行政院原子能委員會　100 年度

政府科技計畫(期末)成果效益報告

(100.1.1 ～ 100.12.31)

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 100 年 1 月 1 日至 100 年 12 月 31 日　止

執行單位：核能研究所

目　　錄

壹、科技施政重點架構圖：.....2
貳、基本資料.....3
參、計畫目的、計畫架構與主要內容.....3
一、計畫目的與預期成效.....3
二、計畫架構(含樹狀圖).....8
三、計畫主要內容.....10
四、計畫執行情形及績效成果.....13
(一)工作進度－本年度預期目標及達成情形.....13
肆、計畫經費與人力執行情形.....15
一、計畫經費執行情形：.....15
(一)計畫結構與經費.....15
(二)經資門經費表.....16
二、計畫人力運用情形：.....18
(一)計畫人力(人年).....18
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上).....19
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output).....20
一、本計畫主要成果及重大突破.....20
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破.....23
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....25
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 40%).....25
二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%).....28
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%).....30
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%).....32
五、其它效益（科技政策管理及其它）(權重 5%).....34
柒、與相關計畫之配合.....36
捌、後續工作構想之重點.....36
玖、檢討與展望.....37

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）

開發診療用核醫藥物，落實原子能科技於社會民生福祉與永續發展之目標

輻射應用及分子影像技術平台

1. 完成肝標靶傳輸分子影像平台前驅物DTPA-hexa lactoside 100mg之製備，產品規格以 10ppm進行質譜分析，純度超過90%，質量為3648 Da。
2. 完成肝標靶傳輸分子影像平台肝受體造影劑標誌套組試產與規格訂定，能於15分鐘完成調劑，放化純度高於95%，並具有超過24小時之穩定度。
3. 完成細胞增生癌症療效平台用核苷酸衍生物合成、放射標誌分析與體內外穩定性試驗，放化純度在血清中可達95%以上之穩定度。
4. 每科技研究人年之期刊論文數=0.42篇、每科技研究人年之研究報告數=1.35篇。
5. 每科技研究人年之專利申請件數=0.42件。

(國家型科技計畫)

年度經費預算：42,534千元

執行單位：核能研究所同位素應用組

(1)藥物篩選分子影像平台，提供生物體藥動分布研究。

(2)發展腦科學研究分子影像平台。

(3)發展肝標靶傳輸分子影像平台。

(4)發展癌蛋白標記分子影像平台與癌症療效評估影像平台。

(5)長期穩定提供放射性同位素。

(6)服務臨床核醫領域之藥物研發。

(7)輻射應用與 GMP/GLP 級藥物分析。

(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，並應標試示計畫名稱、經費及執行單位，格式如表格一

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：100-2001-01-丁-12

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

年度經費： 42,534 千元 全程經費規劃： 138,685 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

本計畫總目標在建構與提供輻射技術與分子影像技術平台，協同生技醫藥國家型計畫，共同開發本土好發性疾病早期診療或輔助診療之藥物，包括以分子影像平台篩選藥物，提供生物體分布研究。

發展腦科學研究分子影像平台、肝標靶傳輸分子影像平台、癌蛋白標記分子影像平台與癌症療效評估影像平台，長期穩定提供放射性同位素，服務臨床核醫領域之藥物研發，輻射應用與 GMP/GLP 級藥物分析，並為利分子影像品質提升，添購 nanoPET 主機，逐步提昇推廣醫學中心使用之可行性。

今年度整體計畫預期成果如下：

1. 開發完成肝標靶傳輸分子影像平台多款純度>98%肝標靶傳輸分子。
2. 完成肝標靶傳輸分子影像平台殘餘肝功能造影套組相關檢驗規格及製造標準書共 5 份。
3. 測定 TAA 誘導肝纖維化之殘餘肝功能，作為肝臟研究平台資料庫。
4. 完成細胞增生癌症療效平台放化產率>95%之核苷衍生物製程建立。
5. 服務學研癌標靶蛋白半生期生物體分佈造影與藥動實驗 1 件。

6. 供應陽明大學 I-123 200mCi 和 In-111 100mCi 進行生醫之研究。
7. 完成 nano-PET 主機採購。
8. 腦神經合作研究至少 1 件。

本計畫過去以產品產出為主，自今年起將以本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術平台建構與服務為主。特別是針對新型癌症診療標記蛋白類藥物、肝病變標靶藥物與核苷類細胞增生造影藥物等進行輻射應用與分子影像平台之建構與服務，初步將與中研院合作，開發卵巢癌蛋白標記輻射相關技術，完成相關藥動試驗；與台大、中研院、交大、三總合作，建立與服務肝標靶臨床定量肝功能造影與肝病變診療平台，以提升臨床診療肝病變之準確度與專一性；與陽明大學合作，完成核苷類藥物造影平台作為癌症療效評估，以有效遏阻癌症進展及早介入適當治療。其預期效益有：

(一) 學術成就：

1. 執行本計畫能逐步累積肝標靶傳輸分子於肝病變早期診療或輔助診療的經驗，特別是 ASGP-R biomarker。
2. 執行本計畫能逐步使台灣成為國際上肝標靶傳輸分子影像平台殘餘肝功能檢測、研究之卓越中心，提高國際能見度。
3. 目前臨床肝臟診療藥劑普遍缺乏專一性與靈敏度，本計畫肝標靶分子平台以低活度造影即可得到專一於肝臟之影像，於核醫界與消化系醫學界皆具獨特學術地位。
4. 透過本計畫可為肝病變診療藥物提供相關結構鑑定及含量分析技術。
5. 透過本計畫可建立一分子造影技術平台與相關技術諮詢，有助其它生技醫藥國家型計畫之發展。
6. 高專一性之肝功能核醫造影平台結合單光子肝攝影定量技術，可望有效作為殘餘肝功能檢測工具亦可應用於 ICU 之監視追蹤，並能提升急性肝衰竭之肝移植評估準確度，對具有廣大肝病患之亞洲國家來說是

一大福音。

7. 核醫細胞增生造影平台作為癌症療效評估，有助及早介入適當治療，避免延誤治療時機，提高癌症治療效果。
8. 提供學研界及產業界輻射應用及分子影像技術平台服務，促進國內生技醫藥產業發展。

(二) 創新技術：

1. 本計畫之肝標靶傳輸分子影像平台所用肝標靶分子，沒有文獻先前技術 $YEE(GalNAc)_3$、$YDD(GalNAc)_3$ 難溶於水相合成之缺點，也克服傳統大分子生物製劑 Tc-99m-DTPA-galactosyl-albumin 做為肝受體造影劑時，製程很難控制醣基接的位置與數量之缺點，為一創新具進步性之肝受體造影技術。已透過國內外團隊合作，完成肝受體造影劑前驅物、凍晶製劑、標誌技術與臨床應用等專利申請。
2. 雖然過去也有 $YEE(GalNAc)_3$、$YDD(GalNAc)_3$ 肝受體造影技術之開發，但沒有人用於殘餘肝功能檢測，本計畫以諸多動物實驗證實本所所開發之醣胜肽肝造影平台可為一檢測肝臟殘餘功能之靈敏工具。
3. 肝臟殘存功能是決定肝衰竭病患是否須立即執行肝移植的重要判定指標，醣胜肽肝造影平台應用於殘餘肝功能檢測為國際創新技術，且需求殷切。
4. 本計畫為國際新穎創新領域，有助本所提出新專利與國際期刊創新之優勢，年度可完成 3 項國內、外專利之申請。
5. 聚合醣胜肽肝受體造影平台以及定量肝殘餘功能之檢驗方法，為國內外之新技術。
6. 核醫細胞增生造影平台作為癌症療效評估，能夠反映腫瘤治療後之細胞增生能力及治療之即時效果，有助及早了解治療之適當性及有效性。

(三) 經濟效應：

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，與適時搶救危急生命。本計畫殘餘肝功能檢測平台使用核研所所開發的肝受體造影劑，該藥劑已完成細胞毒性試驗與嚙齒類急毒性試驗報告，確立具安全性，並證實當肝吸收本所肝受體造影劑低於某一活度時，一週內皆死亡，該藥劑未來於透過大量動物篩檢，可更加確定其臨床有效性，預期未來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. 透過本計畫可快速建構一標誌銦-111 醣胜肽肝標靶傳輸分子影像平台，其放射標誌效率可達>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. 透過本計畫可有效提高肝標靶傳輸分子影像平台銦-111 標誌醣胜肽之放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫醣胜肽前驅物之使用量。
4. 透過本計畫所產製的肝標靶傳輸分子影像平台銦-111 標誌核醫醣胜肽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) 社會效益：

1. 肝標靶傳輸分子影像平台殘餘肝功能檢測，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. 本計畫肝標靶分子平台，與肝受體結合度強，少量就能達到很好標靶效果，對於毒性大的肝炎治療藥劑，可能可減少副作用，節省治療成本。
3. 本計畫肝標靶分子平台，可以用以評估肝功能，配合適當肝炎與肝纖維化動物模式與定量造影技術開發，可以作為準確定量肝臟功能。
4. 肝儲存功能檢測為換肝必要性之技術，透過動物實驗藥理藥動藥效與安全性數據的獲得，將為製藥界引入新投資與創造更多就業機會。
5. 肺癌、乳癌、卵巢癌發生率不斷上升，本計畫發展之腫瘤增生造影平台，將可提高癌症療效評估準確性，提早確認療效，能夠避免延誤有效療法之實施及提高癌症治癒率。

二、計畫架構(含樹狀圖)

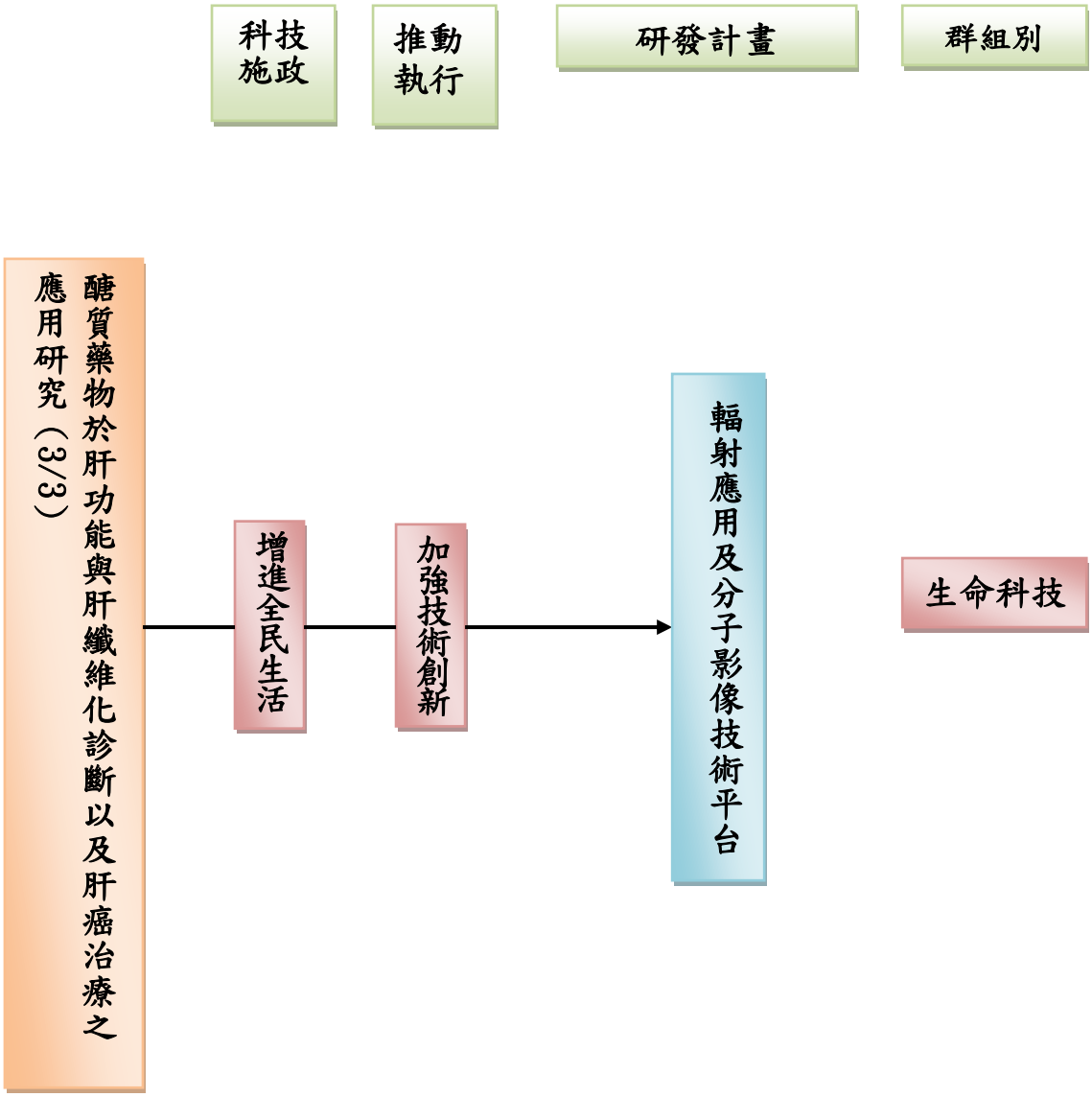
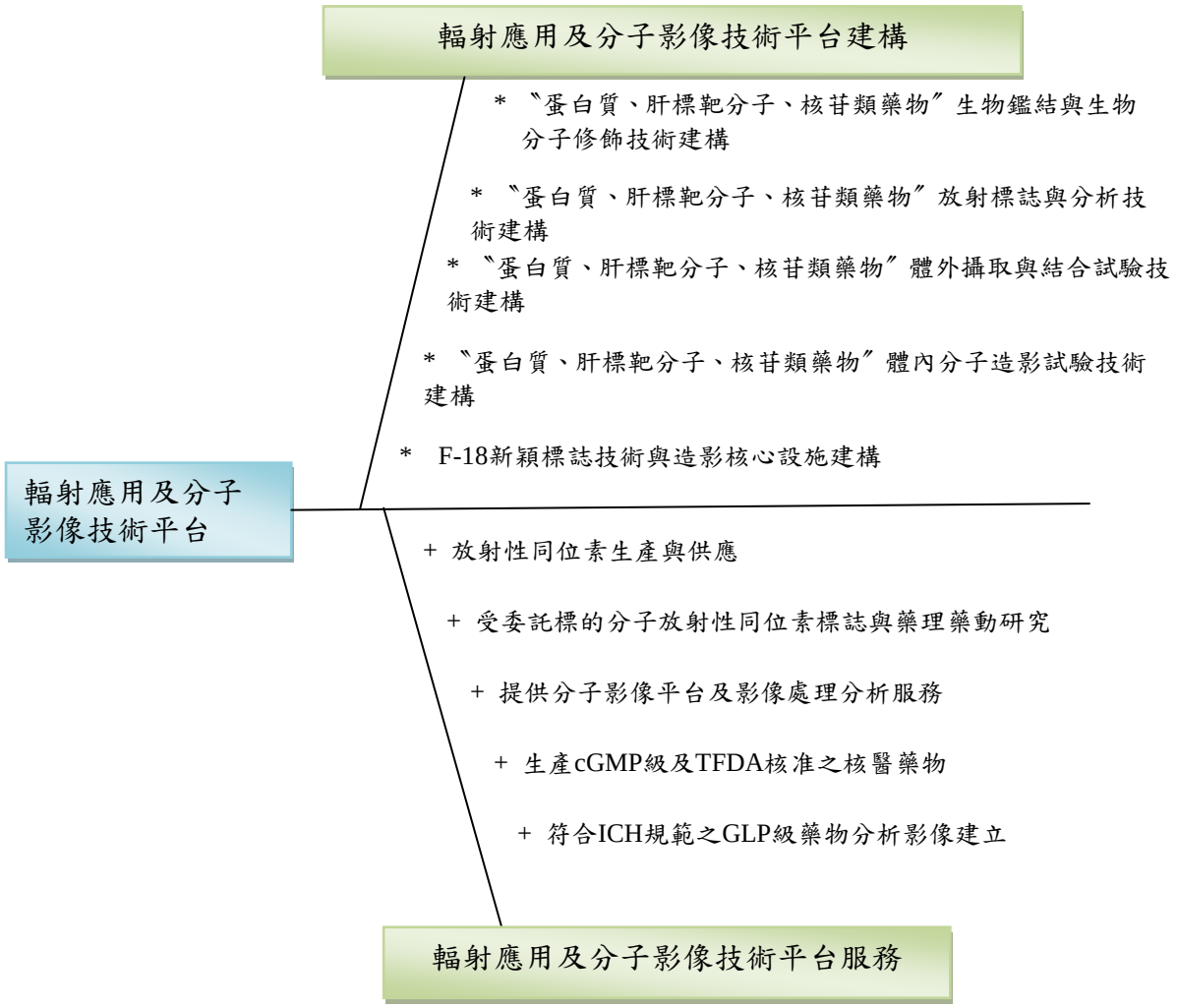


圖 1：計畫架構圖

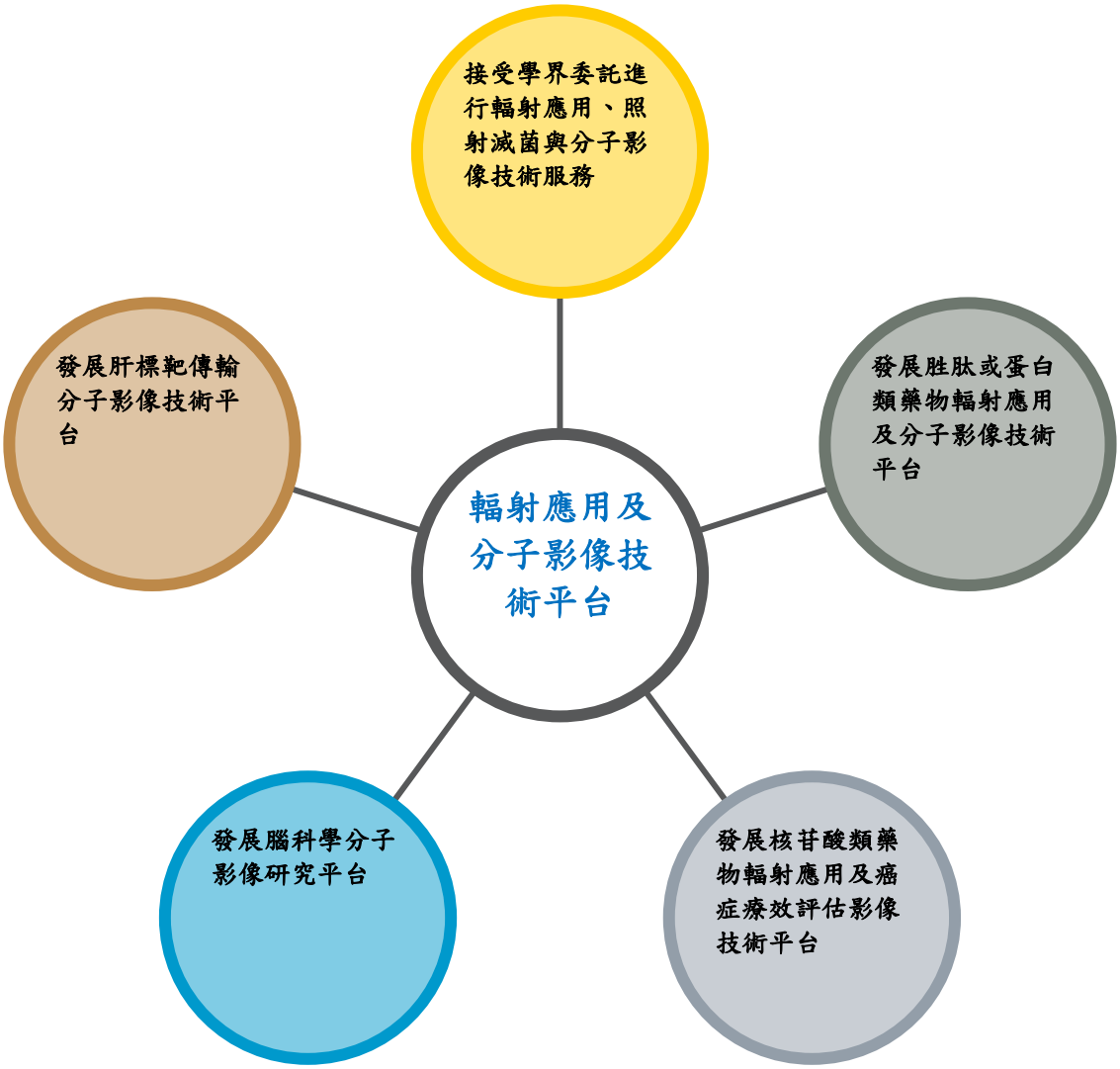


(註)科技成熟之標註
+:我國已有之產品或技術
*:我國正發展中之產品或技術
<:我國尚未發展中之產品或技術
產品或技術若與「智慧財產權」有關亦
請加註說明

圖 2：輻射應用及分子影像技術平台科技關聯圖

三、計畫主要內容

本計畫以核研所建立的相關輻射應用平台軟硬體設施及養成的專業團隊，發揮最大功能及效益，針對各「研究群組」補足目前國內仍缺乏之生技醫藥研發所需的輻射應用平台技術服務。服務項目主要包括：（1）提供放射性同位素與放射性化合物；（2）以放射性核種標定上各種化合物，並提供動物藥效評估、藥物動力及初步毒性篩選試驗之分子醫學影像軟硬體設備及技術；（3）以非侵入性影像分析技術篩選新藥及評估藥效之技術開發；主要實施策略如下：



實施步驟方法與分工及具體成果如下：

1. 進行人類卵巢癌專一性蛋白藥物之放射標誌與藥動試驗，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。
2. 進行細胞增生癌症療效評估平台癌症療效評估探針之開發，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。
3. 接受學界委託進行輻射應用與分子影像技術服務，包括生產放射性同位素供生醫研發及臨床使用、標的分子放射性同位素標誌應用於藥理及藥物動力學研究、提供分子影像平台及影像處理分析服務、生產 cGMP 級及 TFDA 核准之核醫藥物與

符合 ICH 規範之 GLP 級藥物分析系統建立等。

4. 建立細胞增生癌症療效評估平台核苷酸衍生物造影劑前驅物合成程序。

5. 訂定與完成肝標靶傳輸分子影像平台肝標靶藥物 DTPA-hexa-lactoside 公克級量產、凍晶製劑製造程序書、成品檢驗規格書與檢驗成績書。

6. 訂定與完成肝標靶傳輸分子影像平台肝受體造影劑 In-111-DTPA-hexa-lactoside 多項檢驗規格書。

7. 完成肝標靶傳輸分子影像平台肝受體造影劑 In-111-DTPA-hexa-lactoside 於正常小動物之吸收、分布、代謝、排泄（ADME）試驗。

8. 依據臨床前動物造影儀特性、動物注射藥物活度等資訊，設計定量特性量測假體，進行實驗並統計數據建立絕對定量轉換函式。

9. 進行臨床前動物造影儀之假影校正、偵檢效率校正，確保影像品質與定量準確度。

10. 建立臨床前動物造影儀之 scintigraphy 平面影像與 CT 影像融合對位技術，並開發影像融合顯示軟體，包含結構影像輔助 ROI 圈選及統計資訊運算等功能。

11. 建立肝標靶傳輸分子影像平台殘餘肝功能影像定量技術，並以假體及動物實驗數據驗證。

12. 肝標靶傳輸分子影像平台殘餘肝功能新影像定量技術開發與先期測試。

四、計畫執行情形及績效成果

(一)工作進度－本年度預期目標及達成情形

年度預期目標(查核點)	達成情形	差異分析
1. 完成單鏈半乳氨醣醣甘製備書面報告。 2. 配合醣磁氧化鐵進行單鏈半乳氨醣醣甘製備 300mg 3. 完成 DTPA-hexa lactoside 肝受體造影劑結構分析數據建立 4. 配合肝標靶傳輸分子影像平台之開發，例行進行 DTPA-hexa lactoside 肝受體造影劑結構分析 5. 針對肝纖維化與肝切除動物模式與其生物體分布數據彙整，提出技術報告一篇 6. 完成肝標靶傳輸分子影像平台肝受體造影注射劑動物毒理試驗報告。 7. 完成第一階段測試用肝臟假體設計 8. 完成第二階段測試用肝臟假體設計	1. 完成一篇研究報告，主題為”單鏈半乳胺醣配位子之合成研究”。 2. 配合醣磁氧化鐵完成單鏈半乳氨醣醣苷製備 300mg。 3. (1)組合液相層析系統與電化學偵測器，並完成儀器校正與確效作業。(2) 進行 Lactoside 化學純度分析方法開發。 4. 配合醣質藥物造影劑之開發，完成例行 DTPA-hexa lactoside 肝受體造影劑結構分析 。 5. 完成肝纖維化與肝切除動物模式與其生物體分布數據彙整報告一篇。 6. 完成肝受體造影注射劑動物毒理試驗報告。 7. 為研究 SPECT planar 肝臟造影影像定量正確性受軀幹衰減及心臟干擾的影響，設計含軀幹及心、肝內臟之擬人假體。於肝臟內規劃 5 種不同尺寸之腫瘤，可視需求改變腫瘤活度及位置。購案已開標，假體製作中。 8. 完成第一階段肝臟假體試作，依物理測試(非造影)結果改良第二階段假體設計。包含固定方式、注入結構等改善，以提高實驗時的便利性及降低耗損率。第二階段測試用肝	**符合**

9. nanoPET 主機採購。 10. 細胞增生探針核甘酸衍生物前驅物製備與程序確立。 11. 完成克級肝標靶分子六聚乳醣之研製，訂定肝受體造影劑製造標準書及相關成品檢驗規格書，並完成相關審查程序。 12. 接受學界委託進行核醫應用與分子影像技術服務。 13. 細胞增生探針核甘酸類似物 ICdR 癌症標靶造影藥物放化穩定性分析。 14. 完成 nanoPET 3Q 確效驗證報告。 15. “放射性標誌癌症療效評估探針藥物生物分佈及分子造影研究”書面報告 1 篇。 16. 受委託數量統計	臟假體設計已完成，假體製作中。 9. 完成 nanoPET 主機採購。 10. 完成細胞增生探針核苷酸衍生物前驅物製備 50mg，純度超過 90%，完成美國核醫學會論文發表 1 篇與對內報告 1 份(INER-8351H)。 11. 完成 1.2g 肝標靶分子六聚乳醣之研製，以 10ppm 進行質譜分析，純度超過 90%，質量為 3648 Da；完成肝受體造影劑標誌套組試產與規格訂定，能於 15 分鐘完成調劑，放化純度高於 95%，並具有超過 24 小時之穩定度；完成 5 份肝受體造影劑製造標準書及相關成品檢驗規格書訂定與審查。 12. 接受學界委託進行核醫應用與分子影像技術服務，目前已完成與台大醫院、陽明大學、中央研究院及國衛院等學研界委託技術服務。 13. 已完成細胞增生探針核甘酸類似物 ICdR 癌症標靶造影藥物放化穩定性分析，成果於 100 年美國核醫學會論文發表一篇。 14. 完成 nanoPET 3Q 確效驗證報告。 15. 完成“放射性標誌癌症療效評估探針藥物生物分佈及分子造影研究”書面報告 1 篇。 16. 截至 100 年 12 月 21 日止，共計完成同位素生產供應 3 件、電子照射改質 1 件、癌標靶 2 件、減肥藥生物體分布 1 件，技服收入約 120 萬元新臺幣。	

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(3/3)	42,534				核能研究所	
		醣質藥物造影劑前驅物之開發	原 2,884 ⇨ -		核能研究所	未獲核准
		肝病變診療藥物分析技術之建立	原 2,108 ⇨ -		核能研究所	未獲核准
		肝病變診療劑之研究	原 6,065 ⇨ -		核能研究所	未獲核准
		肝病變核醫診斷技術平台之建立	原 4,153 ⇨ -		核能研究所	未獲核准
		肝癌治療劑之應用研究	原 5,764 ⇨ -		核能研究所	未獲核准
		輻射應用及分子影像技術平台	原 21,560 ⇨ 42,534		核能研究所	經生技醫藥國型計畫最新之經費配置為 20,000 仟元用以執行資源中心計畫「輻射應用及分子影像技術平台」，22,534 仟元用以購置動物正子電腦斷層影像掃描儀及週邊設備。

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期：100.12.31

項目 / 會計科目		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		35,938,000 (18,447,194)		18,447,194 (18,425,701)	43.37% (99.88%)	業務費流出：17,490,806 元
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計		35,938,000 (18,447,194)		18,447,194 (18,425,701)	43.37% (99.88%)	
二、資本支出						
1.設備費		6,596,000 (24,086,806)		24,086,806 (24,086,806)	56.63% (100%)	業務費流入17,490,806 元
小計		6,596,000 (24,086,806)		24,086,806 (24,086,806)	56.63% (100%)	
合計	金額	42,534,000 (42,534,000)		42,534,000 (42,512,507)	100% (99.95%)	
	占總經費%=分配數÷預算數 (執行率=執行數÷流用後預算數)	100%		(99.95%)		

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：

本案『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』為三年期計畫，原訂全程目標為完成肝受體造影劑臨床前資料庫彙整，並於 100 年提出 IND 申請。於 100 年也就是『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』之第三年，配合生技醫藥國家型計畫新任務，將目標提升為以過去既有之技術能量轉為生技醫藥國家型技畫資源中心之一員，藉由過去建構一些醣質肝標靶定量殘餘肝功能造影平台，擴張發展其它本土好發性疾病診療之輻射應用平台。.

100 年 6 月 8 日依照生技醫藥國家型科技計畫總主持人及國科會最後決定，同意本所 100 年度「醣質藥物於肝功能與肝纖維化診斷以及肝癌治療之應用(3/3)」科技發展細部執行計畫仍按法定預算 42,534 仟元執行，但計畫經費配置改分配如下：

20,000 仟元用以執行資源中心計畫「輻射應用及分子影像技術平台」，22,534 仟元用以購置動物正子電腦斷層影像掃描儀及週邊設備(NanoPET/CT Small Animal PET In Vivo Imaging System)。

二、計畫人力運用情形：

(一)計畫人力(人年) 人力統計截止日期：100.12.31

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
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(3/3)	原訂	10.5	0.2	3.6	4.7	2.0
	實際	10.5	0.2	3.6	4.7	2.0
	差異	-	-	-	-	-
分項計畫 輻射應用及分子影像技術平台	原訂	10.5	0.2	3.6	4.7	2.0
	實際	10.5	0.2	3.6	4.7	2.0
	差異	-	-	-	-	-

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	
	共同主持人兼分支計畫聯絡人	6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	6人月 同位素標誌核苷與胜肽技術之建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	共同主持人	2人月 負責腦神經分子影像平台	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	共同主持人	6人月 小分子化合物合成量產技術開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	共同主持人	2人月 GMP級藥物分析	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、本計畫主要成果及重大突破

請就本計畫涉及之(1)學術成就或(2)技術創新或(3)經濟效益或(4)社會影響(5)其它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。

1.學術成就

(1). 截至 12 月底完成投稿期刊論文 7 篇，平均每科技人年完成 0.73 篇；完成會議論文 10 篇，平均每科技人年完成 1.04 篇；完成所內報告 14 篇，平均每科技人年完成 1.46 篇。

(2). 「 New and More Efficient Multivalent Glycoligands for Asialoglycoprotein Receptor of Mammalian Hepatocytes」，針對 ASGPR 所研發的新型及更有效的醣質藥物，內容主要探討肝標靶傳輸分子影像平台藥物的合成及對 ASGPR 親合力試驗。(SCI)(BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 19(8):2494-2500, 2011.。)

(3). 「Mouse Intragastric Infusion Model」，內容主要在探討利用胃內埋管技術，定量控制小鼠的飲食及酒精攝取，以建立酒精性脂肪肝動物疾病模式。(SCI) (Nature Protocol)。

(4). 「Biodistribution, pharmacokinetic and radiation dosimetry of 111In-DTPA hexa lactoside」，內容主要探討 In-111 標誌的六鏈乳醣的生物分佈、藥動及輻射劑量評估，已於美國核醫學年會發表壁報論文。

(5). 「 Preclinical and Early Clinical Research of an Asialoglycoprotein Receptor Imaging Marker for Residual Liver Function Measurement」，內容主要探討肝標靶傳輸分子影像平台 In-111 標誌的六鏈乳醣在殘餘肝功能診斷的臨床前及早期臨床的研究，已於歐洲核醫學年會發表壁報論文。

2.技術創新

(1). 截至 12 月底完成專利申請 4 件，平均每科技人年完成 0.42 件。

(2). 「檢測肝殘餘功能之方法及其醣質醫學影像分子造影劑」獲得日本專利 1 件，並於 12 月 16 日接獲專利事務所通知，美國專利申請已獲核准;一種適用於區辨肝纖維化等級之方法及其肝標靶醣質分子造影劑。

該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法可用以評估肝纖維化等級以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。

(3). 「肝受體造影用注射劑、其調劑方法及其醫藥組合物」美國專利申請 1 件，此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，篩檢出急性肝衰竭亟需換肝的病患，特別是針對那些無法得到康復的病患才給予肝移植手術，以避免有潛力存活者卻必須終生吃抗排斥藥的痛苦。

(4). 「肝纖維化分子標靶偵測劑及其核醫造影法」美國專利申請 1 件，此為建立以安全、無侵襲性並準確地檢查出各類肝病患者之肝纖維化程度技術，並與國內產學研究等單位合作推動生技、醫藥相關議題研究。

(5). 「放射性標幟之核苷酸類似物、製備方法及其用途」中華民國及美國專利申請各 1 件，此發明亦提供一種放射性醫藥組合物，係包含上述之放射性標幟之核苷酸類似物，可應用於腫瘤增生造影劑，有助於核子醫學造影於腫瘤偵測或治療預後評估之發展，亦可將放射性醫藥組合物所釋放放射線應用在惡性腫瘤，能有效抑制惡性腫瘤的再生，更可一併使用，達到核子醫學造影診斷與治療的雙重目的。

3.經濟效益

(1). 完成學界委託放射性標誌 SML 蛋白藥物製備與血清半生期研究。以分子影像、生物體分布與藥物動力學技術，服務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。

(2). 供應陽明大學 I-123 200 mCi 和 In-111 100 mCi 進行生醫之研究。

(3). 服務電子產業公司材料照射改質一件。

4.社會影響

(1). 目前研究成果顯示，銦-111 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). 銦-111 標誌核醫肝標靶傳輸分子影像平台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). 銦-111 標誌核醫肝標靶傳輸分子影像平台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.其它效益

(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). 銦-111 標誌核醫肝標靶傳輸分子影像平台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). 銦-111 標誌核醫肝標靶傳輸分子影像平台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). 完成核苷酸衍生物合成及碘-123 放射標誌研究及穩定性試驗，實驗結果顯示放射標誌產率可達>85%，放射化學純度可達>95%。體外穩定性試驗顯示在血清中 24 小時候放化純度可達 90%以上。

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

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)。

	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	投稿期刊論文 7 篇 國外研討會論文 10 篇	投稿國際與核子醫學及分子影像相關之 SCI 期刊及研討會論文，提高國際能見度。	參加第六屆酒精性脂肪肝和胰線疾病及肝硬化國際研討會與第 19 屆日本消化醫學週國際會議，發表國際論文增加國際能見度，收集國際最新研發現況與發展，與國際專業人士互動，以期能同步與國際接軌。
	B 研究團隊養成	1 隊	形成癌症療效評估分子探針研究團隊，跨領域(臨床/藥物/影像儀器)整合研發，建立癌症療效評估診斷技術平台，造福廣大的癌症病患。	開發單光子 model-base 肝攝影定量技術，並應用於殘餘肝功能評估，可能為國際首見。
	C 博碩士培育	2 位	以本所核心設施協助國內學界研究，並藉計畫之實施培育未來產業需要之專長。	
	D 研究報告	14 篇	報告內容包括腫瘤增生療效評估造影劑之放射化學及生物特性研究之成果及後續研發的重點及方向。	

	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
技術創新(科技整合創新)	G 專利	申請專利 4 件	專利申請 4 件 另獲得日本專利 1 件	「檢測肝殘餘功能之方法及其醣質醫學影像分子造影劑」獲得日本專利 1 件，特許第 4780799 號;此專利並於 12 月 16 日獲專利事務所通知，美國專利申請已獲核准。
	S 技術服務	技術服務（項數、家數、金額)、委託案及工業服務次數	100 年度 5 月 1 日至 12 月 31 日止，已完成與台大醫學院、陽明大學、中研院國衛院及聚鼎公司等 7 件學研界委託技術服務，技服收入約 1,190 千元。	

陸、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其價值與貢獻度

一、學術成就(科技基礎研究) (權重 40%)

(98 年度)

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 10uC 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 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。

(99 年度)

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 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：且能有效看出 Thioacetamide 誘發肝纖維化，肝吸收活度減少之變化；於 10 月份臺灣消化系醫學會深受好評，台大肝炎中心並因此來函表示希望能來所進行相關動物模式之實習。

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閥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，R2 > 0.99；若以 1-5 uCi 作標準曲線，R2 > 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。

(100 年度)

1. 「肝纖維化分子標靶偵測劑及其核醫造影法」於 100 年度或美國與日本專利，研發成果受國際肯定。
2. 由於核研肝標靶傳輸分子影像平台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。
3. 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%)

(98 年度)

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醣胜肽技術，可提昇半乳醣胜肽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胜肽型乳醣藥物，其結構雖似胜肽結構，但非真實胜肽，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。

(99 年度)

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，年度獲得「區辨肝纖維化等級之方法及其醣質醫學影像分子造影劑」日本及美國專利研發成果受國際肯定。
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 分子的半乳醣胺鏈或乳醣鏈抓在一起，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 分子的半乳醣胺鏈或乳醣鏈抓在一起，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、多鏈半乳胺醣及乳醣配位子製程，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。

(100 年度)

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。

三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%)

(98 年度)

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醣藥物，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. 銦-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. 銦-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. 銦-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。

(99 年度)

1. 銦-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. 銦-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. 銦-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%)

(98 年度)

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醣藥物，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醣藥物，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穫得，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. 銦-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. 銦-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。
8. 新購置貴重儀器 Manual 採電子化，使能節能減碳

(99 年度)

1. 研發單、多鏈半乳胺醣及乳醣配位子，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、方便與節能的特性。
3. 銦-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. 銦-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 3 名外聘人員與研發替代役 6 名，有助民生社會發展，降低失業率，且提昇國民生產毛額。

(100 年度)

1. 研發單、多鏈半乳胺醣及乳醣配位子，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. 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。
3. 本計畫提供就業名額，引進 3 名外聘人員與研發替代役 6 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%)

(98 年度)

1. 目前世界上尚沒有辦法訂定換肝之閥值，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. 與中研院甘魯生教授合作，進行半乳醣胺鏈配位子結構之2D-NMR 研究

(99 年度)

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 年派員赴美國巴爾的摩李遠川院士實驗室研習醣化學技術，以及進行肝纖維化檢測劑與醣蛋白質體核醫藥物相關醣蛋白化學關鍵技術實習，同時攜回醣質胜肽觀念與相關研製技術，成立醣質藥物國際合作案，開啟醣質藥物之研究。
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。

(100 年度)

1. 依照生技醫藥國家型計畫指示，設立使用者委員會，已於 100

年 7 月 26 日及 11 月 16 日完成例行性會議,經使用者委員給予計畫指導，諮詢計畫執行方向，係屬具有政策性與專案之重大諮詢事項會議，促進本計畫執行順利，加強本技術平台之功能性及良好的服務品質。

2. 辦理生技醫藥國家型計畫-資源中心之服務項目、收費及成本分析等相關資料，經使用者委員會各委員開會決議簽名通過，並經本所技推中心協助完成服務項目、收費及成本分析之訂定;另完成接受委託宣傳之海報製作。

註：若綱要計畫期程為 4 年期第 1 年執行者，請明確寫出本綱要計畫為第 1 年執行，故無主要成就及成果之價值與貢獻度；其他非第 1 年執行者請填寫起始年累積至今主要成就及成果之價值與貢獻度(例如：執行期程為第 3 年之綱要計畫即寫第 1 年到現在所有成果之 outcome)。

柒、與相關計畫之配合

一、 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，共同探討本所肝標靶傳輸分子影像平台於臨床醫療之價值。

二、 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，共同探討本所肝標靶傳輸分子影像平台於臨床醫療之價值。

三、 本計畫與交通大學醣磁氧化鐵研究計畫配合，借重交通大學氧化鐵研製經驗，共同探討於臨床醫療之價值。

四、 本計畫與中研院楊淑美教授合作，探討卵巢癌生物標記生物半生期與發展卵巢癌造影標記之可行性。

捌、後續工作構想之重點

一、 接受學界委託進行輻射應用與分子影像技術服務，包括生產放射性同位素供生醫研發及臨床使用、標的分子放射性同位素標誌應用於藥理及藥物動力學研究、提供分子影像平台及影像處理分析服務、生產 cGMP 級及 TFDA 核准之核醫藥物與符合 ICH 規範之 GLP 級藥物分析系統建立等。

二、 進行癌蛋白或醣類抗體之放射標誌與藥動試驗，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。

三、 建立核苷酸衍生物造影劑前驅物合成程序，進行核苷酸類標誌化合物作為癌症療效評估探針之開發，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。

四、 建立肝標靶分子技術平台、殘餘肝功能影像定量技術開發與先期測試。

五、 完成腦科學分子影像研究服務項目訂定。

玖、檢討與展望

由本年度公布的研究群組通過名單，我們發現本所技術可與很多癌標記、腦研究與肝纖維化的計畫相連結，本所將積極與這些單位聯絡，以本所既有造影標記加速這些研究群組研發工作之進展或開發出新的造影標記，以能及早於分子層次診斷出疾病之發生或治療藥物之療效。

填表人：_____聯絡電話：_____ 傳真電話：_____
E-mail：_____

主管簽名： _____