： <u>13</u> 人 人月： <u>120</u> 人月 其他 人數： <u>17</u> 人 人月： <u>163.4</u> 人月	無

研究人員級職分布		
預定投入計畫人力	實際投入計畫人力	差異分析
研究員 人數： <u>6</u> 人 人月： <u>36</u> 人月 副研究員 人數： <u>3</u> 人 人月： <u>14.4</u> 人月 助理研究員 人數： <u>12</u> 人 人月： <u>94.8</u> 人月 研究助理 人數： <u>4</u> 人 人月： <u>40.8</u> 人月	研究員 人數： <u>6</u> 人 人月： <u>36</u> 人月 副研究員 人數： <u>3</u> 人 人月： <u>14.4</u> 人月 助理研究員 人數： <u>12</u> 人 人月： <u>94.8</u> 人月 研究助理 人數： <u>4</u> 人 人月： <u>40.8</u> 人月	無

研究人員專長領域	未來人力運用規劃
1.放射化學、藥學、檢驗。 2.有機合成化學、配位化學、無機化學。 3.儀器分析。 4.放射化學分析。 5.藥物分析。 6.確效作業。 7.大腦神經傳導物質分析。	1.增進有機化學合成專長之研究人員。 2.核醫藥物原料純度分析技術研發與建立。 3.中草藥成分分析技術研發與建立 4.動物活體中核醫藥物與神經傳導物質微透析分析技術研發與建立。 5.增加蛋白質與胜肽藥物分析能力。

參、計畫主要成就與成果之績效 (outcome)

(評估主要成就及成果之價值與貢獻度)

(分就學術及技術成就、經濟效益、社會效益、及其他效益；並以五等第評量 5 為優 4 為良 3 為可 2 為稍差 1 為劣)

5學術或技術成就；**5**經濟效益；**5**社會效益；**4**其它效益

1. 學術或技術成就之評述：

依核研所自評報告書中學術或技術成就敘述，並經評審小組實地查證及討論結果，本項績效「優」。

2. 經濟效益之評述：

依核研所自評報告書中經濟效益敘述，並經評審小組實地查證及討

論結果，本項績效「優」。

3. 社會效益之評述：

依核研所自評報告書中社會效益敘述，並經評審小組實地查證及討論結果，本項績效「優」。

4. 其它效益之評述：

依核研所自評報告書中其它效益敘述，並經評審小組實地查證及討論結果，本項績效「良」。

肆、 綜合意見

- 一、放射性同位素標幟前驅物之合成及 MRI 對比劑之合成：MRI 對比劑之合成，在造影上非常重要，造影劑不僅為了有更好的顯影，亦需注意嚴重敏感反映(Anaphylactic reaction)，故一定得有完整及嚴密的臨床試驗。如 Gd-DTPA-BMEA 在 93 年 10 月完成配方、試產、品管，94 年 11 月完成毒性及臨床前藥物學試驗，在 95 年是否應有合作醫院來執行臨床試驗。
- 二、核醫藥物之應用：核醫藥物應分為二類，一類為現在临床上已在使用，貴所僅出產而已，只需保證品質、療效、檢測功用及安全等就可以，如 Ga67、Tl201、In-111。核研所為確保其活度量測比試，已取得 NEI/NIST 證書，希望這個產品，能提供給台灣各醫院之核醫部運用。
- 三、 ^{13}C 為肝纖維化檢測，這是一個非常重要的，尤其在台灣，上萬的 B、C 型肝炎病人可以免去做切片的困擾，就可以知道肝纖維化的情況，但在報告中並沒看到 ^{13}C 與肝纖維化 Correlation 及臨床上的應用進展。
- 四、核醫藥物，如要有銷路，需有 Novelty 及 Patent，不僅可以在台灣，也希望在東南亞、甚至在全球皆暢銷。在國外的市場，是否有專門進行行銷擴展計劃。
- 五、本所有 19 位 PI，在過去 3 年內，共有 18 篇論文，認為已超過預定目標，但平均每位 PI 在 3 年內僅發表一篇論文，似乎預估過低。

伍、 績效評量： ☒優 ☐良 ☐可 ☐差 ☐劣

評估委員：彭汪嘉康、陳富都、張寶樹、周薰修、李匡華、梁雲、
雷德、曾凱元、王世楨、郭萬祐、黃文盛、尹學禮

評估時間：95 年 2 月 16 日