

行政院原子能委員會 98 年度
政府科技計畫(期末)成果效益報告
(98.1.1 ~ 98.12.31)

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 98 年 1 月 1 日至 98 年 12 月 31 日 止

主辦單位：核能研究所

目 錄

壹、基本資料	3
貳、計畫目的、計畫架構與主要內容	3
一、計畫目的	3
二、計畫架構(含樹狀圖).....	4
三、計畫主要內容	5
(一)全程目標及執行成果.....	9
(二)本年度目標及執行達成情形.....	13
六、計畫執行成果	18
七、計畫管理情形	20
九、目前碰到困難以及因應對策	22
十、已有重大突破及影響	22
參、計畫經費與人力執行情形	26
一、計畫經費執行情形：	26
(一)計畫結構與經費.....	26
(二)經費門經費表.....	27
二、計畫人力運用情形：	28
(一)計畫人力(人年).....	28
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上).....	30
肆、計畫已獲得之主要成就與量化成果(output) (截至 12 月 31 日為止) ...	32
伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)(截至 12 月 31 日為止)	35
.....	
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 20%)	35
二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)	36
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 20%)	37
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 15%)	38
五、其它效益(科技政策管理及其它) (權重 15%)	38
陸、與相關計畫之配合	39
柒、後續工作構想之重點	39
捌、檢討與展望	40

計畫成果效益摘要(Abstract)

壹、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：98-2001-01-丁-10

計畫期間(全程)：98年1月1日至100年12月31日

年度經費：44,795千元 全程經費規劃：204,795千元

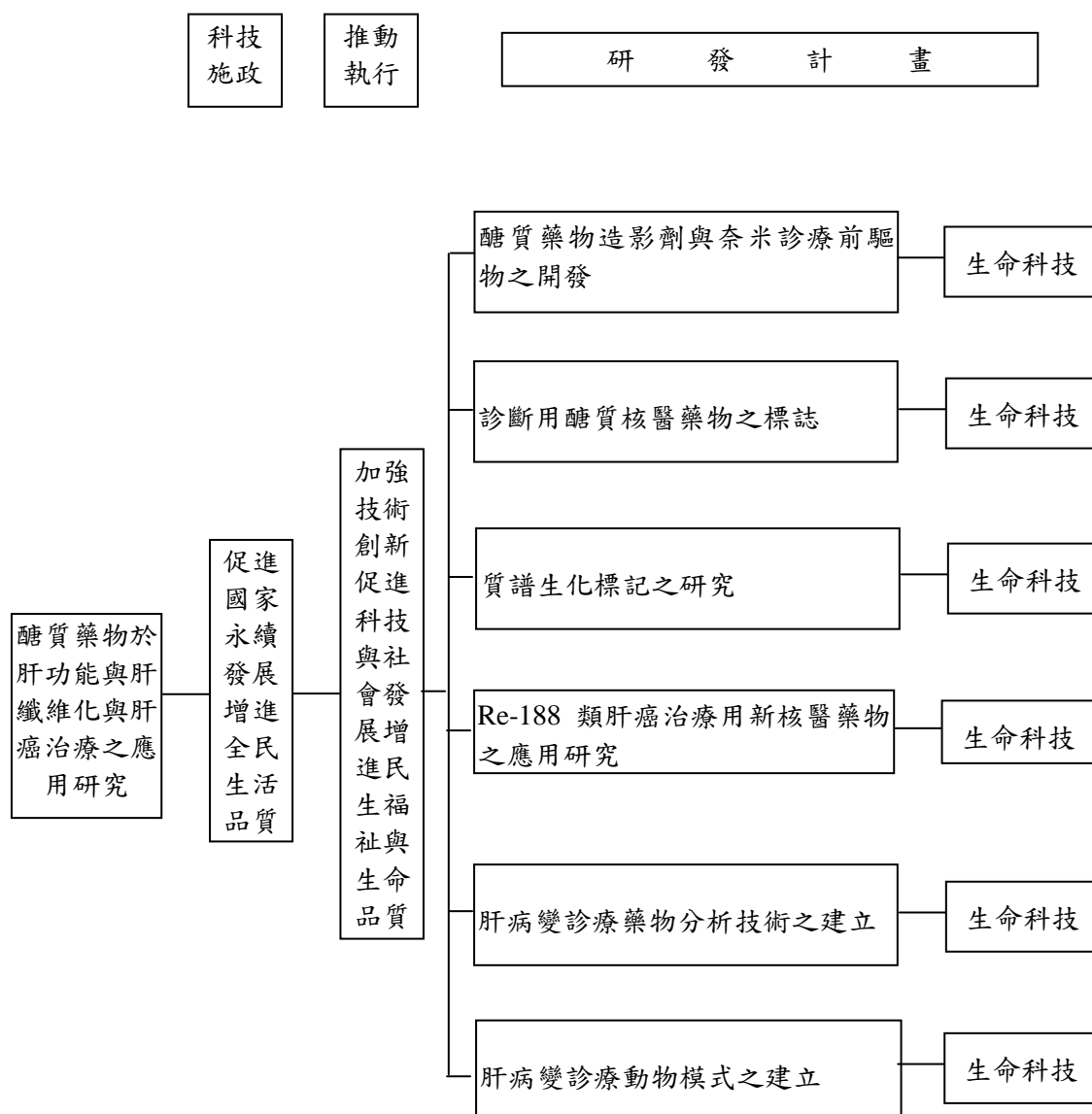
執行單位：核能研究所

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的

本計畫之目標在以三鏈半乳糖胜肽為主軸，發展相關肝病變診療劑以及發展 Re-188 利比多肝癌治療劑。我們選擇半乳糖胜肽是因為它和肝細胞有十分高專一結合特性，可作為殘餘肝功能檢測工具，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等級。在日本已有人使用 Tc-99m-半乳糖白蛋白用於肝臟造影，由於我們的三鏈半乳糖胜肽比 Tc-99m-半乳糖胜肽與肝的結合度強，相信市場接受度會更大。我們將以各種合成方法發展肝病變專一性含多價半乳糖/乙醯胺基半乳糖之新前驅物，這些醣質前驅物將進一步與肝細胞進行結合度測試。此類前驅物將進一步用以標誌 In-111 或 Tc-99m 作為造影劑。此外我們將醣質前驅物連接到幾丁聚醣微粒上，特別是具環保生技價值的幾丁聚醣微粒，來檢視他們形成環胞作為藥物傳輸系統的可行性。本計畫結合國內外權威，特別是與約翰霍普金斯大學醣質權威團隊，結合其醣質前驅物對肝病變具專一性結合之研發成果，以及本所核醫製藥以及醫學分子造影技術開發之技術能量，並有國際肝臟權威學者參與臨床諮詢，為國際創新領域，有助本所提出新專利與國際期刊創新之優勢。另外本所 Re-188- ECD Lipiodol 已於動物實驗看到於肝癌有有效治療，本計畫將一併推動其學術臨床試驗之申請。

二、計畫架構(含樹狀圖)



三、計畫主要內容

(一) 計畫影響

1. 實施本計畫有助提供醫師評估個人化醫學用藥之評估，避免藥毒性肝炎發生的機率。
2. 實施本計畫有助醫師判定猛暴性肝炎患者是否必須要採取換肝或支持性療法。
3. 實施本計畫有助醫師決定肝手術可切除大小。
4. 實施本計畫有助高專一性肝癌治療藥問世。
5. 實施本計畫有助帶動臺灣農漁業與環保生技產業之發展。
6. 實施本計畫有助早期發現肝纖維化，提供早期診斷的契機。

國內核醫藥物規模成長中，新藥研發規模遠低於世界先進國家，因此無論在製藥工業或新藥研發上都無法獨力開發執行。由於國內核醫藥物產業規模成長中，業界並不足以負擔龐大之研發投資，在開發新藥的軟硬體方面，政府策略的支持乃為必要之手段，透過產、官、學、研資源與技術的整合，成立完整的新藥試驗體系，以提供必要的技術支援與服務。核研所為配合行政院生物技術產業推動方案及「挑戰 2008：國家發展重點計畫」，將生技研發列為我國積極推動的重要產業之一，加速落實國內生物技術發展，應用非侵襲性核醫分子影像技術探討藥物在活體生化、生理與臨床試驗，建立原子能科技研發之核心設施與核心技術應用於新藥開發。以上是外在研發環境在政府政策支持下，推動生技製藥國際市場，朝向核醫藥物產業化的商機。

(二) 主要工作項目

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

本計畫主要工作項目在肝標靶醣質先導藥物合成、最適化與量產技術開發。2009 年我們擬建立聚集型醣質胜肽公克級量產技術；以及建立幾丁聚醣微粒產製技術。

【診斷用醣質核醫藥物之標誌】

為進行肝細胞受體造影劑之藥動學研究，我們必須建立放射性同位素標誌三聚半乳醣胜肽之技術，以利 SPECT 影像觀察。2009 年我

們擬建立 In-111 之標誌技術，其半生期 2.8 天，方便最適標誌條件之尋找。

【質譜生化標記之研究】

為發展方便臨床使用，且可分辨肝纖維化等級之檢測劑，我們擬利用肝纖維化生化標記之高敏感度及高專一性，發展核醫造影劑及血清檢測劑，驗證其檢測肝纖維化等級之可靠度。2009 年我們擬分別由大鼠之肝組織及血清中蒐尋可能的肝纖維化生化標記並鑑定其身份。

【Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物之應用研究】

為完成 Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物 IND 資料建立，2009 年我們擬以肝癌動物模式篩選出具專一性聚積達 48 小時之肝癌治療藥。

【肝病變診療藥物分析技術之建立】

本計畫主要目標在依據衛生署 CMC 分析確效要求，研發及建立核醫藥物原料藥與成品所需之各項分析設備與技術，包括主成份、雜質、純度分析、穩定性與均一性等。2009 年我們擬建立醣質核醫藥物與前驅物結構鑑定、純度定量分析技術。

【肝病變診療動物模式之建立】

本計畫主要目標在以肝病變之動物模式，包括急性肝炎、慢性肝炎、藥毒性肝纖維化、肝衰竭與肝癌等動物模式，完成聚集型半乳糖胺殘餘肝功能檢測劑學術用臨床試驗文件資料建立，並取得相關專利；並完成醣質幾丁聚醣肝癌專一性診斷藥劑有效性與安全性試驗。2009 年我們擬建立肝病變醣質藥物分子造影數據，期望看到在肝組織吸收必需接近 100%；以及建立高通量微量肝病變醣質藥物篩檢技術之性能數據。

(三) 實施策略

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

1. 建立適當長度半乳糖胺鏈量產技術。
2. 建立適當長度離胺酸胺鏈量產技術。
3. 建立聚集型醣質胺公克級量產技術。
4. 建立聚集型醣質胺稼接 DTPA 技術。

【診斷用醣質核醫藥物之標誌】

1. 建立銨放射性同位素標誌三聚半乳糖之標誌技術，利用毫居里級之銨放射性同位素與具備未價鍵之硫氮元素之三聚半乳糖鍵結化合物形成錯合鍵結，達到成為三聚半乳糖硫氮銨之放射錯合物的目的。
2. 發展銨-111 標誌放射性三聚半乳糖之放射標誌物分離純化技術，以極性分離法的放射分離實驗評估放射標誌物之分離效率。
3. 開發三聚半乳糖銨-111 螯合物之放射化學純度分析法。

【質譜生化標記之研究】

1. 肝纖維化檢測用多重生化標記之 MALDI-TOF 質譜分析。
2. 肝纖維化檢測用多重生化標記之 2D-DIEG 分析。
3. 以 MALDI-IMS 技術平台完成數個肝纖維化生化標記之蒐尋。
4. 完成質譜分析法鑑定生化標記之身份。

【Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物之應用研究】

1. 小規模製劑試產並建立標準製備流程與品管分析等各項 SOP。
2. 以肝癌動物模式完成 Re-188 Lipiodol 系列具潛力藥物之篩選，提出急性毒性動物安全性試驗申請。
3. 蒐集國內外數據，建立治療用核醫藥物之輻射劑量技術。

【肝病變診療藥物分析技術之建立】

醣質藥物品質與特性分析技術研發，包括

1. 建立各種醣類化合物質譜資料庫。
2. 建立半乳糖胜肽(Galactopeptide)、幾丁聚糖(Chitosan)等醣質藥物之質譜資料庫。
3. 建立醣質藥物及其前驅物之結構、純度鑑定分析技術及文件。
4. 建立醣質藥物物化特性(溶解性、親脂性)分析技術。
5. 建立醣質藥物標準參考物質分析技術。

【肝病變診療動物模式之建立】

1. 建立高通量醣質藥物肝功能檢測設備與定性定量技術建立。
2. 建立血中濃度檢測聚集型半乳糖胜肽之方法。
3. 以普拿疼誘導之藥毒性肝炎動物模式，膽管結紮之慢性肝炎模式以及藥毒性肝纖維化模式進行聚集型半乳糖胜肽動物分子造影，在動物肝組織造影吸收必需接近 100%。

4. 建立高通量微量醣質藥物篩檢技術，期望檢測再現性 $CV < 10\%$ ，準確度接近 100%。

(四) 實施步驟、方法與分工或具體成果

1. 建立聚集型醣質胜肽公克級量產與鍵結 DTPA 技術。
2. 建立三聚半乳糖螯合配位化物之標誌銨放射性同位素技術。
3. 建立放射性銨-111 標誌三聚半乳糖之放射化學分離技術與放射化學純度分析方法。
4. 使用 2D-DIEG 及 MALDI-IMS 技術平台，從肝纖維化組織及血清中蒐尋肝纖維化生化標記，並進行蛋白身份鑑定。
5. 使用免疫組織化學分析法確認肝纖維化組織中可能的生化標記；使用西方墨點法確認血清中可能的肝纖維化，並進行半定量分析。
6. 小規模製劑試產並建立標準製備流程與品管分析等各項 SOP。
7. 以肝癌動物模式完成 Re-188 Lipiodol 系列具潛力藥物之篩選，提出急性毒性動物安全性試驗申請。
8. 蒐集國內外數據，建立治療用核醫藥物之輻射劑量技術。
9. 發展層析或毛細管電泳等分離技術及串聯質譜儀於鑑定醣質藥物與前驅物之結構，並測定純度、雜質鑑定分析技術。
10. 建立藥毒性肝炎動物模式、膽管結紮之慢性肝炎模式、藥毒性肝纖維化動物模式、肝衰竭與肝癌動物模式。
11. 高通量醣質藥物肝功能檢測定量儀設施與相關技術平台建立。
12. 聚集型半乳糖胜肽於藥毒性肝炎之動物造影分佈與血中濃度測定。

四、工作進度

(一)全程目標及執行成果

全程目標	執行成果	差異分析
<p>本計畫的3年工作目標依各分項計畫說明如下：</p> <p>(一)醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發</p> <p>本分項主要在肝標靶醣質先導藥物合成、最適化與量產技術開發。2009年我們擬建立聚集型醣質胜肽公克級量產技術；以及建立以本土原料進行幾丁聚醣微粒產製技術。2010年我們擬研製含半乳糖胺與 N₂S₂ 配位子之標誌前驅物，供標誌鎇-99m，以應用為肝細胞受體之核醫造影劑。2011年我們擬進行幾丁聚醣微粒稼接醣質化合物技術。</p> <p>(二)診斷用醣質核醫藥物之標誌</p> <p>本分項為進行肝細胞受體造影劑之藥動學研究，擬將放射性同位素標誌三聚半乳糖胜肽，2009年擬建立 In-111 之標誌技術，其半生期 2.8 天，方便最適標誌條件之尋找；2010年擬建立 Tc-99m 之標誌技術，其半衰期 6 小時，配合凍晶產品的產製，方便擴展國際市場；2011年擬建立 Ga-67 之標誌技術，其半衰期 3.26 天，倘若也可得到好的標誌效率與純</p>	<p>98 年是計畫成果第一年</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 已製備公克級 TFA-ah- GalNAc 半乳糖胺鏈配位子 2. 已製備出約 0.5 克離胺酸胜肽鏈化合物 CBZ-NTA 3. 已製備出約 0.5 克乳糖胜肽鏈配位子 TFA-ah-Lac 4. 完成銻-111 標誌核醫醣質藥物最佳化試驗，透過調整多種反應參數，放射標誌效率可達>95%，並有效提高放射標誌效率及放射比活度偵測敏感度。 5. 完成醣及多醣質譜分析技術之建立。 6. 完成免疫組織化學法驗證肝纖維化蛋白生物標記。 7. 完成肝纖維化組織蛋白生物標記單株抗體 Fab 之研製。 8. 完成肝纖維化蛋白生物標記抗體之標誌。 9. 完成 188Re-MNs/ Lipiodol 之研製及品管分析技術 SOP 建立 10. 供應台中榮總 Re-188 MN-16 ET/ Lipiodol，執行完成肝腫瘤動物模式之之三個月長期療效評估。 11. 完成小鼠肝臟細胞培養模式建立，並完成醣質候選藥物肝細胞相關試驗分析，發表一篇研究報告。 12. 完成正常大小鼠藥動學資料庫，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，研發成果投稿歐洲核醫學年會壁報論文兩篇。 13. 建立藥毒性肝炎、肝纖維化與肝癌 	<p>符合</p>

<p>度，有利 Ga-68（半衰期 68 min）三聚半乳糖胺 PET 核醫藥物之開發，一般認為 PET 造影之靈敏度會比 SPECT 來得高。</p> <p>(三)質譜生化標記之研究</p> <p>本分項為發展方便臨床使用，且可分辨肝纖維化等級之檢測劑，擬利用肝纖維化生化標記之高敏感度及高專一性，發展核醫造影劑及血清檢測劑，驗證其檢測肝纖維化等級之可靠度。2009 年擬分別由大鼠之肝組織及血清中蒐尋可能的肝纖維化生化標記並鑑定其身份；2010 年擬使用免疫組織化學分析法及西方墨點法確認肝纖維化生化標記，並申請專利許可；2011 年擬利用肝纖維化大鼠進行活體 SPECT 造影與血清檢測，探討分辨肝纖維化等級之可行性。</p> <p>(四)Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物之應用研究</p> <p>本分項為完成 Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物 IND 資料建立，2009 年擬以肝癌動物模式篩選出具專一性聚積達 48 小時之肝癌治療藥；2010 年擬確立三批次產品試製之穩定性；2011 年擬確立安全有效劑量，合理抑低放射劑量與完成毒性試驗數據彙整，提出 IND 申請。</p> <p>(五)肝病變診療藥物分析技術之建立</p> <p>本分項主要目標在依</p>	<p>動物模式，並進行聚集型醣質胺動物分子造影，確認肝組織造影吸收之 Target Ratio 數據接近 100%。</p> <p>14. 完成正常大小鼠肝細胞 MTT 細胞毒性與急毒性試驗試驗，證實本所醣質藥物具高度安全性。</p>	
--	---	--

據衛生署 CMC 分析確效要求，研發及建立醣質核醫藥物原料藥與成品所需各項分析設備與技術，包括主成份、雜質、純度分析、穩定性與均一性等。2009 年擬建立醣質核醫藥物與前驅物結構鑑定、純度定量分析技術。2010 年擬建立醣質核醫藥物雜質鑑定、標誌藥物及標誌效率鑑定分析技術與相關 CMC 文件。2011 年擬建立醣質藥物 CMC 標準分析方法與程序書，以能提供衛生署查驗登記所需文件或證明資料，作為支持學術臨床試驗之佐證。

(六)肝病變診療動物模式之建立

本分項主要目標在以肝病變之動物模式，包括肝衰竭與肝癌等，完成聚集型半乳糖胺殘餘肝功能檢測劑學術用臨床試驗文件資料建立，並取得相關專利；並完成醣質幾丁聚醣肝癌專一性診斷藥劑動物有效性與急毒性試驗。2009 年擬建立肝病變醣質藥物分子造影數據，期望看到在肝組織吸收必需接近 100%；以及建立高通量微量肝病變醣質藥物篩檢技術之性能數據。2010 年擬建立出急性肝衰竭等動物模式，訂定殘餘肝功能百分率與血中濃度測定數值相對應圖表，確立檢驗流

<p>程，專利申請四件；以及確立醣質幾丁聚醣微粒在肝癌細胞有強吸收；2011年擬完成聚集型凍晶試劑設計與毒性試驗數據彙整；以及確立醣質幾丁聚醣微粒對肝癌組織有專一性。</p>		
---	--	--

(二)本年度目標及執行達成情形

年度預期目標	達成情形	差異分析
公克級半乳糖胺鏈配位子製備	已製備公克級 TFA-ah- GalNAc 半乳糖胺鏈配位子	符合
公克級離胺酸胜肽鏈化合物製備	已製備出約 0.5 克離胺酸胜肽鏈化合物 CBZ-NTA	符合
公克級乳糖胜肽配位子製備	已製備出約 0.5 克乳糖胜肽鏈配位子 TFA-ah-Lac	符合
完成 188Re-MNs/Lipiodol 之標幟技術，撰寫製程與品管方法之 SOP	完成 188Re-MNs/ Lipiodol 之研製及品管分析技術 SOP 建立	符合
完成肝腫瘤動物模式之 Re-188 MN-16 ET/lipiodol 之三個月長期療效評估。	供應台中榮總 Re-188 MN-16 ET/lipiodol，執行完成肝腫瘤動物模式之三個月長期療效評估，藉由超音波來掃瞄肝腫瘤，使用 Re-188-MN-16-ET/Lipiodol 經肝動脈注射治療後 2 個星期、4 個星期和 8 個星期，可以發現腫瘤明顯縮小，相較於其他對照組此族群存活時間均大於 8 週。甚至有 50% 的老鼠其腫瘤在第 8 週完全消失不見。	符合
完成小鼠肝臟細胞培養模式建立，並完成醣質候選藥物肝細胞相關試驗分析。	完成小鼠肝臟細胞培養模式建立，並完成醣質候選藥物肝細胞相關試驗分析，發表一篇研究報告。	符合
建立醣類質譜分析方法，以利於醣質藥物分子量之鑑定。	完成醣及多醣質譜分析技術之建立。	符合
利用免疫組織化學法確定搜尋到的肝纖維化蛋白生物標記確實存在肝纖維組織上。	完成免疫組織化學法驗證肝纖維化蛋白生物標記。	符合
純化肝纖維化蛋白生物標記單株抗體 Fab 能降	完成肝纖維化組織蛋白生物標記單株抗體 Fab 之研製。	符合

低未來上市在人體的過敏情形。		
試驗肝纖維化蛋白生物標記在肝纖維化大鼠組織上造影情形。	完成肝纖維化蛋白生物標記抗體之標誌。	符合
至少取得一項醣質藥物之 MicroSPECT/CT 動物造影數據。	完成正常大小鼠藥動學資料庫，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，研發成果投稿歐洲核醫學年會壁報論文兩篇。	符合
至少取得一項醣質藥物之細胞存活度試驗之數據。	完成正常大小鼠肝細胞 MTT 細胞毒性試驗，證實本所醣質藥物具高度安全性。	符合
完成高通量醣質藥物肝功能檢測設備安裝與驗收	完成高通量醣質藥物肝功能檢測設備安裝與驗收，建立高通量微量醣質藥物篩檢技術，其檢測再現性 CV<10%	符合
完成肝病變各病程醣質藥物 MicroSPECT 動物造影研究	建立藥毒性肝炎、肝纖維化與肝癌動物模式，並進行聚集型醣質胜肽動物分子造影，確認肝組織造影吸收之 Target Ratio 數據接近 100%。	符合
完成聚集型半乳糖衍生物標誌放射性銥-111 同位素技術之建立。	完成銥-111 標誌核醫醣質藥物最佳化試驗，透過調整多種反應參數，放射標誌效率可達>95%，並有效提高放射標誌效率及放射比活度偵測敏感度。	符合
建立醣質核醫藥物與前驅物結構鑑定、純度定量分析技術。	以四極桿飛行時間式(QTOF)串聯質譜儀對醣質核醫藥物及前驅物、中間產物之結構鑑定、HPLC 銜接串聯質譜儀定量分析等技術。	符合

五、計畫工作項目實施步驟及方法

工作項目	實施步驟及方法	達成進度
1. 醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發	(1). 建立聚集型醣質胜肽公克級量產與稼接 DTPA 技術。	(1). 已合成公克級半乳糖胺胜肽配位子 (2). 已建立由 6-trifluoroaminohexanol 及 6-CBZ-aminohexanol 作起始物合成半乳糖胺鏈之技術，並有公克級產量 (3). 已建立由半乳糖胺鏈稼接 N2S2 配位子之技術，除有公克級產量，並已申請國內外專利
2. 診斷用醣質核醫藥物之標誌	(1). 建立三聚半乳糖螯合配位化物之標誌銻放射性同位素技術。 (2). 建立放射性銻-111 標誌三聚半乳糖之放射化學分離技術與放射化學純度分析方法。	(1). 完成建立三聚半乳糖螯合配位化物之標誌銻放射性同位素技術。銻-111 標誌核醫醣質藥物已完成最佳化試驗，放射標誌效率可達>95%，無需進行管柱純化。 (2). 完成建立放射性銻-111 標誌三聚半乳糖之放射化學分離技術與放射化學純度分析方法。利用 ITLC-SG 及適當 Mobile Phase，有效且快速分析放射標誌效率。
3. 質譜生化標記之研究	(1). 使用 2D-DIEG 及 MALDI-IMS 技術平台，從肝纖維化組織及血清中蒐尋肝纖維化生化標記，並進行蛋白身份鑑定。 (2). 使用免疫組織化學分析法確認肝纖維化組織中可能的生化標記；使用西方墨點法確認血清中可能的肝纖維化，並進行半定量分析。	(1). 完成使用 2D-DIEG 及 MALDI-IMS 技術平台，從肝纖維化組織及血清中蒐尋肝纖維化生化標記，並進行蛋白身份鑑定。 (2). 完成使用免疫組織化學分析法確認肝纖維化組織中可能的生化標記；並使用西方墨點法確認血清中可能的肝纖維化，並進行半定量分析。
4. Re-188 類肝癌治療用	(1). 小規模製劑試產並建立標	(1). 進行銻-188 Lipiodol 製劑之研製與試

<p>新核醫藥物之應用研究</p>	<p>準製備流程與品管分析等各項 SOP。</p> <p>(2). 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。</p> <p>(3). 蒐集國內外數據，建立治療用核醫藥物之輻射劑量技術。</p> <p>(4). 進行 Re188-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。</p>	<p>產，並依製藥中心 SOP 格式建立標準製備流程與品管分析方法。</p> <p>(2). 完成以肝癌動物模式篩選 Re-188 Lipiodol 系列具潛力藥物之測試，並完成委託生技中心之急毒性動物安全性試驗申請。</p> <p>(3). 蒐集國內外數據，本年度並派員至美國學習治療用核醫藥物之輻射劑量技術。</p> <p>(4). 完成 Re188-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，研究成果發表於 2009 年美國核醫學會年會。</p>
<p>5. 肝病變診療藥物分析技術之建立</p>	<p>(1). 發展層析或毛細管電泳等分離技術及串聯質譜儀於鑑定醣質藥物與前驅物之結構，並測定純度、雜質鑑定分析技術。</p>	<p>(1). 建立 HPLC 串聯質譜儀應用於醣質藥物與前驅物之結構鑑定、定量技術。</p>
<p>6. 肝病變診療動物模式之建立</p>	<p>(1). 建立肝衰竭與肝癌動物模式。</p> <p>(2). 高通量醣質藥物肝功能檢測定量儀設施與相關技術平台建立。</p> <p>(3). 聚集型半乳糖胍肽於藥毒性肝炎之動物造影分佈與血中濃度測定。</p>	<p>(1). 完成藥毒性肝炎、肝纖維化與肝癌動物模式建立，並確認上述三種動物模式對肝受體造影劑的攝取，是在正常肝組織。</p> <p>(2). 經少量隻數的急性肝炎、慢性肝炎、與肝癌動物模式測試，本所肝受體造影劑確定具肝標靶性，在急性肝炎與肝纖維化鼠明顯看到肝吸收活度減少，且低於某個貯存值時一週內會死亡，具備訂定換肝閾值之潛能。</p> <p>(3). 完成高通量三聚半乳糖質藥物超微量技術建立，選擇在 MS2 MW1137.38 下度量 Chromatogram 面積，其 25-200ppb 標準檢量線 r2 為 0.9984。</p> <p>(4). 完成高通量六聚乳糖質藥物超微量</p>

		<p>技術建立，選擇在 MS1 MW1092.72 下度量 Chromatogram 面積，其 25-1000ppb 標準檢量線 r2 為 0.9987，並已初步建立血清六聚乳糖胜肽檢測之技術。</p> <p>(5). 完成聚集型半乳糖胜肽於藥毒性肝炎之動物造影分佈與血中濃度測定，在以 Acetaminophen 造成急性肝炎的情況下，肝臟部位的放射性活性約降低 30%，血液濃度增加約 50%。</p> <p>(6). 以鈾-111 半乳糖胜肽與鈾-111 半乳糖質幾丁聚醣微粒，觀察這兩個藥物在 GNMT 基因剔除肝癌鼠、N1S1 肝癌鼠、BNL 之肝癌鼠、HepG2 肝癌鼠與藥毒性肝炎鼠，以分子造影和 Autoradiography 觀察肝與肝癌組織的吸收，再次確認肝受體造影劑的攝取，只在正常肝組織。本所醣質幾丁聚醣微粒並未如預期在肝癌有吸收，經電顯確定該微粒在 pH6.0 時仍為完整奈米粒，但 7.4 時即結構瓦解失去奈米性質。</p>
--	--	--

六、計畫執行成果

人力：科技(含編制、內聘、國防役、專支人員)共 11 人年；編制內技術員 6 人年；合計 17 人年。

經費：年度預算 44795 千元，包括資本門 31495 千元與經常門 13300 千元；結報數資本門 24254 千元，經常門 13241 千元；執行率資本門 77.01%(其結餘款將有 7210 千元保留到明年，其餘今年將全數結報)，經常門 99.55%，至年底將全數結報。

學術成就

1. 截至 12 月底完成期刊論文 8 篇，平均每科技人年完成 0.5 篇；完成會議論文 19 篇，平均每科技人年完成 1.1 篇；完成所內報告 19 篇，平均每科技人年完成 1.1 篇。
2. 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 $^{188}\text{Re-ECD/Lipiodol}$ 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。
3. 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，研發成果投稿歐洲核醫學年會壁報論文兩篇。
4. 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，於亞太消化系醫學會獲邀 Oral Presentation。
5. 提出“一種定量肝殘餘功能之檢驗方法及其檢驗藥劑”與“一種聚合醣鏈作為肝受體造影劑的放射標誌方法”中華民國與美國專利。

技術成就

1. 截至 12 月底完成專利申請 6 篇，平均每科技人年完成 0.35 篇。
2. TW098136143 中華民國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。
3. TW098136146 中華民國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. 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。
5. 建立肝病變診療醣質藥物結構鑑定及含量分析技術。

經濟效益

1. 目前每年因重度肝硬化而死的病患約有 5000 人，針對重度肝硬化患者，有些是真正急需換肝，換言之不換肝就會立即死亡，然而換肝後必須終生吃抗排斥藥忍受它所帶來的副作用；有些是可以支持性療法維生下去，這些以支持性療法維生的患者有的甚且會好轉起來，因此若能有一個安全有效的方法可以判定不得不換肝的閾值，可以準確確定換肝 Waiting List 的人選，節省很多社會成本，增進生活品質，與適時搶救危及生命。本年度初步完成細胞毒性試驗與嚙齒類急毒性試驗，初步確立出一安全定量肝殘存功能的檢驗方法，並證實當肝吸收本所醣質藥物低於某一活度時，一週內皆死亡，未來透過大量動物篩檢，進入臨床上市後將可有效減少每年因重度肝硬化而死的病患。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

社會影響

1. 肝儲存功能檢測換肝必要性之技術，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. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 新購置貴重儀器 Manual 採電子化，能節能減碳

學術合作 5 件

1. 與約翰霍普金斯大學以及化學組合作建立肝病變核醫藥物標誌前驅物合成技術，
2. 與臺大醫院合作建立急性肝衰竭、肝纖維化與肝癌動物模式。
3. 與成大醫院建立肝癌診療藥物之研製技術。
4. 與本所分析組合作建立醣質藥物鑑定技術。
5. 與中研院甘○生教授合作，進行半乳糖胺鏈配位子結構之 2D-NMR 研究

七、計畫管理情形

1. 作業計畫內容詳實，管考資料均能依限填報。
2. 如期如質完成高通量醣質藥物肝功能檢測定量儀及其週邊設備儀器設備採購與驗收。

八、重點技術或措施與國際之比較，並與本計畫目前成果作比較

計畫之重點技術或措施	與國際之比較	與計畫目前成果之比較
1. 建立含半乳糖胺鏈量產技術	除採取以李○川教授用 6-trifluoroaminohexanol 作起始物合成半乳糖胺鏈，另自行開發以 6-CBZ-aminohexanol 作起始物合成半乳糖胺鏈之方法	半乳糖胺鏈，半乳糖胺鏈稼接 N2S2 及 CBZ-NTA 均已有公克級產量
2. 建立半乳糖胺鏈稼接 N2S2 配位子技術	以半乳糖胺鏈稼接 N2S2 配位子，為本計畫自行開發之技術，並已申請國內外專利	
3. 建立稼接三醣之主體結構 CBZ-NTA 之合成技術	除採取以李遠川教授用 N-CBZ-L-lysine 作起始物合成 CBZ-NTA，另亦以 NTA 與 benzyl chloroformate 合成 CBZ-NTA	
4. 建立醣質核醫藥物之放射性鈾-111 標誌技術及放射化學純度分析方法。	本研究計畫產出之鈾-111 核醫醣質藥物具有高標誌效率及高比放射活度，與國際水準相當。	最佳化之鈾-111 核醫醣質藥物具有高標誌效率及高比放射活度、標誌分析快速、無需純化之特性，可增加日後臨床使用時之便利性及接受度。
5. 建立肝細胞應用於醣質藥物篩選技術		
6. 銻-188 標幟 MNs Derivatives 形成 Lipiodol 劑型，應用肝癌治療之研究。		
7. 醣類藥物結構鑑定、純度分析研究	以串聯質譜儀鑑定藥物結構及配合 HPLC 進行定量分析	已建立結構鑑定及定量分析技術

8. 醣類藥物質譜儀標準參考物質 9. 醣類藥物分析 SOP 與分析確效 10. 肝癌細胞奈米 HTS 試劑合成與特性分析 11. 冷凍-脆裂法生物樣品前處理技術 12. 肝癌細胞二次離子質譜儀(SIMS)質譜影像分析技術	建立藥物標準參考物質分析證書資料	完成醣類藥物分析方法 SOP 完成 HTS 試劑合成與特性分析研究 建立冷凍脆裂處理生物樣品技術 建立肝癌細胞二次離子質譜儀(SIMS)質譜影像分析技術
---	------------------	---

九、目前碰到困難以及因應對策

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

1. Ah-GalNAc 與 Z-Gly-OH 作用得產物 Z-G-ah-GalNAc 之純化問題,已嘗試由 50%酒精水溶液洗去副產物 DCU,及以 G-15 樹脂作靜相之管柱層析分離掉未反應 1-OH-Bt

【肝病變診療藥物分析技術之建立】

1. 醣質核醫藥物研究樣品之取得相當不易，未能滿足本研究工作需求。需更有效利用有限樣品完成規劃工作。包括注意藥物樣品保存方法以避免變質、分析程序設計精簡、時程規劃等，以達成預期目標。
2. 需加強與化學組、同位素組工作討論，以相互配合工作現況。

【肝病變診療動物模式之建立】

1. 肝衰竭病患換肝時只能在手術房，移往核醫科進行造影有困難。因此我們於 99 年加入肝受體造影影像處理技術平台技術之建立，結合所內影像處理專家，就現有儀器作改良，希望能配合肝受體造影劑，發展可於手術房使用之造影技術平台，來解決問題

十、已有重大突破及影響

【醣質藥物造影劑與奈米診療前驅物之開發】

1. 已建立三聚半乳糖配位子之合成模式,可作為後續聚集型醣質結構配位子製程之規範

【質譜生化標記之研究】

1. 完成肝纖維化蛋白生物標記抗體標誌鎘-99m 或銻-188,研製成檢測肝纖維化之 SPECT 造影劑。
2. 完成醣(Carbohydrate)及多醣(Glycan)之質譜分析技術,用以建立醣質藥物之品管分析技術。
3. 血清肝纖維化檢測用套組之設計及肝纖維化蛋白生物標記之 SPECT 造影劑,將來可據以設計成肝纖維化檢測用套組,提供快速篩檢早期肝病變。

【肝病變診療動物模式之建立】

1. 肝受體造影劑於注射體內 5 分鐘後立即到達肝臟,且只在肝臟聚積。
2. 肝受體造影劑具肝標靶特性,肝病變時肝受體造影劑在肝中攝取量會減少,且低於某個肝貯存功能值,一週內死亡。
3. 肝受體造影劑不被肝癌組織吸收。
4. 肝受體造影劑所需活度低,以 20 nCi/g 注射小鼠可明顯區別肝病變。
5. 肝受體造影劑不具毒性,安全可靠。
6. 『一種定量殘餘肝功能之檢驗指標及其藥劑』及『一種新穎聚合醣鏈作為肝受體造影劑的放射標誌方法』申請中華民國與美國專利。

【Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物之應用研究】

1. 完成 188Re-MNs/ Lipiodol 之研製及品管分析技術 SOP 建立,與生物技術中心合作,執行藥物急毒性測試。
2. 建立 Re-188MNs/Lipiodol 肝癌類新藥之研製技術,經肝癌動物模式證實,本藥可以穩定滯留於肝腫瘤區域,有效延長肝癌鼠之壽命,未來將可提供臨床肝癌治療應用。

十一、98 年度作業計畫績效評核項目達成情形

績效評核項目	達成情形
<p>(一)年度目標</p> <p>1. 聚集型醣質胜肽動物分子造影，在動物肝組織造影吸收必須接近 100%。</p> <p>2. 完成鈾-111 放射標誌三聚半乳糖之放射標誌技術之建立。</p>	<p>1. 建立藥毒性肝炎、肝纖維化與肝癌動物模式，並進行聚集型醣質胜肽動物分子造影，確認肝組織造影吸收之 Target Ratio 數據接近 100%。</p> <p>2. 完成鈾-111 標誌核醫醣質藥物最佳化試驗，透過調整多種反應參數，放射標誌效率可達>95%，並有效提高放射標誌效率及放射比活度偵測敏感度。</p>
<p>(二)指定指標</p> <p>1. 學術成就</p> <p>2. 技術創新</p>	<p>(1). 本所所開發的醣質藥物經動物實驗可有效聚積于肝臟，且以低於 10uCi 活度即可進行肝臟造影，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成功是否。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5). 迄今共計發表 13 篇研究報告，國外 SCI 期刊接受或刊出共 5 篇，國內外會議論文 13 篇。</p> <p>(1). 開發出可以 LH-20 等生化凝膠靜相或 Silica Gel 等有機凝膠靜相分離純化半乳糖胜肽技術，可提昇半乳糖胜肽配位子合成的便利性及產率</p> <p>(2). 開發出遠較過去文獻 YEE, YDD, YEEE 等便宜且與肝受體結合度更強的離胺酸衍生擬胜肽型乳糖藥物，其結構雖似胜肽結構，但非真實胜肽，不易為 Peptidase 或</p>

績效評核項目	達成情形
	<p>Proteinase 所消化，安定性比傳統文獻之藥物更具有優勢；未來若作為肝臟藥物或基因攜帶之媒介，不會有產生抗體的問題，而且可減低大量可能毒性(如果所攜帶的藥物很毒的話)。</p> <p>(3). 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。</p> <p>(4). 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。</p>

參、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	44,795				核能研究所	
		醣質藥物造 影劑與奈米 診療前驅物 之開	508		核能研究所	
		診斷用醣質 核醫藥物之 標誌	12,504		核能研究所	
		質譜生化標 記之研究	1,400		核能研究所	
		Re-188 類 肝癌治療用 新核醫藥物 之應用研究	2,135		核能研究所	
		肝病變診療 藥物分析技 術之建立	4,757		核能研究所	
		肝病變診療 動物模式之 建立	23,491		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 98.12.31

會計科目	項目	預算數(執行數)/元			備註	
		主管機關預算	自籌款	合計		
				流用後預算數 (實際執行數)		占總經費% (占總執行數%)
一、經常支出						
1.人事費						
2.業務費						
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計						
二、資本支出						
1.設備費						
小計						
合計	金額	44,795,000		44,795,000 (37,494,614)	100% (83.70%)	
	占總經費%： (執行數÷總經費)	100%		83.70%		執行數統計 截止日期 98.12.31

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：

1. 本年度有一重大採購<增置 300 噸變頻冰水主機壹台及附屬主通風空調系統精進>，由於該案必須委由冷凍空調設計師設計簽證作業期長；又必須配合政府加入 (WTO) 98 年 8 月 3 日本所核秘字第 0980004970 號函，有關配合政府採購協定 (GPA) 生效不得少於 40 天之等標期之因素，所以遲至 7 月才建立採購作業。
2. 由於於 7 月底才建立採購作業，所以此工程必須到 99 年 2 月 24 日才能完工，其餘款項為保留款 7,210,480 元，必須保留至明年完工後才能支付結案(屆時結報率可達 99.80%,金額 44,705,094 元)。

二、計畫人力運用情形：

(一)計畫人力(人年) 人力統計截止日期 98.12.31(全年)

計畫名稱	執行情形	總人力	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
分支計畫 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	原訂	17	1.4	2.6	6	7
	實際	17	1.4	2.6	6	7
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 醣質藥物 造影劑與 奈米診療 前驅物之 開發	原訂	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
分項計畫 診斷用醣 質核醫藥 物之標誌	原訂	2.1	0	0.6	1	0.5
	實際	2.1	0	0.6	1	0.5
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 質譜生化 標記之研 究	原訂	1.5	0.5	0	0.5	0.5
	實際	1.5	0.5	0	0.5	0.5
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 Re-188 類 肝癌治療 用新核醫 藥物之應 用研究	原訂	6	0	1	2	3
	實際	6	0	1	2	3
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 肝病變診 療藥物分 析技術之 建立	原訂	2	0	0.5	1	0.5
	實際	2	0	0.5	1	0.5
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 肝病變診 療動物模 式之建立	原訂	2.4	0.4	0	1	1
	實際	2.4	0.4	0	1	1
	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	投入人月數 及工作重點	學、經歷及專長	
	分支計畫 及分項主 持人	6 人月 核醫藥物研發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫 主持人	6 人月 有機配位子與藥 物合成	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫 主持人	6 人月 同位素之研製	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫 主持人	6 人月 質譜生化標記之 研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	分項計畫 主持人	6 人月 放射免疫療法及 治療用核醫藥物	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	
	副工程師	5 人月 計畫管考/研究 結果整理/工作 協調調度/經費 運用	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理研究 員	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	

姓名	計畫職稱	投入人月數 及工作重點	學、經歷及專長	
	副工程師	12 人月 同位素標誌技術 之建立	學歷	
			經歷	
			專長	
	助理工程師	12 人月 肝病變診療動物 模式建立	學歷	
			經歷	
			專長	

與原計畫規劃差異說明： 無差異

表二 請依上表勾選合適計畫評估之項目填寫初級產出、效益及重大突破(截至12月31日為止)

	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 8 篇 國內會議論文 13 篇	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。	
	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。	建構肝衰竭預後檢驗指標之檢驗方法，為國際之冠
	D 研究報告	19 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	申請美台專利共 6 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。	前驅物合成可在水相完成且價格遠較過往便宜 100 倍以上
	I 技術活動	參與 5 個國際研討會	收集最新國際趨勢作為計畫執行之參考。	

伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)(截至12月31日為止)

一、學術成就(科技基礎研究)(權重20%)

1. 本所所開發的醣質藥物經動物實驗可有效聚積于肝臟，且以低於 10uCi 活度即可進行肝臟造影，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成功是否。
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 Radipharmaceuticals，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，研發成果投稿歐洲核醫學年會壁報論文兩篇。
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，於亞太消化系醫學會獲邀 Oral Presentation。
8. 提出“一種定量肝殘餘功能之檢驗方法及其檢驗藥劑”與“一種聚合醣鏈作為肝受體造影劑的放射標誌方法”中華民國專利。

9. 迄今共計發表 19 篇研究報告，國外 SCI 期刊接受或刊出共 8 篇，國外會議論文 6 篇。

二、技術創新(科技整合創新)(權重30%)

1. 開發出可以 LH-20 等生化凝膠靜相或 Silica Gel 等有機凝膠靜相分離純化半乳糖胺技術，可提昇半乳糖胺配位子合成的便利性及產率
2. 開發出遠較過去文獻 YEE, YDD, YEEE 等便宜且與肝受體結合度更強的離胺酸衍生擬胺型乳醣藥物，其結構雖似胺基酸結構，但非真實胺基酸，不易為 Peptidase 或 Proteinase 所消化，安定性比傳統文獻之藥物更具有優勢；未來若作為肝臟藥物或基因攜帶之媒介，不會有產生抗體的問題，而且可減低大量可能毒性(如果所攜帶的藥物很毒的話)。
3. 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。
4. 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。
5. TW098136143 中華民國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。
6. TW098136146 中華民國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。
7. 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。
8. 建立肝病變診療醣質藥物結構鑑定及含量分析技術。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重 20%)

1. 根據文獻與市調資料，肝纖維化需求量，臺灣有 2 萬人；全球約有 34 萬人；肝癌治療需求量，臺灣每年 8,000 人，全球有 66 萬人，若能早期發現早期治療，將節省諸多社會成本。目前無論就診斷或治療都欠缺令人滿意的的方法，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. 我們的離胺酸衍生擬胜肽型乳糖藥物，價格遠較 GSA, YEE, YDD, YEEE 等便宜，與肝受體結合度又強，少量就能達到很好標靶效果，未來若作為肝臟藥物或基因攜帶之媒介，可減低大量藥物成本。
3. 目前每年因重度肝硬化而死的病患約有 5000 人，針對重度肝硬化患者，有些是真正急需換肝，換言之不換肝就會立即死亡，然而換肝後必須終生吃抗排斥藥忍受它所帶來的副作用；有些是可以支持性療法維生下去，這些以支持性療法維生的患者有的甚且會好轉起來，因此若能有一個安全有效的方法可以判定不得不換肝的閥值，可以準確確定換肝 Waiting List 的人選，節省很多社會成本，增進生活品質，與適時搶救危及生命。本年度初步完成細胞毒性試驗與嚙齒類急毒性試驗，初步確立出一安全定量肝殘存功能的檢驗方法，並證實當肝吸收本所醣質藥物低於某一活度時，一週內皆死亡，未來透過大量動物篩檢，進入臨床上市後將可有效減少每年因重度肝硬化而死的病患。
4. 銻-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。
5. 銻-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。
6. 銻-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。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重15%)

1. 殘餘肝功能檢測，對肝衰竭病患是否換肝是相當重要的檢驗項目。有助降低肝衰竭的死亡率。
2. 我們的離胺酸衍生擬胜肽型乳糖藥物，與肝受體結合度強，少量就能達到很好標靶效果，對於毒性大的 C 型肝炎治療藥，可減少副作用，節省治療成本。
3. 我們的離胺酸衍生擬胜肽型乳糖藥物，接上放射性同位素可以作為肝受體造影劑，用以評估肝功能，配合適當肝炎與肝纖維化動物模式，可以作為抗發炎與抗纖維化療效評估之技術平台。國內中草藥的研究，十分希望能有這樣的技術平台，幫助國內中草藥的開發與療效驗證，本計畫創新技術除生技產業外，更將能帶動中草藥之研究，加速國內中西醫藥之發展，創造更多國內醫藥商機與就業機會，並有助於肝硬化等重大疾病之早期預防與早期治療。
4. 肝儲存功能檢測換肝必要性之技術，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
5. 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。
6. 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。
7. 銥-111 標誌核醫醣質藥物擁有高放射比活度之特性，提高偵測敏感度，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。
8. 新購置貴重儀器 Manual 採電子化，使能節能減碳

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重15%)

1. 目前世界上尚沒有辦法訂定換肝之閾值，由於換肝後必須終生吃抗排斥藥，能不換肝就應儘可能不換肝，本計畫之實施有望

使台灣成為國際上殘餘肝功能檢測研究之卓越中心，提高國際能見度。

2. 與約翰霍普金斯大學以及化學組合作建立肝病變核醫藥物標誌前驅物合成技術，
3. 與臺大醫院合作建立急性肝衰竭、肝纖維化與肝癌動物模式。
4. 與成大醫院建立肝癌診療藥物之研製技術。
5. 與本所分析組合作建立醣質藥物鑑定技術。
6. 與中研院甘○生教授合作，進行半乳糖胺鏈配位子結構之 2D-NMR 研究

陸、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○川教授過去醣質研究 40 年的經驗，共同開發相關前驅物。
- 二、本計畫與臺大醫院醣質藥物於肝衰竭之臨床前應用研究計畫配合，借重臺大醫院過去肝病變之豐富臨床經驗，共同探討本所醣質藥物於臨床醫療之價值。
- 三、本計畫與陽明大學放射醣質藥物之生物研究計畫配合，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，共同探討本所醣質藥物於臨床醫療之價值。
- 四、本計畫與成大醫院 Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物學術臨床試驗評估與 IND 資料建立計畫配合，延續成大醫院過去於 Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物肝病變臨床研究之豐富經驗，共同探討本所 Re-188 類肝癌治療用新核醫藥物於臨床醫療之價值。
- 五、本計畫與台北醫學大學肝癌細胞二次離子質譜法與共焦點顯微分析技術建立計畫配合，借重台北醫學大學於飛行時間二次離子質譜儀與共焦點顯微分析技術之經驗與設施，進一步了解在纖維化及肝癌發生過程中細胞內外部之變化。

柒、後續工作構想之重點

- 一、以三聚半乳糖胜肽之目標分子與 DTPA 進行偶合反應。
- 二、改以乳糖作為起始物，開發三聚乳糖胜肽配位子。
- 三、血清離胺酸衍生擬胜肽型乳糖藥物定量方法建立並探討其與體內造影數據之相關性。

捌、檢討與展望

繼續嘗試提昇醣質結構配位子全合成之產率及便利性

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_____