

(自行列管)

行政院原子能委員會 99 年度
政府科技計畫(期末)成果效益報告
(99.1.1 ~ 99.12.31)

計畫名稱：醣質藥物於肝功能與肝纖維化診斷以及肝癌治療
之應用研究

執行期間：

全程：自 98 年 1 月 1 日至 100 年 12 月 31 日 止

本年度：自 99 年 1 月 1 日至 99 年 12 月 31 日 止

主辦單位：核能研究所

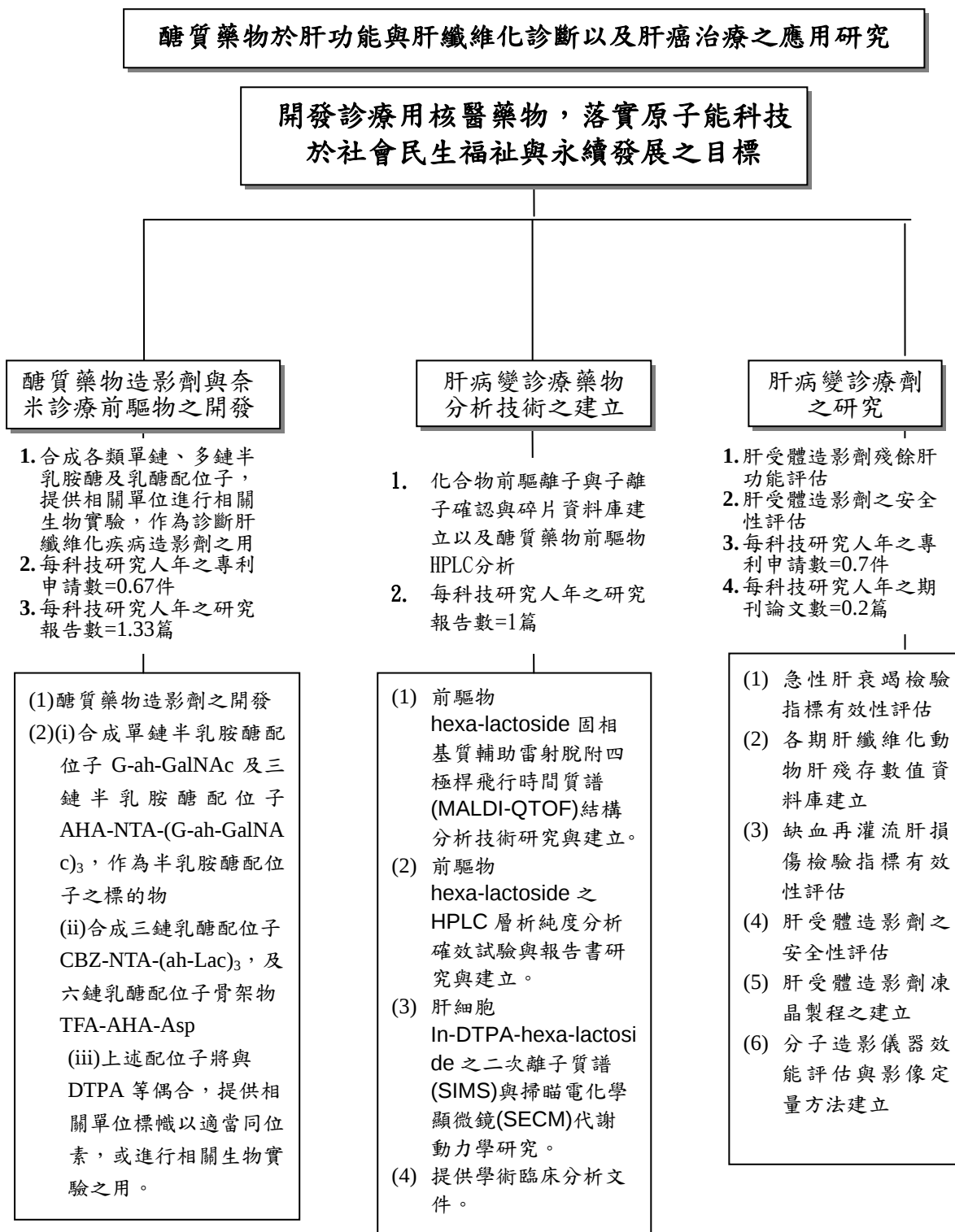
目 錄

貳、基本資料.....	1
參、計畫目的、計畫架構與主要內容.....	2
一、計畫目的與預期成效.....	2
二、計畫架構(含樹狀圖).....	7
三、計畫主要內容.....	11
肆、計畫經費與人力執行情形.....	14
一、計畫經費執行情形：.....	14
(一)計畫結構與經費.....	14
(二)經資門經費表.....	14
二、計畫人力運用情形：.....	16
(一)計畫人力(人年).....	16
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上).....	17
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output).....	18
一、本計畫重要成果及重大突破.....	18
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破.....	21
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....	24
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 40%).....	24
二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%).....	26
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%).....	27
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%).....	27
五、其它效益(科技政策管理及其它) (權重 5%).....	28
柒、本計畫可能產生專利或可移轉之潛力技術說明.....	29
捌、與相關計畫之配合.....	29
玖、後續工作構想之重點.....	29
壹拾、檢討與展望.....	30

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

計畫名稱：醣質藥物於肝功能與肝纖維化診斷以及肝癌治療之應用研究

主 持 人：

審議編號：99-2001-01-丁-07

計畫期間(全程)：98 年 1 月 1 日至 100 年 12 月 31 日

年度經費：51,356 千元 全程經費規劃：176,151 千元

執行單位：核能研究所

參、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的與預期成效

本計畫之目標在以含 lysine based 之 nitrilo triacetic acid 結構之聚合醣鏈，發展殘餘肝功能檢測與抗肝纖維化藥物療效追蹤用之檢驗工具；並為嘉惠肝癌病患，發展肝癌單顆粒治療藥劑。我們選擇半乳糖胺醣聚合醣鏈或乳糖聚合醣鏈是因為它和肝細胞有十分高專一結合特性，可作為肝儲備功能檢測工具，且可增加造影靈敏度以及準確度，有利肝臟功能造影與區辨肝纖維化有無獲得治療。在日本已有人使用 Tc-99m-半乳糖白蛋白用於肝臟造影，由於我們的聚合醣鏈比 Tc-99m-半乳糖胜肽與肝的結合度強。相信市場接受度會更大。

在放射性同位素的標誌，我們傾向先開發 In-111 標誌聚合醣鏈，事實上它是目前最常用於胜肽類標誌的核種，也適合凍晶劑型，例如已上市的 In-111 DTPA-pentetreotide。該核種由核研所自製，取材方便，沒有供貨來源不便的問題，它的半衰期 2.8 天，使用於胜肽類或氨基酸類的標誌，穩定性高，適合運輸遠端使用。另外由於聚合醣鏈有極佳的肝標靶特性，輻射劑量幾乎全集中於肝臟，所以可以極低的劑量來做造影，根據我們初步評估該劑量有可能低於豁免管制值 27uCi，但需於未來學術臨床試驗中驗證。

在過去一年，我們已用各種合成方法發展肝病變專一性含多價半乳糖/乙烯胺基半乳糖之新前驅物，並已進一步進行與肝細胞膜受體的結合度測試，並已發展出高效能的 In-111 標誌技術，於 99-100 年我們希望能更進一步結合過去核研所開發藥物的經驗，將研發成果至少完成一項產品之學術臨床試驗申請。

本計畫採各機構間合作。多價聚合醣鏈合成技術與約翰霍普金斯大學醣質團隊合作，本所陸續承接其研發能量，建立量產規模；F-18 標誌技術及 PET 藥劑與陽明大學合作，若能有 PET 藥劑會增強其解析度；動物模式以及學術臨床試驗與成功大學附設醫院以及臺大醫院合作，因他們能直接提供臨床需求訊息，從研發就參與，務使研發產品能符合臨床實際所需；由於各部會有其個別之優勢，集合各部會之優勢，能加速新藥之開發，也希望藉由各部會的合作為台灣的生技產業創造未來，期與台灣電子業一樣在全球發光。

殘餘肝功能檢測是決定肝衰竭病患是否需立即執行肝移植的重要判定指標，也是肝癌患者決定是否切肝以及可切除範圍之依據；近來因國人用藥產生肝毒腎毒者，時有所聞，有必要建立一套實際肝功能方法，方便醫師評估用藥劑量。肝纖維化有無治療好，用 GOT、GPT 並無法判斷，有關肝纖維化的檢查，目前臨床都是用肝穿刺法，不過這方法不易為病患所接受，更遑論治療期間的重複穿刺，因此醫界多對非侵襲性方法之開發寄予厚望，對準確性高之非侵襲性的檢驗方法需求殷切，肝受體結合之醣質藥劑為國際新穎領域，值得嘗試。

透過本計畫，能開發『肝受體造影劑』與『殘餘肝功能檢測劑』所必需之前驅物。並有助本所投入聚合醣鏈聚焦於肝細胞相關衍生技術之後續發展。

本計畫所建立聚合醣鏈之標誌技術，可以做為評估生物體內去唾液酸醣蛋白受體(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)分布造影之用，由初步實驗的數據可說明聚合醣鏈之發展潛力。

本計畫將完成肝衰竭、肝纖維化及肝癌等三種大鼠動物模式之建立，奠定肝病變新藥物診療效果驗證之關鍵性技術平台；完成聚合醣鏈化學結構鑑定與臨床檢驗質譜核心設備與核心技術之建立，將可提供聚合醣鏈新藥物物化性質、純度鑑定與定量分析所必需的技術平台；並發展及建立製程不純物(殘留溶劑、重金屬、水份)含量 GC、ICP-MS 等分析技術研究，完成製程不純物分析程序書與規格書等相關文件之建立，以能順利通過藥物學術臨床使用之申請。

本計畫將完成 Re-188 類肝癌新核醫藥物藥物安全性及療效資訊，若評估可於臨床使用，將進一步完成學術研究用臨床試驗之申請。

本計畫將為國際新穎領域，有助本所提出新專利與國際期刊創新之優勢。本計畫之成效從社會面、學術面、技術面及產業面說明如下：

(一)社會面

1. 殘餘肝功能檢測技術建立有助臨床正確判斷重度肝硬化患者是否要進行肝移植的重要評估工具。
2. 殘餘肝功能檢測亦有助於肝癌患者決定是否切除肝以及判定可切除範圍之依據。
3. 肝纖維化病程的控制，有助國內肝硬化與肝癌等重大疾病之預防，節省後續治療成本。
4. 本技術研發成功上市後，將有利肝硬化與肝癌等重大疾病之早期預防與早期治療。
5. 本計畫前驅物之研製與臨床前動物實驗之推動將有助後續『殘餘肝功能檢測劑』、『肝受體造影劑』與『肝癌單顆粒治療藥劑』之長程規劃，包括推動學術臨床試驗計畫與相關產學研究。

(二)學術面

1. 本計畫採各機構間合作方式進行，邀請國內外學養專精學者共同參與，經驗豐富技術超群，又有肝病變醫界權威指導參與，配合本所核醫製藥能量，產生肝病變專一性新藥可行性極高。
2. 本醣質藥物可真實反應肝功能狀況，可為肝移植手術是否要進行之判斷依據。
3. 目前臨床上在用的肝功能檢測項目都只是輔助工具，聚合醣鏈可以提供殘餘肝功能檢測的直接證據，急性(猛暴性)肝昏迷、代償性肝炎急性發作、慢性衰竭都能用此方法做為預後判斷，此外，重度肝硬化患者做殘餘肝功能定量檢測，可作為是否換肝之依據；肝癌患者做殘餘肝功能定量檢測，可作為可切除範圍大小之依據。

(三)技術面

1. 殘餘肝功能檢測是決定肝衰竭病患是否需立即執行肝移植的重要判定指標，醣質藥物應用於殘餘肝功能檢測為國際創新技術，且需求殷切。
2. 肝纖維化治療藥療效評估平台的建立，有助防止肝病變惡化並有機會完全痊癒，本所開發量產型肝病變專一性結合分子聚合醣鏈新穎製程以及非侵襲性體內藥劑，皆為國際創新之技術。將取代不易為病患所接受的肝穿刺檢測法。
3. 本計畫為國際新穎領域，有助本所提出新專利與國際期刊創新之優勢。

(四)產業面

1. 根據文獻、衛生署官方資料、醫界學者專家評估與市調資料，肝纖維化高危險群臺灣約有 419 萬人；全球每年約有 6 億 8 千萬人；肝癌治療需求量臺灣每年 8,000 人，全球有 66 萬人；殘餘肝功能檢測需求量，根據行政院衛生署與 WHO 資料推估，臺灣市場每年 13000 人，

美國 42000 人，全球 90 萬人。若我們可以定出 <25% 或 20% uptake 就一定要換肝，別無選擇，這將是全球很大的貢獻。之後全世界的人都會來找我們。早期發現早期治療，有利節省社會成本。目前醫界肝病變診療，仍有很多盲點與缺點需要改進，若能開發完成準確度與再現性均佳之方法，將具相當市場。

2. 目前臨床急性(猛暴性)肝昏迷、代償性肝炎急性發作、慢性衰竭仍缺乏一個評估殘餘肝功能檢測的準確工具，倘能因本計畫醣質藥物衍生出一殘餘肝功能檢測劑，將能以此方法做為肝移植與預後之判斷；殘餘肝功能技術建立亦有助於決定肝癌可切除之範圍大小。殘餘肝功能檢測是定量實際肝功能，全球的需求量相當大，特別是能救活年紀輕的病患，這對產業面的經濟效益是相當大，且相當地重要。

二、計畫架構(含樹狀圖)

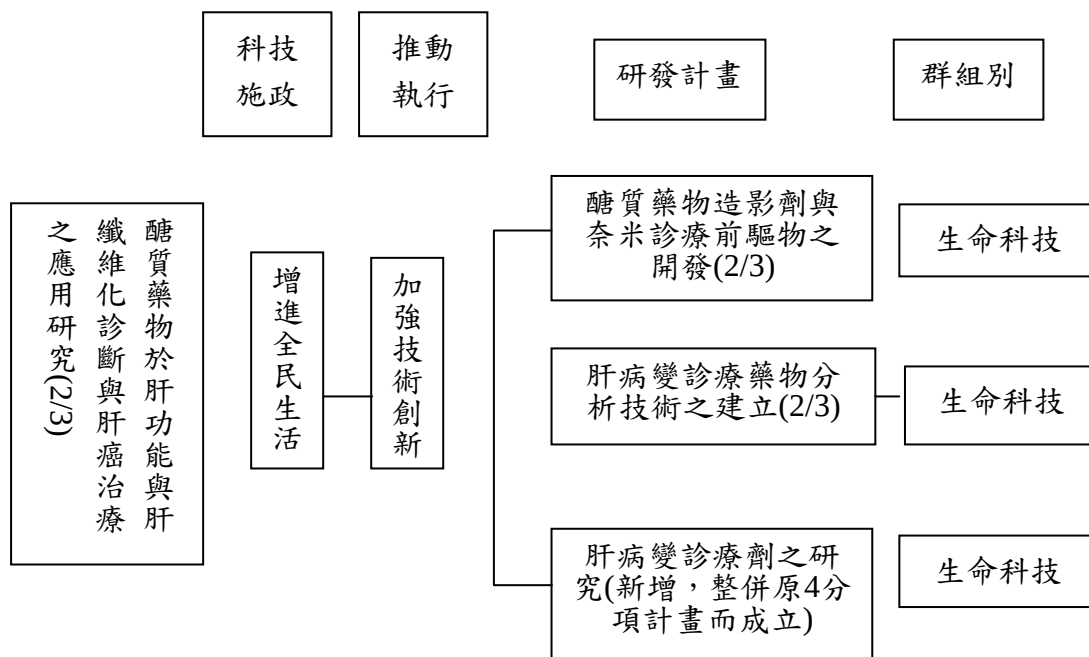


圖 1：計畫架構圖

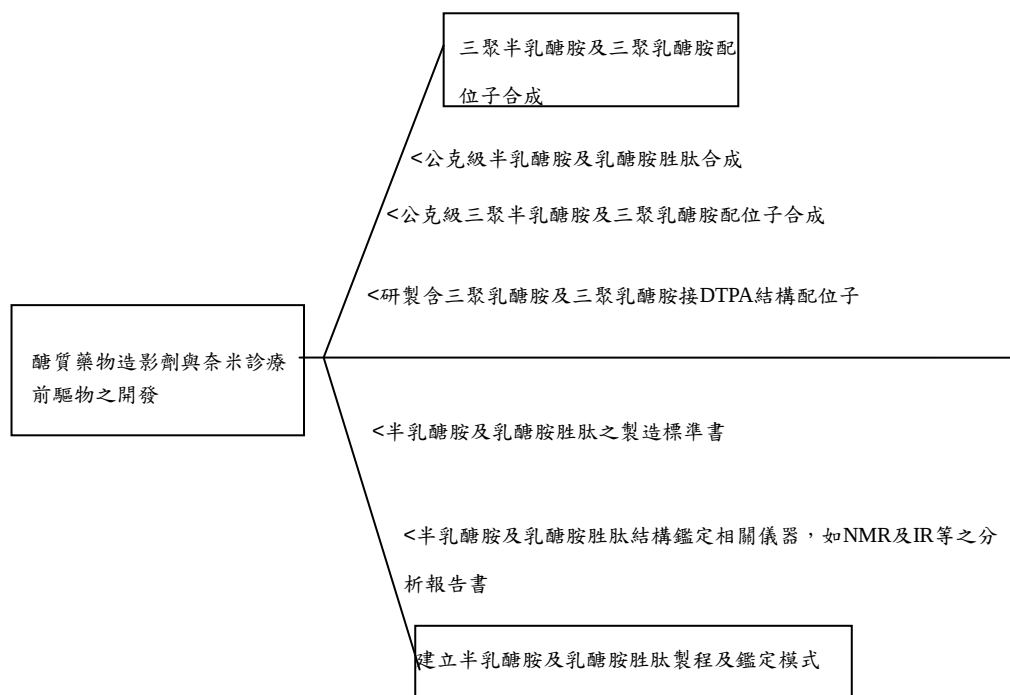
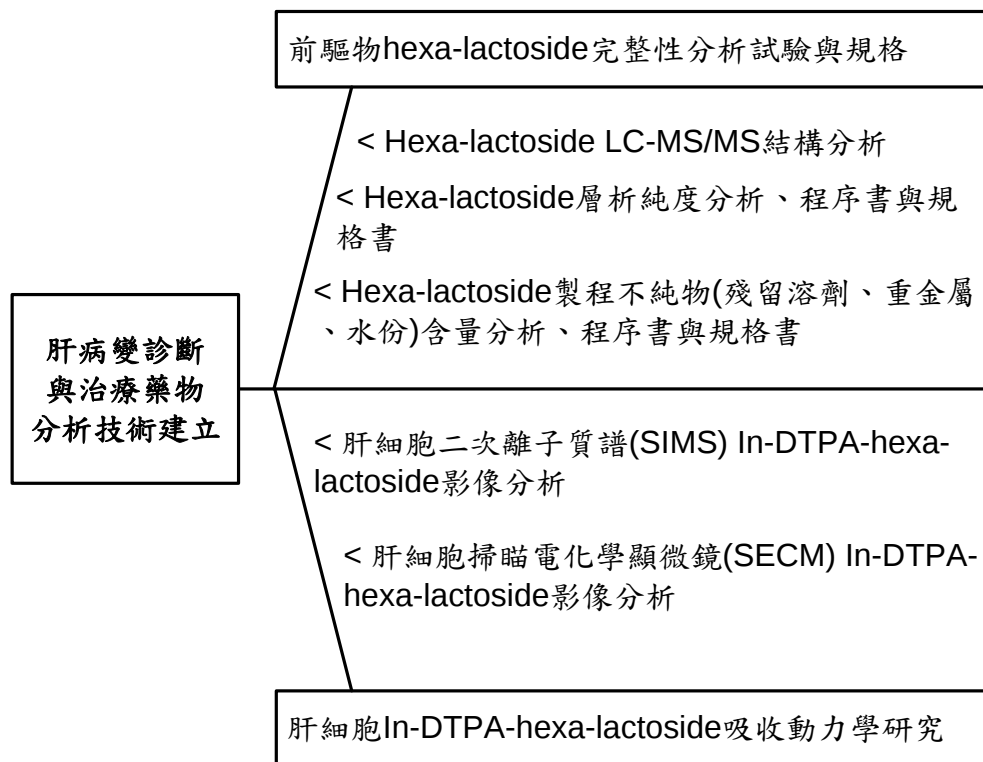


圖 2：醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發科技關聯圖



(註) 科技成熟度之標註：

＋：我國已有之產品或技術

＊：我國正發展中之產品或技術

<：我國尚未發展中產品或技術

產品或技術若與「智慧財產權」有關亦請加註說明

圖 3：肝病變診療藥物分析技術之建立科技關聯圖

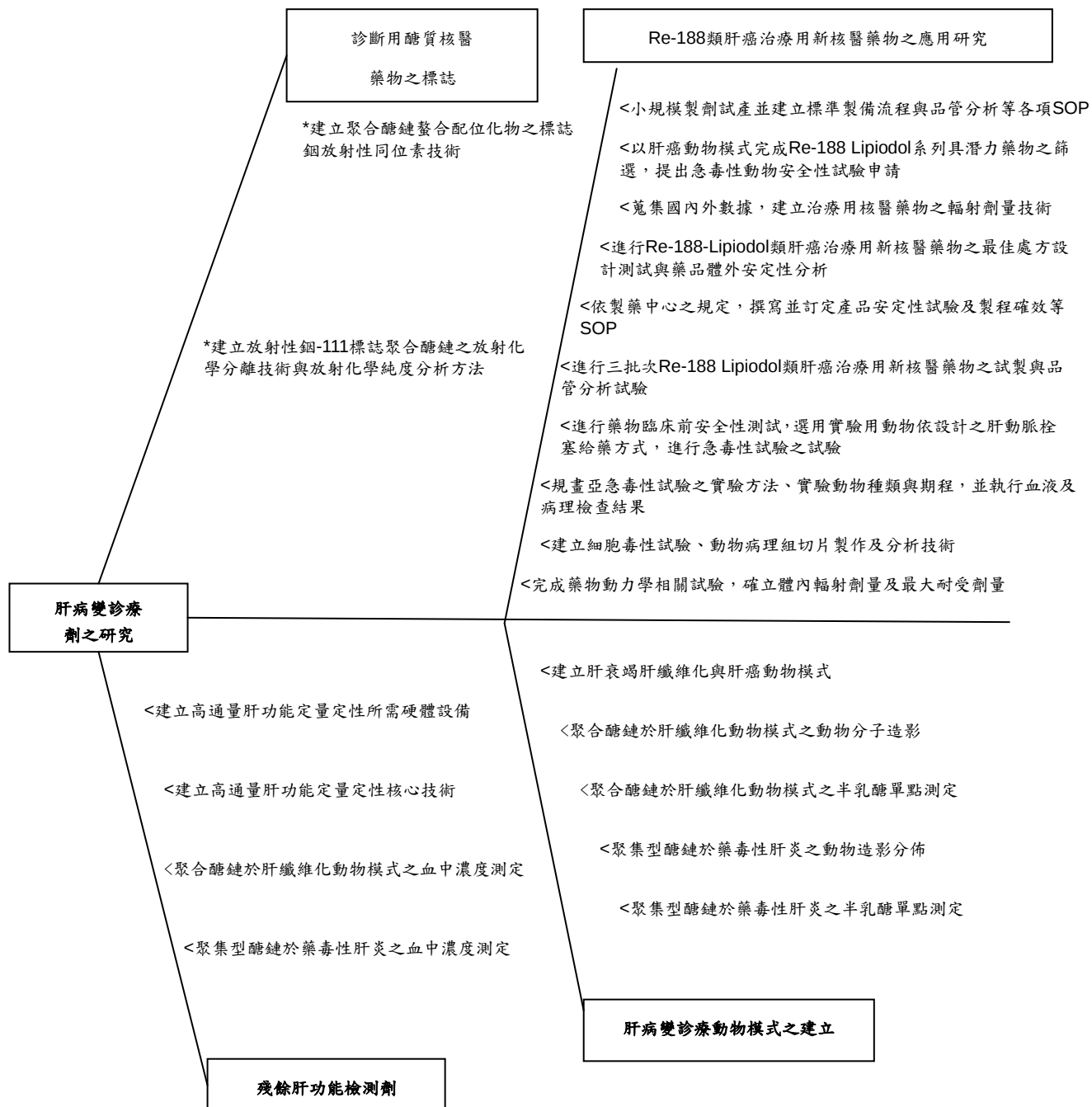


圖 4：肝病變診療劑之研究科技關聯圖

三、計畫主要內容

在過去一年，我們已用各種合成方法發展肝病變專一性含多價半乳糖/乙烯胺基半乳糖之新前驅物，並已進一步進行與肝細胞膜受體的結合度測試，並已發展出高效能的 In-111 標誌技術，於 99-100 年我們希望能更進一步結合過去核研所開發藥物的經驗，將研發成果至少完成一項產品之學術臨床試驗申請。

核研所為國內唯一通過衛生署之 GMP/cGMP 核醫藥物製造廠，過去已成功獲得 13 張藥品許可證，並有成功技術移轉的經驗，日前也已有藥廠前來洽談表示對本所肝病變診療藥物具有高度興趣，因此我們將參照過往藥物開發經驗，於未來兩年至少完成 1 項學術性臨床試驗申請(比如『肝受體造影劑』)。本計畫的工作目標與建立之技術含括：

(一) 醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發

1. 研製含三聚乳糖胺及三聚乳糖胺接 DTPA 結構配位子，作為前驅物供標幟適當同位素，以提供肝細胞受體相關生物實驗之用。
2. 半乳糖鏈及乳糖胺醣鏈胜肽公克級量產技術。
3. 三聚半乳糖胺及三聚乳糖胺配位子公克級量產技術。
4. 半乳糖胺及乳糖胺胜肽之製造標準書。
5. 鑑定半乳糖胺及乳糖胺胜肽相關儀器，如 NMR 及 IR 等之結構分析報告書。

(二) 肝病變診療藥物分析技術之建立

1. 前驅物 hexa-lactoside 液相串聯質譜(LC-MS/MS)結構分析技術研究與建立。
2. 前驅物 hexa-lactoside 之 HPLC 層析純度分析技術、純度分析程序書與規格書研究與建立。
3. 前驅物 hexa-lactoside 製程不純物(殘留溶劑、重金屬、水份)含量

GC、ICP-MS 分析技術研究、製程不純物分析程序書與規格書建立。

4. 肝細胞 In-DTPA-hexa-lactoside 之二次離子質譜(SIMS)與掃描電化學顯微鏡(SECM)吸收動力學研究。
5. 提供學術臨床試驗申請(IND)所需分析文件。

(三)肝病變診療劑之研究

1. 建立急性肝炎動物模式，以 In-111 DTPA-hexa-lactoside 進行大規模 SPECT 造影。
2. 建立急性肝炎動物模式，以半乳糖單點或 ICG(Indocyanine Green)測定法測定肝功能。
3. 在急性肝炎動物模式下，建立肝受體造影與半乳糖單點或 ICG(Indocyanine Green)法測定肝功能之數據比較。
4. 建立肝纖維化動物模式，以 In-111 DTPA-hexa-lactoside 進行大規模 SPECT 造影。
5. 建立肝纖維化動物模式，以半乳糖單點或 ICG(Indocyanine Green)法測定肝功能。
6. 在肝纖維化動物模式下，建立肝受體造影與半乳糖單點或 ICG(Indocyanine Green)法測定肝功能之數據比較。
7. 確立 In-111 DTPA-hexa-lactoside 製程，並連續試製三批次。
8. 確立 In-111 DTPA-hexa-lactoside 放射化學純度規格，並以 radio-HPLC 驗證 ITLC 的準確度。
9. 訂定 In-111 DTPA-hexa-lactoside 成品檢驗規格。
10. 完成 In-111 DTPA-hexa-lactoside 吸收、分布、代謝、排泄試驗報告。
11. 完成 In-111 DTPA-hexa-lactoside 動物安全試驗報告。
12. 完成 In-111 DTPA-hexa-lactoside 輻射劑量評估。

13. 移動式肝病變診斷專用核醫影像儀開發先期評估：考慮肝病變臨床診斷對專用影像儀的需求條件、計畫開發之肝病變診療劑特性、現有適用影像技術的媒合度及對新影像技術的需求性、研製成本與性能、市場規模、產業價值等等，規劃肝病變診斷專用攝影儀的設計方向與定位。
14. 小規模 Re-188 Lipiodol 製劑試產並建立標準製備流程與品管分析等各項 SOP。
15. 以肝癌動物模式完成 Re-188 Lipiodol 系列具潛力藥物之篩選，提出急毒性動物安全性試驗申請。
16. 蒐集 Re-188 Lipiodol 國內外數據，建立治療用核醫藥物之輻射劑量技術。
17. 進行 Re-188-Lipiodol 類肝癌治療用新核醫藥物之最佳處方設計測試與藥品體外安定性分析。
18. 依製藥中心之規定，撰寫並訂定 Re-188 Lipiodol 產品安定性試驗及製程確效等 SOP。
19. 進行三批次 Re-188 Lipiodol 類肝癌治療用新核醫藥物之試製與品管分析試驗。
20. 進行 Re-188 Lipiodol 藥物臨床前安全性測試，選用實驗用動物依設計之肝動脈栓塞給藥方式，進行急毒性試驗之試驗。
21. 建立 Re-188 Lipiodol 細胞毒性試驗、動物病理組切片製作及分析技術。
22. 規畫 Re-188 Lipiodol 亞急毒性試驗之實驗方法、實驗動物種類與期程，並執行血液及病理檢查結果。
23. 完成 Re-188 Lipiodol 藥物動力學相關試驗，確立體內輻射劑量及最大耐受劑量。

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)			
醣質藥物於 肝功能與肝 纖維化診斷 以及肝癌治 療之應用研 究	51,356				核能研究所	國家型 1000 萬元 以上計畫
		醣質藥物造 影劑與奈米 診療前驅物 之開發	3,927		核能研究所	國家型
		肝病變診療 藥物分析技 術之建立	3,737		核能研究所	國家型
		肝病變診療 劑之研究	43,692		核能研究所	國家型

(註 1)計畫請依國家型、由院列管、1000 萬元以上及 1000 萬元以下分類標示。

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 99.12.31

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)	占總預算數% (執行率%)	
一、經常支出					
1.人事費					
2.業務費	29,832,000 (29,832,000)		29,832,000 (29,832,000)	58.09% (100%)	
3.差旅費					
4.管理費					
5.營業稅					
小計	29,832,000 (29,832,000)		29,832,000 (29,832,000)	58.09% (100%)	
二、資本支出					

1.設備費		21,524,000 (21,524,000)		21,524,000 (21,524,000)	41.91% (100%)	
小計		21,524,000 (21,524,000)		21,524,000 (21,524,000)	41.91% (100%)	
合計	金額	51,356,000 (51,356,000)		51,356,000 (51,356,000)	100% (100%)	
	占總經費% =分配數÷預算數 (執行率=執行數 ÷分配數)	100%		100%		

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：無差異

二、計畫人力運用情形：

(一)計畫人力(人年) 人力統計截止日期 99.12.23

計畫名稱	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
醣質藥物於肝纖維化診斷與肝癌治療之應用研究(2/3)	原訂(全年)	19	1.5	2.5	6	9
	實際	19	1.5	2.5	6	9
	差異	0	0	0	0	0
醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發(2/3)	原訂(全年)	3	0.5	0.5	0.5	1.5
	實際	3	0.5	0.5	0.5	1.5
	差異	0	0	0	0	0
肝病變診療藥物分析技術之建立(2/3)	原訂(全年)	2	0	0.5	1	0.5
	實際	2	0	0.5	1	0.5
	差異	0	0	0	0	0
肝病變診療劑之研究(新增)	原訂(全年)	14	1	1.5	4.5	7
	實際	14	1	1.5	4.5	7
	差異	0	0	0	0	0

說明：

研究員級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正、若非以上職稱則相當於博士滿三年、或碩士滿六年、或學士滿九年之研究經驗者。

副研究員級：副研究員、副教授、總醫師、薦任技正、若非以上職稱則相當於博士、碩士滿三年、學士滿六年以上之研究經驗者。

助理研究員級：助理研究員、講師、住院醫師、技士、若非以上職稱則相當於碩士、或學士滿三年以上之研究經驗者。

助理：研究助理、助教、實習醫師、若非以上職稱則相當於學士、或專科滿三年以上之研究經驗者。

(二)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	
	計畫主持人	6 人月 放射性同位素研發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫主持人	6 人月 肝標靶醣質先導藥物合成及最適化與量產技術開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫主持人	6 人月 分析鑑定及標準物質研發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	研究員	2 人月 質譜生化標記之研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研究員	6 人月 同位素之研製	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研究員	6 人月 放射免疫療法及治療用核醫藥物	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研究員兼分支計畫聯絡人	12 人月 計畫管考/肝病變診療動物模式建立與研究/國際合作案聯繫與推動	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副工程師	12 人月 同位素標誌技術之建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	

與原計畫規劃差異說明：無差異

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

(一) 學術成就

截至 12 月底完成期刊論文 5 篇，平均每科技人年完成 0.28 篇；完成會議論文 5 篇，平均每科技人年完成 0.28 篇；完成所內報告 23 篇，平均每科技人年完成 1.31 篇。

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

1. 「 Synthesis and Application of Liver Imaging Agent OCTAM-ah-GalNAcContaining Galactopyranoside and an N2S2 Donor Set 」於國外期刊 BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 發表論文 1 篇。

【肝病變診療藥物分析技術之建立】

1. 「利用四極柱串聯飛行時間質譜儀鑑定半乳糖胺醣與乳糖配位子結構」於台灣質譜學會學術研討會暨 2010 年質譜年會-高雄醫學大學，發表國內會議論文 1 篇，本研究以半乳糖單醣或乳糖(雙醣)為起始物，開發不同的醣質結構配位子，並以適當之同位素標誌後(銦-111)，可作為殘餘肝功能診斷、肝纖維化診斷與醣質奈米微粒肝癌專一性標靶藥劑。
2. 「利用 Q-TOF MS 鑑定銦-111 標誌半乳糖胺醣與乳糖配位子活性成份結構之研究」於第七屆核醫學學會暨 2010 年學術研討會-成功大學醫學中心，發表國內會議論文 1 篇。

【肝病變診療劑之研究】

1. 「去唾液酸醣蛋白受體生化標記造影技術可為一種偵測肝臟殘存功能的靈敏技術」於國內消化系期刊【Gastroenterological Journal of Taiwan】發表。ASGPR 生化標記之攝取與肝纖維化程度結果呈負相關，顯示此標記具有以非侵入式檢查之方式診斷肝纖維化程度之潛力。
2. 「肝受體造影劑可為一種評估肝殘存量之靈敏技術」中華民國九十九年消化系聯合學術演講年會發表。ASGPR 生化標記之攝取與肝纖維化程度結果呈負相關，顯示此標記具有以非侵入式檢查之方式診斷肝纖維化程度之潛力。此篇論文榮獲本年度消化系醫學春季研討會肝臟組第一名。
3. 醣質配位子應用研究，完成肝親和力醣質配位子之(1)血吸蟲慢性

感染肝臟病變小鼠模式之評估試驗(2)小鼠肝癌模式之 SPECT 與 VISTA 造影評估試驗，相關研究成果將發表於 2010 年中華民國核醫學會年會。

4. 「肝纖維化生物標記 cannabinoid receptor 之大鼠體內核醫分子造影分析」國內期刊論文發表於【Gastroenterological Journal of Taiwan】，結果顯示分子造影技術用於肝纖維化非侵入性診斷之潛力。

(二) 技術創新

截至 12 月底完成專利申請 8 篇，平均每科技人年完成 0.45 篇。

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

1. 「含氨基及二氮二硫(N_2S_2)配位子之雙官能基化合物及其製備方法」中華民國專利申請，本類雙官能基化合物能同時鍵結含羧酸或鹵素之化合物及 $MO_3^+(M = Tc \text{ or } Re)$ ，可應用於製備身體組織造影劑及標靶性治療劑等核醫藥物。

【肝病變診療劑之研究】

1. 「新穎肝標靶藥劑與合成方法」中華民國及美國專利申請，介紹一種肝標靶藥劑與合成，主要提及新穎高效能肝標靶藥劑與合成。聚合醣基之骨架有 free 氨基可衍生接上放射性同位素，利用它與肝受體的專一結合特性，能作為肝病變診療的檢驗工具。
3. 「肝功能診斷用新穎肝受體造影劑與凍晶劑型之製備方法」中華民國專利申請，介紹肝功能受體造影劑凍晶劑型之製備方法。
4. 肝纖維化鼠肝受體造影劑之肝臟吸收量隨纖維化程度明顯下降，顯示肝受體造影劑具有肝纖維化診斷能力，並建立客觀定量肝纖維化面積的統計方法，取代傳統 Metavir 分級方法。
5. 完成肝受體造影劑於藥物誘導急性肝炎小鼠之生物分佈試驗，結果顯示急性肝炎小鼠之肝臟對於肝受體造影劑的吸收有明顯降低之情形，具有應用於急性肝炎之診斷潛力。

(三) 經濟效益

以分子影像、生物體分布與藥物動力學技術，服務中研院楊淑美教授卵巢癌藥物之研究，提供藥物於血漿中之生物半衰期數據；目前學界雖可以其他技術計算出血液生物半衰期，但尚沒有辦法算出其於血液完全排出的時間，後者目前還是主要仰賴輻射技術為主。本技術服務也為本所引進卵巢癌動物模式，並有共同繼續合作之意

願，雙方經費自理。

(四) 社會影響

1. 就業機會

(1)肝殘餘功能檢測之技術，透過動物實驗藥理藥動藥效與安全性數據的獲得，為製藥界引入新投資與創造至少 40 個就業機會，未來透過取得 IND 學術臨床試驗的申請，可造福為數眾多的肝病變患者。

2. 環保節能

(1)目前研究成果顯示，放射標誌效率可達>95%，標誌時間只需 15 分鐘，藥物標誌後無需純化，放射化學 ITLC 純度分析快速，具有省時、省耗材的效果。並且只需在常溫標誌即可，具有較安全、方便與節能的特性。

(2)銥-111 標誌核醫糖質藥物已完成最佳化試驗，有效提高放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫糖質藥物前驅物之使用量。

(3)銥-111 標誌核醫糖質藥物擁有高放射比活度之特性，其偵測敏感度也同時提高，在日後臨床使用時可以減少注射量來達到同樣的診斷效果。

(五) 其他效益

1. 與美國 Johns Hopkins University 合作建立糖質核醫藥物前驅物合成技術，協同建立肝受體造影劑主成分之開發，共同申請中美與 PCT 專利各 1 份。

2. 與台大醫院合作建立部分肝切除及脂肪肝等動物模式，以及血液藥動學實驗，確立糖質藥物有效性。

3. 與交通大學合作建立糖質氧化鐵磁振造影藥物品管技術，逐步建立糖磁 ASGPR 結合試劑之研發能量。

4. 與陽明大學合作建立 F-18 糖質藥劑於肝纖維化動物模式造影與生物體分布實驗，探討 F-18 糖質藥劑臨床應用可行性。

5. 與成大林錫璋醫師合作建立銻-188 利比多肝癌治療劑臨床前研究，探討銻-188 利比多肝癌治療劑臨床應用之潛力。

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

(一)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(如學術成就代表性重要論文、技術移轉經費/項數、技術創新項數、技術服務項數、重大專利及項數、著作權項數等項目，含量化與質化部分)。

請選擇合適綱要計畫評估之項目填寫初級產出、效益及重大突破

原子能領域

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	國外期刊論文 2 篇 國內期刊論文 3 篇 國內會議論文 5 篇，其中 1 篇榮獲台灣消化系醫學會【liver 組】第一名，	研發成果投稿國外期刊與國內會議，提高研究能力知名度，有助核研所拓展國際合作之觸角。台灣消化系醫學會為國內外知名機構，本所完成之 ASGPR Biomarker Imaging: A Sensitive Technology for Evaluation of Liver Reserve 論著，榮獲台灣消化系醫學會頒發【Liver 組第一名】壁報論文獎。這是一大肯定。	本計畫在過去一年的重大突破，在肝受體造影劑方面有核研肝受體造影劑具肝標靶特性、急性肝衰竭鼠肝受體造影值低到閾值以下一週內皆死亡、肝受體造影劑在有病變的肝細胞吸收有減少而肝癌細胞幾乎不吸收；此等數據皆為核研肝受體造影劑可用來觀察肝臟細胞活性之佐證。在 Re-188 肝癌治療劑方面為 188Re-MN-16ET/Lipiodol 已發現其在肝腫瘤有有效聚積、以及經 Re-188 MN-16ET/Lipiodol 治療大鼠三個月後 100%存活，此等數據顯示 188Re-MN-16ET/Lipiodol 有有效殺死癌細胞。 今年迄今的重大突破為完成 microSPECT/CT 分子造影儀器效能評估，建立與發展肝受體造影劑定量研究，確認 In-111 肝受體造影儀最適之最低造影活度只需 4uCi，即可得到良好造影結果。肝纖維化嚴重程度與肝受體造影值有負相關性，顯示肝受體造影劑有評估肝疾病之潛力。細胞與動物實驗證明肝受體造影劑無明顯毒性。

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	B 研究團隊養成	建置 1 隊肝病變動物模式合作團隊	建立急性肝炎、慢性肝炎與纖維化動物模式，除有利本所肝病變之研究，並提供國內中草藥抗發炎與抗纖維化研究之技術平台。	1. 肝受體造影劑具肝標靶特性 2. Thioacetamide 誘發肝纖維化，肝吸收活度會減少；Thioacetamide 誘發肝纖維化，GOT、GPT 沒有變化 3. 急性肝炎鼠低於某個肝貯存功能值，一週內死亡 4. 注射 Re-188 ECD/Lipiodol 後動物之三個月存活率明顯高於對照組
	C 博碩士培育	99 年度接受 1 名博士研究生共同參與本計畫執行；且 98, 99 年度各有 1 名候鳥人員參與本計畫	有助研究生早日熟悉生技產業，提早強化個人產業競爭力	
	D 研究報告	23 篇	呈現研發之成果及後續研發的重點及方向，使研發成果可交流、傳承，並有助於實驗室技術之建立。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	申請歐美台專利共 8 件	可保護本所研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級，增加就業機會。	產值(形成產業)
	I 技術活動	國內研討會 5 篇	記錄研發的過程及標準作業程序，以利技術傳承。	
	S 技術服務	技術服務 (C-13 urea 豐度檢測 1 家數(洽談中))	若成，一年收入 210 萬元新台幣	

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
經濟效益 (產業經濟發展)	L 促成廠商或產業團體投資	台灣聚合股份有限公司和本所洽談醣胜肽標誌委託事宜，洽談中		
	T 促成與學界或產業團體合作研究	國際合作 1 件、國內合作案 5 件、研究金額近 1000 萬元	與知名權威學者合作，能縮短摸索時間，產品品質較有保障，且提昇產品附加價值	
其他效益 (科技政策管理及其它)	Y 資料庫	新建醣胜肽資料庫逐漸成形，有助未來其他醣胜肽之研究	醣胜肽資料庫之資料量逐步增加，可提升查詢方便度	

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 40%)

1. 本所所開發的醣質藥物經動物實驗可有效聚積於肝臟，且以低於 10 uCi 活度即可進行肝臟核醫造影，由於肝臟移植後常有短暫缺氧狀況，於肝臟移植後進行此檢驗技術只需 15 分鐘，即可看出肝移植手術是否成功。
2. 本所所開發的醣質藥物係利用其可為肝臟受體吞噬之功能，因此可作為殘餘肝功能的直接證據。
3. 本所所開發之醣質藥物可用來看肝臟受體數量，配合本所所建立之肝炎動物模式、肝纖維化動物模式，可為國內肝病變之相關藥物(比如中草藥)提供一抗發炎與抗纖維化評估之技術平台。
4. 本計畫採跨部會合作方式進行，邀請國內外學養專精學者共同參與，經驗豐富技術超群，又有國際肝病變醫界權威參與，配合本所核醫製藥能量，產生肝病變專一性新藥可行性極高，將陸續產出相關專利、論文，以提升國際能見度。
5. Re-188-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療藥新製程，產率可提升至 95%，並在肝癌聚積可達 48 小時，發表「Evaluating the Potential of 188Re-ECD/Lipiodol as a Therapeutic Radiopharmaceutical for Hepatoma Treatment」論文期刊一篇於 Cancer Biotherapy and Radipopharmaceuticals，已獲接受，近期將刊出，在腫瘤學科類影響係數為 1.3。
6. 確立本所醣質藥物對肝組織具有專一性並已確定造影所需之 In-111 標誌條件與品管要求，研發成果歐洲核醫學年會壁報論文發表兩篇。
7. 研發成果證實肝受體造影劑具肝標靶特性：Thioacetamide 誘發肝纖維化，肝吸收活度會減少；Thioacetamide 誘發肝纖維化，GOT、GPT 沒有變化；急性肝炎鼠低於某個肝貯存功能值就會死亡，於亞太消化系醫學會獲邀 oral presentation。
8. 核研肝受體造影劑具肝標靶特性、急性肝衰竭鼠肝受體造影值低到閾值以下一週內皆死亡、肝受體造影劑在有病變的肝細胞吸收有減少而肝癌細胞幾乎不吸收；此等數據皆為核研肝受體造影劑可用來觀察肝

臟細胞活性之佐證。

9. 動物部分肝切除實驗中，肝臟造影劑攝取量與肝殘餘重量有正相關 ($R^2 = 0.8548$)，進一步顯示肝受體造影劑能夠使用於殘餘肝功能之評估。
10. 台灣消化系醫學會為國內外知名機構，由本所完成之 ASGPR Biomarker Imaging : A Sensitive Technology for Evaluation of Liver Reserve 論著，榮獲台灣消化系醫學會頒發【Liver 組第一名】壁報論文獎，這是一大肯定。
11. 我們建立 micro-SPECT/CT 分子造影儀之效能評估，得知在 0.1-100 uCi, In-111 具線性， $R^2 > 0.99$ ；若以 1-5 uCi 作標準曲線， $R^2 > 0.90$ ，均一度變異係數 $<5\%$ 。我們同時透過肝受體造影劑定量研究，確認 In-111 肝受體造影儀最適之最低造影活度只需 4 uCi，即可得到良好造影結果。有利不同天造影數據之比對。
12. 利用 WST-1（比 MTT assay 靈敏，原理類似）及 LDH assay 兩種細胞毒性試驗方法，顯示核研肝受體造影劑在 100 μM （現行造影濃度的 10000 倍）時對大小鼠肝細胞皆無明顯細胞毒性，我們以大小鼠公母鼠各 5 隻，施打 1000 倍劑量，28 天全數存活，安全性高。
13. CMC 方面，肝受體造影劑檢驗規格已略具雛型，也完成核研肝受體造影劑之快速放射化學純度分析方法與放射高效率液相層析法之比較，兩者相關係數 $R^2 = 0.9885$ 。未來將以快速放射化學純度分析方法為放射化學純度檢驗方法；其它成品檢驗規格為性狀、調劑透明度、pH 值、無菌試驗和內毒素試驗；原料則以質譜鑑定為主，已有初步進展。
14. 由於核研肝受體造影劑經高壓滅菌後會影響標誌效率，故採用凍晶製劑，預計分 A（In-111）、B（醣質藥物）兩瓶一組，經實際測試後，純度與品質皆可達檢驗規格書要求。
15. 若將合成之單、多鏈半乳胺醣及乳醣配位子，與 DTPA 等偶合，再標幟相關同位素之化合物，均為新的及尚未發表的化合物，若能接續再合成一系列衍生物，可投稿相關學術期刊。

二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)

1. 聚合醣鏈肝受體造影劑、以及定量肝殘餘功能之檢驗方法及其檢驗放射藥劑皆為國內外之新藥物與新技術，目前國內外皆未有類似產品上市。
2. 完成「區辨肝纖維化等級之方法及其醣質醫學影像分子造影劑」中華民國、美國、日本與歐盟專利之申請。
3. 完成「定量肝殘餘功能之檢驗指標及其藥劑」中華民國、美國專利申請。本專利為介紹一種定量肝殘餘功能之檢驗方法及其檢驗藥劑，本發明主要為一種定量肝殘餘功能之檢驗指標，並運用新穎具肝標靶特性肝受體造影劑為檢驗藥劑，發展肝殘存功能定量的方法，以利作為臨床判定肝衰竭預後之檢驗指標。
4. 完成「一種聚合醣鏈作為肝受體造影劑的放射標誌方法」中華民國、美國專利申請。本專利為介紹新穎聚合醣鏈作為肝受體造影劑的放射標誌方法，並提及不同物種肝受體造影之效能與所需肝受體造影之最低比放射活度。根據 2004 年 Park 等人(JBC 279:40954-40959, 2004.)對不同物種 ASGPR 專一性的研究，人的 ASGPR 特性與小鼠的 ASGPR 較相近，因此研究小鼠所需肝受體造影之最低比放射活度，有助評析未來應用於人體試驗可能需要的比放射活度。
5. 完成「新穎肝標靶藥劑與合成方法」中華民國、美國、PCT 專利申請。本發明為介紹一種肝標靶藥劑與合成，主要提及新穎高效能肝標靶藥劑與合成。其主要特徵係在採用 lysine based 之 nitrilo triacetic acid 結構做為聚合醣基之骨架，將 3 分子的半乳糖胺鏈或乳糖鏈抓在一起，並有可反應之氨基端能夠衍生接上放射性同位素，利用它與肝受體的專一結合特性，能作為肝病變診療的檢驗工具。
6. 完成「肝受體造影用注射劑、其調劑方法及其醫藥組合物」中華民國、美國專利申請。本發明為一種肝標靶藥劑與合成，主要提及新穎高效能肝標靶藥劑與合成。其主要特徵係在採用 lysine based 之 nitrilo triacetic acid 結構做為聚合醣基之骨架，將 3 分子的半乳糖胺鏈或乳糖鏈抓在一起，並有可反應之氨基端能夠衍生

接上放射性同位素，利用它與肝受體的專一結合特性，能作為肝病變診療的檢驗工具。

7. 改良單、多鏈半乳胺醣及乳糖配位子製程，增進其反應性及溶解度，進而提高其純度及產率，並作為後續其它各類醣質結構配位子衍生物改良製程之參考。

三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%)

1. 銥-111 標誌核醫醣質藥物已完成最佳化試驗，目前研究成果顯示，放射標誌效率可達>95%，標誌時間只需 15 分鐘，藥物標誌後無需純化，放射化學 ITLC 純度分析快速，具有省時、省耗材的效果。並且只需在常溫標誌即可，具有較安全、方便與節能的特性。
2. 銥-111 標誌核醫醣質藥物已完成最佳化試驗，有效提高放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫醣質藥物前驅物之使用量。
3. 銥-111 標誌核醫醣質藥物擁有高放射比活度之特性，其偵測敏感度也同時提高，在日後臨床使用時可以減少注射量來達到同樣的診斷效果。
4. 台灣聚合股份有限公司和本所洽談醣胜肽標誌委託事宜，本所從事肝受體造影劑，可間接帶動國內醣胜肽產業之推動與進展。
5. 與知名權威學者合作，能縮短實驗摸索時間，產品品質較有保障，也有助提升未來技轉產業界之威望。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%)

1. 研發單、多鏈半乳胺醣及乳糖配位子，期能作為早期肝疾病診斷用造影劑之配位子，期能助於對肝纖維化等疾病病患之早期診斷，使其享有健康的生活。
2. 目前研究成果顯示，放射標誌效率可達>95%，標誌時間只需 15 分鐘，藥物標誌後無需純化，放射化學 ITLC 純度分析快速，具有省時、省耗材的效果。並且只需在常溫標誌即可，具有較安全、

方便與節能之特性。

3. 銥-111 標誌核醫糖質藥物已完成最佳化試驗，有效提高放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫糖質藥物前驅物之使用量。
4. 銥-111 標誌核醫糖質藥物擁有高放射比活度之特性，其偵測敏感度也同時提高，在日後臨床使用時可以減少注射量來達到同樣的診斷效果。
5. 新購置貴重儀器說明書及操作手冊採電子化，使能節能減碳。
6. 本計畫提供就業名額，引進 6 名外聘人員與研發替代役 10 名，有助民生社會發展，降低失業率，且提昇國民生產毛額。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重 5%)

1. 本所擁有核醫製藥中心，是現階段國內唯一合法生產供應核醫藥物機構，年年通過衛生署 GMP/cGMP 查核，也是全國第 5 家(政府單位首家)之全面確效製藥廠，並擁有國際 TÜV ISO-9001 年度認證。
2. 95、97、99 年相繼派員赴美國巴爾的摩李○川院士實驗室研習糖化學技術，以及進行肝纖維化檢測劑與糖蛋白質體核醫藥物相關糖蛋白化學關鍵技術實習，同時攜回糖質胜肽觀念與相關研製技術，成立糖質藥物國際合作案，開啟糖質藥物之研究。
3. 96 年 2 月 9 日獲得原能會放射性物質使用許可及 96.3.15 桃園縣衛生局核發之核醫藥局執照，並完成試供(桃園署立醫院)。
4. 參訪美國加州大學舊金山分校(UCSF)與美國國家藥物濫用研究所(NIDA)，引進藥物代謝產物鑑定方法與技術，回國建立國內唯一具備「放射性核醫藥物臨床前結構鑑定與純度分析」GLP 實驗室。

柒、本計畫可能產生專利或可移轉之潛力技術說明

- 一、多鏈半乳胺醣或乳醣配位子稼接 DTPA 或 ECD 等技術。
- 二、多鏈半乳胺醣或乳醣配位子之改良製程。
- 三、本計畫針對肝受體造影劑已申請共 14 件專利，聚合醣鏈肝受體造影劑、以及定量肝殘餘功能之檢驗方法及其檢驗放射藥劑皆為國內外之新藥物與新技術，目前國內外皆未有類似產品上市。
- 四、醣胜肽量產需配合廠商量產能量方可發揮最大效益，技術移轉能加速日後人體臨床試驗及藥品查驗登記之時程，本所已和相關廠商洽談醣胜肽量產技術委託事宜。

捌、與相關計畫之配合

- 一、本計畫與醣質藥物國際合作案配合，借重約翰霍普金斯大學李遠川教授過去醣質研究 40 年的經驗，共同開發相關前驅物。
- 二、本計畫與台大醫院合作『醣質藥物於肝衰竭之臨床前應用研究』，借重臺大醫院過去肝病變之豐富臨床經驗，協助本所成功建立急性肝炎與肝纖維化之動物模式，共同探討本所醣質藥物於臨床醫療之價值，並應用於肝功能定量之研究。
- 三、本計畫與陽明大學合作『放射醣質藥物之生物研究』，借重陽明大學在小分子藥物標誌技術過去肝病變之豐富臨床經驗，發展 PET 藥物。

玖、後續工作構想之重點

- 一、接續合成多鏈半乳胺醣或乳醣配位子衍生物，提升製程之多元性及最適化診斷肝疾病之多鏈醣質結構配位子。
- 二、肝受體造影注射劑吸收、分布、代謝等試驗。
- 三、肝受體造影注射劑動物安全試驗。
- 四、建立酒精性脂肪肝炎與非酒精性脂肪肝炎動物模式，以肝受體造影注射劑進行少量隻數 SPECT 造影。

- 五、確立肝受體造影注射劑製程，並連續試製三批次。
- 六、訂定肝受體造影注射劑成品檢驗規格。
- 七、提出肝受體造影注射劑 IND 申請。
- 八、接續合成多鏈半乳胺醣或乳糖配位子衍生物，提升製程之多元性及最適化診斷肝疾病之多鏈醣質結構配位子。

壹拾、檢討與展望

- 一、分離及純化技術之再精。
- 二、乳糖配位子反應性及產率之再提昇。
- 三、合成一系列多鏈醣質結構配位子，標幟適當同位素，再經篩選程序，得最適合診斷肝疾病之多鏈醣質結構配位子。
- 四、核研肝受體造影劑具肝標靶特性、急性肝衰竭鼠肝受體造影值低到閾值以下一週內皆死亡、肝受體造影劑在有病變的肝細胞吸收有減少而肝癌細胞幾乎不吸收；此等數據顯示核研肝受體造影劑可用來觀察肝臟細胞活性之佐證。
- 五、肝受體造影劑之實驗結果顯示多鏈醣體之肝標靶專一性，利用此特性可針對肝病治療，如 C 型肝炎，開發高專一性、低副作用之肝標靶治療藥物。

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_____

主管簽名：_____