

政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：銻-188-MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究

(群組) (領域)

性質：

研究型

非研究型 (人才培育、國際合作、法規訂定、產業輔導及推動)

主管機關：行政院原子能委員會

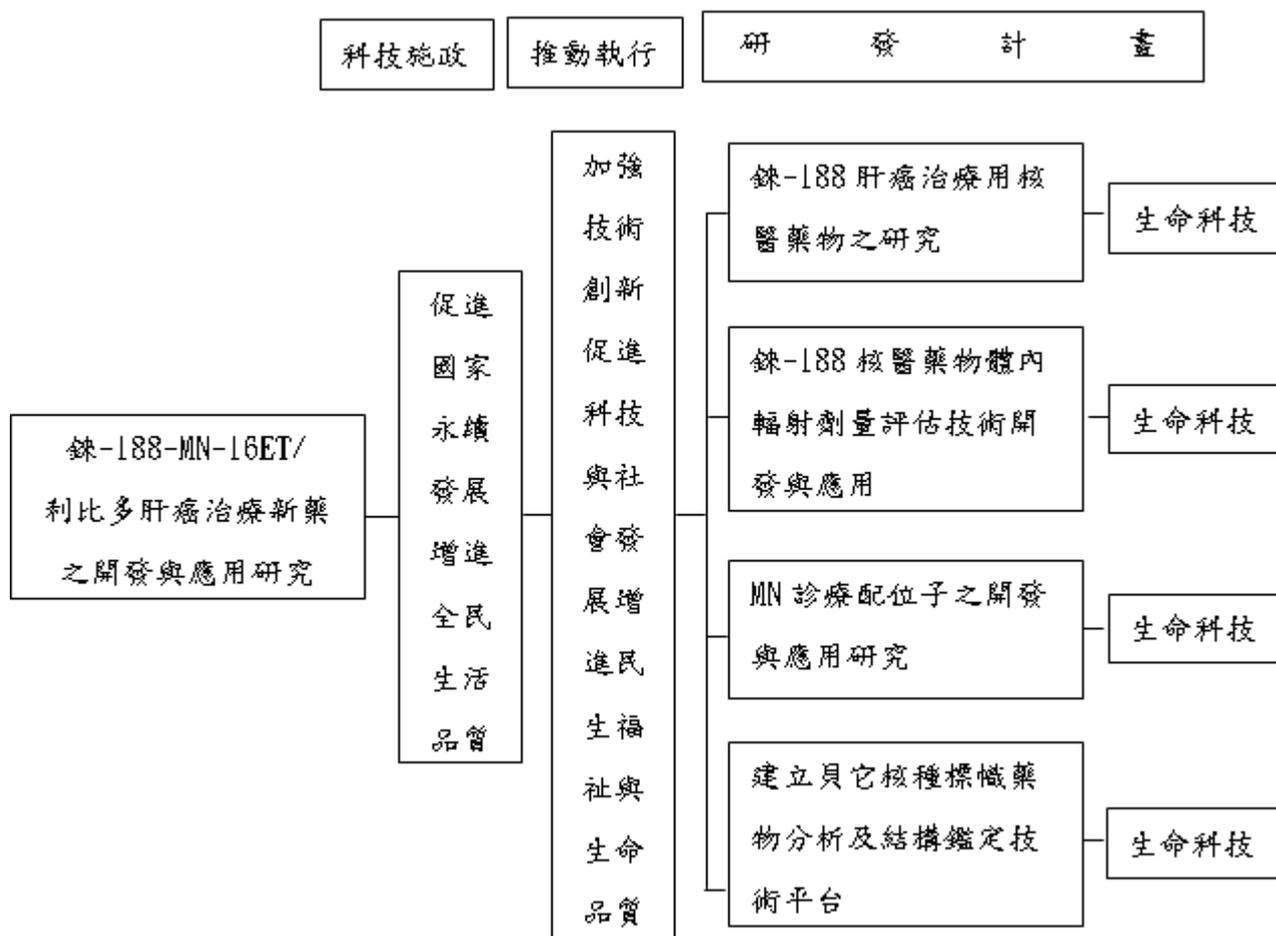
執行單位：行政院原子能委員會 核能研究所

目錄

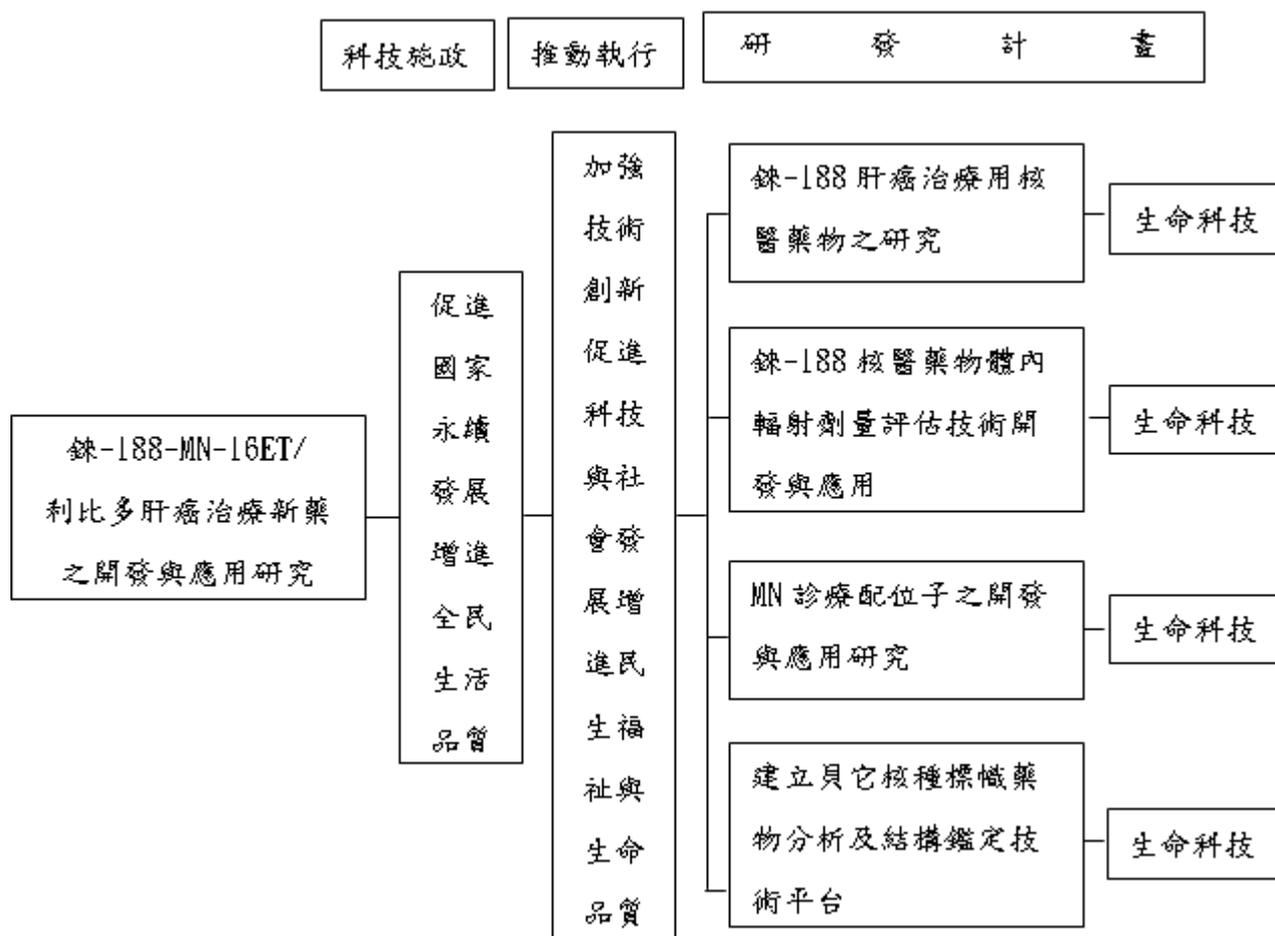
壹、科技施政重點架構圖.....	
貳、基本資料.....	
參、計畫目的、計畫架構與主要內容.....	
一、計畫目的與預期成效.....	
二、計畫架構(含樹狀圖).....	
三、計畫主要內容.....	
四、本年度預期目標及實際達成情形.....	
肆、計畫經費與人力執行情形.....	
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output).	
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....	
柒、與相關計畫之配合.....	
捌、後續工作構想之重點.....	
玖、檢討與展望.....	

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：



二、計畫架構(含樹狀圖)：



三、計畫主要內容

核能研究所長期投入於核醫藥物之開發，結合同位素與藥物研製技術，成功開發出肝癌用藥「核研 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 肝癌治療複合劑」，經研究團隊以肝癌動物模式進行試驗，證實 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 可以有效抑制肝癌並延長動物之存活期。 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 製劑及原料 MN-16ET 皆已分別獲得中華民國及美國之專利許可。

核研所具有銻-188 發生器之研製技術及合成 MN-16ET 之能力，並擁有國內唯一符合 cGMP 之專業核醫製藥中心，如能推廣至臨床，預期本藥可以替代 Y-90 SIR-Spheres(每一個療程至少六十萬)，成為未來臨床肝癌治療用藥之重要選項，減輕病患及健保之負擔，有效提昇國人醫療照護及生活品質。為達成此一目標，我們成立本研究計畫，以銻-188 MN-16ET/Lipiodol 之研製與臨床應用為計畫主軸，整合核能所研發團隊能量，由四個分項計畫(藥物研究、配位子合成、輻射劑量評估、藥物分析與結構鑑定)依其專長互相搭配，並結合醫院癌症治療團隊及生技藥品公司之力量，以期能順

利推動臨床試驗。

(一) 銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究

應用銻-188 放射性同位素，結合核研所自行設計開發之利比多衍生物 MN-16ET，開發成具有國內外專利之銻-188-MN-16ET/Lipiodol 核醫藥物配方，並整合核能研究所之化學與分析及輻射應用與生物科技人力，彙整臨床所需相關資料，建立與衛生署溝通管道，進一步向衛生署申請臨床試驗許可，開發易於調劑之高品質核醫藥物，建立國內完全主導之肝癌核醫治療技術，以國人健康福祉為最終目標。

本段落屬機密性內容，故不公開。

(二) 銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用

本計畫具有專業輻射劑量評估設備及人力與技術，主要應用既有輻射劑量評估人力與技術於「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」相關試驗中，以開發銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術與相關應用。

本段落屬機密性內容，故不公開。

(三) MN 診療配位子之開發與應用研究

因應成功開發肝癌用藥「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」，本計畫首先建立治療劑 MN 系列配位子之設計與合成技術，進而發展 MN-16ET 克級原料藥之量產、品管技術及分析儀器確效作業，期能提供合乎原料藥 GMP 規範之 MN 系列配位子，作為前驅物供標誌銻-188 配合利比多，有效地應用在肝癌治療上。在前述奠定的基礎上，本計畫將持續提供肝癌治療標誌前驅物之合成服務，落實原料藥生產相關標準化作業程序，作為將來「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」申請臨床試驗及查驗登記之依據，並再研發更多標誌銻-188 及親和或稼接利比多之配位子前驅物，使本計畫之研究能更全面，更能達成照護國民健康，落實民生福祉的目標。

本段落屬機密性內容，故不公開。

(四) 建立貝它核種標幟藥物分析及結構鑑定技術平台

應用液相層析串聯質譜分析法及放射活度分析法，發展銻-188-MN-16ET/利比多肝癌治療新藥及其前驅物之化學含量分析與結構鑑定技術，應用於藥物製造品管及動物實驗研究，以確保藥物製造品質及研究藥物在動物體內代謝物結構分析、藥物含量分析，掌握藥物代謝、分佈及排除等。以利於研發新藥通過新藥試驗申請。建立之相關技術能力並能

應用於其他新藥研究、未來提供藥物代謝研究技服平台。本段落屬機密性內容，故不公開。

四、本年度預期目標及實際達成情形

年度預期目標(查核點)	實際達成情形	差異分析
1.完成動物實驗數據彙整。 2.成立臨床試驗諮詢小組。 3.建立並執行原料藥標準程序書。	1.已初步完成動物實驗數據之彙整，並將部份研發成果投稿 2013 輻射國際應用研討會，獲得佳作之成績。 2.邀請台大內科部陳健弘副教授協助組成臨床試驗諮詢小組，定期召開會議，協助本所臨床前數據之審查與臨床試驗計畫書之設計。 3.已建立原料藥標準程序書，並請藥產中心提供 SOP 之編碼，已準備請藥產中心進行 SOP 審核與發行。 4.完成 188Re-MN-16ET/ Lipiodol 之三批次試製與品管分析；經協調待 SOP 發行及入庫作業完成，將進一步安排於 069 館轉譯實驗室進行試製，以符合臨床試驗需求。 5.完成相關研究報告撰寫。	符合計畫預期成果
1.利用動物實驗量測資料，建立器官射源強度隨時間變化資訊。 2.結合 micro SPECT/CT 影像，建立動物切片及輻射劑量量測評估技術 3.將動物實驗結果導入蒙地卡羅評估程式，進行不同組織之輻射劑量模擬技術建立。 4 產出一篇 SCI 國際期刊報告與兩篇研究報告。	1. 本段落屬機密性內容，故不公開。 2.完成引進美國 FDA 認可之 OSIRIS 醫學影像程式，並著手建置醫學影像處理工作站軟、硬體，進行 micro SPECT/CT 影像後處理工作。 3. 本段落屬機密性內容，故不公開。 4.彙整評估結果，完成「Re-188 核醫藥物相對活度定量方法建立」報告撰寫。 5.完成 Re-188 MN-16ET/ Lipiodol 治療肝臟腫瘤之動物劑量評估。	符合計畫預期成果
1.建立 MN-16ET 克級原料藥物之量產技術。 2.完成相關 MN 系列配位子之合成技術。 3.合成非放射 Re-188-MN-16ET 標準品，作為標幟效率等實驗之參考物。	1. 本段落屬機密性內容，故不公開。 2.合成一批次約 1 克 H3L-MN-16ET (含 CPh3 保護基)，提供本分支計畫下游作為進行 Re-188 錯合及相關標幟、動物實驗用。 3.合成一批次約 120 毫克非放射性 Re-188-MN-16ET 標準品，提供本分	符合計畫預期成果

	支計畫下游作為相關 HPLC 分析及標幟效率實驗比對用。 4.已制定 MN-16ET 配位子純化技術,並將此技術寫成相關程序書。	
1.建立高靈敏度與結構專一性之藥物分析方法以探討檢體中藥物含量與結構,研究藥物代謝。 2.建立 Re-188-MN-16ET 藥物及前驅物之含量分析與結構鑑定方法。 3.建立生物檢體 Re-MN-16 ET 含量與質譜結構鑑定分析方法。	1. 本段落屬機密性內容,故不公開 。 2.以 HPLC-radio detector 方法對 Re-188-MN-16ET 藥物及前驅物 ¹⁸⁸ ReO ₄ -之含量分析。 3.以萃取濃縮前處理及 LC-MS/MS 方法對大鼠糞便及尿液檢體中 Re-MN-16 ET 之含量分析。 4.彙整年度成果完成期末報告及 103 年細部計畫書工作規畫。	符合計畫預期成果

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

細部計畫 (分支計畫)		研究計畫 (分項計畫)		主持人	執行機關	備註
名稱	經費(千元)	名稱	經費(千元)			
銻-188-MN-16ET/ 利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究					核能研究所	
		(一)銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究				
		(二)銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用				
		(三)MN 診療配位子之開發與應用研究				
		(四)建立貝它				

		核種標幟藥物 分析及結構鑑 定技術平台				
--	--	---------------------------	--	--	--	--

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 102.12.31

會計科目	項目	預算數(執行數)/元			備註
		主管機關預算 (累計分配數)	自籌款	合計	
				流用後預算數 (實際執行數)	
一、經常支出					
1.人事費					
2.業務費	年度預算數 26078 (累計分配數 26078)		流用後預算數 26078 (執行數 25236)	77 % (96.77%)	業務費流出：
3.差旅費					
4.管理費					
5.營業稅					
小計	年度預算數 26078		流用後預算數 26078 (25236)	77 % (96.77 %)	
二、資本支出					
1.設備費	年度預算數 7814 (累計分配數 7814)		流用後預算數 7814 (執行數) 7814	23 % (100.00 %)	業務費流入：
小計	年度預算數 7814 (累計分配數 7814)		流用後預算數 7814 (執行數 7814)	23 % (100.00 %)	
合計金額	年度總預算數 33892 (累計分配數 33892)		流用後預算數 33892 (執行數 33050)	100 % (97.52 %)	

請將預算數及執行數並列，以括弧表示執行數。

與原計畫規劃差異說明：無

(三)計畫人力

執行情形	總人力 (人年)	研究員級	副研究員級	助理研究員 級	助理
原訂	15.0	0.3	1.4	8.9	4.4
實際	15.0	0.3	1.4	8.9	4.4
差異	0	0	0	0	0

與原計畫規劃差異說明：無

(四) 主要人力投入情形(副研究員級以上)

姓名	計畫職稱	投入主要工作及 人月數	學、經歷及專長	
			學 歷	經 歷 專 長
	主持人	3.6 人月	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項 主持人	6.0 人月	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項 主持人	4.8 人月	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項 主持人	6.0 人月	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項 主持人	6.0 人月	學 歷	
			經 歷	
			專 長	

伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破

(含量化成果 output)

一、本計畫重要成果及重大突破

(1) 學術成就(科技基礎研究)

本年度相關研究成果截至 12 月 31 日為止，目前投稿與發表於國外 SCI 期刊共 6 篇，國內外會議論文共 10 篇，申請專利 5 篇，研究報告及技術報告共 15 篇。擷取重要之論著加以精要說明如下：

(a)期刊論文與會議論文：

(i)SCI 期刊論文

1. 『Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma』. *Molecular Pharmaceutics*, 2013; 10(5): 1854-64. (Impact factor:4.57)
2. 『A comparison of Re-188-MN-16ET-lipiodol and transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoma: An animal study』. *Nuclear Medicine and Biology*, 2013; 40: 437 - 441.(Impact factor: 2.572)
3. 『Therapeutic efficacy of 188Re-MN-16ET lipiodol in an animal model of hepatocellular carcinoma』. *Annals of Nuclear Medicine*, 2013: Mar 12. (Impact factor: 1.41)
- 4.投稿論文 『Preparation and Therapeutic Evaluation of Radio-thermogelling Emulsion 188Re-ECD-Lipiodol/ Hydrogel in Rat Hepatocellular Carcinoma Model』於 *International Journal of Nanomedicine* 期刊，已獲接受，即將刊出。(IF=3.486)
- 5.投稿論文 『Forced degradation behavior of epidepride and development of a stability-indicating method based on liquid chromatography-mass spectrometry』於 *Journal of Food and Drug Analysis* 期刊，已獲接受，即將刊登。
- 6.投稿論文 『Effective Dose Evaluation for BNCT Brain Tumor Treatment Based on Voxel Phantoms.』於 *APPLIED RADIATION AND ISOTOPES*，已獲接受，即將刊登。

(ii)會議論文

- 1.OOO 等人 『Animal experiments of 188Re-MN-16ET/Lipiodol』發表論文要

- 於 2013 輻射科學國際研討會(2013, 5 月 20-21 日,台北)(註: 獲得海報論文佳作之獎項)
2. OOO 等人, 『 Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma 』, 2013 SNMMI, June 6-12, Vancouver, Canada.
 3. OOO 等人, 『 Therapeutic efficacy of ^{188}Re -MN- 16ET/lipiodol in an animal model of hepatocellular carcinoma 』, 2013 SNMMI, June 6-12, Vancouver, Canada
 4. OOO 等人, 發表論文 『 Multi-functional micelles for the combination of chemotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma 』 於重要之奈米科技國際型研討會 TechConnect World 2013 - Nanotech, Microtech, Biotech, Cleantech Joint 2013 Conferences, May 2-16, Washington, USA.
 5. OOO 等人 『 The Synthesis and identification of NODA-Lipiodol and NODA-Oleic acid Derivatives as the Therapeutic Labeling Ligand of Liver cancer 』 已被接受為海報論文發表, 2013 EANM, Oct.16-,22, Lyon, France。
 6. OOO 等人 「 Re-MN-16ET 及其前驅藥物之液相層析串聯質譜儀分析與鑑定」, 2012 年核醫學學會暨國際學術研討會(INER-PT-0079), 彰化, 台灣。
 7. 『 Identification and determination of $^{188}\text{Re-MN-16ET}$ and its precursor by LC-UV-radio-MS/MS 』 已被接受, 2013 4th Asia Oceania Mass Spectrometry Conference, Taipei, Taiwan.
 8. OOO 等人發表論文一篇 『 The bio-distribution research of $^{188}\text{Rhenium-MN16ET/ Lipiodol}$ intra- tumor injection in hepatoma animal model 』 於 2013 Conference of the Federation of Asian Societies for Molecular Imaging, 26th Oct, Taipei.
 9. OOO 等人 ” Dosimetric Studies of a New Radio- pharmaceutical $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ for Hepatocellular Carcinoma Treatment” 2013 年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會。
 10. OOO 等人發表文一篇 “A study for the preparation of biodegradable microspheres for the brachytherapy of hepatoma in animal model” , 2013 年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會。

(b)研究團隊養成:

1. 銻-188 核醫藥物研製與療效評估研究團隊：

負責研製銻-188 發生器與銻-188/ Lipiodol 相關製劑產品及自動化生產設備，並建立臨床前試驗機制與臨床試驗規劃及臨床劑量評估系統。

2. 研發核醫治療藥物體內輻射劑量評估之研究團隊技術：

建立治療型核醫藥物臨床試驗所需劑量安全評估，結合特殊藥物動力學之吸收、代謝情形，完成核醫藥物臨床試驗申請所需之輻射安全評技術，並計算臨床試驗所需之安全劑量及輻射防護。可拓展核醫藥物應用領域，促進新藥開發與拓展國際市場。

3. 研製肝癌治療劑配位子之設計與合成之研究團隊：

設計並開發肝癌治療劑，並完成原料藥生產與分析相關標準化作業程序，為未來肝癌治療用核醫藥物研製及申請臨床試驗及查驗登記之依據。

4. 研發核醫藥物結構鑑定及含量分析之研究團隊：

相關技術能力，可應用於生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析。

(2)技術創新(科技整合創新)**(i)專利：**

1. OOO 小姐提出主題為『缺氧組織造影劑前驅物、其造影劑及其製備方法』申請中華民國專利，已獲所內核准及智財局申請號碼。
2. OOO 小姐提出『Radiotracer precursor for imaging of hypoxic tissue, radiotracer, and method for preparing the same』申請美國專利，所內已核准。
3. OOO 先生提出一篇專利申請，主題為『¹⁸⁸ReO-MN16-ET 無放射性標準品新製程方法』
4. OOO 博士提出一篇專利申請，主題為『簡易 Benzodiazepine 衍生物之合環反應』
5. OOO 先生等人提出『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，獲所內核准(102 年核綜字第 037 號)。

(ii)技術報告：

1. OOO 博士發表一篇研究報告，主題為『核能研究所肝癌治療用放射性製劑 Re-188 Lipiodol 之研發與應用研究』。
2. OOO 先生發表一篇研究報告(編號 INER-9972H)，主題為『ReO-MN 16-Et 合成研究』，介紹非放射性 ReO-MN-16ET 標準品之新研製技術。
3. OOO 博士發表一篇研究報告(編號 INER-10084R)，主題為『含氟取代

之 Benzodiazepine 衍生物之合成研究』。

4. OOO 等人發表一篇研究報告”¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 不同給藥模式於大鼠肝癌模式血清生化評估”，比較 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 經由腫瘤直接注射及肝動栓塞等兩種給藥方式對於血液生化分析之影響。
5. OOO 等人發表一篇研究報告”銻-188-MN16ET/Lipiodol 大鼠肝腫瘤直接注射生體分佈研究”，比較 Re-188 MN-16ET/Lipiodol 與 Re-188/Lipiodol 兩種劑型在體內之生體分佈，結論是透過 MN-16ET 螯合 Re-188，可以有效增加其 Lipiodol phase 之穩定性。
6. OOO 博士發表一篇研究報告（編號 INER-10021R），主題為『MIBG 製劑樣品主原料 HPLC 含量分析』。
7. OOO 等人發表一篇研究報告，比較 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 原位注射與肝動脈注射之藥物動力學研究。
8. OOO 等人發表一篇研究報告，碘-123-MIBG 應用於神經母細胞瘤診斷研究者手冊。
9. OOO 等人發表一篇研究報告，生物可分解性高分子之研製與應用研究。
10. OOO 等人發表一篇研究報告，MIBG 於交感神經病變的臨床應用。
11. OOO 等人發表一篇研究報告，生物可分解性微米顆粒於肝癌動物模式上的應用。
12. OOO 博士等人等人發表一篇研究報告，發展 LC-UV-radio-MS 多重偵測系統應用於生物基質中 Re-186/188-MN-16ET 含量分析之研究。
13. OOO 等人發表一篇研究報告，Re-188 核醫影像相對定量方法建立。
14. OOO 等人發表一篇研究報告，ReO-188-MN 16-ET 無放射性標準品新製程方法。
15. OOO 等人發表一篇研究報告，新型肝癌治療劑標幟前驅物 HOC-NODA 之合成與鑑定。

(iii) 創新技術:

1. 在劑量評估部分，針對 Re-188 核醫藥物患者體內劑量評估方法，進行整合技術發展，完成建立國際輻射防護組織發表之 ICRP-110 體素假體 (voxel phantom) 體內劑量計算方法。該假體之特色為採用真人電腦斷層影像 (CT scans) 製作，其計算結果將比上述之數學假體評估結果更為貼近真實患者體內劑量分布情況。該模式現為國際間正極力發展之方法之一，本分項計畫成果預期將可做為國內相關研究團隊參考。
2. 本段落屬機密性內容，故不公開。

(3) 經濟效益(產業經濟發展)

根據世界衛生組織報告，全球每年肝癌發生病例數達 100 萬至 150 萬例，其中 45%發生於臨近之中國大陸(約 60 萬例)，我們有技術及地域雙重優勢，若我們能將本計畫之治療肝癌核醫藥物推廣至臨床應用，則產業化後，於中國大陸便有十數億美元之商機，全球則有數十億美元之市場。

再加上本所研發銻-188 發生器之技術與產品品質均優於其他國家，若配合本計畫所開發之自動化製程技術與個人化劑量和安全評估技術及完成符合 TFDA 及 GLP 作業規範要求之原料藥生產與分析相關標準化作業程序與核醫藥物結構鑑定、含量分析技術能力，可應用於生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析，相關技術服務整合後加以技轉或推廣應用，不僅造福人群，更有無限商機，可為本所增加大幅收入。

(4)社會影響(民生社會發展、環境安全永續)

隨著生活環境之改變，台灣罹患癌症及因癌症死亡之人數逐年增加，其中尤以肝癌更是連續多年高居台灣因癌死亡人數的前二名。然而，目前的肝癌治療方式效果有限，發展新的治療方法將是肝癌治療醫學科技發展當務之急，亦是原子能科技醫學應用的重要課題。依據國民健康局民國 96 年癌症登記報告，國內每年約有一萬名新增肝癌病患，尤以男性居多，男性與女性之肝癌發生率約為 2.5:1。衛生署 99 年的統計資料顯示，每年死於原發性肝癌之病患約七至八千人。肝癌好發之年齡在 45~55 歲之間，正值壯年期，若靠臨床有症狀而診斷出的肝癌，一般預後較差，平均存活率約 6~9 個月，因此罹患肝癌之後，不論對個人、家庭、社會或國家均造成重大損傷。

本計畫之重點為應用銻-188 放射性同位素兼具診斷與治療雙功能之特性(釋出 2.12 MeV 貝它粒子及 155 keV 加馬射線(15%))，整合核能研究所之輻射應用與生物科技人力，配合自製鎢-188/銻-188 發生器可使用長達半年之特性，結合具有國內外專利之銻-188 MN-16ET/Lipiodol 核醫藥物配方，開發易於調劑之高品質核醫藥物，建立國內完全主導之肝癌核醫治療技術，可持續研發精進，不僅可增進治療效果，更可大幅降低療程費用，對個人、家庭均有助益，更可促進社會及國家之安定。

(5)非研究類成就(人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導)

1. 發展研製銻-188 產品及相關製劑與研發核醫治療藥物體內輻射劑量評估技術和研製肝癌治療劑配位子之設計與合成與研發核醫藥物結構鑑定及含量分析技術，相關技術建立，對於後續核醫藥物之研發，具有莫不之助益，更可整合後加以技轉或推廣應用，不僅造福人群，更可促進產業

- 之發展。
2. 培養清華大學核工所博士班學生進行核醫藥物體內劑量評估技術開發，並針對蒙地卡羅加速計算方法進行技術合作。與清華大學合作發展均質化體素假體計算方法，將可提升蒙地卡羅計算機程式效能，佐以叢級電腦(PC Cluster)之硬體設備，將可大幅降低計算所需時間，以符合臨床應用所需。
 3. 與台大醫工所共同培育核醫藥物新劑型設計之人才(碩博士學生各一位)，同時也建立藥物篩選技術(包含細胞與動物療效評估實驗技術)，以為未來核醫藥物研發人才奠基。
 4. 針對核醫藥物之定量方法建立，蒐集國際間重要參考文獻，以相對簡化之方法進行Re-188 藥物 SPECT 影像相對活度定量方法建立，該成果將作為蒙地卡羅計算程序中之射源項輸入，可有效提升體內劑量評估準確性。
 5. 教育訓練：
 - (a)派員參加台灣醫界聯盟辦理之『臨床試驗訓練學程-初階統計課程』及『臨床試驗法規』各3人次，以訓練同仁未來臨床試驗執行與稽核能力。
 - (b)派員參加『游離輻射防護訓練課程』36小時(3人次)，以增進工作之輻防知識。
 - (c)派員參加『ITIS 智網研討會－藥物劑型及傳輸系統之創價關鍵』(2人次)，瞭解未來核醫藥物新劑型之設計，拓展研發能力。
 - (d)派員參加『藥物溶離研討會』(2人次)，以為未來核醫藥物品管人才建立基礎能力。
 - (e)派員參加美商國家儀器『LabView 實機操作』課程(1人次)，以建立自動化設計能力之人才。
 - (f)派員參加台灣質譜學會102年度教育訓練課程『質譜基礎與應用』1人次，學習質譜應用技術之新進展。
 - (g)每週派二員至台大醫院影像醫學部學習肝動脈栓塞技術(TAE)(共八人次)，以了解臨床之作業環境及需求，有利於未來核醫藥物之研製與給藥系統之設計。
 - (h)派員參加102年度醫藥教育研究試驗計畫使用管制藥品宣導講習會，以瞭解試驗計畫使用管制藥品之規定。
 - (i)派員參加國科會舉辦「科技發展計畫書撰寫及績效指標訂定」研習會，以瞭解並提升計畫書撰寫及績效指標訂定之品質與能力。
 - (6)其它效益(科技政策管理及其它)

核能研究所提供良好之工作環境與研發設施，參與本項計畫之工作人員皆接受專業之輻防訓練，並舉行定期工作討論會，增進專業知識成長，並利於工作之協調。工作人員皆採性別平等對待，以專長與工作能力做為人才培育之標準，對於身障人士亦提供適合之工作，以能使施展長才。

本計畫主要建立銻-188MN-16ET/Lipiodol 之研製與臨床推廣，並建立銻-188 貝它核種標幟藥物之結構鑑定、含量分析技術能力，應用於生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析，提供符合 TFDA 及 GLP 作業規範要求之技術服務；完成原料藥生產與分析相關標準化作業程序，均有助於後續核醫藥物之開發。參與本項計畫之工作人員皆可學習藥物篩選流程、細胞與動物實驗技術以及動物疾病模式之建立，並應用最新之 NanoPET/CT 及 NanoSPECT/CT 等造影設施得即時之生物資訊，對其專業能力之訓練有很大助益。

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

績效屬性	原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
就(科技基礎研究)學術成就 甲	期刊論文與會議論文核定 8 篇	1.論文	共完成發表六篇期刊論文及十篇會議論文於 Molecular Pharmaceutics, Nuclear Medicine and Biology 以及 Annals Nuclear Medicine 等國外重要 SCI 期刊，介紹 Re-188 Lipiodol 及銻-188 新劑型之動物實驗成果。	論文發表在國際上重要期刊，提高本所之研究能見度，並有助於國際合作機會之建立。	

績效屬性	原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	研究團隊養成核定1隊	2.研究團隊養成	整合藥學、輻射生物、化學分析及保健物理等專業人才，並邀請臨床醫師組成臨床諮詢委員會，加入研發行列，共養成研究團隊四隊。	成立跨領域之研究團隊，共同推動肝癌治療之臨床應用研究。	首次成立臨床諮詢團隊，協助臨床前數據之評估與臨床試驗之設計。
	博碩士培育核定1人	3.博碩士培育	預期於本年度培養一名清華大學核工博士研究生。一名台大醫工所博士班學生及一碩士班學生。共計培育博碩士3人。	培養清華大學核工所博士班學生進行核醫藥物體內劑量評估技術開發，並針對蒙地卡羅加速計算方法進行技術合作。培養台大醫工所碩士班學生，進行藥物新劑型之研究，以及肝癌治療用核醫藥物之開發。	與清華大學合作發展之均質化體素假體計算方法，將可提升蒙地卡羅計算機程式效能，佐以叢級電腦(PC Cluster)之硬體設備，將可大幅降低計算所需時間，以符合臨床應用所需。

績效屬性	原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	研究報告原核定 10 篇	4.研究報告	統計至十二月底，本計畫已發表十五篇研究報告。	針對核醫藥物之研製、分析及合成方法等及核醫藥物定量方法建立，蒐集國際間重要參考文獻，以相對簡化方法進行 Re-188 藥物 SPECT 影像相對活度定量方法建立，該成果將作為蒙地卡羅計算程序中之射源項輸入，可有效提升體內劑量評估準確性。本項成果皆為核醫藥物之重要安全性數據，利於未來臨床試驗推動。	撰寫工作報告，做為研發成果及經驗分享之重要依據。

績效屬性	原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
		5.辦理學術活動	2013 第一屆亞洲分子影像學會聯盟大會(FASMIC)為整合本所與國內四大單位共同辦理之大型國際研討會，核研所負責辦理2013年核醫藥物研討會，負責規劃本項研討會，連繫與邀請國內外十二位專家學者擔任演講者與座長，協調議程之安排與執行，圓滿完成所有會議工作。	本所與國內四大單位共同辦理之大型國際研討會，第一屆亞洲分子影像學會聯盟大會(FASMIC)，規劃討論主題包括核醫藥物法規及臨床應用，邀請美日等國專家學者與會，共同針對國內核醫藥物發展策略定出發展方向。	藉由辦理本項研討會，推廣核研所研發成果，並與國內外專家學者經驗交流，有助於治療用核醫藥物之推動。
(科技整合創新) 技術創新 乙		8 專利	申請、獲得、有技術移轉國內或國外之專利(加總件數)	應用、引用、移轉(授權金、權利金)	產值(形成產業)
	核定 1 件	8.1 申請	五件		
	核定 10 篇	9 技術報告	發表 15 篇技術報告		
	核定 2 場	10 技術活動	參與國際級研討會，發表研發成果，包括: 1. 2013 美國核醫學年會 2. 2013 Tech Connect World 重要之奈米科技國際型研討會 (3) 2013 輻射科技國際應用研討會，其它研發成果陸續發表中。	已發表研發成果於三場重要之國際研討會，並獲得 2013 輻射科技國際應用研討會選為佳作。	

績效屬性	原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
		17 共通/檢測技術服務	辦理原料藥 GMP 講習二次，使同仁建立原料 GMP 觀念並落實於工作中，提昇產品品質。辦理工作人員之無菌製劑研製訓練，新進人員參加 36 小時之輻射安全講習及新進公務人員訓練講習。	三位新進同仁獲得輻射安全操作證書，一位同仁獲得正式公務人員之任用資格，同仁建立正之工作態度，有助於提昇核醫藥物之整體研製水準。	
		18 促成與學界或產業團體合作研究	(1) 邀請躍欣公司共同申請生技醫藥國家型計畫之產學合作案，獲得國審核通過，第一年獲得 440 萬(90 萬來自躍欣生技醫藥公司)之經費補助，第二年經費核定為 450 萬(50 萬來自躍欣生技醫藥公司)。 (2) 本年度推動三項合作研究，委託台大醫院成立治療用核醫藥物臨床諮詢團隊。並與台北榮民總醫院合作，應用動物模式做 Re-188 Lipiodol 與市售 Y-90 Mcrosphere 之療效比較。與清華大學核工系合作，建立進行銻-188 藥物 SPECT 影像相對活度定量方法。有效整合跨領域專才，提昇工作效率。	運用肝癌藥物篩選技術，建立合作管道，邀請臨床醫師及早加入研究團隊，促成臨床試驗之推動。	利用公用媒體，增進大眾對核能研究所研發能量之認識，協助解決社會大眾知的需求。

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
				(2) 22 資訊服務	協助回覆臨床醫師或者病患家屬之諮詢電話，利用本所之網頁，提供核醫藥物應用之介紹，並配合核能研究所電子報，隨時刊載最新研發成果，提供及時資訊。	
環境安全永續			23 增加就業	(1) 本計畫提供研發替代役五名就業，由工作中獲得專業訓練及研究成果，役期屆滿離職後有利於其獲聘民間公司就業。 (2) 本計畫提供三位外聘工作人員就業機會予國內生技專業人力，工作中獲得穩定工作與收入，創造就業，降低失業率。	降低失業率，提昇國民生產毛額。	
			24 提升公共服務	以視訊會議取代旅行時間，節省交通及公差支出，並提昇溝通效率。以每次桃園與台南往返高鐵票價 2100 元做為計算，十次視訊即可節省每人 21000 元。	運輸耗能節省金額;減少二氧化碳排放量	

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
			27 共通/ 檢測技術 服務	舉行原料 GMP 講習，已舉行二次訓練，共有約二十位同仁參與講習。三位工作人員接受無菌操作能力訓練，三位同仁參加輻射安全防護 36 小時講習。	辦理原料藥 GMP 講習，提昇工作同仁具備優良製造規範之認知。訓練同仁具備無菌操作技術，以滿足未來臨床用藥之研製技術。三位同仁取得輻安操作證書。	
	環境安全永續 人才培育		28 提高能源利用率	(1) 本計畫研發過程中會進行相關動物實驗，動物屍體為此部分實驗最大量廢棄物，處理方式以焚化為主，焚燒過程中不會產生有害物質符合環保概念。 (2) 實驗室與辦公室均裝設 LED 照明設備，可以節能省碳。使用節能 LED 燈具，管制區於夜間採低通風運轉，節約能源。	節約能源量，減少二氧化碳排放量	提升工作同仁之專業能力以及產業競爭力。

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
		原核定 1名	32培育人才情形，含人數及內容	(1)每週派二員至台大醫院影像醫學部學習肝動脈栓塞技術(TAE)(共八人次)。 (2)派員參加『游離輻射防護訓練課程』36小時(3人次)。 (3)工作人員每年定期參加輻防與工安持續教育訓練。	(1)以了解臨床之作業環境及需求，有利於未來核醫藥物之研製與給藥系統之設計。 (2)以增進工作之輻防知識。	

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
非 研 究 類 成 就	人才 培 育 法 規 制 度		33 研討會 (學術活 動)	(1) 派員參加台灣 醫界聯盟辦理 之『臨床試驗 訓練學程-初階 統計課程』及 『臨床試驗法 規』各 3 人次。 (2) 舉行原料 GMP 講習，已舉行 二次訓練，共 有約二十位同 仁參與講習。 三位工作人員 接受無菌操作 能力訓練，三 位同仁參加輻 射安全防護 36 小時講習。 (3) 派員參加 102 年度醫藥教育 研究試驗計畫 使用管制藥品 宣導講習會。 (4) 派員參加國科 會舉辦「科技 發展計畫書撰 寫及績效指標 訂定」研習 會。	(1) 以訓練 同仁未 來臨床 試驗執 行與稽 核能力。 (2) 三位新 進同仁 獲得輻 射安全 操作證 書，一 位同仁 獲得正 式公務 人員之 任用資 格，同 仁建立 正之工 作態度 ，有助 於提昇 核醫藥 物之整 體研製 水準。 (3) 以瞭 解試驗 計畫使 用管制 藥品之 規定。 (4) 以瞭 解並提 升計畫 書撰寫 及績效 指標訂 定之品 質與能 力。	
			34 人才出 路(就業 去向)	培育核醫及輻射生 物專業研究人才， 增廣其工作就業機 會。	增加就業能 力與方向， 開拓就業機 會。	

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
			35 證照及競賽獲獎	(1) 三位新進同仁參加輻防講習，並獲得輻射安全證書。 (2) 銻-188Lipiodol 研發成果參加 2 論文比賽，獲得佳作。	培養同仁輻射操作能力，推動研究能量，建立自主之研發能量。	
			37 先進國制度蒐集及研析	(1) 蒐集與研析國外治療用藥之臨床試驗法規、輻射評估技術與輻射防之最新規定，以為未來藥物申請 IND 之參考。 (2) 協助衛生福利部針對奈米藥物審查法規之討論。	(1) 蒐集與研析國外治療用藥之最新規定，以為研發策略制定之參考。 (2) 藉由溝通討論，讓法規制定者能了解業界之問題或困難，以做適當之輔導	
			43 人員互動	與國際學者建立聯繫管道，邀請美日韓學者來台參加 2013 年核醫學年會暨國際研討會。	與國際學者建立聯繫管道，建立互信，並創造未來之合作管道。	
			44 學術活動互動(研討會、專題討論...等)	參加 2013SNMMI(美國核醫學會年會)，發表研發成果，並瞭解國外最新研發現況，邀請日本及美國之研究學者訪華，建立合作管道。	與國際學者建立聯繫管道，建立互信，並創造未來之合作管道。	

績效屬性		原訂值	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
		54 資料庫	新建小動物超音波掃描影像資料庫	協助藥物開發之重要參考，仍屬內部應用，未來視需要，提供對外服務。		
其他效益（科技政策管理及其它） 己			55 性別平等促進	以工作專長選擇人才，落實性別平等，本計畫五位主持人即有二位女性擔任計畫之主持人（含總主持人）。另外，本計畫之十五位參與同仁中，有二位為殘障特考通過之工作同仁。	落實性別平等，以本計畫即有二位女性擔任計畫之主持人（含總主持人），其它三位為男性主持人。本計畫對於弱勢族群亦提供工作機會，十五位參與同仁中，有二位為殘障特考通過之工作同仁，依其專長安排合適工作，使能施展工作長才，建立生活信心。	落實性別平等，照顧弱勢族群，使能施展其工作專長。

陸、 主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

一、學術成就(科技基礎研究) (權重_25_%)

至 12 月底完成期刊論文 6 篇，平均每科技人年完成 0.4 篇；會議論文 10 篇，平均每科技人年完成 0.67 篇；完成所內報告 15 篇，平均每科技人年完成 1.0 篇。

(I) SCI 論文

1. 『Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma』. *Molecular Pharmaceutics*, 2013; 10(5): 1854-64. (Impact factor:4.57)
2. 『A comparison of Re-188-MN-16ET-lipiodol and transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoma: An animal study』. *Nuclear Medicine and Biology*, 2013; 40: 437 - 441.(Impact factor: 2.572)
3. 『Therapeutic efficacy of 188Re-MN-16ET lipiodol in an animal model of hepatocellular carcinoma』. *Annals of Nuclear Medicine*, 2013: Mar 12. (Impact factor: 1.41)
- 4.投稿論文 『Preparation and Therapeutic Evaluation of Radio-thermogelling Emulsion 188Re-ECD-Lipiodol/ Hydrogel in Rat Hepatocellular Carcinoma Model』於 *International Journal of Nanomedicine* 期刊，已獲接受，即將刊出。(IF=3.486)
- 5.投稿論文 『Forced degradation behavior of epidepride and development of a stability-indicating method based on liquid chromatography-mass spectrometry』於 *Journal of Food and Drug Analysis* 期刊，已獲接受，即將刊登。
- 6.投稿論文 『Effective Dose Evaluation for BNCT Brain Tumor Treatment Based on Voxel Phantoms.』於 *APPLIED RADIATION AND ISOTOPES*，已獲接受，即將刊登。

(II) 會議論文

1. OOO 等人『Animal experiments of 188Re-MN-16ET/Lipiodol』發表論文要於2013 輻射科學國際研討會(2013, 5月20-21日,台北)(註: 獲得海報論文佳作之獎項)
2. OOO 等人,『Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma』, 2013 SNMMI, June 6-12, Vancouver, Canada.
3. OOO 等人,『Therapeutic efficacy of 188Re-MN-16ET/ lipiodol in an animal model of hepatocellular carcinoma』, 2013 SNMMI, June 6-12, Vancouver, Canada
4. OOO 等人, 發表論文『Multi-functional micelles for the combination of chemotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma』於重要之奈米科技國際型研討會 TechConnect World 2013 - Nanotech, Microtech, Biotech, Cleantech Joint 2013 Conferences, May 2-16, Washington, USA.
5. OOO 博士等人『The Synthesis and identification of NODA-Lipiodol and NODA-Oleic acid Derivatives as the Therapeutic Labeling Ligand of Liver cancer』已被接受為海報論文發表, 2013 EANM, Oct.16-,22, Lyon, France。
6. OOO 博士等人「Re-MN-16ET 及其前驅藥物之液相層析串聯質譜儀分析與鑑定」, 2012 年核醫學學會暨國際學術研討會(INER-PT-0079), 彰化, 台灣。
7. 『Identification and determination of 188Re-MN-16ET and its precursor by LC-UV-radio-MS/MS』已被接受, 2013 4th Asia Oceania Mass Spectrometry Conference, Taipei, Taiwan.
8. OOO 等人發表論文一篇『The bio-distribution research of 188Rhenium-MN16ET/ Lipiodol intra-tumor injection in hepatoma animal model』於 2013 Conference of the Federation of Asian Societies for Molecular Imaging, 26th Oct, Taipei.
9. OOO 等” Dosimetric Studies of a New Radiopharmaceutical 188Re-MN-16ET/Lipiodol for Hepatocellular Carcinoma

- Treatment” 2013 年中華民國核醫學會年會暨國際學術研討會。
10. OOO 等人發表文一篇 “A study for the preparation of biodegradable microspheres for the brachytherapy of hepatoma in animal model” , 2013 年中華民國核醫學會年會暨國際學術研討會。

(III) 研究報告

1. OOO 完成關鍵報告” 核能研究所肝癌治療用放射性製劑 Re-188 Lipiodol 之研發與應用研究” 論文一篇，介紹歷年來本所曾投入之銻-188 利比多劑型之發展資料，包括:(1)188Re-EDTB-Lipiodol 之發展(2)188Re-ECD/Lipiodol 發展經過(3)188Re-MN-16ET/Lipiodol 之發展現況等，整理本所目前積極推動之 188Re-MN-16ET/利比多之研發資訊，本報告可為未來相關研究之參考依據，亦可為臨床試驗或查驗登記之佐證。報告審核中。
2. OOO 等人發表一篇研究報告” 銻-188 MN16ET Lipiodol 大鼠肝腫瘤直接注射生體分佈研究”，探討 188Re-MN- 16ET/Lipiodol 原位腫瘤直接注射生體分佈情形。(編號: INER-10051H)
3. OOO 等人發表一篇研究報告，” 比較 188Re-MN- 16ET/Lipiodol 原位注射與肝動脈注射之藥物動力學研究”。本研究主要是探討 188Re-MN-16ET/Lipiodol 在不同給藥模式下的生體分布與血清生化分析。(編號 INER-10281H)
4. OOO 等人發表一篇研究報告” 188Re-MN-16ET/Lipiodol 不同給藥模式於大鼠肝癌模式血清生化評估”，比較 188Re-MN-16ET/Lipiodol 經由腫瘤直接注射及肝腫瘤原位注射後對於血清生化數值的影響及評估分析。(編號 INER-10180H)
5. OOO 小姐發表研究報告，主題為『新型肝癌治療劑標幟前驅物 HOC-NODA 之合成與鑑定』
6. OOO 博士發表研究報告，主題為『含氮取代之 Benzodiazepine 衍生物之合成研究』。
7. OOO，主題為『Re-188 核醫影像相對定量方法建立』。(INER-10648)
8. OOO 先生發表一篇研究報告(編號 INER-9972H)，主題為『ReO-MN 16-Et 合成研究』，介紹非放射性 ReO-MN-16ET 標準品之新研製技術。
9. OOO 等人發表一篇研究報告” 銻-188-MN16ET/Lipiodol 大鼠肝腫瘤直接注射生體分佈研究”，比較 Re-188 MN-16ET/Lipiodol 與 Re-188/Lipiodol 兩種劑型在體內之生體分佈，結論是透過 MN-16ET 螯合 Re-188，可以有效增加其 Lipiodol phase 之穩定性。
10. OOO 博士發表一篇研究報告 (編號 INER-10021R)，主題為『MIBG 製

- 劑樣品主原料 HPLC 含量分析』。
- 11.000 等人發表一篇研究報告，碘-123-MIBG 應用於神經母細胞瘤診斷研究者手冊。
- 12.000 等人發表一篇研究報告，MIBG 於交感神經病變的臨床應用。
- 13.000 等人發表一篇研究報告，生物可分解性高分子之研製與應用研究。
- 14.000 等人發表一篇研究報告，生物可分解性微米顆粒於肝癌動物模式上的應用。
- 15.000 博士等人等人發表一篇研究報告，發展 LC-UV-radio-MS 多重偵測系統應用於生物基質中 Re-186/188-MN-16ET 含量分析之研究。

二、技術創新(科技整合創新)(權重_25_%)

- 1.截至 12 月底完成專利申請 5 篇，平均每科技人年完成 0.33 篇。
- 2.000 小姐提出『Radiotracer precursor for imaging of hypoxic tissue, radiotracer, and method for preparing the same』申請美國專利，所內核准。
- 3.000 小姐提出主題為『缺氧組織造影劑前驅物、其造影劑及其製備方法』申請中華民國專利，已獲所內核准及智財局申請號碼。
- 4.000 先生提出主題為『 $^{188}\text{ReO-MN16-ET}$ 無放射性標準品新製程方法』專利申請。
- 5.000 博士提出主題『簡易 Benzodiazepine 衍生物之合環反應』專利申請。
- 6.000 先生等人提出主題為『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，獲所內核准(102 年核綜字第 037 號)。
- 7.特別榮譽
000 等人『Animal experiments of $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 』發表論文於 2013 輻射科學國際研討會(2013, 5 月 20-21 日,台北)，獲海報論文佳作獎項。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重_20_%)

- 1.根據世界衛生組織報告，全球每年肝癌發生病例數達 100 萬至 150 萬例，其中 45%發生於臨近之中國大陸(約 60 萬例)，我們有技術及地域雙重優勢，若我們能將本計畫之治療肝癌核醫藥物推廣至臨床應用，則產業化後，於中國大陸便有十數億美元之商機，全球則有數十億美元之市場。再加上本所研發銻-188 發生器之技術與產品品質均優於其他國家，若配合本計畫所開發之自動化製程技術與個人化劑量和安全評估技術及完成符合 TFDA 及 GLP 作業規範要求之原料藥生產與分析相關標準化作業程序與核醫藥物結構鑑定、含量分析技術能力，可應用於生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析，相關技術服務整合後加以技轉或推廣應用，不僅造福人群，

更有無限商機，可為本所增加大幅收入。

2. 利用美國核醫學會(MIRD)所建議之擬人化數學假體(mathematical phantom)，完成體內劑量評估所需重要參數：「S 值」(S-value)之驗證，建立從 0.01MeV 至 4MeV 之電子與光子射源評估能力，該能量區間已完全涵蓋目前核醫常用核種所需，未來此技術將可應用於更多不同核醫藥物開發所需。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_15_%)

(一) 就業機會(最多以 5 項條列式精要說明 貴計畫年度主要投入研發工作所創造之就業人數)

1. 本計畫提供研發替代役 5 名就業，由工作中獲得專業訓練及研究成果，役期屆滿離職後有利於其獲聘民間公司就業。

2. 本計畫提供三位外聘工作人員就業機會，由工作中得穩定工作與收入，創造就業人口，降低失業率。

(二) 環保節能(最多以 5 項條列式精要說明 貴計畫年度主要投入研發工作所衍生之環保或節能事項)

1. 本計畫在研發過程中會進行相關動物實驗，動物屍體為此部分實驗大量的廢棄物處理方式會以焚化為主，在焚燒過程中無會產生有害物質符合環保概念。

2. 實驗室與辦公室均裝設 LED 照明設備，可以節能省碳。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_15_%)

1. 研究團隊養成:

(1) 銻-188 核醫藥物研製與療效評估研究團隊:負責研製銻-188 發生器與銻-188/ Lipiodol 相關製劑產品及自動化生產設備，並建立臨床前試驗機制與臨床試驗規劃及臨床劑量評估系統。

(2) 研發核醫治療藥物體內輻射劑量評估之研究團隊技術:建立治療型核醫藥物臨床試驗所需劑量安全評估，結合特殊藥物動力學之吸收、代謝情形，完成核醫藥物臨床試驗申請所需之輻射安全評技術，並計算臨床試驗所需之安全劑量及輻射防護。可拓展核醫藥物應用領域，促進新藥開發與拓展國際市場。

(3) 研製肝癌治療劑配位子之設計與合成之研究團隊:設計並開發肝癌治療劑，並完成原料藥生產與分析相關標準化作業程序，以為未來肝癌治療用核醫藥物研製及申請臨床試驗及查驗登記之依據。

(4) 研發核醫藥物結構鑑定及含量分析之研究團隊:相關技術能力，可應用於

生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析。

2.完成建立國際輻射防護組織發表之 ICRP-110 體素假體(voxel phantom)體內劑量計算方法。該假體之特色為採用真人電腦斷層影像(CT scans)製作，其計算結果將比上述之數學假體評估結果更為貼近真實患者體內劑量分布情況。該模式現為國際間正極力發展之方法之一，本分項計畫成果預期將可做為國內相關研究團隊參考。

柒、與相關計畫之配合

本計畫主要進行核醫藥物研製與應用研究，為降低工作人員之輻射曝露，研製程序先採用半自動化製程，臨床給藥系統之設計，皆需要保健物理組人員協助做輻射防護評估，核醫藥物研製亦需藥產中心人員協助執行後續之文件審核及品管檢驗等。有關於臨床試驗法規之諮詢，除了邀請臨床諮詢委員協助審核臨床前數據外，衛生署藥物食品檢驗局(TFDA)及醫藥品查驗中心為協助國內藥廠完成藥政之申請，亦皆設有各項協助管道，我們皆會在近期開始尋求專業之諮詢與輔導，以期加速藥品臨床試驗之推動，除達成計畫目標外，更重要意義是提供國人肝癌患者治療之優質選項。

捌、後續工作構想之重點

- 1.完成肝癌治療用核醫藥物之臨床前安全性數據彙整及申請臨床試驗相關術數據及資料。
- 2.完成治療用核醫藥物輻射劑量評估軟體建立，配合臨床試驗執行，提供個人化劑量評估模式，提昇本所在核醫藥物輻射劑量評估權威性及完整性。
- 3.精進診療用配位子 MN 系列之合成與量產技術，推動上述原料藥之 cGMP 化，建立原料藥生產與分析相關標準化作業程序
- 4.建立國內唯一具有輻射物質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。

玖、檢討與展望

- 1.推動治療用核醫藥物之臨床試驗對全體參與計畫之人員是相當的工作挑戰，研發路上可能有種種困難，透過不斷溝通與學習，並建立互信與合作，終能克服挑戰而達成目標。
- 2.展望下年度，我們當努力完成臨床前安全性數據及執行三批次試製之數據分析與彙整，建立完整治療用核醫藥物輻射劑量評估軟體，精進診療用配位子 MN 系列之量產技術與推動原料藥 cGMP 化，執行銻-188 肝癌治療用核醫藥物之藥物代謝研究，以完整建立臨床前各項安全性數據，推動藥物臨床之執行。

填表人：_____ 聯絡電話：_____

主管簽名：_____

附錄一、佐證資料表

計畫名稱：銻-188-MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究

【A 學術成就表】

中文題名	第一作者	發表年 (西元年)	文獻類別
「Re-MN-16ET 及其前驅藥物之液相層析串聯質譜儀分析與鑑定」	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	e
『 Animal experiments of 188Re-MN-16ET/Lipiodol 』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	e
『 Development of in-situ forming thermosensitive hydrogel for radiotherapy combined with chemotherapy in a mouse model of hepatocellular carcinoma 』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f
『 Therapeutic efficacy of 188Re-MN- 16ET/ lipiodol in an animal model of hepatocellular carcinoma 』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f
『 Multi-functional micelles for the combination of chemotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma 』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f

『The Synthesis and identification of NODA-Lipiodol and NODA-Oleic acid Derivatives as the Therapeutic Labeling Ligand of Liver cancer』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f
『Identification and determination of 188Re-MN-16ET and its precursor by LC-UV-radio-MS/MS』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f
『The bio-distribution research of 188Rhenium-MN16ET/Lipiodol intra- tumor injection in hepatoma animal model』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	f
” Dosimetric Studies of a New Radiopharmaceutical 188Re-MN-16ET/Lipiodol for Hepatocellular Carcinoma Treatment”	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	e
“A study for the preparation of biodegradable microspheres for the	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	e

brachytherapy of hepatoma in animal model”			
---	--	--	--

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)
銻-188 核醫藥物研製與療效評估研究團隊	核能研究所	e	
研發核醫治療藥物體內輻射劑量評估之研究團隊	核能研究所	e	
研製肝癌治療劑配位子之設計與合成之研究團隊	核能研究所	e	
研發核醫藥物結構鑑定及含量分析之研究團隊	核能研究所	e	

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

【C 培育人才表】本段落屬機密性內容，故不公開。

【D 研究報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年 (西元年)	出版單位
”核能研究所肝癌治療用放射性製劑 Re-188 Lipiodol 之研發與應用研究”	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
188Re-MN-16ET/Lipiodol 不同給藥模	本段落屬機密性	2013	核能研究所

式之大鼠肝癌模式之生理分布與血清生化評估	內容，故不公開。		
銻-188 MN16ET Lipiodol 大鼠肝腫瘤直接注射生體分佈研究	本段落屬機密性內容，故不公開。	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”。	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
『Re-188 核醫影像相對定量方法建立』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
含氯取代之 Benzodiazepine 衍生物之合成研究	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
『ReO-188-MN16-ET 無放射性標準品新製程方法』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
ReO-MN- 16ET 合成研究	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
『新型肝癌治療劑標幟前驅物 HOC-NODA 之合成與鑑定』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
MIBG 製劑樣品主原料 HPLC 含量分析』	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所
「發展 LC-UV-radio-MS 多重偵測系統應用於生物基質中 Re-186/188-MN-16ET 含量分析之研究」	本段落屬機密性內容，故不公開。	2013	核能研究所

【E 學術活動表】

研討會名稱	性質	舉辦日期 (YYYYMMDD)	主/協辦單位
-------	----	-----------------	--------

協辦 2013 年中華民國核醫學會暨際研討會，規劃核醫藥物專題演講。	b		中華民國核醫學
------------------------------------	---	--	---------

註：性質分成 a 國內研討會、b 國際研討會、c 兩岸研討會

【G 智財資料表】

專利名稱	專利類別	授予國家	有效日期 (YYYYMM)
" Radiotracer precursor for imaging of hypoxic tissue, radiotracer, and method for preparing the same"	a	b	
『缺氧組織造影劑前驅物、其造影劑及其製備方法』	a	a	
『 ¹⁸⁸ ReO-MN16-ET 無放射性標準品新製程方法』	a	a	
『簡易 Benzodiazepine 衍生物之合環反應』	a	a	
『用以攜載放射性同位素之生物分解性載體及含其之套組』	a	a, b	

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

附錄二、佐證圖表

壹、「治療用核醫藥物臨床試驗規劃資詢」小組意見彙整

1. 「治療用核醫藥物臨床試驗規劃資詢」小組成員：

國立台灣大學醫學院內科部 本段落屬機密性內容，故不公開。

國立台灣大學醫學院核子醫學部 本段落屬機密性內容，故不公開。

國立台灣大學醫學院腫瘤醫學部 本段落屬機密性內容，故不公開

國立台灣大學醫學院腹部影像診斷科 本段落屬機密性內容，故不公開

國立台灣大學醫學院腫瘤醫學部 本段落屬機密性內容，故不公開。

2. 第一次「治療用核醫藥物臨床試驗規劃諮詢」小組委員意見彙整如下表：

諮詢委員	建議
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 未來臨床試驗是為單一中心或是多醫學中心及合作醫療機構可提早進行規劃； (2) 在未來提出構想書並送 IRB 審查時尋求 CRO 協助，藉助其專業及經驗讓臨床試驗推動更為流暢。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 在以 TAE 方式給藥的情況下，核研銻必妥[銻-188]注射劑的分布需要做更密切的追蹤，可在較大型非齧齒類動物做試驗比較； (2) 可考慮觀察在有/無栓塞劑的情況下，藥物分布的改變； (3) 在不同劑量的給藥方式是否仍為 TAE，並且需要評估藥劑是否會隨血液循環至肺部或腸胃道； (4) 由於銻-188 的半衰期較短，是否需要更高劑量或是另外輻射防護配備都需要納入考量； (5) 須留意國外有關銻-188 是否有不同配方、劑型研究，並持續觀察其藥物動力學及療效評估成果。
本段落屬機密性內容，故	(1) 須注意銻-188 其衰變產物是否穩定，並評估是否有需要就 MN-16ET 接上銻-188 前後分別作毒性試驗；

諮詢委員	建議
不公開。	(2) 藥物在腫瘤與非腫瘤組織的 T/N ratio 可詳細在做比較說明。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 分析目前臨床上相對於鈈-90/microsphere 有何競爭優勢，可就效能、安全性及便利性三個方向來做描述； (2) 在選用 Lipiodol 時有何特性，相對於 Liposome 如何做比較，針對效能及作用標的可作分析比較。

第二次討論議題為輻射劑量評估研究，臨床諮詢小組之建議彙整如下：

諮詢小組	建議
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 個人化體內劑量評估治療系統的建立可兼顧病人用藥安全以及最佳療效，其歸屬於臨床試驗較晚期的工作； (2) 原定計畫在 103 年提出臨床試驗申請並於 104 年開始執行，需要再補充更多臨床前動物實驗數據。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 由於藥物可能循環至肺，可量測多少劑量會對肺部造成損傷並依此制定安全劑量； (2) 目前應多與其他藥物評比，而不僅只有針對鈈 90 做比較。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 針對現有多種病人體內輻射劑量評估的方式，應盡早固定擇一使用； (2) 就模擬結果來看核醫藥物除了在肝有高劑量以外，在肺部的劑量也偏高，應評估是否可能引發放射性肺炎或是其他併發症； (3) 現階段重點應擺在如何進入 phase I，除了做好輻射暴露的安全性評估，並應補齊動物實驗數據； (4) 利用初步療效評估來定位藥物作用在早/中/晚期，並與鈈 90 或蕾莎瓦做比較或評估合併使用。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 臨床試驗前的動物實驗，應有完整的藥物安全評估數據； (2) 在動物實驗上應先做好調控性實驗研究。
本段落屬機密性內容，故不公開。	(1) 要儘快確定藥物作用的主要標的與作用時期； (2) 訂立藥物治療標準，並決定是否與其他藥物併用還是取代現有治療藥物； (3) 還需要更詳盡列出藥品優勢，並與市場上現有藥物做比較； (4) 先針對未來市場大小進行評估，並做病人接受度調查；

諮詢小組	建議
	(5) 關於藥物療效性動物實驗還需要再補充數據;(6) 可並用 micro CT 或 micro MRI 來補足超音波影像之不足，來建立 TAA 誘發動物腫瘤模式的資料庫。

貳、「佐證相關圖表」本段落屬機密性內容，故不公開。