

105 年度政府科技發展計畫 績效報告書

計畫名稱：核子醫藥及醫材與儀器之應用研究 (3/4)

執行期間：

全程：自 103 年 01 月 01 日至 106 年 12 月 31 日止

本期：自 105 年 01 月 01 日至 105 年 12 月 31 日止

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：核能研究所

中華民國 106 年 3 月__日

【105 年度績效自評意見暨回復說明(D007)】

計畫名稱：核子醫藥及醫材與儀器之應用研究

績效自評審查委員：忻凌偉、陳遠光、黃文盛

序號	審查意見	回復說明
<p>壹、計畫實際執行與原計畫目標符合程度(自評評分：<u>8</u>)</p> <p>9-10 分：超越計畫原訂目標，且已就所遭遇困難提出有效之因應對策。</p> <p>8 分：達成計畫原訂目標，且已就遭遇困難提出可行之因應對策。</p> <p>7 分：大致達成原訂目標，且就遭遇困難所提因應對策尚屬可行。</p> <p>1-6 分：執行內容與原規劃未符，或未達成原訂目標，或仍須對所遭遇困難提出更有效可行之因應對策。</p>		
1-1	1. 年度計畫原訂目標均已順利達成。面對執行計畫過程中所遭遇的困難亦已提出有效之因應對策。	謝謝審查委員肯定。
1-2	實際達成與原預期目標均為”達成”，但所達成的內容仍頗為基礎或抽象，今(106)年為最後一年，本 4 年期，總經費 2 億 3 千 5 百餘元計畫的具體終極目標(預期效益有 12 項，混合型計畫)可否達成?	謝謝審查委員意見。今(106)年為 4 年期計畫的最後一年，屬於混合型計畫，預期效益共計 12 項，本計畫採取定期/不定期會議追蹤與檢討，所有計畫書所載之研究目標，均可依時如期如質完成。
1-3	計畫預期效益中提及之胜肽腫瘤造影劑為何? integrin $\alpha v \beta 3$ 加上 RGD 的異雙體胜肽??初步動物結果??? (陳健任等人投稿)	謝謝審查委員意見。本計畫的異雙體胜肽包含 RGD 及 GE11 兩種胜肽，分別能夠針對 integrin $\alpha v \beta 3$ 及 EGFR 進行特异性結合。初步動物 PET/CT 造影結果顯示， ^{68}Ga -NOTA-RGD-GE11 異雙體胜肽於 NCI-H292 肺腫瘤動物有明顯攝取情形，T/M ratio 為 3.6，優於兩種單標靶胜肽 (^{68}Ga -NOTA-RGD、 ^{68}Ga -NOTA-GE11)。
1-4	開發高靈敏度之 HER2 診斷試劑(試管檢查)? 應為 HER2 造影製劑,初步	謝謝審查委員指正。應更正為 HER2 造影劑。由胃癌腫瘤動物之造影及生

	<p>動物結果???</p>	<p>物分布分析結果顯示。經與對照組比較後，實驗組的腫瘤位置具有明顯的藥物 (^{111}In-DTPA-trastuzumab) 聚集現象，且計算 tumor/muscle 比值大於 4。動物各部位的組織 (包括：腫瘤、心、肺、肝、腎、胃、大腸、脾等器官組織)，如下圖，顯示腫瘤部位有大量表現 HER2 蛋白質。</p> <p>Figure 1: Biodistribution and HER2 Expression Analysis</p> <p>Figure 1a: Tissue Uptake (ID%/g)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tissue</th> <th>^{111}In-DTPA (ID%/g)</th> <th>^{111}In-DTPA-Trastuzumab (ID%/g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Blood</td><td>~4</td><td>~5</td></tr> <tr><td>Brain</td><td>~0.5</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Heart</td><td>~7</td><td>~8</td></tr> <tr><td>Lung</td><td>~10</td><td>~11</td></tr> <tr><td>Liver</td><td>~11</td><td>~12</td></tr> <tr><td>Kidney</td><td>~10</td><td>~11</td></tr> <tr><td>Spleen</td><td>~12</td><td>~13</td></tr> <tr><td>Stomach</td><td>~6</td><td>~7</td></tr> <tr><td>Intestinal</td><td>~4</td><td>~5</td></tr> <tr><td>Tumor</td><td>~5</td><td>~20*</td></tr> <tr><td>Muscle</td><td>~6</td><td>~5</td></tr> </tbody> </table> <p>Figure 1b: HER2 Expression in MKN45 Tumor-bearing Mice</p> <p>Western blot analysis of HER2 and GAPDH expression in various tissues: Muscle, Tumor, Brain, Heart, Lung, Liver, Kidney, Stomach, Colon.</p> <p>Figure 1c: HER2/GAPDH Ratio (Fold)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tissue</th> <th>HER2/GAPDH (Fold)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Muscle</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Tumor</td><td>~4.5*</td></tr> <tr><td>Brain</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Heart</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Lung</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Liver</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Kidney</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Stomach</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Colon</td><td>~1</td></tr> </tbody> </table>	Tissue	^{111}In -DTPA (ID%/g)	^{111}In -DTPA-Trastuzumab (ID%/g)	Blood	~4	~5	Brain	~0.5	~1	Heart	~7	~8	Lung	~10	~11	Liver	~11	~12	Kidney	~10	~11	Spleen	~12	~13	Stomach	~6	~7	Intestinal	~4	~5	Tumor	~5	~20*	Muscle	~6	~5	Tissue	HER2/GAPDH (Fold)	Muscle	~1	Tumor	~4.5*	Brain	~1	Heart	~1	Lung	~1	Liver	~1	Kidney	~1	Stomach	~1	Colon	~1
Tissue	^{111}In -DTPA (ID%/g)	^{111}In -DTPA-Trastuzumab (ID%/g)																																																								
Blood	~4	~5																																																								
Brain	~0.5	~1																																																								
Heart	~7	~8																																																								
Lung	~10	~11																																																								
Liver	~11	~12																																																								
Kidney	~10	~11																																																								
Spleen	~12	~13																																																								
Stomach	~6	~7																																																								
Intestinal	~4	~5																																																								
Tumor	~5	~20*																																																								
Muscle	~6	~5																																																								
Tissue	HER2/GAPDH (Fold)																																																									
Muscle	~1																																																									
Tumor	~4.5*																																																									
Brain	~1																																																									
Heart	~1																																																									
Lung	~1																																																									
Liver	~1																																																									
Kidney	~1																																																									
Stomach	~1																																																									
Colon	~1																																																									
1-5	<p>加強國內外相關教學中心醫院及研究單位，共同開發相關核醫影像醫學，進行分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療技術開發。</p>	<p>謝謝審查委員意見。本計畫秉持將持續與國內外相關教學中心醫院及研究單位合作，共同分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療藥物或技術，以及努力於提升核醫影像醫學研究。</p>																																																								
<p>貳、計畫經費及人力運用之妥適度(自評評分： <u>9</u>)</p> <p>9-10 分：與原規劃一致。</p> <p>7-8 分：與原規劃大致相符，差異處經機關說明後可以接受。</p>																																																										

1-6 分：與原規劃不盡相符，且計畫經費、人力與工作無法匹配。		
2-1	除一位人員因晉升職稱改變與一位人員年中離職外，計畫經費及人力運用與原規劃一致。	謝謝審查委員肯定。
2-2	「造影實驗用 21 發射源之陣列式 X 光源」案，因故導致交期延誤。故保留 5,810 仟元。	感謝審查委員意見。本計畫「造影實驗用 21 發射源之陣列式 X 光源」設備採購，已於 105 年 12 月 27 日完成交貨，目前順利完成驗收與相關測試工作，可按原進度銜接本計畫之 106 年度之造影系統整合預定工作，原計畫進度不受影響。此外，原保留的經費預定於 106 年 3 月完成結報作業。
<p>參、計畫主要成就及成果(重大突破)之價值、貢獻度及滿意度</p> <p>(自評評分： <u>9</u>)</p> <p>9-10 分：所達成量化指標或質化效益超越原計畫預期效益。</p> <p>8 分：所達成量化指標及質化效益與原計畫預期效益相符</p> <p>7 分：大致達成原計畫預期效益。</p> <p>1-6 分：未達成計畫原計畫預期效益。</p>		
3-1	在論文發表及研究報告數量方面，實際達成量化指標超越原計畫預期效益。同時有許多專利申請案的智財產出。	謝謝審查委員肯定。
3-2	8 篇與計劃相關 SCI 論文似未呈現於所提供的參考資料中。	謝謝審查委員意見。已確認期刊及會議論文清單於佐證資料 p. 68-p. 69，請鑒核。
3-3	完成 TAU 蛋白造影新分子氟-18FEONM 之前驅物製備新合成方法之開發	謝謝審查委員肯定。
3-4	完成 HER2 抗體 trastuzumab 標幟放射性同位素 In-111 或 Tc-99m，以核醫造影技術驗證此藥劑之腫瘤靶	謝謝審查委員肯定。HER2 抗體 (Trastuzumab) 鍵結標誌放射性同位素 In-111，標誌效率大於 95%，由穩定

	向性。	性試驗結果顯示，在 37°C 血清中，可維持穩定約 144 小時。並完成胃癌腫瘤動物之造影及生物分布分析。與對照組比較具有腫瘤把向性，計算 tumor/muscle ratio 比值大於 5。此造影劑的開發有助於臨床上治療 HER2 大量表現之腫瘤患者之診斷，可輔助目前檢驗方式「侵入式免疫組織切片染色技術」，以進行腫瘤判定，降低樣品誤差、人為判定之誤差及無法診斷轉移癌等缺點。
肆、跨部會協調或與相關計畫之配合程度(自評評分： 8) 10 分：認同機關所提計畫執行無須跨部會協調，且不須與其他計畫配合。 9-10 分：跨部會協調或與相關計畫之配合情形良好。 7-8 分：跨部會協調或與相關計畫之配合情形尚屬良好。 1-6 分：跨部會協調或與相關計畫之配合情形仍待加強。		
4-1	跨部會協調以及與相關國家型計畫之配合情形良好。	謝謝審查委員肯定。
4-2	加強國內外相關教學中心醫院及研究單位，如台大、三總、榮總、長庚等，共同開發相關核醫影像醫學，進行分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療技術開發。	謝謝審查委員意見。本計畫將秉持持續與國內外相關教學中心醫院及研究單位合作，共同分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療藥物或技術，以及努力於提升核醫影像醫學研究。
伍、後續工作構想及重點之妥適度(自評評分： 9) 9-10 分：後續工作構想良好；屆期計畫成果之後續推廣措施良好。 7-8 分：後續工作構想尚屬良好；屆期計畫之後續推廣措施尚屬良好。 1-6 分：後續工作構想有待加強；未規劃適當之屆期計畫後續推廣措施。		
5-1	後續工作構想良好具開創性；屆期計畫之後續推廣措施良好具延續性。	謝謝審查委員肯定。
5-2	因應新穎蛋白抗體診斷與治療藥物發展，建立百毫居里級鈷-89 正子核種技術，發展 Zr-89-DF0-PET 藥物。	謝謝審查委員意見。本計畫現階段正在建立鈷-89/鈷-89 照射靶與同位素分離方法與技術，預定達到獲得百毫居里鈷

		-89 正子核種，以後續發展 Zr-89-DF0-PET 核醫藥物。
5-3	跨足高階影像醫材產業，所設定對象或市場在那？競爭優勢為何？	<p>謝謝審查委員意見。高階醫療影像設備市場中，放射醫學成像應用佔一半以上，為市場主流項目。本計畫目標配合國際放射成像領域未來發展趨勢，主要是開發與建立各類先進技術，包括可辨析材質的能階式放射影像技術、可提供能階資訊的影像感測器以及可提供快速高品質三維影像的放射掃描儀器技術，並同時探索技術整合的應用範疇。本計畫同步整合國內相關業者（如安○○醫、常○○技等），藉由業者對市場的敏銳度觀察與影像設備市場需求，評估後續技術、系統或商品的開發可行性。並透過以往累積的高階影像醫材系統開發能量與經驗，協助業者搶佔市場。</p>
5-4	為何要作新型 TRODAT-2 正子造影劑？會比目前已臨床使用的 F-18PE2I 好嗎？	<p>謝謝審查委員意見。</p> <p>(1) 本所成功發展多巴胺轉運體造影劑 (Tc-99m TRODAT-1)，於 2005 年取得藥品許可證，完成商品化發展，進一步於 2015 年技轉產業界。但 Tc-99m TRODAT-1 多巴胺轉運體造影劑標誌用核種 Tc-99m 恐因加拿大 NRU 反應爐與荷蘭 HFR 反應爐關閉所產生全球鎳-99m 供應鏈失衡或鎳-99m 價格攀升，致使核醫醫學產生重大波動，此為開發新型 TRODAT-2 正子造影劑之主要緣由。</p> <p>(2) 2014 年瑞典卡羅琳醫學院 <i>prof. Christer Halldin</i> 研發出 [¹⁸F] FE-PE2I 於 DAT 的造影 F-18 PE2I 其影像訊號解析度非常高，但缺點是氟-18 放射性同位素價格以及化</p>

		<p>學鍵結效率，反應必需在高溫下進行，且無法以凍晶製劑方式來製備，故若以使用方便性考量，仍有使用上的限制。</p> <p>(3) TRODAT-2 研究計畫已於(104)科發金計畫執行完畢，生技醫藥的創新發想，需透過實際面的實驗測試來驗證，TRODAT-2 研究創意發想，主要希望能延伸本所成功開發 TRODAT-1 的優勢，配合國際現況與發展趨勢，能開發出一便利產品，可與臨床使用 [¹⁸F] FE-PE2I 競爭。</p>
5-5	<p>建構多功能腫瘤探針 DOTA-790 與多鏈葡萄糖癌症探針 DOTA-G4 技術，發展新型癌症放射診療藥物，包含 DOTA-790、DOTA-G4 等配位子 Linker 之合成與分析技術發展。</p>	<p>謝謝審查委員肯定。本計畫預定先 DOTA 含四個氮原子結構，再修飾其所含側鏈結構，以便能稼接四個葡萄糖分子成為 DOTA-G4 或連結花青素螢光、近紅外發色團結構成為 DOTA-790，建構 Linker 之合成與分析技術等，以達到開發多功能腫瘤探針之目標。</p>
5-6	<p>建立精準光子反應位置估算方法與多能階式放射影像重建技術、光子計數離型探頭面積擴展技術與校正方法及靜止式 3D 掃描 X 光源設計/規格制定；並建立製造人工角膜技術。</p>	<p>謝謝審查委員意見。本計畫探究國際放射成像領域未來發展與產業應用趨勢，投入包括精準光子反應位置估算、多能階式放射影像重建、靜止式快速 3D 掃描儀器等先進技術的開發，預計切入材質辨析放射影像、快速線上 CT 等極具應用潛力但現今技術尚未能滿足的產業應用，期望能對未來醫療、製造等多領域的產業發展與升級提供助益或貢獻。此外，3D 列印人工眼角膜計畫並未列入於 105 年計畫書內容，屬於醞釀創新發發計畫，已預先篩選了 PLA 及 PVA 材料進行列印 3D 繪圖設計，完成初步評估，並正式列於 106 年計畫書內，本(106)年預計建立 3D 列印技術，以</p>

		PLA 等材料作為角膜弧形列印輸出。
陸、總體績效評量暨綜合意見 (自評評分： 9)		
10:極優 9:優 8:良 7:可 6:尚可 5:普通 4:略差 3:差 2:極差 1:劣		
6-1	核研所居國內核能研究領導地位，身負開疆闢土、建立相關規範的重責大任。從先前的新藥 ^{99m} Tc-Trodat 到目前 ¹²³ I-MIBG 都可考慮收載於中華藥典中，作為國內核醫製藥界的標準，提升民眾用藥的品質。這不僅對於核研所有正面形象的宣傳效益，亦可達到推廣核研所產品的附加效益。	謝謝審查委員肯定。本所確實於國內核能研究居領導地位，且身負開疆闢土與建立相關規範的重責大任。本計畫將積極秉持身為國家研究機構角色，不斷地開發分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療藥物或技術，以及努力於提升核醫影像醫學研究。最終目標除提升本所所譽與開創具全球競爭性生醫產品外，更加維護國人健康、造福民生福祉與提升生活水準。
6-2	氟-18FEONM是想作為TAU蛋白造影放射製劑，現將氟-18FEONM 於乳癌細胞作放射攝取研究的rationale及目的為何？以TAU 蛋白過度表現之MCF7 細胞，與不具TAU 蛋白過度表現之MBA-MD-231 細胞，分別與氟-18FEONM 作用，發現兩者攝取均提高一倍，又代表何意義？是否代表氟-18FEONM對TAU蛋白不具專一性？。	<p>謝謝審查委員意見。初步動物造影顯示，氟-18FEONM 對於 TAU 蛋白所形成糾結物有明顯的積聚效果。</p> <p>(1) 應用於乳癌細胞研究緣由：依據 2005 年美國科學院院報 PNAS 報導，安德生癌症研究中心之發現 [Rouzier R. et al., Microtubule-associated protein tau: A marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer] 研究顯示，乳癌細胞與 TAU 蛋白具有關聯性，故本計畫擬以氟-18FEONM 進行先期研究，偵測其於 TAU 蛋白過度表現之攝取效果，評估是否適用於乳癌造影。</p> <p>(2) MCF7 與 MBA-MD-231 對 F-18 FEONM 攝取量，提高一倍之推論：此兩種細胞之氟-18FEONM 攝取狀況相同。推測因 TAU 蛋白有數種異構型，所以，不同腫瘤細胞之異構型 TAU 蛋白或糾結物過度表現量，可能也不完全相同。</p>

		<p>(3) F-18 FEONM 對 TAU 蛋白之專一性推論：因 TAU 過度表現與非過度表現之細胞攝取狀態相同，所以，初步推論，氟-18FEONM 與乳癌 TAU 過度表現並無關聯性。但是，由本所與陽明大學之合作研究結果顯示，氟-18FEONM 於 GBM 腦癌螢光均值指數 (MFI) 過度表現的細胞之攝取量，呈現更高劑量的攝取情形 (與低劑量組 U87 相較)，由此得知，氟-18FEONM 雖於乳癌細胞無專一性，但與腦癌細胞有專一性結合，所以，推測腦癌細胞與乳癌細胞過度表現之 TAU 異構物可能不相同，氟-18FEONM 與 TAU 蛋白專一性結合與細胞種類有相關。</p>
6-3	<p>用 In-111 標誌 HER2 抗體 (In-111 DTPA-Trastuzumab) 進行胃癌腫瘤動物造影的 rationale 及目的為何?</p>	<p>本研究動機是因為觀察到現今胃癌不易早期診斷，約 45% 患者發現時已有轉移。轉移性胃癌治療於過去 10 年來，多以化療為主，存活期普遍不超過一年。研究發現，約 20% 轉移性胃癌病患因其病理組織呈現 HER2 抗原陽性，簡稱 HER2(+)，患者常出現治療反應差、疾病迅速惡化、復發機會高的現象。因此，若能快速且精準的診斷出癌症患者是否為 HER2(+)，就能使醫師獲得正確的資訊，給予適當的藥物治療，提升患者存活率。目前 HER2 檢測方式，除了「侵入性組織免疫染色技術」之外，若能將放射性同位素結合專一性 HER2 探針 (例如：抗體、anti-peptides、接受器節抗劑) 做核醫分子影像分析，具有非侵入性、快速且即時觀察、減少人為判定之誤差、轉移癌診斷等優點。因此，本研究目的是希望透過 In-111 標</p>

		<p>誌 HER2 抗體(trastuzumab)後，在動物體內去追蹤 trastuzumab 是否可到達胃癌腫瘤 HER2(+)部位。一旦確認後，(1) ¹¹¹In-DTPA-trastuzumab 可與 HER2 造影劑之探針做競爭性動物影像分析，篩選出與胃癌腫瘤組織結合力強的探針。(2) trastuzumab 可延伸鍵結一些臨床使用的胃癌治療藥物，開發出新的複合式藥物，而達到降低 trastuzumab 副作用(包括:高血壓、腹痛、口腔黏膜破損、腹瀉、胃出血、肌肉疼痛、無力、頭痛、頭暈、上呼吸道感染、鼻出血、呼吸困難)，並提升治療之效果。</p>
6-4	<p>本計畫五分項目標非常多：發展 I-123 MIBG 及 50mCi 商業級鎩-68 發生器製備技術，並有效提供國內使用應是重點中的重點。</p>	<p>謝謝審查委員指導與建議，本計畫配合本所之研發政策與目標，積極進行 I-123 MIBG 製程確效、分析方法確效、試製三批次等查驗登記與 PIC/S GMP 所需相關測試與文件作業。另外，本計畫研製商業級 50mCi 鎩-68 發生器，目前已實際應用於 106 年經濟部科專計畫 Ga-68 DOTA-GSG- cCRGdfC 之臨床前試驗之 Ga-68 放射性同位素供應。</p>
6-5	<p>對我國醫療電子產業進軍國際市場、促進產業投資及創造就業機會，有相當大的助益，並可發揮輻射技術民生應用、回饋社會之功效。</p>	<p>謝謝審查委員肯定。本計畫致力於結合我國高度成熟的電子產業，協助轉往醫療電子領域發展，並促進產業技術升級、投資與創造就業機會，的確為本計畫預期效益之一。醫療器材的發展速度相當快且競爭力強，本計畫期望透過已擁有的核心技術，極致發揮輻射技術在民生應用領域，以回饋社會。</p>
6-6	<p>期待氟-18FEONM 臨床試驗</p>	<p>謝謝審查委員鼓勵。阿茲海默氏症是未來全球人口老化之嚴重健康議題之</p>

		<p>一，本計畫開發 F-18 FEONM 於診斷 TAU 蛋白或 TAU 糾結物，已於基因轉殖鼠上獲得初步造影效果，本計畫將積極向前推進，期望能獲得多項證據來驗證 F-18 FEONM 發展潛力，朝向臨床試驗階段前進。</p>
6-7	期待碘-123-MIBG 在國內上市	<p>謝謝審查委員鼓勵。碘-123-MIBG 之臨床應用價值不斷的於國內外臨床試驗獲得驗證，本(106)年度，I-123 MIBG 查驗登記與獲得藥品許可證是本計畫之重大重點工作之一，本計畫必定積極努力達到本項目標，讓本國國人可獲得到最佳的精準醫療診斷，提升醫療與照顧品質。</p>

目 錄

【105 年度政府科技發展計畫績效報告基本資料表(D003)】	1
【分年階段性目標達成情形與重要成果摘要表】	5
第一部分	4
壹、 目標與架構	5
一、 目標與效益	5
(一) 目標	5
(二) 效益	5
二、 架構	7
三、 實際達成與原預期目標之差異說明	8
貳、 主要內容	17
一、 執行內容	17
二、 遭遇困難與因應對策	22
三、 實際執行與原規劃差異說明	23
參、 經費與人力執行情形	24
一、 經費執行情形	24
(一) 經資門經費表 (E005)	24
(二) 經費支用說明	26
(三) 經費實際支用與原規劃差異說明	26
二、 計畫人力運用情形	27
(一) 計畫人力結構 (E004)	27
(二) 人力實際進用與原規劃差異說明	29
肆、 已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)	31
第二部分	36
壹、 主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)	37
一、 學術成就(科技基礎研究)	37
二、 技術創新(科技技術創新)	52
三、 經濟效益(經濟產業促進)	60
四、 社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)	61
五、 其他效益(科技政策管理、人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導等)	62
貳、 跨部會協調或與相關計畫之配合	64
參、 檢討與展望	65
附表、佐證資料表	68

【105 年度政府科技發展計畫績效報告基本資料表(D003)】

審議編號	105-2001-01-10-01					
計畫名稱	核子醫藥及醫材與儀器之應用研究(3/4)					
主管機關	行政院原子能委員會					
執行單位	核能研究所					
計畫主持人	姓名	林武智	職稱	研究員		
	服務機關	核能研究所				
計畫類別	混合型計畫					
計畫群組及比重	生命科技 100%					
執行期間	105 年 01 月 01 日 至 105 年 12 月 31 日					
全程期間	103 年 01 月 01 日 至 106 年 12 月 31 日					
資源投入 (以前年度 請填決算數)	年度	經費(千元)		人力(人/年)		
	103	54,510		43.4		
	104	57,493		41.5		
	105	61,007		40.2		
	106	62,264		45.3		
	合計	235,274		170.4		
	105 年度	經費項目		預算數(千元)	決算數(千元)	執行率(%)
		經常門	人事費	0		
			材料費	21,129		
			其他經常支出	22,210		
			小計	42,261	42,087	99.58
		資本門	土地建築	0		
			儀器設備	880		
			其他資本支出	17,685		
小計			18,746	18,667	99.58	
經費合計		61,007	60,754	99.58		

<p>本計畫在機關施政項目之定位及功能</p>	<p>第八次全國科學技術會議總結報告總目標之策略五：「加強技術創新，完善產業環境」重要措施，其中一、發展新世代高科技與知識型服務產業：(六)促成國際化的醫療服務產業 1.建立醫療服務國際化營運模式與行銷策略。2.建立醫療服務前瞻機制，開發市場創新服務項目。並依據行政院政策：1. 臺灣生技產業起飛行動方案一、藥品領域其中 1-2.推廣學名藥新應用拓展市場。2.102 年行政院第 3367 次會議核定「國家科技發展技畫」-「強化輻射安全與輻射醫療品質，增進國人健康」為研發施政目標。3.立法院第 6 屆第 4 會期多位委員針對本所研製診斷核醫藥物，選擇 1 至 2 項技轉民間政策指示。(二)NSTP 全國科學技術會議：1.成立「原子能科技在醫學應用推動委員會」，以加強原子能科技在 醫學診斷與治療上之環境建構、人才培訓、國內專業整合、國際合作與研發資源規劃等，積極推動新型實驗室與研發中心之建立。2.規劃與推動亞太醫用同位素及核醫藥物研發與製造中心，並加速推動醫用同位素與核醫藥物之研發及生產供應技術移轉。3.加強推廣輻射照射與中子活化分析技術等在醫材滅菌、生醫材料、食品與中藥(材)等預防保健之應用與發展。4.加強原子能科技在醫學診療、保健與工業應用安全與效益之教育宣導及透明化，落實原子能科技於社會民生福祉與永續發展之目標。</p> <p>本計畫以本所輻射成像技術為基礎，配合國家生技政策及我國電子資訊(ICT)產業之發展需求，擴大輻射應用至放射影像醫材領域。規劃由建立基礎技術做起，運用台灣 ICT 產業與精密機械技術優勢，深耕極具市場價值之放射影像儀器新式關鍵技術，除固守醫療領域、並能拓展工業、安檢等廣泛應用，期能帶動我國 ICT/光電產業轉型增值，增強國家工業發展競爭力。本計畫之執行將對我國醫療電子產業進軍國際市場、促進產業投資及創造就業機會，有相當大的助益，並可發揮輻射技術民生應用、回饋社會之功效。</p>
<p>計畫重點描述</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 根據行政院經建會之台灣 1976-2060 人口結構評析報告，本國人口已由燈籠型態(上下窄中寬)逐漸轉為瓶罐型態(上寬下窄)，目前台灣已屬於「高齡化社會」，但隨著年老族群的擴大，衍生出的健康問題一一浮現，惡性腫瘤、腦血管病變、神經系統病變及心臟疾病勢將嚴重威脅國人健康。早期診斷與治療已成為 21 世紀醫學科技發展的當務之急。本計畫以開發腦、腫瘤等放射性藥物為主。腦神經研究方面：開發具有穿透腦血流屏蔽之新放射分子且研究 TAU 蛋白攝取吸收能力、加速阿茲海默氏症之藥物之開發；腫瘤研究方面：開發 HER2 腫瘤之核醫造影劑、奈米金 pH 感受性腫瘤治療藥物 GNPs-DOX 以及發展新型肺癌放射診斷核醫藥物，能夠達到早期診斷及治療之效果。發生器部份：建構產業級銻同位素製作發生器之鉛室與發展 50mCi 商業級銻-68 發生器製備技術，應國際核醫藥物發展趨勢與市場。 2. 建立核醫分子影像診斷疾病用造影劑配位子 Linker 以橋接造影劑配位子的核心技術，合成、分析、標幟核醫藥物主成分及製劑中

	<p>藥物結構鑑定與含量分析以及研究藥物在生物系統中代謝機制。</p> <p>針對放射成像領域極具市場與應用的新技術需求—能階式放射影像，開發其關鍵技術—光子計數(photon counting)影像感測器、快速精確之 model-based 多能階式影像處理軟體技術、與光源靜止式快速 3D 掃描技術，三項關鍵技術整合之產出(系統/儀器)將具備能量鑑別力且能獲得 3D 材質分布，提高系統性能並拓展應用領域搶佔新一代的能階式放射影像儀器(如透視攝影、CT 等)市場。</p>
<p>計畫效益與 重大突破</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 開發銦-89 放射性同位素之穩定同位素照射靶製備方法及相關之穩定同位素製備技術。 2. 發展具與 TAU 蛋白造影力相關之放射性分子與前驅分子合成、放射反應標誌製成方法相關技術。 3. 建立產業級銻同位素製作發生器之鉛室及及 50mCi 商業級銻-68 發生器製備技術。 4. 新腦中樞系統診斷用試劑之開發計畫，預計完成放射性同位素的標誌工作；並進行藥物與人腦組織之體外結合試驗，確定其結合效力。 5. 完成 HER2 抗體鍵結放射性同位素例如 Tc-99m 或 In-111，利用核醫造影及生物分佈實驗驗證此造影劑之腫瘤靶向性，並進行動物毒理試驗，藉以開發高靈敏度之 HER2 診斷試劑。(註：應更正為 HER2 造影劑) 6. 完成奈米金腫瘤治療藥物 GNPs-DOX 之 pH 感受性結構之鍵結，除完成鍵結技術建立外，並於動物鼠中進行奈米金毒理試驗。 7. 開發 DOTA-NI 新型 PET/MRI 多功能診療用核醫藥物，建立 Gd 與 Ga 之標誌技術與分析方法，應用腫瘤動物相關模式，篩選出有效之早期診斷用藥，做為臨床治療之輔佐證據。 8. 研發新型肺癌診斷核醫藥物，應用於動物腫瘤偵測及評估，以助提昇癌症診斷率。 9. 胜肽腫瘤造影劑體內分佈及藥物動力學研究，有助於評估造影劑之生物特性及有效性。 10. 建立已開發核醫藥物造影劑配位子 Linker(例如 NOTA、DOTA 等)大量製程方法，期能定期提供各分項計畫進行標幟等相關實驗。 11. 完成多能階式放射影像處理技術基礎與精準射線反應位置估算方法建立，為具備材質分辨能力、新穎的能階式放射影像系統技術之開發基礎。 12. 完成靜止式 3D 掃描 X 光源設計/規格制定，建立光源設計 know-how 技術，奠定可產業化技術基礎。
<p>遭遇困難與 因應對策</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「造影實驗用 21 發射源之陣列式 X 光源」案，因承包廠商委託之大陸製造商已完成該光源之製造及相關廠內檢驗程序，但該項產品

	為放射線類產品，須經主管機關派員到廠進行檢測，確認符合相關放射產品法規規範後，始得核發銷售許可辦理出口，該作業流程較預期冗長，導致交期延誤。故保留 5,810 仟元。			
後續精進措施	<p>本計畫 106 年併入「原子能系統工程跨域整合發展計畫」，研發項目包含：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 因應新穎蛋白抗體診斷與治療藥物發展，建立百毫居里級銦-89 正子核種技術，發展 Zr-89-DFO-PET(positron emission tomography)藥物。 2. 運用早期診斷阿茲海默氏症二種新途徑，確認 TAUF1(TAUF1-EOA,FEONM)與 HDACi 藥物通過腦血屏蔽，同步建立原料製備與藥物標誌程序；建構多功能腫瘤探針 DOTA-790 與多鏈葡萄糖癌症探針 DOTA-G4 技術，發展新型癌症放射診療藥物，包含 DOTA-790、DOTA-G4 等配位子 Linker 之合成與分析技術發展。 3. 建立精準光子反應位置估算方法與多能階式放射影像重建技術、光子計數錐型探頭面積擴展技術與校正方法及靜止式 3D 掃描 X 光源設計/規格制定；並建立製造人工角膜(Artificial Cornea)技術。 			
計畫連絡人	姓名	樊修秀	職稱	副研究員
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所		
	電話	(03)471-1400 轉 2751	電子郵件	amanda@iner.gov.tw
	姓名	郭芳秀	職稱	技術員
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所		
	電話	(03)471-1400 轉 7006	電子郵件	fhkuo@iner.gov.tw

【分年階段性目標達成情形與重要成果摘要表】

年度	階段性目標達成情形 (每年度以 300 字為限)	重要成果摘要說明 (每年度以 600 字為限，過程性結果請免列)
103	<ol style="list-style-type: none"> 1. 鍍-68 同位素製程之穩定同位素鍍-69 之再生方法 2. 奈米金鍵結技術及其腫瘤藥物之開發 3. 雙標靶胜肽腫瘤造影劑前趨物製備技術建立。 4. 核醫藥物造影劑配位子 Linker、氟-18 系列正子造影劑前趨物及雙標靶胜肽腫瘤造影劑前趨物之結構鑑定與含量分析。 5. 放射影像迭代重建高速運算技術建立 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 以鍍-68 之回收方法為基礎，結合鍍-69 穩定同位素待回收液之特性，評估回收方法應用面的可行性，以應用於建立穩定同位素鍍-69 之再生參考方法。 2. 完成奈米金合成及鍵結技術之建立，利用白蛋白作為奈米金與藥物之連接物，並測定奈米金之粒徑大小約為 53nm。 3. 完成雙標靶胜肽腫瘤造影劑前趨物 NOTA-cRGD-EGFx 之製備，經質譜測定分子量正確，化學純度達 90% 以上。 4. 完成 DODA-lipiodol、DODA-oleic acid 配位子合成產物質譜結構解析，FLT 藥物層析質譜含量分析方法建立，FMZ 正子造影劑肝臟酵素代謝物結構鑑定。 5. 完成對稱斜角式正子系統之加速版影像重建軟體。系統矩陣維度約 1×10^{14}；最嚴苛費時之案例影像重建運算時間僅 3.5 分鐘(LOR 涵蓋率 100%)，較加速前快 9.4 倍，促使本技術之商品化利基建立。
104	<ol style="list-style-type: none"> 1. 完成鈮-89 穩定同位素照射靶靶物質製備方法之評估 2. 完成 HER2 腫瘤鼠之腫瘤核醫造影，腫瘤/肌肉活度比值 > 2 倍。 3. 雙標靶胜肽腫瘤造影 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建立鈮-89 穩定同位素製備之固體靶，完成靶面設計與委製，設計重點在影響核反應質子劑量率在反應熱量的移除，增加耐熱度改變導熱材料可提高介面傳熱量。 2. 完成 HER2 抗體 trastuzumab 鍵結放射性同位素 In-111，¹¹¹In-DTPA-trastuzumab 於腫瘤鼠之核醫造影分析，確認及分析此藥物於腫瘤之靶向特性，並計算其 T/M 比值為 7.8 倍。 3. 完成造影劑前驅物製備及 Ga-68 放射

	<p>劑前驅物製備技術建立。</p> <p>4. 建立腦組織中神經傳導物質含量分析方法，供驗證餵藥鼠腦檢體中神經物質藥效</p> <p>5. 建立高速運算最佳化技術，實作於 CBCT 放射影像重建軟體，完成高速運算版軟體一套(重建時間 < 40 秒)。</p>	<p>性標誌及分析，放化純度 > 90%。</p> <p>4. 完成腦組織中神經傳導物質(血清素、多巴胺、正腎上腺素)含量分析方法建立、試驗準確性，已用於餵藥鼠腦中上述神經物質之含量分析，驗證藥效，持續收集數據中。</p> <p>5. 完成 CBCT 放射影像重建高速運算版軟體開發，分析重建演算法各單元運算耗時情況，針對造成瓶頸的反投影單元，設計符合硬體特性之運算與記憶體存取修改方案，初步結果能使重建運算時間縮短為原先之 30% 以內(降至 24 秒)。目前運算之正確度驗證進行中。</p>
105	<p>1. 發展具 TAU 蛋白造影力之新放射分子氙-18FEONM 的前驅物合成新方法。</p> <p>2. 完成 HER2 抗體 trastuzumab 標幟放射性同位素 In-111 或 Tc-99m，以核醫造影技術驗證此藥劑之腫瘤靶向性。</p> <p>3. 完成腫瘤標靶胜肽造影劑於腫瘤動物之分子造影研究。</p>	<p>1. 完成 TAU 蛋白造影新分子氙-18FEONM 之前驅物製備新合成方法之開發，以奈酮衍生物為起始物經去甲基化、布契爾與克諾文納吉爾反應與離去基反應等等，製備克級前驅物，總產率約 3 成，純度 9 成以上。</p> <p>2. 完成 HER2 抗體 (Trastuzumab) 鍵結標誌放射性同位素 In-111，標誌效率可大於 95%，穩定性試驗結果顯示，可在 37°C 血清中維持穩定約 144 小時。以 MKN45 胃癌細胞去誘導 8 週齡 BALB/c 裸鼠建立胃癌腫瘤動物。此胃癌腫瘤動物分別以尾靜脈給予 ¹¹¹In-DTPA (對照組) 及 ¹¹¹In-DTPA-Trastuzumab (實驗組) 藥物，於 48 小時之核醫影像顯示，實驗組的腫瘤位置有較高的訊號聚集。進一步以生物分布分析顯示，實驗組的腫瘤吸收率為 18±3%，對照組的腫瘤吸收率為 5±1%，因此，具有腫瘤把向性，而計算實驗組的 tumor/muscle 比大於 5。</p> <p>3. 完成雙標靶 (⁶⁸Ga-NOTA-RGD-GE11) 及單標靶 (⁶⁸Ga-NOTA-GE11、⁶⁸Ga-NOTA-RGD) 腫瘤胜肽造影劑生物特性研究。生物分佈及 PET/CT 造影顯示 Ga-68 標誌雙標靶造影劑於小鼠 (BALB/c nude mice) 的腫瘤/肌肉比較單標靶造影劑高 (⁶⁸Ga</p>

	<p>4. 發表合成 Linker DOTA 衍生物 DOTA-NI 作為新型缺氧組織造影或對比劑前驅物之研究報告</p> <p>5. 完成已知系統參數下之靜態分布式 X 光源掃描運作模擬評估</p>	<p>-NOTA-RGD-GE11 為 3.6 ; ^{68}Ga-NOTA-GE11 為 2.2 ; ^{68}Ga NOTA-RGD 為 3.0), 顯示雙標靶腫瘤造影劑具有較好標靶性。在正常組織方面三種胜肽藥物主要透過肝臟及腎臟代謝及排泄, 因此積聚於肝臟及腎臟的活度較高, 但會隨時間而下降。</p> <p>4. 以六胺基己醇作為起始物, 經八個步驟得最終產物 DOTA-NI, 產率約為 40 %, 純度為 90.8 %, 並發表主題為「DOTA-NI 支鏈之合成與鑑定」之研究報告</p> <p>5. 建立靜態分布式 X 光源掃描策略評估指標(MTF、SNR 等)測試方法, 並訂定光源之規格參數(陽極發射點數量、左右兩端陽極發射點水平距離、發射點至焦點垂直距離等), 完成依目前設計規格之掃描策略參數組合條件評估。</p>
--	--	--

第一部分

註：第一部分及第二部分（不含佐證資料）合計頁數建議以不超過 200 頁為原則，相關有助審查之詳細資料宜以附件方式呈現。

壹、目標與架構

(計畫目標與架構之呈現方式應與原綱要計畫書一致，如實際執行與原規劃有差異或變更，應予說明；另績效報告著重實際執行與達成效益，請避免重複計畫書內容。)

一、目標與效益

(一) 目標

本計畫總目標將以核研所核醫分子影像設施、人才經驗為核心，整合國內外相關醫院、研究單位，配合國內需求、國際趨勢，共同開發相關之腦中樞、癌症、心血管等之核醫分子影像藥物，完成 IND、NDA 及最後上市推廣，以達到造福民生之目標。核能研究所秉持數年來累積之原子能核子醫學民生應用科技設施，如核心設施中，擁有國內唯一中型迴旋加速器、PIC/s cGMP 核醫製藥中心、核醫影像中心、microPET 及 microSPECT 等，人才上如核子醫學之前驅物合成、標誌、細胞培育、動物飼養、動物影像研發、影像軟硬體開發等、經驗上如核醫藥物研發、IND、NDA、上市申請、銷售等，並加強國內外相關教學中心醫院及研究單位，如台大、三總、榮總、長庚等，共同開發相關核醫影像醫學，進行分子醫學影像功能性及分子性診斷與治療技術開發。

(二) 效益

1. 開發銻-89 放射性同位素之穩定同位素照射靶製備方法及相關之穩定同位素製備技術。
2. 發展具與 TAU 蛋白造影力相關之放射性分子與前驅分子合成、放射反應標誌製成方法相關技術。
3. 建立產業級銻同位素製作發生器之鉛室及及 50mCi 商業級銻-68 發生器製備技術。
4. 新腦中樞系統診斷用試劑之開發計畫，預計完成放射性同位素的標誌工作；並進行藥物與人腦組織之體外結合試驗，確定其結合效力。
5. 完成 HER2 抗體鍵結放射性同位素例如 Tc-99m 或 In-111，利用核醫造影及生物分佈實驗驗證此造影劑之腫瘤靶向性，並進行動物毒

理試驗，藉以開發高靈敏度之 HER2 診斷試劑。(註：應更正為 HER2 造影劑)

6. 完成奈米金腫瘤治療藥物 GNPs-DOX 之 pH 感受性結構之鍵結，除完成鍵結技術建立外，並於動物鼠中進行奈米金毒理試驗。
7. 開發 DOTA-NI 新型 PET/MRI 多功能診療用核醫藥物，建立 Gd 與 Ga 之標誌技術與分析方法，應用腫瘤動物相關模式，篩選出有效之早期診斷用藥，做為臨床治療之輔佐證據。
8. 研發新型肺癌診斷核醫藥物，應用於動物腫瘤偵測及評估，以助提昇癌症診斷率。
9. 胜肽腫瘤造影劑體內分佈及藥物動力學研究，有助於評估造影劑之生物特性及有效性。
10. 建立已開發核醫藥物造影劑配位子 Linker(例如 NOTA、DOTA 等) 大量製程方法，期能定期提供各分項計畫進行標幟等相關實驗。
11. 完成多能階式放射影像處理技術基礎與精準射線反應位置估算方法建立，為具備材質分辨能力、新穎的能階式放射影像系統技術之開發基礎。
12. 完成靜止式 3D 掃描 X 光源設計/規格制定，建立光源設計 know-how 技術，奠定可產業化技術基礎。

二、架構

細部計畫		子項計畫(本所填分項計畫)		主持人	共同主持人	執行機關	說明
名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)	名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)				
核子醫藥及醫材 與儀器之應用研究	61,007 (60,754)			林武智		核能研究所	
		加速器研製新核 種發生器同位素 及應用	23,738 (23,700)		陳振宗	核能研究所	
		診斷用分子影像 核醫藥物研發與 應用研究	8,991 (8,955)		羅彩月	核能研究所	
		放射性腫瘤藥物 開發	3,692 (3,688)		于鴻文	核能研究所	
		核醫藥物造影劑 配位子 Linker 合 成及藥物分析技 術發展與應用	6,445 (6,358)		張瑜	核能研究所	
		前瞻分子影像診 斷醫療器材技術 開發	18,091 (18,053)		梁鑫京	核能研究所	

註：初編決算數=實支數+保留數=執行數

三、實際達成與原預期目標之差異說明

預期目標	實際達成情形	差異分析
<p>評估發展非核種發生器之正子放射性同位素銦-89、氟-18 的照射靶以及靶物質相關技術，與同位素製程方法與技術。</p>	<p>建立奈安培級質子束之射束調控與質子照射固體靶之射束線分布與調控技術，使中型迴旋加速器所加速之負氫粒子具備奈安培質子劑量之輸出與照射能力。完成加速器產製放射性同位素銦-89 製程中靶物質、靶體與靶背設計製作之銦-89 機械式靶體與靶物質設計與製作純銀靶體，銦-89 靶體經過真空測試 5.7×10^{-6} Torr 以下與氣動傳送，以奈安培質子劑量輸出技術，輸出質子束 12.5nA 照射，得到 19 微居里級之活度。與質子束 12.5nA 照射，得到 19 微居里級之活度。</p>	<p>達成</p>
<p>發展具 TAU 蛋白造影力之新放射分子氟-18FEONM 的前驅物合成新方法。</p>	<p>完成 TAU 蛋白造影新分子氟-18FEONM 之前驅物製備新合成方法之開發，以奈酮衍生物為起始物經去甲基化、布契爾與克諾文納吉爾反應與離去基反應等等，製備克級前驅物，總產率約 3 成，純度 9 成以上。</p>	<p>達成</p>
<p>完成氟-18FEONM 於乳癌細胞之放射攝取研究，以合適的乳癌細胞與氟-18FEONM 作用，分析其影響效果。</p>	<p>以具備 TAU 蛋白過度表現之 MCF7 細胞，與不具 TAU 蛋白過度表現之 MBA-MD-231 細胞，分別與氟-18FEONM 起作用，發現兩者呈現之攝取情形均提高一倍，因攝取量增倍，表示氟-18FEONM 與細胞之聚集現象呈現一定之關聯性。</p>	<p>達成</p>
<p>完成 50mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器製作流程與參數開發。</p>	<p>完成 50mCi 銻-68/鎘-68 核種發生器之研製與 MCA 圖譜驗證。由 MCA 圖譜中 511 KeV 的訊號可證</p>	<p>達成</p>

	<p>明淘洗出的物質為 Ga-68。已將淘洗後的 ^{68}Ga 標誌於 DOTA-SP90 上進行 BT-483 肺轉移腫瘤動物模式造影，近來，本研究已獲得中華民國與美國多項專利。</p>	
<p>放射化學純度達 90% 以上</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已建立電腦模擬於藥物發展之應用性，利用分子模擬技術針對阿茲海默氏症發展診斷性核醫藥物，已完成 F-18-Z135 藥物開發工作 2. 正常動物之藥物動力學分析 (Brain 於 2min 進腦量即已達到 2.20%ID/g)，其 F-18-Z135 要物脂溶性 $\text{Log } P=1.45\pm 0.13$ 3. 利用阿茲海默氏症病患腦部切片與基因轉殖動物腦部切片，確認其結合專一性分析工作。阿茲海默氏症動物 in vitro 結合量為對照組之 2.06 倍；基因轉殖鼠 Tg2576 於皮層與海馬迴分別為 1.4 與 1.29 倍) 	<p>達成</p>
<p>完成 HER2 抗體 trastuzumab 標幟放射性同位素 In-111 或 Tc-99m，以核醫造影技術驗證此藥劑之腫瘤靶向性。</p>	<p>完成 HER2 抗體 (Trastuzumab) 鍵結標誌放射性同位素 In-111，標誌效率可大於 95%，穩定性試驗結果顯示，可在 37°C 血清中維持穩定約 144 小時。以 MKN45 胃癌細胞去誘導 8 週齡 BALB/c 裸鼠建立胃癌腫瘤動物。此胃癌腫瘤動物分別以尾靜脈給予 $^{111}\text{In-DTPA}$ (對照組) 及 $^{111}\text{In-DTPA-Trastuzumab}$ (實驗組) 藥物，於 48 小時之核醫影像顯示，實驗組的腫瘤位置有較高的訊號聚集。進一步以生物分布分析顯示，實驗組的腫瘤吸收率為 $18\pm 3\%$，對照組的腫瘤吸收率為 $5\pm 1\%$，因此，具有腫瘤把向性，而計算實驗組的 tumor/muscle 比</p>	<p>達成</p>

	大於 5。	
<p>完成奈米金腫瘤藥物 GNP_s-DOX 之 pH 感受性結構鍵結 (GNP_s-BSA-AIDOX) 及腫瘤療效評估，並完成此藥物之藥物穩定性及初步毒理試驗評估。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 完成奈米金腫瘤藥物 GNP_s-BSA-AIDOX 之鍵結技術。係利用 GNP_s 表面與 BSA 蛋白質上的硫原子形成鍵結 (Au-S)，而 BSA 蛋白質上的 NH₂ 官能基與 AIDOX 上的 NCS 官能基形成鍵結。並利用粒徑分析儀及質譜儀確認鍵結完成。再以 MKN45 誘導之 8 週大胃癌動物 (BALB/c 裸鼠) 進行螢光影像分析，結果顯示，在大腫瘤 (實驗組) 位置具有明顯聚集，小腫瘤 (對照組) 則明顯下降。 2. 生物分布數據顯示，GNP_s-BSA-AIDOX 藥物在實驗組腫瘤吸收比率為 59±8%、肌肉為 3±1%、肝臟為 18±3%。計算實驗組的 tumor/muscle 比大於 20。 3. 藥物穩定性試驗係將 GNP_s-BSA-AIDOX 於 pH 5.5, 6.0, 7.4 三種環境下做測試。證實在 pH7.4 情況下藥物不會釋放 doxorubicin (DOX)，第 5 天仍維持 90±8% 的濃度。而在酸性環境下 6 小時可釋放 50% 的 DOX，說明藥物在腫瘤微環境 (酸性) 下，得以釋放化療藥物進行腫瘤毒殺。 4. 在初步毒性試驗顯示，以 8 週齡之 BALB/c 裸鼠進行試驗，分別以尾靜脈給予 GNP_s-BSA-AIDOX (實驗組 1) 及 DOX (實驗組 2)，劑量為 3mg/kg/4 day，對照組則給予等體積之生理食鹽水。實驗共給藥 	<p>達成</p>

	<p>6 次。第 24 天犧牲觀察，結果顯示，三組的體重皆無顯著差異，分別為 19.04 ± 0.78, 17.7 ± 1.14g, 17.44 ± 1.16 g，由心臟及肝臟組織切片顯示，實驗組 1 與對照組相似，呈現正常形態。而實驗組 2 則有明顯肝臟發炎及心臟纖維化產生。</p>	
<p>完成碘-123 MIBG 相關國際研討會之辦理，舉行二場次以上推廣討論會。</p>	<p>1.105 年 3 月 10 日下午兩點至四點，同位素組邀請日本金澤大學中嶋憲一教授進行學術演講，講題為「日本 23 年經驗談論 I-123 MIBG 心臟造影在臨床決斷上之應用」。</p> <p>2.由核能研究所、中華民國核醫學學會及臺北榮民總醫院共同主辦第五屆台灣核醫心臟國際學術研討會，於 105 年 03 月 11 日（星期五）假臺北榮民總醫院致德樓一樓第一會議室舉行。適逢核能研究所研發的 I-123 MIBG 查驗登記申請案已獲台灣食藥署核准免除人體試驗，將加速取得本國藥證，特別邀請多位國內外知名學者共同參與分享經驗。</p>	<p>達成</p>
<p>完成 DOTA-NI 於缺氧腫之動物實驗，並與現有進行動物模式比較。</p>	<p>建立腫瘤缺氧動物模式，進行 In-111 DOTA-NI 生體分佈實驗。將 MKN45 胃癌細胞皮下種植於裸鼠右大腿，分為大腫瘤及小腫瘤實驗組，靜脈給藥 $1 \text{ mCi}/100\mu\text{L}$ In-111-DOTA -NI。於給藥後 2、24 小時進行 NanoSPECT/CT 造影，並於 4、24、48 小時進行生體分布實驗。給藥 48 小時後，大腫瘤 ID%g 為 0.16 ± 0.03，其 TN ratio 為 1.94 ± 0.44；小腫瘤 ID%g 為 0.12 ± 0.02，其 TN ratio 為 1.6 ± 0.64。實驗結果顯示藥物於 48</p>	<p>達成</p>

	小時仍有效累積於腫瘤處。	
完成腫瘤標靶胜肽造影劑放射標誌研究。	完成腫瘤標靶胜肽造影劑 ⁶⁸ Ga-NOTA-GE11及 ⁶⁸ Ga-NOTA-RGD放射標誌。使用HEPES緩衝液(pH 7)，1μg的前驅物及 ⁶⁸ Ga溶液(~ 1.5 mCi)，室溫反應15分鐘。實驗結果顯示放射標誌效率能夠> 90%， ⁶⁸ Ga-NOTA-GE11和 ⁶⁸ Ga-NOTA-RGD的比放射活度分別為113.5 MBq/nmol和51.2 MBq/nmol。	達成
腫瘤標靶胜肽造影劑於體外腫瘤細胞之攝取試驗。	完成腫瘤雙標靶胜肽造影劑 ⁶⁸ Ga-NOTA-RGD-GE11於體外腫瘤細胞(NCI-H292)之攝取試驗。結果顯示腫瘤細胞的攝取會隨時間增加，從0.5小時的3.8 %ID/10 ⁶ cells上升至2小時的10.2 %ID/10 ⁶ cells。	達成
完成腫瘤標靶胜肽造影劑於腫瘤動物之分子造影研究。	完成雙標靶(⁶⁸ Ga-NOTA-RGD-GE11)及單標靶(⁶⁸ Ga-NOTA-GE11、 ⁶⁸ Ga-NOTA-RGD)腫瘤胜肽造影劑生物特性研究。生物分佈及PET/CT造影顯示Ga-68標誌雙標靶造影劑於小鼠(BALB/c nude mice)的腫瘤/肌肉比較單標靶造影劑高(⁶⁸ Ga-NOTA-RGD-GE11為3.6； ⁶⁸ Ga-NOTA-GE11為2.2； ⁶⁸ Ga-NOTA-RGD為3.0)，顯示雙標靶腫瘤造影劑具有較好標靶性。在正常組織方面三種胜肽藥物主要透過肝臟及腎臟代謝及排泄，因此積聚於肝臟及腎臟的活度較高，但會隨時間而下降。	達成
發表MIBG製程之研	以m-iodobenzylamine	達成

<p>究報告或製備手冊</p>	<p>hydrochloride 與 cyanamide 作為起始物，經三個步驟得到 MIBG，總體產率約為 71%，純度約為 92%，並發表主題為「間碘苯甲胍硫酸鹽(即 MIBG)之製備手冊」研究報告(INER-OM-2118H)</p>	
<p>完成腫瘤標靶胜肽造影劑於腫瘤動物之分子造影研究。</p>	<p>完成雙標靶 (⁶⁸Ga-NOTA-RGD-GE11)及單標靶 (⁶⁸Ga-NOTA-GE11、⁶⁸Ga-NOTA-RGD) 腫瘤胜肽造影劑生物特性研究。生物分佈及 PET/CT 造影顯示 Ga-68 標誌雙標靶造影劑於小鼠(BALB/c nude mice)的腫瘤/肌肉比較單標靶造影劑高(⁶⁸Ga-NOTA-RGD-GE11 為 3.6；⁶⁸Ga-NOTA-GE11 為 2.2；⁶⁸Ga-NOTA-RGD 為 3.0)，顯示雙標靶腫瘤造影劑具有較好標靶性。在正常組織方面三種胜肽藥物主要透過肝臟及腎臟代謝及排泄，因此積聚於肝臟及腎臟的活度較高，但會隨時間而下降。</p>	<p>達成</p>
<p>提供公克級 Linker NOTA 衍生物給其他分項進行標幟及胜肽鍵結等相關實驗</p>	<p>提供兩批次約 1.5 克 Linker NOTA 衍生物(衍生物為 Bis-butyl-Bn-NOTA，總體產率約為 65%-75%，每批次純度均大於 90%)，供應第三分項于鴻文博士，稼接 RGD peptide 及標誌 Ga-68)進行胜肽鍵結等相關實驗。</p>	<p>達成</p>
<p>發表合成 Linker DOTA 衍生物 DOTA-NI 作為新型缺氧組織造影或對比劑前驅物之研究報告</p>	<p>以六胺基己醇作為起始物，經八個步驟得最終產物 DOTA-NI，產率約為 40%，純度為 90.8%，並發表主題為「DOTA-NI 支鏈之合成與鑑定」之研究報告</p>	<p>達成</p>
<p>提供 TCdR-(OAc)₃ 衍生物給其他分項進行</p>	<p>已合成一批次 5-Trimethylammonium-</p>	<p>達成</p>

標幟等相關實驗	CdR-(OAc) ₃ 約 17 毫克，total yield 約為 10.6 %，以提供作為新型 F-18 標幟之腫瘤增生造影劑前驅物。	
確效報告	完成分析儀器(頂空注入-氣相層析儀、感應耦合電漿質譜儀)儀器確效及殘留揮發物質、無機元素之分析方法確效：CQM-VDP-021、CQM-VDP-023。	達成
技術建立成果書面報告	「以液相層析串聯質譜儀分析造影藥物 FEONM 肝臟酵素系統代謝物之研究」所內報告 INER-12798R，研究阿茲海默症 PET 造影劑之肝酵素代謝產物鑑定。結果並於中華核醫年會發表壁報。	達成
技術建立成果書面報告	陳威希等完成投稿期刊 <i>American Journal of Analytical Chemistry</i> 論文「Identification of Impurities in the Key Intermediates, End Product, and Potential Degenerates of TRODAT-1 Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry」1 篇獲審查接受。研究 TRODAT-1 及關鍵製程中間物之不純物、TRODAT-1 之變質衍生物及變質原因。以掌握影響 TRODAT-1 品質之原因。	達成
1. 建立能階式探頭之精確光學作用模擬系統，完成光子作用位置辨識演算法驗證。 2. 完成研究報告 1 篇。	1. 以蒙地卡羅軟體建構能階式探頭之模擬環境，完成精確光學作用模擬系統。目前進行 78×78 位置模擬實驗以獲得能階式探頭訊號響應，響應分布符合物理現象的預期，能提供光子作用位置辨識實測實驗前評估使用。 2. 完成研究報告 1 篇(已在論著系	達成

	統審查中)。	
<p>1.完成 X 光有限角度掃描系統之影像重建演算法平行運算最佳化樣式設計，實作後運算效能提升達 10 倍。</p> <p>2.完成研究報告 1 篇。</p>	<p>1.透過演算法最佳化與運算平行化之技術突破，解決運算相依及因大量平行化記憶體容量不足之問題。完成 X 光有限角度系統之加速版影像重建軟體，在相同影像品質下，處理前後之運算效能提昇 10 倍。</p> <p>2.完成研究報告 1 篇(已在論著系統審查中)。</p>	達成
<p>1.完成以 SKE 放射胸腔腫瘤影像為例之影像品質客觀觀察者模型</p> <p>2.完成研究報告 1 篇。</p>	<p>1.建立 Hoteling 理想數理觀察者與頻道式高效能數理觀察者技術，設計 SKE 腫瘤於放射胸腔影像內，完成實例測試，此技術具客觀分析及減少人因誤差之優點。</p> <p>2. 相關成果 1 篇已刊登於 ICBEI2016 生醫國際研討會，1 篇已投稿 AMM SCI 期刊。</p>	達成
<p>完成連續式光子計數影像感測器之技術建立可行性評估</p>	<p>完成 1 英吋建方之連續式光子計數影像感測器開發，實測解析度為 0.9mm，現階段可提供 8-bit 精密度之能量資訊(8-bit 精密度能量資訊是現階段目標，預期可滿足未來的能階式影像應用，若未來研發實測過程中遭遇資訊損失問題，才考慮精進為 10-bit)。</p>	達成
<p>1.完成靜態分布式 X 光源幾何校正校正方法設計</p> <p>2.完成研究報告 1 篇。</p>	<p>完成靜態分布式 X 光源幾何校正方法設計，本方法以數學投影矩陣法為基礎配合專用之雙平面校正假體進行校正程序，並開發假體標記點投影位置自動辨識軟體。本方法能準確計算各造影組件空間相對位置，計算結果顯示光源焦斑至影像接收器距離 SID、光源中心射</p>	達成

	束入射影像接收器偏移量(u_0, v_0)與光源焦斑 Z 軸座標位置(S_z)等參數精確度均小於 0.5 mm，可作為影像重建之校正參數，有效提升影像品質。相關成果完成研究報告一篇(INER-12877H)。	
1. 完成已知系統參數下之靜態分布式 X 光源掃描運作模擬評估	建立靜態分布式 X 光源掃描策略評估指標(MTF、SNR 等)測試方法，並訂定光源之規格參數(陽極發射點數量、左右兩端陽極發射點水平距離、發射點至焦點垂直距離等)，完成依目前設計規格之掃描策略參數組合條件評估。	達成

貳、主要內容

一、執行內容

一、加速器研製新核種發生器同位素及應用

1. 評估開發新核種發生器之母核種靶物質的製備方法，與新穎再生回收方法發展的可行性、發展此技術之效益性。
2. 評估發展非核種發生器之正子放射性同位素銦-89、氟-18 的照射靶以及靶物質相關技術，與同位素製程方法與技術。
3. 發展具 TAU 蛋白造影力之新放射分子氟-18FEONM 的前驅物合成新方法。
4. 建立氟-18FEONM 於阿茲海默症患者的腦切片攝取技術，計算與正常人腦的差異。
5. 完成氟-18FEONM 於乳癌細胞之放射攝取研究，以合適的乳癌細胞與氟-18FEONM 作用，分析其影響效果。
6. 發展 50mCi 商業級 Ge-68/Ga-68 發生器研製技術與製程技術，利用中型迴旋加速器照射穩定同位素銻-69 的固體靶經過(p,2n)反應生成的核種，計畫中將本期計畫第一年 3mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器研發成果為基礎，第二年 20mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器研發成果為基礎，繼續發展 50mCi 商業級 Ge-68/Ga-68 發生器，提供其它計畫動物實驗用。
7. 電腦分子模擬計算技術可針對阿茲海默氏症之神經功能退化性乙型類澱粉蛋白研究虛擬藥物的對接模式，進而利用細胞、體外之結合能力試驗進行篩選，可加速新藥開發的歷程與完成新型的核醫藥物前驅物。

二、診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

1. 完成 HER2 抗體 trastuzumab 鍵結 In-111 或 Tc-99m 之核醫造影劑之開發，建立其與放射性同位素之標幟程序與藥物規格，並於 HER2 大量表現 HCT-15 誘導腫瘤鼠中進行腫瘤核醫造影，驗證此診斷用

藥之腫瘤診斷專一性，未來於臨床上可協助醫師診斷癌症病人 HER2 受體之表現，以利醫師正確用藥。

2. 完成奈米金腫瘤藥物 GNPs-DOX 之合成與鍵結技術開發，利用奈米金作為核醫藥物及治療藥物之載體，延長藥物於動物體內之停留時間，於 GNPs 與 DOX 間鍵結 pH 感受性結構，使 GNPs-DOX 於低 pH 腫瘤可釋放 DOX 藥物，抑制腫瘤細胞生長。本年度除完成 GNPs-DOX 之腫瘤療效評估，並完成動物之初步毒理試驗，以作為臨床前試驗之準備。
3. 碘-123-MIBG 之技術服務推廣。
4. 開發 DOTA-NI 新型 PET/MRI 多功能診療用核醫藥物，建立 Gd 與 Ga 之標誌技術與分析方法，並應用於腫瘤動物相關模式，篩選出有效之早期診斷用藥，做為臨床治療之輔佐證據。

三、放射性腫瘤藥物開發

1. 建立雙標靶胜肽腫瘤造影劑前驅物之研製技術，供放射性同位素標誌，以應用為肺癌之核醫診斷造影劑。
2. 以肺癌細胞攝取試驗，評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於腫瘤細胞之體外吸收之有效性。
3. 建立肺癌動物模式，以評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈。
4. 以 SPECT/PET 分子造影技術，評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈及藥物動力學數據。

四、核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

1. 合成系列核醫藥物造影劑配位子 Linker，例如 NOTA、DOTA、DTPA、Hynic、MAG₃ 及其衍生物等。
2. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 之大量製程。
3. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 與各類同位素之錯合反應模式。
4. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 與各類胜肽、蛋白質之鍵結模式。

5. 建立 Linker 聯結配位子與胜肽、蛋白質等反應模式。
6. 核醫藥物及診斷用造影劑配位子 Linker 合成產物結構鑑定與純度分析、不純物身份分析。
7. 氟-18 系列正子造影劑(氟-18- FDDNP 類緣分子如氟-18-FEONM 等)藥物前驅物、標準品之結構鑑定與製劑品質分析、安定性試驗。
8. 建立神經傳導物質(serotonin、dopamine、norepinephrine 等)在腦部分區含量分佈分析方法，應用於發展腦神經功能造影劑之研究。
9. 動物檢體中藥物含量分析與結構鑑定方法應用於核醫藥物代謝與分佈研究。
10. 氟-18 系列正子造影劑(FEONM 等)在腦部組織生物代謝模式研究。
11. 新型 TRODAT-2 正子造影劑前驅物中不純物、降解物身份分析及代謝模式研究。
12. 中樞神經傳導物質(serotonin、dopamine、norepinephrine 等)含量分析應用於中樞神經藥物療效評估及藥物研發。

五、前瞻放射影像醫療器材技術開發

在市場層面，放射影像儀器現今在市面上有著各式不同用途的造影儀器產品，從單純的透視攝影到具備掃描行為的立體斷層攝影，以及掃描全身的大型機到特定部位的造影機台，如牙科、耳鼻喉 CT 等，應用範圍廣泛，類似功能機種性能與規格皆相近，價位亦無太大差距；且市場的占有除三大廠(GE、Philips、Siemens)外，亦不乏鎖定特定族群、經營有成的小廠，如 Varian、Hologic 等，現階段尋求已成熟技術的建立與產品開發已失去利基，難以尋求產品差異性，亦難尋求市場切入點。因此本計畫鎖定具有廣泛應用潛力(R. Bellazzini, 2013; R. G. Lanier, 2012)且尚欠缺產品的能階式 X 光影像應用作為切入的主軸；與傳統的 X 光影像感測器以積分式的累計信號(current integration)運作方法不同，能階式 X 光影像倚賴光子計數型感測器(photon counting detector，以下稱 PCD)、將每一射線信號分別偵測能量值以區分能階，提高信雜比(SNR)的同時亦大幅提升射線信號的使用效率，直接造成的優勢就有立即提升影像品質與降低輻射劑量；此一光子計數型感測器技術即為本計畫的第一項欲建立的關鍵技術。第二項本計畫欲建立的關鍵技術是快速精確之 model-based 放射影像處理技術，利用系統模擬

與設計能量，進行成像物理模型之建構與驗證，以提供高影像品質之成像結果，進一步提升診斷儀器的應用價值。另外，精進高速運算軟硬體技術，實作於精確但費時之模型運算，促使該影像處理軟體技術具臨床實用與市場競爭力。前述二項關鍵技術是屬射線接收端與系統端後處理的先進技術，本計畫另一項欲開發的關鍵技術則為發射端的新式光源應用技術—光源靜止式 3D 掃描放射造影系統技術；此技術透過電路控制陣列式奈米碳管(CNT)X 光源產生，可以免除了機械移動 X 光源時造成的焦斑(focal spot)擴大或機械本身的振動使得影像模糊的情形，同時也可縮短造影時間，較短的造影時間可減少病人移動的情形，亦可降低傳統連續曝露造影造成的高輻射劑量。未來此先進技術成熟後，有希望取代現行之 X 光管造影技術。本計畫預計引進陣列式奈米碳管 X 光源產生器，開發靜態 3D 掃描放射造影系統技術，該技術在進行多角度 3D 掃描時無需機械運動機構，在空間受限的場合更顯現出其優勢，可在有限的空間下取得多角度之造影數據以重建 3D 影像，改善現行 3D 放射造影系統技術需由機械裝置移動組件所造成的缺點，將可彈性應用此一新式的快速 3D 掃描技術於各式三維放射影像儀器，如斷層合成攝影儀(tomo-synthesis)與斷層攝影儀(computed tomography)，立即可提升儀器影像性能與實用性等產品競爭力。本計畫產出之關鍵技術皆為放射影像儀器領域需求之先進技術，可單獨發展衍生組件商品，亦可整合開發前瞻且尚未存在於市場上的新式商品，預期具備上述材質辨析、影像強化、快速靜態掃描等優點，將亟市場具競爭力、應用範圍廣、且填補尚未滿足(unmet needs)的需求市場。本分項計畫目標在於建立具市場價值之先進放射影像儀器開發、試製所需的關鍵軟/硬體核心技術，補足我國高階影像醫材產業發展上的技術缺口。

在技術層面，放射影像醫材的發展需要光電、ICT、電子、輻射成像、影像物理等核心技術，與機械、控制等周邊技術整合，方能產出系統商品，其中多數技術資源在國內已有成熟產業，僅需補足輻射相關技術(如成像偵檢、影像方法、光源操作等)即可完備產業鏈，因此極為適合現階段本土產業的轉型升級。在產品開發需求上，周邊技術隨不同產品定位改變，且可由已成熟產業支援，無需大量的研發，因此

本分項計畫將焦點集中於核心技術中、現行產業尚不足的技術缺口，亦即成像偵檢、影像方法、光源操作等放射相關軟/硬體技術，並整合現有已成熟之光電、ICT、電子等產學界資源，將放射影像儀器開發所需的核心關鍵，以先進的技術項目為基礎，導向產業應用成熟化，以利輔導業者開發具競爭力產品，同時建置自主技術；具體目標如下：

1. 快速精確之 model-based 放射影像處理技術，為成像品質提升之關鍵 knowhow。打造成像模擬與系統參數分析平台，利用基礎研究能量，進行成像物理模型之建構與驗證，更延伸至 X 光放射影像領域，配合能階式探頭開發多能階訊號處理，作為提供具材質分辨能力、高對比影像之基礎技術。
2. 處理訊號量倍增及整合多項精確成像系統模型造成運算量激增，為求影像處理技術實用化與產品化之可行性，持續精進高速運算技術，將硬體資源利用最大化及演算軟體優化，以達性能與速度兼具之高影像品質目標。
3. 以過往建立之固態光電成像偵檢器技術為基礎，延伸技術應用範圍至光子計數型影像感測器開發，自主掌握技術細節，具能力開發高解析、大面積、具能量鑑別的 X 光影像感測頭，是為能階式放射影像儀器系統建立之關鍵；以此為基礎，進一步精進發展各式先進掃描儀器的建構技術。未來更可依影像儀器的應用標的(intended use)需求，開發具備高性能、友善使用特點之影像儀器，不但可拓展尚未開發的臨床需求市場，更能提升商品的產業價值。
4. 符合光子計數影像感測頭需求的成像電子能力，包括大規模高密度前端讀取、微型化多通道類比處理、多形式電源整併等先進技術，不但提供高複雜化影像儀器的解決方案，更結合/應用我國已純熟的電子產業資源，協助本土業者轉型升級，進入高附加價值的醫療電子領域。
5. 開發靜態 3D 掃描放射造影系統技術，該技術在進行多角度 3D 掃描時無需機械運動機構，免除了機械移動 X 光源時造成的焦斑(focal spot)擴大或機械本身的振動使得影像模糊的情形，同時也可縮短造影時間，減少病人移動的模糊效應，避免對影像品質造成影響，尤其在空間受限的場合更顯現出其優勢，可在有限的空間下取得多角

度之造影數據以重建 3D 影像，改善現行 3D 放射造影系統技術需由機械裝置移動組件所造成的缺點。未來此造影系統技術可與其他相關軟硬體技術進行整合，經應用面評估將此一新式快速 3D 掃描技術之優勢於三維放射影像系統，提升儀器影像性能與實用性等產品競爭力。

6. 所開發之高階技術經整合，可以意願業者合作或主管機關交辦等方式，於短期間完成離型產品開發、臨床前驗證、再進入臨床試驗，確實協助業者加速產品入市，取代進口並反攻國際市場，創造就業與產值。

透過本計畫可向前銜接產研界既有或發展中的優質基礎技術，並向後發展先進、具應用潛力、並可產業化之成熟應用技術，將可促使政策明確要求之協助產業快速試製、開發離型品的最適單位養成，可扶助業者開發具市場競爭力之新型高階影像醫材，同時建立自有之技術與門檻，對國內亟欲轉型升級的業者而言，具產業吸引誘因。

二、 遭遇困難與因應對策

(執行計畫過程中所遭遇困難、執行落後之因應措施及建議，如無遭遇困難或落後情形者，請填寫「無」即可。)

類別	說明	因應措施與建議
執行困難	辦理 105 年 5,810 千元經費保留。採購之系統組件 X 光源屬放射線類產品，製造商雖已完成該光源之製造及製造廠相關之檢驗程序，但仍須經製造國主管機關派員到廠進行檢測，確認符合相關放射產品法規規範後，始得核發銷售許可辦理出口，該作業流程較預期冗長導致交期延誤。承包商已表達無法於本採購案交貨期限 105 年 12 月 20 日前交貨，預計將於 106 年 1 月出貨，3 月底前完成驗收工作，現已經辦理申請預算保留。	將持續積極督促承包商盡速交貨，交貨後立即加派人力進行相關測試，可順利銜接本計畫之 106 年度之造影系統整合預定工作及進度。

執行落後		

三、實際執行與原規劃差異說明

如上述說明

參、經費與人力執行情形

一、經費執行情形

(一) 經資門經費表 (E005)

1. 初編決算數：因績效報告書繳交時，審計機關尚未審定 105 年度決算，故請填列機關編造決算數。
2. 實支數：係指工作實際已執行且實際支付之款項，不包含暫付數。
3. 保留數：係指因發生權責關係經核准保留於以後年度繼續支付之經費。
4. 106 年度預算數：如立法院已通過 106 年度總預算，則填寫法定預算數；如立法院尚未通過總預算，則填寫預算案數。

	105 年度					106 年度 預算數	107 年度 申請數	備註
	預算數 (a)	初編決算數			執行率 (d/a)			
		實支數 (b)	保留數 (c)	合計 (d=b+c)				
總計	61,007	54,944	5,810	60,754	99.59			
一、經常門小計	42,261	41,597	510	42,107	99.63	46,366		
(1)人事費	0							
(2)材料費	21,129					20,769		
(3)其他經常支出	21,132		510			25,597		
二、資本門小計	18,746	13,347	5,300	18,647	99.47	13,515		
(1)土地建築	0							
(2)儀器設備	880					1,260		
(3)其他資本支出	17,866		5,300			12,255		

單位：千元；%

單位：千元；%

(二) 經費支用說明

計畫執行所需經費需求分為「經常支出」及「資本支出」，經常支出費用包括：材料費如消耗性物品，其他費用如水電費及清潔費、通訊費、委託研究費、房屋與設施養護費、一般事務費、國內外差旅費等多項用途；資本支費用包括：儀器設備費如共通性之分析儀器，及為達成工作所需專用機械、處理系統等，其他費用如資訊設備硬體及軟體費、雜項操作設備與工具等。

(三) 經費實際支用與原規劃差異說明

無

二、計畫人力運用情形

(一) 計畫人力結構 (E004)

計畫名稱	執行情形	105 年度							106 年度 總人力 (預算數)	107 年度 總人力 (申請數)
		研究員 級	副研究 員級	助理研究員 級	助理級	技術 人員	其他	總人力 (人年)		
核子醫藥及 醫材與儀器 之應用研究	原訂	0.3	9.8	18.6	6.5	5.0	0.0	40.20	45.3	
	實際	0.45	9.65	18.43	6.5	5.0	0.0	40.03	—	—
	差異	+0.15	-0.15	-0.17	0.0	0.0	0.0	-0.17	—	—
分項計畫 加速器研製 新核種發生 器同位素及 應用	原訂	0.3	3.0	2.6	2.0	1.0	0.0	8.9		
	實際	0.3	3.0	2.6	2.0	1.0	0.0	8.9	—	—
	差異	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
分項計畫 診斷用分子 影像核醫藥 物研發與應 用研究	原訂	0.0	0.5	6.0	0.0	0.5	0.0	7.0		
	實際	0.15	0.35	6.0	0.0	0.5	0.0	7.0		
	差異	+0.15	-0.15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

分項計畫 放射性腫瘤 藥物開發	原訂	0.0	0.5	2.0	0.5	0.0	0.0	3.0		
	實際	0.0	0.5	2.0	0.5	0.0	0.0	3.0		
	差異	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
分項計畫 核醫藥物造 影劑配位子 Linker 合成 及藥物分析 技術發展與 應用	原訂	0.0	3.8	1.5	0.0	1.0	0.0	6.3		
	實際	0.0	3.8	1.33	0.0	1.0	0.0	6.13		
	差異	0.0	0.0	-0.17	0.0	0.0	0.0	-0.17		
分項計畫 前瞻分子影 像診斷醫療 器材技術開 發	原訂	0.0	2.0	6.5	4.0	2.5	0.0	15.0		
	實際	0.0	2.0	6.5	4.0	2.5	0.0	15.0		
	差異	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

- 研究員級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正等，若非以上職稱則相當於博士滿 3 年、或碩士滿 6 年、或學士滿 9 年以上之研究經驗者。
- 副研究員級：副研究員、副教授、助理教授、總醫師、薦任技正，若非以上職稱則相當於博士、或碩士滿 3 年、或學士滿 6 年以上之研究經驗者。
- 助理研究員：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 3 年以上之研究經驗者。
- 助理級：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 3 年以上之研究經驗者。
- 技術人員：指目前在研究人員之監督下從事與研究發展有關之技術性工作。
- 其他：指在研究發展執行部門參與研究發展有關之事務性及雜項工作者，如人事、會計、秘書、事務人員及維修、機電人員等。

(二) 人力實際進用與原規劃差異說明

1. 羅彩月博士於 105 年 6 月 20 日陞任研究員，故第二分項副研究員減少 0.15 人年，研究員增加 0.15 人年。
2. 盧桂林先生 8 月 31 日離職，故第四分項助理研究員級減少 0.17 人年。

肆、已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)

填寫說明：

1. 績效指標之「原訂目標值」應與原綱要計畫書一致，惟因 105 年度績效指標項目修正，部分績效項目整併或分列，機關得依績效項目之調整配合修正原訂指標項目與原訂目標值，惟整體而言，不得調降原訂目標值。
2. 得因計畫實際執行增列指標項目以呈現計畫成果。
3. 如該績效指標類別之各項績效指標項目之目標值、達成值均為 0，請刪除該績效指標類別，以利閱讀。
4. 如績效指標有填列實際達成情形，均須附佐證資料，佐證資料另以附表上傳。

屬性	績效指標類別	績效指標項目		105 年度		106 年度目標值	107 年度目標值	效益說明 (每項以 500 字為限)	重大突破
				原訂目標值	實際達成值				
學術成就 (科技基礎)	A. 論文	期刊論文	國內(篇)	9 篇(含研討會論文 1 篇)	11			在國際知名期刊登研究報告，除展示研發成果外，並可與該領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。	
			國外(篇)						
		研討會論文	國內(篇)						2
			國外(篇)						
		專書論文	國內(篇)						
			國外(篇)						
	B. 合作團隊 (計畫)養成	機構內跨領域合作團隊(計畫)數		5	5				建立醫用同位素技術,核醫藥物標誌技術,生醫影像系統、信號加
跨機構合作團隊(計畫)數									

研究)		跨國合作團隊(計畫)數					強、影像復原及多功能影像融合技術。	
		簽訂合作協議數						
		形成研究中心數						
		形成實驗室數						
學術成就 (科技基礎研究)	C.培育及延攬人才	博士培育/訓人數	6	6			藉由與國內學界之合作計畫，有效整合國內的研發能量；從基礎研究突破研發瓶頸，並培育人才，做為研發後盾。	
		碩士培育/訓人數						
		學士培育/訓人數						
		學程或課程培訓人數						
		延攬科研人才數						
		國際學生/學者交換人數						
		培育/訓後取得證照人數						
	D1.研究報告	研究報告篇數	29	43			效益說明可包含研究成果被引用或被參採情形等。	
	E.辦理學術活動	<u>國內</u> 學術會議、研討會、論壇次數		3			學術活動包含研討會(workshop)、學術會議(symposium)、學術研討會(conference)、論壇(forum)等；效益說明可包含主辦國際重要研討會情形等。	
		<u>國際</u> 學術會議、研討會、論壇次數						
		<u>雙邊</u> 學術會議、研討會、論壇次數						
		出版論文集數量						
		製作教材件數						
製作手冊件數								

		自由軟體授權釋出教材件數							
	其他								
技術創新 (科技技術創新)	G.智慧財產	申請中	國內	發明專利(件)		3			建立自主的專利技術，後續可供國內技術服務參考，促進國內產業升級。(申請與獲得共計 11 件，不分國內外)
				新型/新式樣(件)					
				商標(件)					
				品種(件)					
			國外	發明專利(件)		6			
				新型/新式樣(件)					
				商標(件)					
				品種(件)					
		已獲准	國內	發明專利(件)		10			
				新型/新式樣(件)					
				商標(件)					
				品種(件)					
			國外	發明專利(件)		11			
				新型/新式樣(件)					
商標(件)									
品種(件)									
著作/出版品	國內(件)								

		國外(件)						
		與其他機構或廠商合作智財件數						
技術創新 (科技技術創新)	H.技術報告及檢驗方法	新技術開發或技術升級開發之技術報告篇數	4	4			建立應用於研究領域之專業技術或儀器操作等文件，提升人員專業素質，延續研究能量。	
		新檢驗方法數						
	II.辦理技術活動	辦理技術研討會場次	1	1			展示研發成果並與本領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。	美國約翰霍普金斯大學醫學院醫學影像物理系進行放射影像定量方法、核醫有限角度成像演算等技術專題之短期授課、演講與諮詢等工作
		辦理技術說明會或推廣活動場次						
		辦理競賽活動場次						

	I2.參與技術活動	發表於國內外技術活動(包含技術研討會、技術說明會、競賽活動等)場次	0	2			參與國家新創獎，國家創作發明獎等競賽活動	參賽「2016台北國際發明暨技術交易展」，本計畫獲得一金、一銀、一銅佳績。
--	-----------	-----------------------------------	---	---	--	--	----------------------	---------------------------------------

105 年度計畫績效指標實際達成與原訂目標差異說明：

無

第二部分

註：第一部分及第二部分（不含佐證資料）合計頁數建議以不超過 200 頁為原則，相關有助審查之詳細資料宜以附件方式呈現。

壹、主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

(請說明計畫所達成之主要成就與成果，以及其價值與貢獻度；若綱要計畫為多年期計畫，請填寫起始年累積至今之主要成就及成果之價值與貢獻度。)

一、學術成就(科技基礎研究)

105 年成果

期刊論文

1. 陳振宗等人，投稿「Radiofluorination process development and Tau protein imaging studies of [F-18]FEONM」，研究主題是氟-18FEONM 之放射氟化反應動力研究與應用於微流體設計及腦造影分布探討，獲台灣化工會誌 *Journal of Taiwan Institute of Chemical Engineering*(SCI,IF=2.7)接受發表。
2. 李銘忻等人，投稿「Synthesis of [¹⁸F]Fluoroethyl-INER1577 as Histone Deacetylase (HDACs) Imaging Agent」SCI 期刊論文於 *NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY* 國外期刊 (Impact factor=2.429)，內容介紹阿茲海默症診斷用製劑之應用研究以及 18F- INER1577 相關合成方法。
3. 張剛瑋等人，投稿「Transgenic mouse (Tg2576) is an ideal model for the biological characterization of [18F]-FDDNP for identifying Alzheimer's disease」. *Journal of Biosciences and Medicines*. 3 (2015) 1-6.
4. 張剛瑋等人，投稿「Effect of MDMA-Induced Axotomy on the Dorsal Raphe Forebrain Tract in Rats: An In Vivo Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Study」. *PLoS One*. (2015) Sep 17;10(9):e0138431.
5. 官孝勳等人，投稿「Blocking heme oxygenase-1 by zinc protoporphyrin reduces tumor hypoxia mediated VEGF release and inhibits tumor angiogenesis as a potential therapeutic agent against colorectal cancer」。利用 zinc protoporphyrin 去抑制 heme oxygenase-1 的功能，可以降低腫瘤缺氧時對 VEGF 釋放之調控，而抑制腫瘤增生，可做為一種抗大腸癌的治療試劑。發表於 *J Biomed Sci*. 2016 Jan 28;23:18.

6. 官孝勳等人，投稿「糖化終產物會調降 heat shock protein 60 蛋白之表現使得胰島 beta 細胞肥大，可提供設計恢復胰島細胞功能之藥物開發」。發表於 *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):23072-87.
7. 官孝勳等人，投稿「在 CHOP 基因剔除小鼠中探討 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 缺乏而改善單側輸尿管阻塞性腎臟病腎纖維化的研究」，可設計降低引發腎臟癌症發生之藥物。發表於 *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7(16):21900-12.
8. 彭正良等人，投稿「Enhanced efficacy of chemotherapeutic drugs against colorectal cancer using ligand-decorated self-breakable agents」，本研究具標的性奈米藥物載體之研製方法與對於腫瘤治療之應用。已發表於國際期刊 *RSC Advances*。
9. 羅彩月等人，投稿「Pravastatin inhibits tumor growth through elevating the levels of apolipoprotein A1」，本研究透過 Pravastatin 去增加血液中的 apolipoprotein A1 的濃度，可以抑制腫瘤的生長，並結合化療藥物 (doxorubicin)，抑制效果更加明顯，可做為合併抗腫瘤用藥。發表於國內期刊 *Advances in Digestive Medicine*. 2016, 3:3-10.
10. 江秉芳等人，投稿「Biodegradable and multifunctional microspheres for treatment of hepatoma through transarterial embolization」於 *Biomaterials Science* 投稿中。研究同時搭載 Re-188 與 doxorubicin 之微球體以栓塞方式治療肝癌大鼠之療效評估試驗。
11. 陳健任等人，投稿「Evaluation of ⁶⁸Ga-NOTA-RGD-Cys-6-Ahx-GE11 heterodimer peptide as an agent for PET imaging of dual integrin α V/ β 3 and epidermal growth factor receptor-targeted tumors」主要說明 ⁶⁸Ga-NOTA-RGD-GE11 雙標靶腫瘤造影劑之生物特性研究。
12. 陳威希等完成核研多巴胺轉運體造影劑前驅原料 TRODAD-1 合成產物主原料純度及不純物身分鑑定、探討不純物來源、變質原因，成果投稿期刊 *American Journal of Analytical Chemistry* 論文「Identification of Impurities in the Key Intermediates, End Product, and Potential Degenerates of TRODAT-1 Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry」1 篇獲審查接受。

13. 周政利等投稿期刊 *Journal of the Chinese Chemical Society*, V.61, P.263-276.，題目「Computer-aided Discovery of Potential Inhibitors for Transthyretin-related Amyloidosis」
14. 謝和諱等人，建立 Hoteling 理想數理觀察者分析技術，透過設計適當的影像辨識任務，可由電腦運算獲客觀決策結果，減少人為判斷之個別差異。學術成果“Mathematical Observer for 3D Radiographic Scanner Design”已發表於 2016 The International Conference on Biomedical Engineering Innovation (ICBEI2016)國際研討會，並投稿 *Applied Mathematical Modelling* (AMM) SCI 期刊專刊。
15. 梁鑫京等人，投稿「Electric Hum Signal Readout Circuit for Touch Screen Panel Applications」與學術單位(清華大學)合作，拓展偵檢成像技術應用領域，於數位視訊顯示/觸控面板之訊號讀取方面獲初步成果，可協助現有系統感知訊號處理更加精準、快速，論文以「Electric Hum Signal Readout Circuit for Touch Screen Panel Applications」為題，獲國際知名學術期刊 *IEEE Journal of Display Technology* 接受與刊登。

會議論文

1. 李銘忻等人，「Preparing of [^{18}F]INER-1577 as Histone Deacetylase (HDAC2) Imaging Agent for AD」，本研究主要討論阿茲海默症診斷用製劑之應用研究以及 ^{18}F - INER1577 相關合成方法，發表於 2016 世界分子成像大會(2016 WMIC)會議。
2. 李銘忻等人，「A New Model of Ge-68/Ga-68 Generator」，本研究主要討論 Ge-68/Ga-68 發生器之製備及相關屏蔽設計，發表於 2016 世界分子成像大會(2016 WMIC)會議。
3. 李銘忻等人，「Synthesis of [^{18}F]benzamide ([^{18}F]INER-1577) as Histone Deacetylase (HDACs) Imaging Agent」，本研究主要討論阿茲海默症診斷用製劑之應用研究以及 ^{18}F - INER1577 相關合成方法，發表於 2016 美國核醫年會(2016 SNMMI)會議。
4. 張剛璋等人，「評估中草藥對於細胞因子、葡萄糖攝取與腦部血流差異性作用分析」探討中草藥對於葡萄糖攝取與腦血流於核醫分子影像醫學之差異性分析，投稿至國際會議 TSMI (Taipei International

Symposium of Molecular Imaging conference)獲接受，並以壁報形式發表。所號：INER-PT-0228。

5. 官孝勳等人，發表主題為「磺胺化合物標誌鈾-111 用於胃癌腫瘤缺氧動物之核醫造影分析」，本研探討磺胺類衍生物鍵結鈾-111 作為外癌腫瘤造影之應用及相關鍵結方法之介紹，發表於中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會。
6. 于鴻文等人，「Evaluation of radiolabeled NOTA-RGD-GE11 heterodimeric peptide as a probe for dual integrin and epidermal growth factor receptor-targeted tumor imaging in a lung tumor xenograft model」。本篇論文主要說明 ^{68}Ga -NOTA-RGD-GE11 的生物特性研究；以及在肺癌動物模式中的 PET/CT 分子影像顯示腫瘤有明顯的藥物積聚，因此 ^{68}Ga -NOTA-RGD-GE11 為一有潛力之腫瘤造影探針。發表於 2016 EANM 歐洲核醫年會會議
7. 劉哲宇等人，發表主題為「The Synthesis of NOTA Derivatives Labeled with Ga-68 and Linked to RGD Peptide」，介紹 NOTA 衍生物簡易製程及如何應用為稼接 RGD 等胜肽之 Linker 的 2016 美國核醫年會會議論文。
8. 劉秀雯等人，發表主題為「含三醣與 N2S2 配位子之肝細胞受體標幟前驅物【(GalNAc-ah)₃-DODGA】之製備方法」，介紹含三醣結構衍生物合成研究及如何稼接 N2S2 結構，應用為肝細胞受體標幟前驅物的 2016 中華民國核醫年會會議論文。
9. 陳威希等人，完成投稿「Identification of Impurities in the Key Intermediates, End Product, and Potential Degenerates of TRODAT-1 Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry」，研究 TRODAT-1 及關鍵製程中間物之不純物、TRODAT-1 之變質衍生物及變質原因。以掌握影響 TRODAT-1 品質之原因。期刊 American Journal of Analytical Chemistry 論文 1 篇獲審查接受。
10. 陳威希等完成「以液相層析串聯質譜儀分析造影藥物 FEONM 肝臟酵素系統代謝物之研究」INER-12798R。阿茲海默氏症正子造影劑 FEONM 在大鼠肝、血、腦等組織中酵素代謝產物研究。結果於台灣核醫學會 2016、中國化學年會研討會 2016 發表壁報各 1 篇。
11. 陳威希、王培成等於台灣核醫年會簡報發表論文「Liquid Chromatography-Mass Spectrometry for Monitor of Labeling Process

Stability and Identification of Derivates for Preparation of Re-188-MN-16ET, a Radiopharmaceutical for Hepatoma」獲大會口頭論文基礎組第3名。

12. 吳祥寧等人，光電矩陣串流干擾之緩和技術研究獲得階段性成果，提升訊號品質與位置運算準確度，有助後續影像感測技術之開發，相關成果以「Improvement of the Readout of a MRI Compatible PET Imaging Detector」為題發表至國際研討會 IEEE ISNE 2016 獲接受，並以壁報形式發表。所號：INER-PT-0271。
13. 王士彥等人，利用定量指標對於臨床 15 名患者的核醫影像進行影像品質評估研究，探討不同迭代次數與掃描時間對於影像品質的影響，訂出考量臨床患者實際情況之最適化掃描策略。相關成果「INER BreastPET 人體造影之最適化參數評估」已投稿中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會。
14. 梁鑫京等人，「A Multi-pixel Readout Architecture to Realize Area-extension for a High-resolution Versatile-use Gamma Imaging Detector」探討矩陣式偵檢訊號讀取整合二階段反向過濾功能之可行性與效用，投稿至國際會議 TSMI (Taipei International Symposium of Molecular Imaging conference)獲接受，並以壁報形式發表。所號：INER-PT-0277。

所內報告

1. 于雋昇等人，「大鼠肝動脈栓塞核研銻必妥[銻-188]注射劑之尿液分析」，本研究以 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 以肝動脈栓塞給藥模式，和肝腫瘤大鼠無治療對照組，進行非臨床試驗優良操作規範毒理試驗，比較大鼠肝癌動物模式給藥之後收集尿液分析，以評估對 Sprague-Dawley 品系大鼠之毒性。(所號 INER-12576H)
2. 于雋昇等人，「核研銻必妥[銻-188]注射劑之 PIC/S GMP 製程確效」，本研究描述從銻必妥【銻-188】注射劑的無菌模擬試驗、藥品製造標準書符合 PIC/S GMP 製作過程跟相關規定，可供後續相關臨床製藥參考資料。(所號 INER-12550H)
3. 張剛璋等人，神經學與神經外科研討會議，主旨為涵蓋腦中樞神經學影像與腦中樞治療問題，。本計劃參加此會議，除了以海報方式分享本所先進的研究方法，並將投稿文獻以全文方式呈現，發表於；

Journal of Biosciences and Medicines" (ISSN:2327-5081) 期刊中，也期許藉參與會議獲得腦中樞診療最新技術應用發展及研發技術等資訊外，蒐集國外最新發展資料，激發新創意與構想。「大陸第二屆神經學與神經外科研討會出國報告」。(所號：INER-F1015)

4. 張剛璋等人，溴他西尼(Bretazenil)是一種源自 benzodiazepine 家族的抗焦慮藥，與 benzodiazepine 結合位點具有高度親和力。本篇報告藉由建立大鼠 [^{18}F]Flumazenil 之藥物抑制 nanoPET/CT 造影與特定時間活體動物影像分析，了解 γ -氨基丁酸 A 型受體(GABAA)拮抗劑於 [^{18}F]Flumazenil nanoPET/CT 影像之影響，作為日後 GABAA 受體藥物抑制結合率實驗基準。「腦神經受體在熱潮紅模式的調適機制與療效評估」。(所號：INER-A3123R)
5. 楊皓智等人，發表主題為「爾必得舒抗體鍵結鈾-111 放射性同位素標靶藥物應用於表現 EGFR 之轉移性大腸癌之潛在腫瘤藥物治療方法」，說明爾必得舒標誌鈾-111 進行大腸癌早期腫瘤和晚期腫瘤造影之應用，及目前大腸癌相關流行病學之介紹。(所號:INER-12747R)
6. 廖澤蓉等人，發表主題「奈米金藥物之發展現況」，簡要回顧奈米金藥物發展現況、概述臨床試驗之現況，並參考過往文獻回顧將已發展之奈米金藥物進行分析及比較。目前研發團隊已完成奈米金之合成，並鍵結放射性物質，於動物實驗中顯示具有顯著腫瘤聚集效果，有機會能提供臨床應用作為腫瘤診斷造影劑。(所號:INER-12513R)
7. 楊皓智等人，實驗證實奈米金鍵結阿黴素 (doxorubicin) 可有效抑制大腸癌細胞之存活率，並且藥物可以聚集於腫瘤細胞利用吞噬作用進入細胞產生毒殺效果，有利於開發成為腫瘤治療藥物。相關技術已撰寫「奈米金鍵結藥物阿黴素於大腸癌細胞株之抗腫瘤特性評估」所內報告，目前正在審查中。
8. 江秉芳等人，「生物可分解性多功能微粒體於肝癌栓塞治療之研究」，本研究係以可分解材料 PLGA 製備成微粒體後，包覆化療藥物 doxorubicin 及 Re-188，以肝動脈栓塞方式治療肝癌大鼠進行 NanoPSECT/CT 影像分析試驗。(所號 INER-12658H)
9. 江秉芳等人，「Toxicokinetic Analysis of ^{185}Re -MN-16ET for Single Dose Intravenous Injection Toxicity Study in Dogs」，本研究的目的是

針對不同劑量之 $^{185}\text{Re-MN-16ET}$ 以靜脈注射給藥後，檢測分析實驗動物米格魯血液中之藥物動力學變化。(所號 INER-12766R)

10. 羅彩月等人，「碘-123 MIBG 研製與臨床應用研究」，此篇主要是介紹碘-123 MIBG 進行免臨床試驗申請之經驗分享，以利有興趣申請之團隊作為參考。(關鍵報告申請中)
11. 于鴻文，「同位素組癌症診療藥物專利分析報告」。本報告的主要目的是統計及分析核研所同位素組歷年來於核醫癌症診療藥物領域的專利。透過多種層面的數據，分析本組癌症相關專利的佈局及重點情形，並收集現今最新核醫市場評估數據及預測分析的資料，探討核醫癌症診療藥物未來的研發方向。
12. 曾俊豪等人，「雙官能基三氮環壬烷、四氮環十二烷配位子及其葡萄糖胺耦合物的製備」。本報告以多氮環烷做為中心骨架，於環上胺基引入雙官能基團，使多氮環烷能維持與 NOTA、DOTA 相似的配位能力，但仍有額外的官能基可參與鍵結。預期鍵結上 3 或 4 個腫瘤標靶管能基後，可與腫瘤受體產生多價效應；再與放射性核種配位，即可做為造影劑使用。
13. 吳文卿等人，發表主題為「DOTA-NI 支鏈之合成與鑑定」技術手冊，介紹如何合成適合與 DOTA 大環稼接的含 Nitroimidazole 之支鏈結構。(所號：INER-12423H)
14. 李青雲等人，發表主題為「間碘苯甲胍硫酸鹽(即 MIBG)之製備手冊」技術手冊，介紹神經母細胞瘤造影劑配位子 MIBG 公克級製程。(所號：INER-OM-2118H)
15. 盧桂林等人，發表主題為「TRODAT-1 標幟前驅物之 HPLC 測試」研究報告，報導 TRODAT-1 標幟前驅物進行 HPLC 測試時，動相梯度沖提條件等改良研究。(所號：INER-12368H)
16. 劉秀雯等人，發表主題為「TRODAT-1 原料藥放大製程技術」研究報告，報導如何開發 TRODAT-1 每批次量達 5-10 公克的擴量製程。(所號：INER-12618H)
17. 陳威希等完成 TRODAT-1 原料藥及關鍵中間物之純度分析與製程殘留無機、有機不純成分及溶劑、變質物之分析鑑定研究報告 INER-12919R。

18. 吳祥寧等人，「大面積 SiPM 成像偵檢器研發與製作」以矽光電倍增元件 SiPM 進行成像偵檢器開發與製作，並以大面積成像探頭或儀器系統應用為開發目標，可應用於 PET 與 SPECT 等儀器開發，目前已成功開發 4x4 陣列式 SiPM 元件組成之大面積($61.2 \times 63.2 \text{ mm}^2$)成像偵檢器。(所號：INER-12722H)
19. 黃偉綸等人，「基於 64 通道位敏式光電倍增管之加馬偵檢器電子系統電性參數優化調校」完整記錄自主開發之雙探頭正子攝影儀電子系統技術細節，包含架構、組件連結、參數設定，與調教技巧，極具技術保留與傳承價值。(所號：INER-OM-2136H)
20. 張家豪等人，開發陣列式光源造影系統幾何校正技術，搭配自行設計的幾何校正假體進行造影實驗數據，將數據輸入自行研發之假體投影位置自動辨識與演算軟體，能準確計算各造影組件空間相對位置，可作為影像重建之校正參數，有效提升影像品質。相關成果完成技術報告一篇撰寫。
21. 林志崑等人，透過演算法最佳化與運算平行化之技術突破，解決運算相依及因大量平行化記憶體容量不足之問題，促進本所開發之 X 光有限角度影像重建軟體之運算效能提昇十倍，運算時間大幅縮短。相關技術已撰寫「Buboxel 數位斷層合成迭代式影像重建加速實作」所內報告。
22. 張勅等人，為評估以演算法辨識能階式探頭之光子作用位置，以獲得更佳空間解析度之可行性與效能。利用蒙地卡羅模擬數據進行演算法驗證，已透過偵檢晶體閃爍性質、光學吸收散射等物理特性設定，完成建立能階式探頭之精確光學作用模擬系統。分別以 MDRF 和估算位置評估結果與去年的 MATLAB 程式模擬數據結果作比較，蒙地卡羅模擬數據皆較解析式優良。相關技術已撰寫「以蒙地卡羅模擬評估能階式探頭之光子作用位置辨識技術」所內報告。

104 年成果

1. 官孝勳等人，投稿，題目為「Sulfonamide derivative targeting carbonic anhydrase IX as a nuclear imaging probe for colorectal cancer detection *i vivo*」的 SCI 期刊論文於 *Oncotarget* 國外期刊 (Impact factor=6.359)，於 104 年 9 月獲接受發表刊登，內容介紹大腸癌缺

氧 n 診斷造影劑之應用研究，¹¹¹In-Sulfonamide 能經由 Nano-SPECT/CT 進行大腸癌之診斷。

2. 施映霞等人，投稿「¹¹¹In-cetuximab as a diagnostic agent by accessible epidermal growth factor (EGF) receptor targeting in human metastatic colorectal carcinoma」SCI 期刊論文於 *Oncotarget* 國外期刊 (Impact factor=6.359)，內容介紹大腸癌診斷用製劑之應用研究，¹¹¹In-cetuximab 能經由 Nano-SPECT/CT 進行大腸癌之診斷。
3. 陳威希等投稿 SCI 期刊 *Journal of Food and Drug Analysis*，題目「Identification of metabolites of flumazenil in hepatic metabolism systems by HPLC-triple quadrupole tandem mass spectrometry」。內容為研究 GABA 受體 PET 造影劑 F-18-flumazenil 的肝臟代謝機制，以 HPLC 串聯三段四極柱質譜儀鑑定肝酵素代謝 flumazenil 之產物結構，以了解經肝酵素代謝後藥物結構型態，這影響藥物之極性及在體內排除速率。
4. 「Evaluation of ⁵⁻¹⁸F-FCdR, ⁵⁻¹⁸F-FUdR, ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG for proliferation imaging in a mouse model of lung tumor」主要說明 ¹⁸F-FCdR 腫瘤造影劑前驅物之研製、標誌及生物特性研究，已投稿於 JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS。
5. 與學術單位(清華大學)合作，拓展偵檢成像技術應用，於數位視訊處理與 MR 訊號讀取方面獲初步成果，可協助現有系統訊號處理性能精進，相關論著「A 10-Bit Low-Power High-Color-Depth Column Driver with Two-Stage Multi-Channel RDACs for Small-Format TFT-LCD Driver ICs」與「Investigation of Readout RF Pulse Impact on the Chemical Exchange Saturation Transfer Spectrum」分別獲國際知名學術期刊 *IEEE Journal of Display Technology* 與 *Scientific Reports* 接受與刊登。
6. 計畫與陽明大學合作以本所研製之銥-111 作為奈米粒子治療之體內分布示蹤劑，驗證腫瘤治療藥物之療效，並以氟-18FLT 與氟-18FMAU 作療效評估，發現本所迴旋加速器產製之銥-111，半衰期 3 天，是此類腫瘤治療藥物中很理想的奈米治療藥物的單光子示蹤同位素。成果發表於 *Nuclear Medicine and Biology*。

7. 「A NOVEL GALLIUM-68 RADIOISOTOPE GENERATOR」，本研究針對不同晶型 TiO₂ 所發展之新型吸附劑，發表於 2015 美國核醫年會(2015 SNMMI)會議。
8. 「Resin based 68Ga generator for rapid and bedside-ready PET radiopharmaceuticals manufacturing」.此篇報告發生器所產製鎵-68 產率很高(75~80%)，洗離時間很短(小於兩分鐘)，製程中鎵-68 漏損量極少(每次洗離大約產生<0.0002 %的量)，標誌衍生物其放射毒性可維持在最小量。預定投稿 Radion and Isotope。
9. 投稿論文一篇於 Journal of Toxicologic Pathology，題目為：Development of a base set of toxicity with the dopamine D2 receptor radiopharmaceutical: Epidepride，審查中。此篇論文在於針對多巴胺 D2 接受體核醫診斷藥物 I-123-Epidepride，進行急性毒性試驗，未來將可提供於藥物臨床試驗前之佐證資料，確認藥物安全性部分。
10. 投稿論文一篇於 European Psychiatry 29 (2014) 414–418 獲得刊登，題目為：Lower availability of midbrain serotonin transporter between healthy subjects with and without a family history of major depressive disorder – a preliminary two-ligand SPECT study。
11. 所內論著：阿茲海默氏症新穎藥物開發。INER-12162。針對電腦模擬篩選出來，可結合於阿茲海默氏症之異樣蛋白(β -amyloid)之後選藥物，進行藥物特性、體外、體內結合力之試驗，用以發展新穎性阿茲海默氏症診斷性核醫藥物。
12. 所內論著：多巴胺轉運體[Tc-99m]TRODAT-1 藥物動力學分析。INER-12163。針對本所研發之 TRODAT-1，建立完整之藥物動力學資料，可輔助藥物運用以及藥物於人體試驗中之研究工作。
13. 所內論著：腦神經受體在熱潮紅模式的調適機制與療效評估。INER-A3123R。本所內論著為彰化基督教醫院神經醫學科委託本計劃利用核子醫學放射醫學影像技術，進行腦神經受體於熱潮紅動物模式中，給予藥物後之差異性分析。
14. 會議論文：『評估中草藥對於細胞因子、葡萄糖攝取與腦部血流差異性作用分析』。已投稿中華民國核醫學學會 2015 年會暨學術研討會壁報論文，已獲接受。將傳統中草藥之療效利用核子醫學之方式解釋，達到影像醫學輔助治療的效果。

15. 會議論文：『腦神經受體在熱潮紅模式的調適機制與療效評估』。已投稿中華民國核醫學學會 2015 年會暨學術研討會壁報論文，已獲接受。針對熱潮紅動物模式，利用核子醫學影像技術協助活體觀察。
16. 會議論文：『Transgenic mouse (Tg2576) is an ideal model for the biological characterization of [18F]-FDDNP for identifying Alzheimer's disease』。已投稿 2015 神經學與神經外科研討會 (2nd Neurology and Neurosurgery Conference) 壁報論文，已獲接受。針對不同阿茲海默氏症基因轉殖鼠利用 UCLA 大學研發成功之 F-18-FDDNP 進行篩選，以期選擇最適當的動物模式。
17. 程俊嘉等人投稿 SCI 期刊“journal of biomedical science”(Impact factor=2.76) 題目為「Zinc protoporphyrin reduces tumor hypoxia-mediated vascular endothelial growth factor release and inhibits tumor angiogenesis as a potential therapeutic agent against colorectal cancer」。說明利用 Zinc protoporphyrin 這化合物可以抑制大腸癌腫瘤在缺氧的環境下造成血管新生，成為一個具有潛力的腫瘤治療藥劑。
18. 程俊嘉等人，投稿 SCI 期刊“European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging”(Impact factor=5.38)。題目為「Optimal labeling and SPECT evaluation of 111Indium-cetuximab for diagnosing EGFR-positive colorectal adenocarcinoma」。探討在相同活度下的 In-111，去獲得最佳的抗體標誌濃度，並且獲得最佳化之大腸癌腫瘤診斷影像。
19. 官孝勳等人撰寫所內報告，篇名「CA9 大量表現於腫瘤缺氧組織作為大腸癌生物標記並評估 CA9 抑制劑 sulfonamide 做為腫瘤缺氧靶向分子：大腸癌腫瘤缺氧造影劑之先期研究」(INER-11903)。說明腫瘤缺氧之機制，以及與缺氧相關之蛋白質之表現，如 CA9 及 HIF-1 α 等，並介紹相對應之抑制劑，以提供腫瘤診斷或治療使用。
20. 彭正良等人，投稿 SCI 期刊”RSC Advances”，題目為「A novel temperature- responsive micelle for enhancing combination therapy」。此多功能奈米藥物微包同時包覆光感藥物」-花菁染料(Heptamethine cyanine dye)與抗癌藥物 17-AGG，以近紅外螢光造影來監測藥物傳輸與活體內分佈的狀況，更可達到合併光熱治療與化療的目的，提升抗癌效果。

21. 彭正良等人，投稿 SCI 期刊”acs applied materials & interfaces” ，題目為「Targeted Therapy of Colorectal Cancer Stem-Like Cells Using CD133 Antibody-Conjugated SN-38 Nanoparticles」。本論文研究利用生物相容性高分子 mPEG-PCL 及 mal-PEG-PCL 形成奈米微胞作為化療藥物 SN38 的載體，此外，被視為大腸癌幹細胞標記的 CD133 蛋白質(prominin-1)，扮演促進腫瘤生長、增加復發率與高度轉移性的角色，故為了增加毒殺癌幹細胞之效果，我們於微胞外圍修飾 CD133 抗體，希望藉由標靶的方式增加癌幹細胞的死亡並減少腫瘤復發的可能性。
22. 彭正良等人，投稿 2015 年投稿歐洲核醫學年會(EANM)壁報論文，題目為「Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe」。此多功能腫瘤影像診斷與治療探針是以花菁染料(Heptamethine cyanine dye)為主體，作為近紅外螢光腫瘤造影劑，同時可將其標誌放射性同位素，以單光子射出電腦斷層(SPECT)造影來監測藥物傳輸與活體內分佈的狀況，藉此可合併近紅外螢光與核醫影像來早期診斷癌症，提升此類染劑的深層腫瘤的診斷靈敏度。
23. 「¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 肝腫瘤直接注射治療大鼠肝癌模式血清生化評估及病理學檢查」，本研究係以核能研究所自製核醫藥物 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 以腫瘤直接注射治療肝癌大鼠，進行血清生化評估及病理切片分析。(所內報告)
24. 「Effect of ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol intratumoral injection in hepatoma animal model on serum biochemical assessment and pathological examination」會議海報投稿中華民國核醫學學會 2014 年會，已獲接受發表。本研究以 ¹⁸⁸Re 標誌 MN-16ET 並溶於 Lipiodol 形成複合物，並將其以肝腫瘤直接注射方式打入已植有肝癌之老鼠體內，進行血清生化分析及觀察各臟器之組織病理變化。
25. 蕭宇傑等，研究報告「以親水作用層析串聯質譜儀方法分析大鼠腦中神經傳導物質之研究」會議論文，內容為檢測治療帕金森氏症投藥前後在大鼠腦部中神經傳導物質的含量之分析方法，以評估其藥效(INER-11801R，2015/7/16)。

26. 蕭宇傑等，研究報告「頂空氣相層析法定量 TRODAT-1 原料藥中殘餘溶劑」建立頂空氣相層析方法測定 TRODAT-1 中殘留製程揮發成分含量，以符合藥物 GMP 要求。INER-11803R，2015/7/13。
27. 發表「以親水作用層析串聯質譜儀方法分析大鼠腦中神經傳導物質之研究」會議論文，介紹如何檢測治療帕金森氏症投藥前後在大鼠腦部中神經傳導物質的含量，評估其藥效。
28. 發表「標幟前驅物 S-Hynic 之製備手冊」研究報告，介紹標幟前驅物雙官能基有機配位子 S-Hynic 公克級製程
29. 發表「NOTA 衍生物合成應用研究」，介紹 NOTA 衍生物簡易製程及如何應用為稼接 RGD 等胜肽之 Linker。
30. 與清華大學醫環系合作研究 image-based 核醫體內劑量評估技術獲初步成果，其論文「Time-Activity Curve Estimation on Intake of Radiopharmaceuticals from External Measurement with TLD」獲國際知名學術期刊 Phys Med Biol. 接受並刊登。
31. 完成關鍵報告「PSPMT 成像偵檢器技術--以正子/單光子雙用途成像探頭開發為例」審查與修正，正式通過審核取得所號 INER-K0039H。
32. 完成中華民國生物醫學工程學會之電子報邀稿撰寫與發表(104/04/15 出刊第十六期電子報)，向我國臨床醫學與醫工界，介紹本所於輻射類高階影像醫材之研發能量、過往實績與未來發展方向，提升本所於醫工領域之能見度並增加國內交流合作機會。

103 年成果

1. 「阿茲海默症早期診斷藥物之研究」，發表於 2014 第四屆燕京腫瘤臨床與 PET/CT 應用會議，獲得優秀醫師論文獎。
2. 「Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers.」，設計實驗證實嗜中性白血球彈性蛋白(Neutrophil elastase)可做為大腸癌診斷及治療標的，此研究與台北振興醫院及北醫共同合作，發表於 Oncotarget (SCI, 6.636).
3. 用蛋白質體技術搜尋胃癌組織可能之蛋白生物標記，發現 GRP78 等蛋白異常表現於胃癌組織中，可作為胃癌蛋白生物標記，此研究與

高醫胃腸科共同合作，發表於國際期刊 Plos one (SCI, 3.7).「Discovery of Tumor Markers for Gastric Cancer by Proteomics.」，利

4. 「Afatinib and its encapsulated polymeric micelles inhibits HER2-overexpressed colorectal tumor cell growth in vitro and in vivo.」，證實 HER2 大量表現於約 25%大腸癌病患，可作為大腸癌治療之標的，並證實標靶藥物 Afatinib 有效抑制 HER2 大量表現之大腸癌細胞生長，其結果發表於國際期刊 Oncotarget (SCI, 6.636).
5. 「Evaluation of overexpressed cannabinoid 1 receptor in liver fibrosis tissues via detecting cb1r antagonist, am251, by maldi-tof ms in vitro.」，利用質譜技術測定 CB1R 拮抗物 AM251 用以分析肝纖維化分期，其結果發表於台灣消化系醫學雜誌，並獲得該雜誌 103 年度最佳優秀論文獎第二名。
6. 「Synthesis of 68Ga labeled NOTA-RGD-GE11 heterodimeric peptide for dual integrin and epidermal growth factor receptor targeted tumor imaging.」，本篇論文主要說明雙標靶腫瘤造影劑前驅物之研製、標誌研究。發表於 Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals.
7. 李銘忻等「Convenient Automatic Synthesis Modules for Rhenium-188 - Liposome SPECT radiopharmaceuticals」、于鴻文等「Evaluation of 5-[18F]fluoro-2'-deoxycytidine as a tumor imaging agent: A comparison with 5-[18F]fluoro-2'-deoxyuridine」、張剛瑋等「Structure-based virtual screening and in vitro binding affinity analysis for the identification of new amyloid imaging tracer」2014 SNMI 壁報論文，促進學術交流，吸收國際優秀學術團隊經驗，鞏固自我技術基礎。
8. 「Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers」，分析嗜中性白血球彈性蛋白(Neutrophil elastase)可做為大腸癌診斷及治療標的。發表於 2014 台灣消化系醫學春季年會。
9. 「Afatinib encapsulated with polymeric micelles to improve the therapeutic efficacy in HER2-positive colorectal tumors」，利用 micelles 包覆標靶藥物 Afatinib 用於治療及抑制大腸癌，可促進藥物進入腫瘤組織並提昇療效。發表於 2014 台灣消化系醫學春季年會。

10. 「EGFR 標的性胜肽接枝藥物載體應用於大腸直腸癌之光動力治療」，本論文的研究著重於發展多功能性的奈米微胞進行光動力診斷及治療的應用。發表於 2014 年消化系聯合學術演講年會。
11. 發表於 2014 年世界分子影像大會(2014 WMIC)：「PET Diagnosis Application of Gallium-68-HDACi (SC027) Nuclear Medicine in Early Alzheimer's Disease」、「Preparation and Bioactivity Evaluation of Radio-nano-targeted Novel Drug of Re-188-liposome-Fcy-hEGF」... 等，主要介紹腫瘤標靶奈米金藥物臨床前診斷及治療研究、Gallium-68-HDACi 應用於早期阿茲海默氏症之診斷研究等。
12. 發表於中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會：「The Synthesis and Brain Imaging of [F-18]FEONM」、「Synthesis and analysis of radiohalogenated corticosteroid ([F-18]budesonide) and the application evaluation of radiolabeled inhalation drugs」、「腦神經受體影像在抗精神藥物效應評估」、「A NOVEL GALLIUM-68 RADIOISOTOPE GENERATOR」...等，本次接受發表刊登的成果相當豐碩，足見本所於台灣核醫藥物發展扮演舉足輕重之角色，主要探討阿茲海默症之早期診斷、[F-18]FEONM 藥物之合成技術與腦部造影分析、新型 Ga-68 發生器之研製與 Lipo-Dox 之合併治療有效抑制大腸癌生長...等。
13. 詹美齡等人，「Feasibility study of a new prototype positron emission mammography (PEM)」2014 年美國核醫年會發表。此為與臺大醫院核醫部合作研究及分析 BreastPET 系統之人體臨床應用，研究結果顯示，BreastPET 能偵測全身 PET 系統及超音波所遺漏的小尺寸腫瘤，有潛力幫助乳癌之早期偵測。
14. 倪于晴等人，「Scatter feature of a positron imager with dual plane geometry」2014 年 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging 會議，提出一新穎量測雙平面正子系統光子散射分布的方法，未來有機會回饋至影像重建軟體中，以提升核醫影像對比度。
15. 林信宏、莊克士、倪于晴、詹美齡等人刊登於 *Physics in Medicine & Biology* 期刊一篇(SCI) 題目為「Efficient simulation of voxelized phantom in GATE with embedded SimSET multiple photon history generator」(Phys. Med. Biol. 59 (2014) 6231–6250)。利用 MPHG 方式

壓縮光子與物質作用紀錄，解決以往模擬精細且擬真的造影實驗耗時之問題。

16. 陸正昌、莊克士、倪于晴、詹美齡等人刊登於 *Radiation Physics and Chemistry* 期刊一篇(SCI) 題目為「Development and Validation of a Fast Voxel-Based Dose Evaluation System in Nuclear Medicine」(Rad. Phys. Chem. 104(2014) 355-359)。此技術可提供 3D 核醫劑量分布，且每個 timeframe 模擬時間小於 1 分鐘，有實現核醫個人劑量系統的潛力。

二、技術創新(科技技術創新)

本計畫全程自 103 年度起至 106 年度，為四年期程之計畫，相關研究成果截至目前申請專利 53 件，取得 62 件：

105 年成果

1. 「氟-18FEONM 之製程」專利是計畫中研發之製程，應用於氟-18FEONM 之研製，以此製程之專利，可得到氟-18FEONM 之放射氟化的 FG 值達到 0.122，接近理想反應之 FG 值，具應用性，製程分析結果顯示 15 分鐘的放射氟化反應產率，可達 9 成以上。申請美國專利(申請案號：15/184,129)。
2. 「針對腫瘤診斷與治療之組織蛋白去乙酰酶抑制劑 (HDACi) PET 造影化合物與類似物合成」，本創作旨在提供一種新穎診斷阿茲海默症反應化合物，利用 F-18 同位素之正子衰變特性，當其衰變所釋放的正子，遇到細胞電子時產生「互毀反應」(annihilation)，形成一對方向相反的 511 keV 加瑪射線，經正子放射斷層攝影(PET)獲得影像。申請中華民國 (申請案號：105125588)、美國專利 (申請案號：15/286,596)。
3. 「N-(4-異丙基苯基)-5-胺基異吲哚啉之用途」阿茲海默症需透過一些分子診斷技術(例如正子斷層造影)判斷是否罹患阿茲海默氏症。而類澱粉斑塊(amyloid)形成在阿茲海默氏症發展中算是非常早期的病灶，本發明之候選藥物以電腦模擬方式進行篩選，較於過去染色劑修飾結構方式，將得到更新穎之產品，經由適當放射性同位素標誌

後可應用於疾病的診斷及腦內類澱粉蛋白的定量，申請美國專利(申請案號：15/223,559)

4. 提出專利為「奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結方法」，一種奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結方法，其包含有奈米金之合成、奈米金之純化以及奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結等步驟。藉此，可利用奈米金溶液之生物相容性及高表面積特性作為生物應用及增加藥物聚集腫瘤之載體，而達到有效運用於診斷及治療癌症之功效。於105年3月3日取得美國智財局專利(專利證號: US9,238,082B2)。
5. 「 ^{123}I -MIBG 之自動合成系統及含其之 ^{123}I -MIBG 自動合成分裝裝置」於105年3月3日獲美國智財局專利，專利號 US9,221,029B2。
6. 「Bispecific peptide conjugate and radioactive bispecific peptide imaging agent」申請美國專利，本專利主要說明雙標靶胜肽造影劑的製備及應用(申請號：US 15/157,905)。
7. 提出主題為「基因表現造影劑前驅物之製造方法」的中華民國及美國專利申請，說明基因表現造影劑 ^{124}I -FIAU 標幟前驅物 FSAU 之合成方法，以應用為基因表現造影劑之核醫造影劑領域的用途(申請號 105122872 及 15/242,798)。
8. 提出主題為「簡易 Bis-butyl-Bn-NOTA 合成方法」的中華民國專利申請，說明 LinkerNOTA 衍生物公克級簡易製程之構想及實施方法。
9. 完成中華民國發明專利「加馬成像探頭位置信號處理方法」之核駁、資料蒐集與抗辯，正式通過專利局核可並核發證書(證號：TW I 512315)。本發明於擴張探頭面積與實用性同時，進一步提升靈敏度性能優勢，應用或整合於現正開發之技術上，將大幅加值產品競爭力。
10. 完成中華民國發明專利「加馬成像探頭位置信號處理方法」之核駁、資料蒐集與抗辯，正式通過專利局核可並核發證書(證號：TW I 512315)。本發明於擴張探頭面積與實用性同時，進一步提升靈敏度性能優勢，應用或整合於現正開發之技術上，將大幅加值產品競爭力。
11. 完成「Loading mechanism for x ray tube and scanning system for three-dimensional imaging」美國專利申請(申請號 15/133,682)，為一

種 X 光管負載機構之設計，可使 X 光管從多個不同角度進行造影，達成三維造影掃描之功能。

12. 為使造影儀數值模擬與系統設計更為準確，建立非均勻曲線為主的向量計算(NURBS)基礎技術，透過以 NURBS 技術建置數位假體，並使用光跡追蹤式放射造影儀系統進行模擬，可避免傳統體素假體造成離散化誤差及因放大縮小造成之失真，也較為符合人體或器官表面近似之曲面特型。相關技術已選寫「NURBS 關鍵技術為基礎之放射造影儀模擬系統研究」所內報告。
13. 開發陣列式光源系統幾何校正技術，搭配自行設計的幾何校正假體進行造影實驗，將數據輸入自行研發之假體投影位置自動辨識與演算軟體，能準確計算各造影組件空間相對位置，可作為影像重建之校正參數，有效提升影像品質。相關成果完成技術報告一篇撰寫。

104 年成果

1. 「Tau 蛋白造影藥物化合物」，為一用於診斷阿茲海默症及其他腦腫瘤之造影藥物，計畫於本年度開發新的固相萃取分離方法，將產率由小於 10%提高到大於 20%，幅度大於 100%以上。本發明 FEONM 分子之設計乃將現有之藥物 FDDNP 結構做延伸，透過修改 FDDNP 的結構，增加藥物在腦部的顯影效果。申請中華民國（申請案號：103114099）、美國專利（申請號：14/492,174）。美國專利通知領證。
2. 「針對阿茲海默症之組織蛋白去乙酰酶抑制劑造影化合物之合成方法」，為本發明為傳統核子醫學示蹤劑造影技術觀念的延續，用於與體內過度表現之組織蛋白去乙酰酶結合，產生所專注之 HDAC 核醫影像之新穎化合物群，增加藥物在腦部的顯影效果。申請中華民國（申請案號：104130248）、美國專利（申請號：14/922,159）。
3. 「¹²³I-MIBG 之自動合成系統及含其之 ¹²³I--MIBG 自動合成分裝裝置」於 104 年 6 月 9 日獲中華民國智財局專利。碘-123-MIBG 為重要的核醫造影劑，已被證實在神經內分泌源起的腫瘤及心臟交感神經功能皆可具有診斷功能。目前已開發完成碘-123-MIBG 自動化研製系統並完成無射源合成測試，達成自動合成、分裝及活度量測之功能，其產品品質合於製藥規範，本自動化生產技術可以有效降低操作人員輻射劑量並達到精確生產。

4. 以建立之簡易 NOTA 衍生物、DOTA-NI 及 TCdR-(OAc)₃ 製程，合成公克量的產物，可分別提供作為稼接 RGD 胜肽及 TRODAT-2 之 Linker、缺氧組織造影劑配位子前驅物及腫瘤增生造影劑配位子前驅物。
5. 完成「一種測定對鎳(Tc-99m)與銻(Re-186、Re-188)具有穩定錯合力之含硫螯合劑在凍晶劑中之含量與均一性的固態樣品分析技術」之中華民國、美國、歐盟專利審查核駁意見答覆、獲專利審查通過及取得證書，字號：發明第 I486617 號、US8,831,891B2、EP2444800B。以元素分析法直接測定對 Tc-99m、Re-188 等具穩定錯合力之含硫螯合劑如 ECD、TRODAT-1 等之凍晶製劑固態樣品中藥物含量，檢驗凍晶製劑製成的均一性。為輻射造影劑製程品管檢驗必須符合 GMP 製程要求之品管方法，需分析數據備齊供主管單位查核。解決傳統層析法測定藥物含量需溶解為液態溶液，藥物成分變質無法測定之困難。
6. 以一創新構型與運算邏輯提出發明專利「加馬入射事件發生三維位置與能量之辨識裝置及方法」申請(申請號：104134403)，可解決現商用產品的視差問題，另具低成本的優勢，大幅提升技術之市場競爭力與技術門檻的保持。
7. 「氟-18 標幟單半乳糖衍生物 18F-galactose」：獲得美國專利(證號：US8,961,931B2)，本專利為應用迴旋加速器所產製之氟-18 離子，與塔羅糖衍生物之前驅物進行放射氟化反應與去保護反應製程方法，實驗證實此製程方法可獲得氟-18 去氧半乳糖，應用於正子造影。
8. 「放射性同位素鉈-201 之分離裝置」：獲得歐盟專利(證號：EP1916669 B1 號)，本專利為迴旋加速器固體靶系統照射產製之放射性同位素鉈-201 的分離裝置。裝置分成兩個半自動控制模組，第一組是鉈-203 與鉛-201 的分離模組，以共沉澱與離子交換法得到鉛-201，第二組是鉈-201 與鉛-201 的分離模組，可製得鉈-201 放射性同位素成品，應用於心肌造影劑之藥物活性成分。
9. 「N-(4-異丙基苯基)-5-胺基異吡啶啉之用途」申請中華民國專利(申請案號 104124996)本發明之候選藥物以電腦模擬方式進行篩選，較於過去染色劑修飾結構方式，將得到更新穎之產品，經由適當放射性同位素標誌後可應用於疾病的診斷及腦內類澱粉蛋白的定量。由

生物體外試驗顯示，本發明候選藥物可與乙型類澱粉蛋白染色劑 Thioflavin T 共同競爭結合位置，驗證新候選藥物結合能力。

10. 完成建立 trastuzumab 鍵結放射性同位素 In-111 之技術，標誌效率 >90%，並申請專利一篇。此藥物 ¹¹¹In-DTPA-trastuzumab 可用以診斷腫瘤 HER2 表現，協助臨床醫師選擇藥物治療。
11. 碘-123-MIBG 的免臨床試驗申請乙案，於 104 年 9 月 25 日由衛福部食品藥物管理署審查後通知，同意「INER MIBG [I-123] Injection (m-iodobenzylguanidine sulfate salt) 針劑 0.225 mg」之銜接性評估乙案 (FDA 藥字第 1030051654 號函) 之免臨床試驗申請。
12. 申請「用以攜載放射性同位素之生物分解性載體及含其之套組」美國及台灣發明專利。發展以降解性材料 PLGA 製備功能微粒 (Microspheres) 標誌放射性同位素，作為肝癌核醫藥物動脈栓塞或癌組織的局部注射劑型的應用。
13. 完成製備包覆 PVSAS 之 PLGA 的微粒體，以吸附化療藥物 doxorubicin，並將銻-188 形成 colloid 鑲嵌在微粒體孔洞中，可同時搭載放化療藥物。此劑型以肝動脈栓塞的方式給藥，進行 1、4、24 及 48 小時肝癌大鼠生體分布試驗及 NanoSPECT/CT 造影，截至給藥 48 小時之結果顯示藥物絕大多數仍可累積於肝臟及腫瘤處。
14. 與成大林錫璋醫師合作執行銻-188 硫膠質微米微球之研製及動物療效試驗。目前結果為銻-188 硫膠質對銻-188 具有 90% 以上的高吸附率及小於 10% 的釋放。在動物實驗結果方面，銻-188 硫膠質治療小鼠皮下肝癌，可大幅延長其存活時間，且抑制腫瘤之生長。
15. 完成大腸癌細胞株 HCT15 及其他癌症細胞株之 HER2 分析，HCT15 細胞為 HER2 大量表現細胞株。並將 HCT-15 細胞於缺氧環境培養，發現 CA9 大量表現，可做為腫瘤缺氧藥物設計之受體。
16. 「雙標靶胜肽複合物及放射性雙標靶胜肽造影劑」申請中華民國專利(申請案號：104132862)，主要說明雙標靶胜肽造影劑的製備及應用。
17. 完成「一種分析 TRODAT-1 原料中不純物的方法」之巴西專利審查核駁意見答覆、獲專利審查通過及取得證書，字號:PI0505141-0。Tc-99m-TRODAT-1 前驅物原料中不純物分析方法以檢驗原料品質及藥物安全，為人用新藥審查必備資料。

18. 提出主題為「造影劑、造影劑前驅物或造影劑中間物之高效液相色譜分析方法」的美國及中華民國專利申請，說明 TRODAT-1 各個前驅物之 HPLC 分析方法。
19. 提出主題為「DOTA 衍生物有機配位子之製備方法」的中華民國專利申請，說明 Linker DOTA 大環結構的合成方法。
20. 完成 CBCT 放射影像重建高速運算版軟體開發，初步結果能使重建運算時間縮短為 30% 以內(降至 24 秒)。發展快速運算之演算技術，朝向 real time 提供臨床使用者高品質影像之目標邁進，以技術精進創造未來產品競爭力。
21. 開發光子作用位置演算法，期利用軟體運算彌補偵檢器本質解析度之不足。理想狀態之光子位置估算幾近無誤差，為求評估結果擬真，利用 140 keV 單光子照射連續單晶塊偵檢器之實驗架構，透過光子反應位置、反應深度、可見光散布寬度等調控因素，獲得作用分布之 FWHM 為 2.6~3 mm 之結果。
22. 完成固態光電成像探頭的讀取電子微晶片(ASIC)化開發及應用技術建立，使探頭在保有原先的優良成像性能(2.5×2.8 in² 有效面積 & 1.5 mm 解析度)下，厚度降低為 1/3、探頭讀取/驅動電路面積縮減為 1/8、功耗降低為 1/4，確實發揮固態光電成像探頭應有的輕薄、低耗能特性與應用優勢。
23. 完成美國發明專利「A gamma imaging probe position signal processing method」之核駁、資料蒐集與抗辯，正式通過專利局核可並核發證書(證號：US 9024270B1)。本發明於擴張探頭面積與實用性同時，進一步提升靈敏度性能優勢，應用或整合於現正開發之技術上，將大幅加值產品競爭力。
24. 完成中華民國發明專利「點陣式加馬成像探頭之複合式晶陣及其製法」之核駁、資料蒐集與抗辯，正式通過專利局核可並核發證書(證號：TW I503962)。此發明能夠有效提高解析度並保持解析度的一致性，且使得探頭的尺寸設計上富有彈性，可以依照儀器需求做修改，方便客製化增加實用性及商業價值。

103 年成果

1. Ge-68 發生器技術：(1)完成 Ge-68/Ga-68 發生器外觀設計圖與實體製作與 5mCi 級 Ge-68 核種裝填於發生器內部之吸附管柱內。(2) 完成 5mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器組裝，並提供 HP 劑量量測結果與 MCA 分析結果。(3) 已於 016 館高強度鉛室進行照射靶核種分離純化與 Ge-68 核種吸附測試。已於 10 月份提供 5mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器之 Ga-68 淘洗液，提供所內計畫進行動物實驗。
2. 碘-123-MIBG 自動化製程製藥系統及分裝系統之精進作業：碘-123-MIBG 自動化設備完成注射水試運轉測試及參數校正以利進行射源運轉測試。進行碘-123-MIBG 組套高活度測試。目前已於所外網頁公告碘-123-MIBG 組套研發先期參與可交易技術。
3. 奈米金與腫瘤標藥物之療效評估：(1)完成建立奈米金合成與表面鍵結技術，利用白蛋白先與藥物共價鍵結，再利用白蛋白與奈米金表面正電荷形成穩定離子鍵。(2) TPZ 藥物結構不易修飾與鍵結 maleimide，變更化療藥物 DOX，DOX 醯基 NH₂ 鍵結 maleimide，再鍵結蛋白與奈米金，成功完成 GNPs-DOX 藥物的開發。(3) 於胃癌及大腸癌腫瘤鼠中驗證 GNPs-DOX 治療有效性，藥物以尾靜脈注射，每兩天施打 5mg/kg 劑量，與單獨施打 DOX 比較，GNPs-DOX 顯著性抑制腫瘤生長。
4. 完成 EGFR 腫瘤標靶胜肽及 m-c(RGDyk) 血管新生標靶胜肽衍生物之合成，並證明 F-18FCdR 腫瘤造影優於 F-18 FLT。
5. 「新穎膽道掃描用造影劑及其製備方法」，本發明提供一個膽道掃描用造影劑及其標誌配方，使用對象除膽道阻塞亦包括及慢性膽囊炎，亦與肝炎混淆，因此市場值同肝炎患者，並可適時救活膽道閉鎖病患性命。申請美國專利(申請案號：14/143,602)。
6. 「Tau 蛋白造影藥物化合物」，為一用於診斷阿茲海默症及其他腦腫瘤之造影藥物，本發明乃將現有之藥物 FDDNP 結構做延伸，透過修改 FDDNP 的結構，增加藥物在腦部的顯影效果。申請中華民國專利(申請案號：103114099)、美國（申請號：14/492,174）。
7. 「I-123-MIBG 之自動化合成分裝系統及含其之 I-123-MIBG 自動成分裝裝置」，本自動化合成分裝系統主要的特點包括自動合成盒控制加熱，並裝設自動斷電系統，加裝活性碳裝置，用於吸附游離的碘，降低空浮汙染，提升了工作人員之輻射安全。具自動活度量測系統及分裝系統，可以依需求設定分裝活度。並於生產過程中或結束時隨時

藉由 RS232 傳輸系統對量測數據進行記錄及存檔。申請美國專利(申請號：14/464,461) 及日本專利(申請號：2014-035757)。

8. 「奈米金與 doxorubicin 之鍵結方法」，完成奈米金與 doxorubicin (DOX)藥物鍵結技術之專利申請，以白蛋白(albumin)做為奈米金與 DOX 之間的鍵結物，開發新劑型奈米金化療藥物。申請中華民國專利(申請號：103128519)。
9. 建立含多元羧酸與二氮二硫配位子之雙官能基化合物之合成途徑，並配位鍵結鎘或銻形成中性錯合物，可應用於製備核醫藥物，作為診斷器官或組織病灶之造影劑，亦可為具標靶特性之放射治療劑等。
10. 影像重建運算模組之重要技術精進。針對具產業應用彈性之對稱斜角式核醫攝影系統的重建運算程序，找尋耗時且具改善潛力之功能區塊，進行運算最佳化研究與測試方案擬定。完成考量系統幾何特性、運算相依性、及平行化準則之重建加速演算方法開發，提出運算最佳化方案，實作於對稱斜角式正子系統可加速至 9.4 倍。此技術之產業實用性與市場性之商品化特色已吸引 1 家業者洽談技轉。
11. 完成第一階段之 PET 成像模擬平台建立，現已建構完成雙平面及對稱斜角式兩種幾何設計之系統模型，並利用該模擬平台進行系統參數研究。有助於加速新型成像系統開發與優化等研發時程。目前利用此平台研究雙平面正子系統光子散射的分布預測技術，並完成投稿 1 篇國際會議論文。
12. 「閃爍偵檢器之晶體位置感測訊號識別與排序方法」獲得美國發明專利(US 8,604,438B2)，其準確、自動、省力、省時的特色，方便正子乳房攝影儀系統的例行品質校準作業，且增進成像的解析度。
13. 「決定晶體穿透效應與偵檢效率以及偵檢效率校正之方法」獲得美國發明專利(US 8,666,710B2)，不需修改硬體設計，節省開發成本，即可計算得出更精確的晶體偵檢效率。
14. 「病灶假體」、「醫學造影系統用之擬人假體」獲得中華民國發明專利 2 件(TW I449516, TW I452999)，解決市售產品易發生溢出、氣泡殘留、訊號/放射性污染之問題，可應用於醫學造影系統之評估實驗。

15. 「Radiation detection signal processing method and system」獲得美國專利(US 8,704,190 B2)，本技術提供時間信號運算效能提升，進一步提升影像系統準確性、快速性、及高度整合性等產業競爭力。
16. 實測創新影像探頭信號整併方法，證實於擴張探頭成像面積與實用性的同時，進一步提升靈敏度性能優勢，並以「A GAMMA IMAGING PROBE POSITION SIGNAL PROCESSING METHOD」為題提出美國專利申請(US 14/309,675)，將可於現有技術基礎上，大幅加值產品競爭力。美國專利之申請，亦有助扶植業者建立國際競爭力與技術保護門檻。
17. 以自創之週期信號控制積分器之方法取代現有的隨機觸發，提出「Method for radiation detection signal processing」之美國發明專利申請(申請號 14/518,120)；將應用於新一代放射成像電子系統之設計，可降低無感時間(dead time)，提高計數率性能，不但建立技術自主性並提高技術之市場價值。

三、經濟效益(經濟產業促進)

1. 本計畫開發之放射性同位素鈾-201、鎳-67 與銻-111 等，提供國內核醫界之核醫藥物的藥物活性成分用途，同時亦作為研發新核子醫學放射性示蹤劑研究用，達到科技研究與臨床應用之雙贏效益。
2. 本計畫發展之放射性同位素鈾-201、鎳-67、銻-111 與氟-18 等放射性同位素，以及應用發展成的核醫藥物，有助於國內新興之核醫相關行業的發展與推動，並對國內新放射分子之研製與生體造影以及腦造影研究，具有高靈敏度的發展特性，是產學研整合性研究應用於擴展產業發展之利器。
3. 本計畫開發 50 mCi 級 Ga-68 核種發生器技術之研究，有助於國內正子 PET 腫瘤造影研究，並促進產業經濟面發展。
4. 隨著全球高齡化社會的產生，老年人疾病逐漸受到重視，醫療照護需求及衛生醫療費用支出將大幅增加(2010 年約為 6,040 億美元)。據台灣失智症協會的研究，我國社區失智症在 65~85 歲之盛行率為 1.2~8.4%，2012 年 65 歲以上失智人口約 14 萬人，到 2060 年逼近 80 萬人。生物技術開發中心 ITIS 計畫分析師亦指出，各大藥廠及研

究機構除了持續研究阿茲海默症的疾病發展過程，也將致力於阿茲海默氏症新藥的開發。本所結合早期診斷技術的發展，期望能有效降低老年化社會的人工照護成本外，更能符合市場期待及改善藥物副作用，最終提升患者及照護者生活品質。

5. 建立心臟疾病及神經母細胞瘤造影劑前驅物 MIBG 之擴量製程，並以此製程生產三批次 3-4 克之產物，可提供安定性等實驗使用，亦編寫製造標準書及相關 GMP 規範文件，因應未來其作為配位子原料藥技轉所需。
6. 本所多巴胺轉運體造影劑 TRODAT-1 讓與於國內業界新吉美碩公司，本計畫協助 TRODAT-1 化學合成與分析等技術支援作業。
7. 快速且精確的放射影像重建結果，對於醫院與患者皆有所助益，可加快程序與縮短造影後等待的時間。因此，將此效能精進技術搭配本所開發之 X 光有限角度造影系統，將有利於該系統商品化的競爭力提昇。
8. 數理觀察者分析技術(Model Observer)除客觀評分腫瘤影像品質之外，亦可用於評估及壓榨出科學測量儀器的效能極限。應用此技術有機會釋放國產零組件效能發揮醫用放射造影儀之最佳影像，用於提升效能增加產品競爭力。

四、社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)

1. 藉由本計畫之執行，培養國內放射醫學之人才，以增加化學、輻射生物、生物技術等技術人員就業率，達到發展生技產業之目標。於 105 年度 19 位研發替代役之工作機會，17 位專業支援人力等就業機會，對增加社會就業率有正面助益。
2. 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。
3. 研究顯示，HER2 受體表現於約 25%乳癌病人、16%胃癌病人、及 5-6%大腸癌病人中，而且 HER2 之表現會影響藥物之治療效果，唯

有透過 HER2 鍵結化療藥物的方式，可抑制腫瘤生長。因此，上述癌症患者於治療前建議進行 HER2 受體表現程度之診斷，以提供醫師給藥之判斷。而 HER2 核醫造影劑之開發，不僅可以進行腫瘤中 HER2 表現量之診斷，也可以診斷轉移性腫瘤，或作為治療後療效評估，將有利於上述癌症病人之醫療生活品質。

4. 研究顯示，奈米金透過高滲透長滯留效應 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 可聚集在腫瘤部位。因此，將奈米金粒子上鍵結放射性同位素後，就可以做為腫瘤核醫診斷試劑，提供醫師作術後追蹤以及癌細胞轉移偵測，降低復發機率。若鍵結化療藥物，即可針對腫瘤部位做治療，並降低非專一性部位的聚集，以減少副作用產生，有效提升患者在治療時的生活品質。
5. 低輻射劑量放射影像感測器是以半導體光電元件為基礎開發，具有低耗能特性，配合微晶片化的專用訊號處理電子，可使以此技術開發之各式影像儀器系統、除具備優異影像性能外，更可較現行儀器節能達 30~50%，不但具有環保效益，亦有助於未來高階醫療電子業發展，造福國民健康、減低醫療與社會成本支出。

五、其他效益(科技政策管理、人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導等)

1. 迴旋加速器研製之放射性同位素鎘-67、銥-111 與例行供應之碘-123，與陽明大學進行雙邊合作研究，開發多種放射性示蹤劑，探索活體生物變化。
2. 胜肽標的診療用核醫藥物之研究計畫與台大醫學院毒理學研究所劉興華教授及台北振興醫院何愛生醫師共同合作，探討胃癌可能之組織生物標記，並開發新型 HER2 診斷用核醫藥物，及新劑型奈米金治療藥物。
3. 由核能研究所、中華民國核醫學學會及臺北榮民總醫院共同主辦第五屆台灣核醫心臟國際學術研討會，於 2016 年 03 月 11 日(星期五)假臺北榮民總醫院致德樓一樓第一會議室舉行。適逢核能研究所研發的 I-123 MIBG 查驗登記申請案已獲台灣食藥署核准免除人體試

驗，將加速取得本國藥證，特別邀請多位國內外知名學者共同參與分享經驗。

4. 105 年 3 月 10 日同位素組邀請日本金澤大學中嶋憲一教授進行學術演講，講題為「日本 23 年經驗談論 I-123 MIBG 心臟造影在臨床決斷上之應用」。
5. 開發 DOTA-NI 新型 PET/MRI 多功能診療用核醫藥物，由化學組合成提供 DOTA-NI 並協助進行質譜分析。
6. 與成大林錫璋醫師簽訂『微米微球包覆同位素之新劑型動物試驗』合作合約。
7. 本計畫預計產出之技術成果，經整合可開發不同領域之應用產品，在高階影像醫材方面，多能階式放射影像儀器可以在現行醫療行為上，提供更加快速且準確的診斷，再加上國產商品價格合宜，更有助減低醫療成本浪費並增進國民健康；在工業應用方面，以矩陣式光源為基礎的快速透視掃描技術，將有助製造業生產線上即時檢測更加精確，使得單一產線少量多樣化產品的智慧化生產得以實現，促進工業 4.0 政策的落實。
8. 與清華大學工科系合作，開發光子計數影像感測用矩陣式類比處理電子微晶片，針對高密度光電矩陣之類比脈衝訊號做初級處理，可大幅縮小電路面積與功耗，達到光子計數之影像感測需求，具低功耗低雜訊之優勢，有利於各式(醫用/非醫用)影像儀器之開發，培養碩士生與博生各 1 名。
9. 陣列式光源可依需求設計不同的幾何構造，多角度掃描無需機械移動機構，在空間受限、需快速掃描造影的場合更顯現出其優點，例如手術間之 X 光造影、海關安全檢查、在狹小空間下之工業用非破壞性檢測等應用。
10. 培育官孝勳先生於 105 年 2 月取得國立台灣大學毒理學博士學位。

貳、跨部會協調或與相關計畫之配合

1. 計畫之執行與生技國家型計畫以及藥產中心合作，由計畫中研製之放射性同位素氟-18 于國家型計畫進行放射氟化物研製與動物造影研究，計畫中所發展之新放射分子，亦與國家型計畫合作進行動物之腦造影。
2. 計畫中研製之放射性同位素碘-123、鎩-67 與銻-111，除予相關計畫研究發展新化合物與動物造影，亦與陽明大學合作發展動物造影示蹤劑，成效良好。
3. 與台北振興醫院胃腸科何愛生醫師共同合作開發腫瘤 HER2 核醫藥影劑，及腫瘤治療藥物 GNPs-pH sensitive linker-DOX。
4. 與國立台灣大學毒理學研究所-劉興華教授合作進行腫瘤缺氧之分子特性分析，及腫瘤缺氧之診斷療藥物 sulfonamide-In-111 之開發。
5. 由核能研究所、中華民國核醫學學會及臺北榮民總醫院共同主辦第五屆台灣核醫心臟國際學術研討會，於 2016 年 03 月 11 日(星期五)假臺北榮民總醫院致德樓一樓第一會議室舉行。適逢核能研究所研發的 I-123 MIBG 查驗登記申請已獲台灣食藥署核准免除人體試驗，將加速取得本國藥證，特別邀請多位國內外知名學者共同參與分享經驗。
6. 與核研所化學組合作進行開發 DOTA-NI 新型 PET/MRI 多功能診療用核醫藥物。由化學組合成提供 DOTA-NI 原料，同位素組建立 Gd 與 Ga 之標誌技術與分析方法，並應用於腫瘤動物相關模式，篩選出有效之早期診斷用藥，做為臨床治療之輔佐證據。
7. 成像電子產學資源結合：與清大工科系透過科技部計畫(MOST 105-NU-E-007-007-NU)合作，分階段研發將放射成像探頭用成像電子朝向平行化、高速化與微型化發展，並利用國內電子/IC 產業資源實現，提升技術產出之性能與穩定性同時，並為大規模量產及醫材零件品質系統鋪路，增加產品競爭力與開發成功機率，預期可提升業者接手技轉意願，促進影像醫材產業發展。相關技術並可延伸應用於影像/視訊處理硬體技術改良，衍伸廣大層面的非輻射應用及學術價值，並成為本計畫技術產出之優勢化與差異化利基之建構契機。

參、檢討與展望

1. 本計畫發展之新放射分子氟-18FEONM 經動物造影初步研究結果，顯示在 TAU 蛋白糾結之動物腦中的海馬迴呈現明顯積聚，後續將朝向與相關計畫或正子造影中心合作，擴展驗證其效果，以期早日進行臨床試驗。
2. 未來腫瘤核醫藥物之開發，應利用腫瘤專一性受體抗體或小分子鍵結放射性同位素作為診斷試劑，並同時鍵結化療藥物作為治療試劑，進而達到多功能腫瘤診療試劑之效果，透過專利之申請，將技術轉移或與藥廠、醫院進行合作，進行臨床試驗，加快藥物上市之時間。
3. 已完成 HER2 抗體鍵結 In-111 及其核醫造影分析與生物分布，證實具有腫瘤聚集效果。而其他器官背景值仍偏高，尤其是肝臟，因此未來可透過抗體前處理 (pre-treatment) 的方式，降低背景值，以獲得更佳之影像。
4. 已完成奈米金腫瘤治療藥物 (GNPs-DOX) 之 pH 感受性結構鍵結 (GNPs-BSA-AIDOX)，並證實 GNPs-BSA-AIDOX 具有抑制胃癌腫瘤生長之效果，後續仍需進行動物毒性試驗，以確保藥物安全性及副作用。
5. 未來腫瘤核醫藥物之開發，應利用腫瘤專一性受體抗體或小分子鍵結放射性同位素作為診斷試劑，並同時鍵結化療藥物作為治療試劑，進而達到多功能腫瘤診療試劑之效果，透過專利之申請，將技術轉移或與藥廠、醫院進行合作，進行臨床試驗，加快藥物上市之時間。本子項計畫已於今年底終止，並將已建立之技術，申請 106 年度國家科學技術發展基金計畫「癌症標靶性組合診療製劑開發」，延續腫瘤造影劑之開發工作。
6. 碘-123-MIBG 已在歐美日等國上市多年，且在美國 FDA 認定為神經母細胞瘤之孤兒用藥，因應國內臨床上之需求，致力於碘-123 MIBG 注射劑(I-123 MIBG Injection)研製，已獲得「123I-MIBG 之自動合成系統及含其之 123I-MIBG 自動合成分裝裝置」美國智財局專利，建立各項原、物料與製程管制作業程序計畫書，生產之產品品質已相

當穩定，皆符合制定之各項規範。鑒於國內醫療之迫切需求，目前正推動碘-123-MIBG 之新藥查驗登記，以利技術轉移給國內廠商量產，嘉惠相關疾病之病患。

7. 04 月 28 日由化學組合成提供 0.55g 的 DOTA-NI，因無質譜之分析結果，故送化學組陳威希博士進行質譜分析，結果為混合物且不溶於水，故無法進行同位素標誌。進行純化後再送測質譜仍無法得到單一化合物，故再以 HPLC 初步分析，發現仍有 4 支層析峰，為一不純物。經討論後，化學組已完成新的純化方法，已於 6 月 24 日前提供新的 DOTA-NI，目前已獲得初步標幟 Ga-68 效率達 92 %之正面結果，後續將進行製程精進及 SOP 程序建立等工作。
8. 單標靶腫瘤造影劑(68Ga-NOTA-GE11 及 68Ga-NOTA-RGD)項目後續工作重點主要在於合成標誌、於肺癌動物之體內生物分佈試驗及活體 PET/CT 分子造影試驗，以比較雙標靶藥物與單標靶藥物於動物體內的特性及分佈情形。未來精進腫瘤胜肽造影劑結構改良及研製，擬利用加入特殊官能基以改善造影劑體內藥動及提升腫瘤攝取量，並進行藥物生物特性研究試驗，以評估胜肽造影劑之標靶性及有效性，提高臨床肺癌診斷率。
9. 未來可精進處主要在於腫瘤胜肽造影劑結構改良及研製，擬利用加入特殊官能基以改善造影劑體內藥動及提升腫瘤攝取量，並進行藥物生物特性研究試驗，以評估胜肽造影劑之標靶性及有效性，提高臨床肺癌診斷率。
10. 影像重建技術效能精進：透過效能剖析(profiling)，分析現有加速版本，找出其他可能瓶頸，並選擇可能適用之最佳化方案。未來將針對迭代重建演算法的收斂進行數學優化，透過減少迭代數並搭配現有的平行化技術進一步精進效能。
11. 建立影像品質數理觀察者分析技術：Hoteling 理想數理觀察者分析方法已擴展至影像或訊號之大數據統計評分。透過案例產生數據模板，產生測量系統優化及自動判定數據等功用，期能升級技術成為泛用於決策工作之工具，並依據產學合作或計畫研究需要完成決策成果報告。
12. 影像感測器技術研發：本年度開啟連續式光子計數影像感測器技術的開發，已完成技術基礎的建立並確認技術建立的可行性，後續待突破的技術重點有二，一是校正技術的精進以提升感測器的解析

度，另一則是高潮解性閃爍材料的封裝技術研究，以延長感測器的壽命。此一感測器的性能與實用性提升，將有助未來能階式放射影像領域的新應用、商機與市場的切入。

13. 靜態 3D 造影系統測試平台建立：設計陣列式奈米碳管 X 光源並進行客製化訂作，後續取得光源組件後將與本所先前開發之多用途 X 光造影模擬機、數位偵檢器等進行整合，開發電控與同步控制程式、建立交握程序及數據擷取系統等系統整合開發工作，除可作為技術潛力/能力展示外，更能成為協助業者/法人開發新品、概念驗證/實現等技術服務平台。

附表、佐證資料表

(請選擇合適之佐證資料表填寫，超過 1 筆請自行插入列繼續填寫，未使用之指標資料表請刪除。)

【A 論文表】

題 名	第一作者	發表年(西元年)	文獻類別
¹⁸ F-FBHGal for asialoglycoprotein receptor imaging in a hepatic fibrosis mouse model.	Kao HW	2014	D
An organic adsorbent resin for Ga-68 Generator	李銘忻	2016	F
Transgenic mouse (Tg2576) is an ideal model for the biological characterization of [18F]-FDDNP for identifying Alzheimer's disease	張剛璋	2015	D
Effect of MDMA-Induced Axotomy on the Dorsal Raphe Forebrain Tract in Rats: An In Vivo Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Study	邱創新	2015	D
磺胺衍生物可與 Carbonic anhydrase IX 結合，做為核子影像造影探針進行大腸癌細胞與動物偵測之研究	官孝勳	2016	D
在 CHOP 基因剔除小鼠中探討 C / EBP 同源蛋白 (CHOP) 缺乏而改善單側輸尿管阻塞性腎臟病腎纖維化的研究	劉興華	2016	D

晚期糖化終產物降低熱休克蛋白 60 之表現造成胰島 β 細胞肥大和功能障礙之角色探討	官孝勳	2016	D
聚合物微胞的治療和造影: 化療及放療合併治療在肝癌上之應用	施映霞	2015	D
可追蹤、自組裝、雷射觸發的花青染劑為基礎的奈米微胞作為癌症協同治療之應用	彭正良	2015	D
A targeting self-breakable agent for increased efficacy of chemotherapeutic drugs against Caco2 cells	彭正良	2016	F
Enhanced efficacy of chemotherapeutic drugs against colorectal cancer using ligand-decorated self-breakable agents	彭正良	2015	D
Computer-aided Discovery of Potential Inhibitors for Transthyretin-related Amyloidosis	周政利	2014	D
核醫單光子多針孔造影準直儀有效斜孔靈敏度計算方法	謝和諱	2015	D

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 國內專書論文、H 國際專書論文

【B 合作團隊(計畫)養成表】

團隊(計畫)名稱	合作對象	合作模式	團隊(計畫)性質	成立時間(西元年)
----------	------	------	----------	-----------

加速器與同位素專業實驗室	核能研究所	A	A	2016
放射藥理專業實驗室	核能研究所	A	A	2016
放射藥物研製專業實驗室	核能研究所	A	A	2016
核醫藥物合成與鑑定專業實驗室	核能研究所	A	A	2016
分子影像專業實驗室	核能研究所	A	A	2016

註：**合作模式**分成 A 機構內跨領域合作、B 跨機構合作、C 跨國合作；**團隊(計畫)性質**分成 A 形成合作團隊或合作計畫、B 形成研究中心、C 形成實驗室、D 簽訂協議

【C 培育及延攬人才表】

姓名	機構名稱	學歷	性質
陳振宗	國立台灣大學化學工程學系	A	B
樊修秀	國立清華大學生醫工程與環境科學系	A	B
施映霞	台灣大學醫學工程研究所	A	B
林信宏	清華大學生醫工程與環境科學系	A	B
林昌勳	清大生醫工程與環境科學系	A	B
黃聖閔	清大生醫工程與環境科學系	A	B

註：**學歷**分成 A 博士(含博士生)、B 碩士(含碩士生)、C 學士(含大學生)；**性質**分成 B 學程通過、C 培訓課程通過、D 國際學生/學者交換、E 延攬人才

【D1 研究報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年(西元年)	是否被採納
------	------	----------	-------

核研[氟-18]氟化鈉注射劑 (F-18 NaF injection)查驗登記總整	黃立元;杜衍宏;陳振宗;樊修秀;林武智	2016	C
分子嵌合模擬技術應用在多巴胺轉運體蛋白與不同配體結合能力之研究	黃丞裕;樊修秀;林昆諒;陳冠因;林武智	2016	C
新型 20 毫居里級鎵-68 發生器之二氧化鈦吸附最佳化測試	李銘忻;林金陣;杜定賢;馮俊方	2016	C
爾必得舒抗體鍵結銥-111 放射性同位素標靶藥物應用於表現 EGFR 之轉移性大腸癌之潛在腫瘤藥物治療方法	楊皓智;程俊嘉%; 官孝勳;張志賢	2016	C
奈米金藥物之發展現況	廖澤蓉;羅彩月;陳家杰	2016	C
核研銻必妥[銻-188]注射劑之 PIC/S GMP 製程確效	于雋昇;羅彩月;唐一中;彭正良;郭裕民;翁茂峰;施映霞;江秉芳;朱涌弘%; 顏毓璋;王誌慶	2016	C
大鼠肝動脈栓塞核研銻必妥[銻-188]注射劑之尿液分析	于雋昇;羅彩月;彭正良;唐一中;郭裕民;翁茂峰;施映霞;江秉芳;朱涌弘%; 顏毓璋;王誌慶	2016	C
生物可分解性多功能微粒體於肝癌栓塞治療之研究	江秉芳%;羅彩月; 彭正良;施映霞%; 朱涌弘%;郭裕民%; 于雋昇;顏毓璋	2016	C
185Re-MN-16ET 單一劑量	江秉芳;羅彩月;彭	2016	C

靜脈注射於狗血漿中之毒物動力學分析	正良;唐一中;施映霞;翁茂峰;葉忠興;郭裕民;朱涌弘;顏毓瑋		
雙官能基三氮環壬烷、四氮環十二烷配位子及其葡萄糖胺耦合物的製備	曾俊豪;林昆諒;徐成芳;于鴻文;林武智	2016	C
同位素組癌症診療藥物專利分析報告	于鴻文	2016	C
TRODAT-1 標幟前驅物之 HPLC 測試	盧桂林;劉哲宇;張瑜;徐成芳	2016	C
DOTA-NI 支鏈之合成與鑑定	吳文卿;盧桂林;張瑜;徐成芳	2016	C
TRODAT-1 原料藥放大製程技術	劉秀雯;鄭涵文;陳威希;盧桂林;徐成芳;張瑜;廖美秀;黃文松	2016	C
應用液相層析串聯質譜法鑑定 TRODAT-1 製程中間物、終產物之不純成分及潛在變質物之研究	陳威希;蕭宇傑;王培成;劉秀雯;張瑜;廖美秀;黃文松	2016	C
TRODAT-1 原料藥之強迫降解特性研究	蕭宇傑;陳威希;王培成;張瑜;劉秀雯	2016	C
以液相層析串聯質譜儀分析造影藥物 FEONM 肝臟酵素系統代謝物之研究	蕭宇傑;陳威希;王培成;陳振宗%;張剛瑋;林俊龍;杜衍宏;黃立元;陳贊竹	2016	C
TRODAT-1 原料藥及關鍵中間物之純度分析與製程殘留不純成分、變質物之分析鑑定	陳威希;王培成;蕭宇傑;劉秀雯;張瑜;廖美秀;黃文松	2016	C

最大概似估計法於單晶塊閃爍偵檢器之反應位置估算演算法開發	張勅;吳祥寧;倪于晴;曾繁斌;張家豪;林文彬	2016	C
NURBS 關鍵技術為基礎之放射造影儀模擬系統研究	林文彬;曾繁斌;倪于晴	2016	C
閃爍光放射成像蒙地卡羅模擬平台之建構與驗證研究	王士彥;林志崑;林文彬;張勅;倪于晴	2016	C
以蒙地卡羅模擬評估能階式探頭之光子作用位置辨識技術	張勅;王士彥;林志崑;倪于晴;曾繁斌	2016	C
Buboxel 數位斷層合成迭代式影像重建加速實作	林志崑;林家榆;林文彬;曾繁斌;倪于晴	2016	C
大面積 SiPM 成像偵檢器研發與製作	吳祥寧;梁鑫京	2016	C
出席 RANC-2016 國際放射分析與核子化學研討會出國報告	林武智	2016	C
參加第 20 屆太平洋盆地核能會議(PBNC 2016)國際研討會	李銘忻	2016	C
大陸第二屆神經學與神經外科研討會出國報告	張剛瑋	2016	C
赴德國柏林參加 2015 歐洲生物標記研討會並發表 2 篇壁報論文	官孝勳	2016	C
參加第 25 屆印度非破壞性檢測研討會與技術設備	張家豪	2016	C

展覽出國報告			
赴美國加州國際光電工程學會與 NovaR&D 公司實習出國報告	梁鑫京	2016	C
The Radiofluorination Kinetic of [18F]FEONM Synthesis	陳振宗;林書宏;張剛璋;黃立元;杜衍宏;黃盈誠;樊修秀;林武智;薛晴彥	2016	C
Parameter Optimization in the Synthesis of FLT、FDDNP、FET	黃立元;杜衍宏;陳振宗;林武智	2016	C
Synthesis of [18F]benzamide ([18F]INER-1577) as Histone Deacetylase (HDACs) Imaging Agent	李銘忻;薛晴彥;朱漢祥;張瀚之	2016	C
評估中草藥對於細胞因子、葡萄糖攝取與腦部血流差異性作用分析	張剛璋;陳輝墉;林明佳	2016	C
腦神經受體在熱潮紅模式的調適機制與療效評估	林俊龍;林婉琪;吳鴻明;鄭澄意;薛晴彥;黃文盛;李德偉	2016	C
¹⁸⁸ Re-MN-16ET/Lipiodol 肝腫瘤直接注射治療大鼠肝癌模式血清生化評估及病理學檢查	江秉芳;施映霞;唐一中;羅彩月;林武智	2016	C
微球體添加不同高分子材料用於肝癌治療之性質比較	江秉芳;彭正良;朱涌弘;羅彩月	2016	C
放射性異雙體胜肽 NOTA-RGD-GE11 於肺癌	于鴻文;陳建任;林昆諒;詹振勳;陳俊	2016	C

動物模式作為 integrin 及 EGFR 探針之評估	宏;林武智		
The Synthesis of NOTA Derivatives Labeled with Ga-68 and Linked to RGD Peptide	劉哲;李青雲;徐成芳;張瑜	2016	C
以液相層析串聯質譜儀分析正子造影藥物 FEONM 不純物身分鑑定之研究	蕭宇傑;陳威希;王培成;陳振宗	2016	C
定量 TRODAT-1 中製程殘留無機元素及揮發溶劑	陳威希;蕭宇傑;王培成;劉秀雯;黃文松	2016	C
乳房專用正子攝影儀之隨機與散射特性研究	倪于晴;詹美齡;林志崑;黃莉婷;王士彥	2016	C

註：是否被採納分成 A 院級採納、B 部會署級採納、C 單位內採納、D 存參

【E 學術活動表】

研討會名稱	性質	舉辦日期 (YYYYMMDD)	主/協辦單位
第五屆台灣核醫心臟國際學術研討會	B	20160311	核能研究所、中華民國核醫學學會及臺北榮民總醫院共同主辦
2016 台北國際分子生物影像學術研討會暨台灣分子生物影像學會年會	A	20161001	核能研究所、台灣分子生物影像學會及陽明大學共同主辦
	A	20161119	中華民國核醫學學會、行政院原子能委員會核能研究所、高雄榮民總

中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討 會			醫院共同主辦
--------------------------------	--	--	--------

註：性質分成 A 國內研討會、B 國際研討會、C 兩岸研討會

【G 智慧財產資料表】

智財名稱	智財類別	授予國家	有效日期 (YYYYMM)
[F-18] FEONM 製程	A	美國	申請
針對腫瘤診斷與治療之組織蛋白去乙醯酶抑制劑 (HDACi) PET 造影化合物與類似物合成	A	中華民國	申請
針對腫瘤診斷與治療之組織蛋白去乙醯酶抑制劑 (HDACi) PET 造影化合物與類似物合成	A	美國	申請
N-(4-異丙基苯基)-5-胺基異吡啶之用途	A	美國	申請
雙標靶胜肽複合物及放射性雙標靶胜肽造影劑	A	美國	申請
基因表現造影劑前驅物之製造方法	A	中華民國	申請
基因表現造影劑前驅物之製造方法	A	美國	申請
造影劑前驅物之製備方法	A	中華民國	申請
加馬入射事件三維發生位置與能量之辨識方法及其裝置	A	美國	申請
自動化檢測儀器	A	中華民國	203408
評估血腦障壁通透性所用套組	A	中華民國	203206
一種銻-188-微脂體自動化合成方法及其裝置	A	歐盟	203605
偵測細胞增生造影劑之製作方法及裝置	A	美國	203109
Tau 蛋白造影藥物化合物	A	美國	203409
Tau 蛋白造影藥物化合物	A	中華民國	203404
[F-18] FEONM 製程	A	中華民國	203507
一種製作核子醫學腫瘤造影劑銻-68-DOTATATE 的自動化合成裝置及其方法	A	美國	203306

連結核醫藥物自動合成裝置之微型熱室即時影像控制裝置及其方法	A	美國	203310
輻射敏感型共聚物之奈米藥物載體的製備方法	A	中華民國	203409
輻射敏感型共聚物之奈米藥物載體的製備方法	A	美國	203410
奈米金與二乙烯三胺五乙酸之鍵結方法	A	美國	203308
碘-123-IBZM 核醫藥物自動化合成系統	A	歐盟	203209
¹²³ I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 ¹²³ I-MIBG 自動合成分裝裝置	A	美國	203408
5-18 氟-2'-脫氧胞苷之製備方法及其用途	A	中華民國	203411
以游離輻射製備檢驗試劑載體之方法	A	中華民國	203304
游離輻射改質之奈米碳載體應用於檢測技術	A	中華民國	203304
具雙官能基之化合物及其製造方法	A	中華民國	203406
具雙官能基之化合物及其製造方法	A	美國	203407
缺氧組織造影劑前驅物 BANI、其造影劑及其製備方法	A	中華民國	203305
一種放射偵檢信號之處理方法	A	美國	203410

註：智財類別分成 A 發明專利、B 新型/設計專利、C 商標、D 專書著作、E 品種

【H 技術報告檢驗方法表】

技術或檢驗方法名稱	性質	作者姓名	出版年(西元年)	出版單位
間碘苯甲胍硫酸鹽之製備手冊	A	李青雲;張瑜;徐成芳	2016	核能研究所
基於 64 通道位敏式光電倍增管之加馬偵檢器電子系統電性參數優化調校	A	黃偉綸;曾聖彬;梁鑫京;詹美齡;吳祥寧	2016	核能研究所
核磁共振相容正子造影儀之成像偵檢器讀出電路增進	A	吳祥寧;黃偉綸;梁鑫京	2016	核能研究所
加馬影像探頭之讀取電子架構改進--階段一	A	梁鑫京;吳祥寧;黃偉綸	2016	核能研究所

註：性質分成 A 技術報告、B 檢驗方法