

105 年度政府科技發展計畫

績效報告書

(D006)

計畫名稱：銻-188MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之
開發與應用研究(4/4)

執行期間：

全程：自 102 年 01 月 01 日 至 105 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 28 日

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
【105 年度績效自評意見暨回復說明(D007)】	9
第一部分	22
壹、 目標與架構	23
一、 目標與效益	23
(一) 目標.....	23
(二) 效益.....	25
二、 架構	26
三、 實際達成與原預期目標之差異說明.....	27
貳、 主要內容	48
一、 執行內容	48
二、 遭遇困難與因應對策.....	51
三、 實際執行與原規劃差異說明.....	51
參、 經費與人力執行情形.....	53
一、 經費執行情形	53
(一) 經資門經費表 (E005)	53
(二) 經費支用說明.....	54
(三) 經費實際支用與原規劃差異說明.....	54
二、 計畫人力運用情形.....	55
(一) 計畫人力結構 (E004)	55
(二) 人力實際進用與原規劃差異說明.....	55
肆、 已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)	56
第二部分	60
壹、 主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....	61
一、 學術成就(科技基礎研究)	61
二、 技術創新(科技技術創新)	65
三、 經濟效益(經濟產業促進)	66
四、 社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)	68
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).....	68
貳、 跨部會協調或與相關計畫之配合.....	69
參、 檢討與展望	69
附表、佐證資料表.....	70

【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	105-2001-01-13-02					
計畫名稱	銻-188MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究(4/4)					
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	羅彩月		職稱	研究員兼副組長	
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所				
計畫類別	政策延續(特別申請)額度					
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	102 年 01 月 01 日 至 105 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)	
	102	33,892			15	
	103	27,491			15	
	104	28,550			15.5	
	105	30,249			15.6	
	合計	120,182			61.1	
	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	-	-	-
			材料費	15,368	15,368	100%
			其他經常支出	8,394	8,386	99.91%
			小計	23,762	23,754	99.97%
		資本 門	土地建築	-	-	-
			儀器設備	2,250	2,250	100%
			其他資本支出	4,237	4,233	99.91%
			小計	6,487	6,483	99.94%
		經費合計		30,249	30,237	99.96%
	本計畫在機關施政項目之定位及功能					
	1. 核研所為配合『推動六大新興產業』政策中『健康照護升值白金方案』，其主要架構為提供完善醫療照護服務促進全民健康、提升醫療服務之效率與品質。經濟部推動之『強化中游研發機構藥品					

	轉譯研究能量，生技醫藥臨床前期轉譯加值研究，承接上游先導藥品(lead)，執行先導藥品最適化至臨床試驗申請階段(IND)的藥品開發』。 - 核研所依據第七次全國科學技術會議，行政院生物技術產業推動方案及「挑戰 2008：國家發展重點計畫」，將生技研發列為我國積極推動的重要產業之一，加速落實國內生物技術發展，建立原子能科技研發之核心設施與核心技術應用於新藥開發。以上是外在研發環境在政府政策支持下，推動生技製藥國際市場，朝向核醫藥物產業化的商機。 - 依據 WHO 報告，全球每年肝癌發生病例數達 100 萬至 150 萬例，45%發生於中國大陸(約 60 萬例)。在台灣，肝癌為國內癌症十大死因之前二名。目前臨床雖有各種治療方法，但肝癌死亡數仍有上升趨勢，顯見肝癌之治療仍待努力。 - 隨著生活環境之改變，台灣罹患癌症及因癌症死亡之人數逐年增加，其中尤以肝癌更是連續多年高居台灣因癌死亡人數的前二名。然而，目前的肝癌治療方式效果有限，發展新的治療方法將是肝癌治療醫學科技發展當務之急，亦是原子能科技醫學應用的重要課題。依據國民健康局民國 102 年癌症登記報告，國內每年約有一萬名新增肝癌病患，尤以男性居多，男性與女性之肝癌發生率約為 2.2:1。衛生福利部 103 年的死因統計資料顯示，每年死於原發性肝癌之病患約八千人。肝癌好發於 50~75 歲，若靠臨床有症狀而診斷出的肝癌，其中超過七成為肝癌末期，一般預後較差，平均存活率約 6~9 個月，所需醫療費用較高(103 年健保肝癌支出高達新台幣 84 億元)，因此罹患肝癌之後，不論對個人、家庭、社會或國家均造成重大損傷及負擔。 - 台北榮總癌病中心於 97 年元月發佈資料，估計臨床每年約有陸仟例肝癌患者適用栓塞療法，該中心參與 SIRT 臨床試驗計畫，由健喬信元公司引進澳洲 Sirtex Medical 公司生產之釷-90 微粒體(Y-90 SIR- Spheres)為病患做栓塞治療，該藥劑十分昂貴，每次療程需新台幣七十萬元，並無健保給付，非一般家庭負擔得起。評估國內陸仟例肝癌患者中約有伍仟例無法負擔此治療費用，嚴重影響國人健康!! - 核能研究所長期投入肝癌治療之研究，結合基礎醫學研究之能力，發展獨特之治療用核醫藥物(銻-188-MN-16ET/Lipiodol)，並已獲得美國及中華民國之專利，期能將此技術推廣應用於臨床肝癌病患之治療，解決長期醫療需求，讓國家之研究成果能直接造福民生。若能將治療肝癌核醫藥物推廣至臨床應用，於中國大陸便有上億美元之商機，全球則有數億美元之市場潛力。
--	--

計畫重點描述	1. 本計畫特點為應用銻-188 放射性同位素兼具診斷與治療雙功能之特性(釋出 2.12 MeV 貝它粒子及 155 keV 加馬射線(15%))，整合核能研究所之輻射應用與生物科技人力，配合自製鎢-188/銻-188 發生器可使用長達半年之特性，結合具有國內外專利之銻-188-MN-16ET/利比多核醫藥物配方，開發易於調劑之高品質核醫藥物，建立國內完全主導之肝癌核醫治療技術，藉由本所自行研發之肝癌治療複合劑，降低治療成本，創造更有效益的治療模式，達到開拓輻射與生技應用領域並增進國民健康福祉實質上目標。 2. 105 年計畫執行重點，詳述如下： (1) 建立銻-188-MN-16ET/利比多自動化製程，符合 PIC/s-GMP 之品質規範，供應臨床試驗用藥，維持產能及產率。 (2) 執行臨床試驗，並建立 GCP 臨床稽核制度，定期舉行臨床試驗討論會，分析臨床試驗數據。 (3) 辦理國際研討會，分享肝癌治療用核醫藥物之研發成果。 (4) 評估新肝癌製劑，建立篩選程序之標準作業程序。 (5) 進行臨床試驗之相關劑量評估，藉由實驗相關數據及執行程序，進行體內劑量分布以及體外曝露之輻射安全相關評估。 (6) 確立新型肝癌治療劑 DODA 等公克級製程、品管技術建立與分析儀器確效作業，建立原料藥 cGMP 制度。 應用化學儀器分析技術，包括液相層析質譜儀、氣相層析儀、感應耦合電漿質譜儀、元素分析儀及放射性偵檢儀器等分析複雜基質中藥物含量及身份鑑別，研究藥物代謝路徑、藥物純度分析及不純物、降解物鑑定、藥物安定性及生產品管，協助藥物臨床試驗審查。
計畫效益與重大突破	1. 推動臨床試驗，以驗證產品之安全性與有效性。 2. 辦理肝癌治療用核醫藥物國際研討會，分享研發成果。 3. 建立銻-188MN-16ET/利比多製劑之自動化生產程序與品管作業程序書，完成確效作業，提供肝癌受試者合乎 PIC/S-GMP 製藥等級之銻-188MN-16ET/Lipiodol 製劑。 4. 完成臨床試驗所需之醫療單位輻射安全評估，結合臨床應用，改善治療計劃系統，奠定個人化治療計劃系統開發所需能力。 5. 推動核能研究所自行研發之肝癌治療複合劑之技轉或技術服務，增加核醫產業利機，提供臨床更有效益的治療模式，增進國民健康福祉。 6. 確立新型肝癌治療劑公克級製程，可定期提供計畫其他分項進行相關標幟及動物實驗。 7. 建立品管技術與分析儀器確效作業，有助於確保每批次合成之新型肝癌治療劑，符合原料藥 GMP 之規範。 8. 建立新型肝癌治療劑原料藥 GMP 制度，以符合臨床試驗用藥規

	定。 建立具有輻射物質分析鑑定作業能力的藥物分析鑑定實驗室，執行肝癌治療用核醫藥物之藥物結構研發、品質控制、藥物代謝等研究計畫，協助研發計畫執行臨床試驗。			
遭遇困難與因應對策	協助之 CRO 公司，佳生與維洲公司進行本案之交接工作，導致時程延宕，CRO 公司交接後持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正，近期我們將全力加速臨床試驗執行。			
後續精進措施	全力完成各項配合臨床試驗執行之相關工作，期能順利執行臨床試驗。			
計畫連絡人	姓名	葉忠興	職稱	助理研究員
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所		
	電話	034711400 EXT 7251	電子郵件	yehch@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)
102	完成製程精進與半自動化設計，提昇產品穩定性，並減少工作人員之輻射劑量；並完成動物實驗數據之彙整。	完成核研銻必妥【銻-188】注射劑製程精進及純化方法開發與半自動化製程精進以減少工作人員之輻射劑量。完成建立 TAA 與 N1S1 肝癌動物模式，並完成肝癌動物模式之動物實驗數據之彙整。
	(1) 完成成年男、女性之體素假體建立，並藉此驗證 Re-188 藥物體內劑量之計算結果。 (2) 進行 Re-188 藥物體外輻射劑量影響評估。	(1) 利用蒙地卡羅程式 MCNPX，完成成年男性、成年女性之體素假體建立，計算光子能量由 10 keV 至 4 MeV 區間之重要器官 S 值，獲得與國際文獻 < 3% 之計算誤差，藉此驗證 Re-188 藥物體內劑量之計算結果。 (2) 利用美國核管會 RG 8.39 報告建議之方式，進行 Re-188 藥物體外輻射劑量影響評估，可作為醫療從業人員、患者家屬與可能接近民眾之參考；另外亦提出輻射安全與病患外釋返家之相關建議，亦可作為主管機關相關管制之參考。
	建立含保護基 H3-MN-16ET 及非放射性標準品 ReO-MN-16ET 製程。	1. 以此建立製程合成 2 克 H3-MN-16ET 及 80 毫克非放射性 ReO-MN-16ET 標準品 2. 發表「ReO-MN-16ET 合成研究」之研究報告。
	建立貝它核種含量分析及化學結構鑑定方法，用以研究藥物化學及生化特性。	建立前驅原料 H3-MN-16ET、Re-MN-16ET 藥物之層析質譜、輻射偵檢之分析方法、聚乳酸微粒包覆 Y-90 肝炎血管栓塞治療藥物含量分析方法。
103	建立原料藥標準程序書與納入製藥中心管制，執行製程三批次確效試驗。	完成核研銻必妥【銻-188】注射劑相關原料藥標準程序書與納入製藥中心管制，完成執行製程三批次確效試驗，品管結果皆合格。
	(1) 針對不同肝腫瘤特性，完成 Re-188 肝癌	(1) 利用美國 FDA 認可之 OLINDA 程式，完成 Re-188-MN16ET 肝癌治療藥物

104	治療新藥於人體內之劑量評估。 (2) 建立由動物實驗資料進行體內劑量評估所需技術。	於人體內之劑量評估，並與臨床上已使用之 Y-90 微球體肝癌治療藥物進行體內輻射劑量之差異比較，作為後續療效評估與決定治療劑量之參考。 (2) 另為因應體內劑量之評估需求，參考 MIRD Dose Estimate Report No.20，建立 In-111 與 Y-90 之體內劑量評估技術；另分析由本計畫第一分項所提供之 In-111 大鼠實驗藥物動力學資料，建立由動物實驗資料進行體內劑量評估所需技術。
	建立新型肝癌治療劑標 幟 前 驅 物 DODA-Oleic acid 衍生物及 DODA-Lipiodol 衍生物製程。	1. 合成並提供一批次 DODA-Oleic acid 衍生物(批號 S-1535-A，0.53 克) 2. 合成並提供一批次 DODA-Lipiodol 衍生物(批號 S-1536-A，0.71 克)。
	Re-MN-16ET 藥物之代謝機制研究。	研究 Re-MN-16ET 藥物在大鼠肝臟及血漿中代謝產物及代謝速率，了解藥物在體內變化機制以適當使用藥物。分析藥物在動物體內分佈量。
	成立臨床試驗諮詢小組，設計臨床試驗計畫書，獲得衛生福利部臨床試驗申請之核准。	1. 本年度已委託昌達公司(QPS 公司)完成非嚙齒類臨床前安全性試驗，相關試驗報告結果顯示本藥物之臨床劑量對於動物無不良反應。也於本所 GLP 藥毒理專業實驗室完成銻-188-MN-16ET/利比多大鼠肝動脈注射單一劑量急性毒性測試，試驗結果顯示試驗物質銻-188-MN-16ET/利比多對於嚙齒類 SD 大鼠之“不造成任何不良副作用”(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)劑量在 4.5mCi/大鼠。此結果可作為後續重複劑量毒性試驗及臨床人體單一劑量使用之安全性參考。 2. 完成臨床試驗之設計與規畫，和台大醫院合作並向衛生福利部申請臨床試驗。完成提出臨床試驗輻射安全評估

		予上位計畫，協助臨床試驗申請。
	(1) 完成銻-188 核醫藥物申請臨床試驗所需之輻射安全評估 (2) 結合臨床應用，完成體內治療計畫系統開發，奠定個人化治療計畫系統開發所需能力。	(1) 完成 Re-188-MN16ET 肝癌治療新藥申請臨床試驗所需之輻射安全評估。內容包含了患者體內輻射劑量評估、給藥系統設計與藥物運送人員輻射劑量評估，以及臨床醫護人員輻射劑量評估等。 (2) 與軟體開發公司合作，初步完成體內治療計畫系統開發，並利用此人機介面系統(GUI)進行蒙地卡羅計算機程式之輸入檔製作與輸出檔彙整，簡化劑量評估流程。
	進行含保護基 H3-MN-16ET 及非放射性標準品 ReO-MN-16ET 製程改善，並以此建立公克級製程。	1. 將 MN 系列原料藥研究成果發表為 2015 年中華民國核醫學學會年會暨學術研討會會議論文，主題為「ReO-MN-16-acid 合成研究」。 2. 將新型肝癌治療標誌前驅物之研究成果發表為上海國際生醫材料與工程技術(ICBEB)會議論文，主題為「合成 MN-16ET,DODA,DOTA 及 NODA 衍生物作為肝癌治療劑標幟配位子」。
	研究前驅原料合成製備物之純度品質、不純物與變質物身份與來源。	研究成果掌握前驅原料 H3-MN-16ET 合成製備物純度品質、不純物身份與來源、變質原因與衍生物結構，確保前驅原料品質及其可能雜質所導致風險。
105	推動臨床試驗之執行，並舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享研發成果。	完成三方簽約，持續推動臨床試驗，建立核研銻必妥【銻-188】注射劑之臨床試驗監測能力。並於 2016 台灣核醫年會舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享研發成果。
	(1) 建立核醫放射活度量化技術 (2) 完成本所操作 Re-188 放射核種之轉譯實驗室輻射安全評估。	(1) 參考 IAEA-CN-96-65 及發表在 JNM 上的相關參考文獻，建立核醫放射活度之定量方法與評估技術。 (2) 完成本所操作 Re-188 放射核種之轉譯實驗室輻射安全評估，包含實驗室屏蔽分析、工作人員全身有效劑量及手部

		等價劑量之評估。
	精進肝癌治療劑標誌前驅物之合成與分離純化技術，按需求生產供應。	1. 合成並提供約 1 克非放射性標準品 ReO-MN-16ET，作為與 Re-188-MN-16ET 行放化率比對之標準品，藉以提升標幟效率及準確性。 2. 合成並提供兩批次各約 1-2 克含保護基 H3-MN-16ET 配位子前驅物，作為第一期臨床試驗用藥。 3. 已完成新型肝癌治療標誌前驅物 H3-MN-16ET 及標準品 ReO-MN-16ET 之 NMR、IR 及 HPLC 等分析儀器確效及純度等品質管理技術及原料藥製造書相關 cGMP 規範文件。
	研究 Re-188-MN16ET 藥物製備程序正確無誤，確認製造藥物品質	研究前驅原料 H3-MN-16ET 進行 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 標誌反應製程條件對反應物及產物分子結構效應，確認 Re-188 標誌反應條件之影響及產物正確，達到藥物化學製造與管制(CMC)。

【105 年度績效自評意見暨回復說明(D007)】

計畫名稱：銻-188/MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究

績效自評審查委員：陳建源、黃文盛、王世楨、王信二、林昆儒

序號	審查意見	回復說明
壹、計畫實際執行與原計畫目標符合程度(自評評分：<u>8</u>) 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。 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。 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。 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。		
1-1	本計畫 105 年度共完成 3 篇國際論文期刊、16 篇研究報告、13 篇會議論文及 5 件專利申請，符合原計畫書之 KPI 指標，惟分項計畫一之技轉及技服目標並未達成。 105 年度本計畫於藥物製備研究方面成果豐碩，完成前驅藥物三批次公克級製備並建立標準作業流程(包含分析儀器確校、藥品純度等品質管理技術文件及原料藥製造書相關 cGMP 文件)。 此外，核研所除積極參與國內外各大會議外，展現自我研究成果，亦大力推動國內學術會議，於 105 年度共協助舉辦二場國際性研討會(2016 年台北國際分子影像學術研討會及台灣核醫年會之肝癌治療用核醫藥物相關會議)。	謝謝委員的指導，計畫成立之初，曾邀請廠商投入新藥開發，但因國內廠家資本額較低，放射性藥物需在管制區環境生產，對業者是一很大的挑戰。經評估後，我們必須有臨床試驗之數據後，才能吸引廠商之投入，才能進一步確認技轉方向。 技服方面，我們在 105 年與成大內科部林錫璋教授簽訂技術服務之合約，由林教授提供微粒，我們協助開發銻-188 標誌並做肝癌之動物試驗(腫瘤直接注射)，106 年提供標誌銻 188 放射性微粒供成大進行豬隻試驗。
1-2	本計畫 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑申請臨床試驗及查驗登記之憑藉相關技術研發案，執行結果大體符合原目標，但與協助公司間的交接作業時程延宕，影響臨床試驗進度未如期完成，請補充說明原計畫擬推	謝謝委員的指導，計畫成立之初，確曾邀請廠商參與新藥開發，但因國內廠家資本額較低，放射性藥物需在管制區環境生產，對業者是一很大的挑

	動開發藥物技轉廠商部份。	戰。經評估後，我們必須有臨床試驗之數據後，才能吸引廠商之投入，才能進一步確認技轉方向。
1-3	原計畫執行臨床試驗以驗證產品安全性及有效性，可惜尚未執行，依報告書說明擬於 106 年完成試驗，建議補充兩位受試者的試驗是劑量、安全、還是療效評估，以及擬達成臨床試驗之主要目標為何？	謝謝委員意見，受限於試驗期程與經費，我們的臨床試驗試驗目標主要驗證產品的安全性，每位病患投予固定劑量 (30mCi)，觀察其安全性與輻射劑量評估。
1-4	報告 p25(5)段落內容重覆請修正，另請說明原計畫擬支持臨床試驗安全評估，是否包括肝臟腫瘤劑量計算，做為臨床試驗評估治療劑量基準？	感謝委員的指正，將刪除 p.25(5)段落。 體內劑量評估所使用之 OLINDA 程式包含計算腫瘤劑量之功能，但由於臨床個案之腫瘤形狀、大小和位置會因個別案例而異，難以以單一計算結果代表實際個案。目前僅能由肝臟之藥物動力學資訊來推算肝臟的等價劑量，惟此劑量並不代表腫瘤實際所接受到之劑量，若要做為臨床試驗評估治療劑量基準，需再做更深入的研究，可將此視為未來持續發展和精進的目標。
1-5	核醫放射性藥品臨床試驗基準(發布日期：2002 年 04 月 24 日)第四章「治療用核醫放射性藥品之特殊考量」指出，「輻射生物毒性試驗應使用『二種』不同種類動物，使用足供療效之輻射劑量範圍之治療用核醫放射性藥品，以決定該藥品之輻射效應，且需長期追蹤試驗，方可適當評估輻射效應」。	謝謝委員意見，本計畫於 104 年已委託昌達公司(QPS 公司)完成非嚙齒類臨床前安全性試驗，相關試驗報告結果顯示本藥物之臨床劑量對於動物無不良反應。 我們也在 104 年於本所 GLP 藥毒理專業實驗室完成銻

	核醫放射性藥品前臨床實驗除於大鼠、小鼠動物模式進行外，通常也會使用迷你豬、中型犬或兔子等較大型動物模式，以衡量投入臨床試驗的安全性。 計畫主持人於計畫書之書面審查意見表回復說明(p.47)中答覆將於 104 年度完成大動物實驗之規畫、委託及執行，並進一步將成果分析整理，作為臨床試驗之依據，然成果報告中僅概述錄 188/MN-16ET/利比多於荷原位肝癌大鼠模式之實驗結果，未呈現於大型動物之實驗成果，大動物實驗是否已完成？若未進行大動物實驗即投入人體臨床試驗，將大幅提高臨床試驗受試者的健康風險。	-188-MN-16ET/利比多大鼠肝動脈注射單一劑量急性毒性測試，試驗結果顯示試驗物質錄-188-MN-16ET/利比多對於啮齒類 SD 大鼠之“不造成任何不良副作用”(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)劑量在 4.5mCi/大鼠。此結果可作為後續重複劑量毒性試驗及臨床人體單一劑量使用之安全性參考。
1-6	研究報告與成果發表目的在於執行計畫期間將研發過程與成果撰寫成文字，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用。本計畫共包含四個分項計畫，然主持人於成果報告中敘述 105 年度共完成 3 篇國際論文期刊、16 篇研究報告、13 篇會議論文及 5 件專利申請等成果，其編排方式較不利委員審查是否各分項計畫皆達目標，建議主持人將本年度所產出之相關研究成果分別依照四個分項計畫說明並提供研究報告編碼，以利審查。	謝謝委員之指導，我們會依照委員之建議進行修正。
貳、計畫經費及人力運用之妥適度(自評評分： <u>9</u>) 9-10 分：與原規劃一致。 7-8 分：與原規劃大致相符，差異處經機關說明後可以接受。 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	本案為驗收關鍵年，為達預定目標周延達成，建議經費不予酌刪，且保留	謝謝委員，會努力完成臨床試驗。

	預算供臨床試驗合理且有其必要性。	
2-2	計畫經費及人力運用尚妥適，經費達成率雖達 99.24%，其中保留臨床試驗經費 362 餘萬元；而人力運用部份，因人員離退及研發替代役更替等，實際投入為 14.7 人年低於原規劃 15.6 人年，此情形可接受。	謝謝委員，會努力完成臨床試驗。
2-3	主持人於計畫書審查意見之回覆說明中提及，本年度計畫將進行最重要的臨床試驗，其規劃與執行、藥品之供藥與檢驗分析與執行結果分析與改進，皆需投入較多人力、物力與經費。本計畫 105 年度經費 30,249,000 元，原擬進行之臨床試驗將展延至 106 年度執行，並預留約 10% 預算，結案報告經費使用列表甚為簡略，請提供較清楚之經費使用說明。	(1) 計畫總經費為 30,249,000 元，其中負責規劃執行臨床試驗的第一分項經費為 21,764,000 元(約占 72%)。 (2) 核研銻必妥[銻-188]注射劑臨床試驗研究案，經費為 4,086,100 元，已執行試驗相關文件與試驗主持人會議，共支付 465,360 元，其餘包括收案、簽署受試者同意書、資料安全監測委員會會議、完整個案報告表、試驗執行之年度報告等，共保留 3,620,740 元，待後續執行。 (3) 因應臨床試驗需求，本年度分別購買及製作【高壓分離檢測系統】、【核醫藥物給藥系統】、【鎢合金屏蔽罐】、【核研銻必妥注射劑塑包外送鉛罐鎢合金屏蔽罐】、【連續式煙囪輻射排放即時監測及等動能取樣系統】等設備，設備費共 6,487,000 元，以利藥物研製與無菌製藥環境及未來臨床試驗之需求。

		(4)其它業務費分別用於支應購買鎢-188 射源(用於製作銻-188 發生器)、臨床試驗與藥物分析用化學品與材料及耗材、試驗及製藥環境維護、試驗儀器維修與校正維護、輻射監測和輻射屏蔽與防護具、(半)自動化儀器開發零件及儀器作業軟體等雜項操作設備與工具、研發成果專利申請與維持費用、文獻購買與發表費用、人員訓練和參與研習及研討會相關費用計畫需求資訊軟硬體相關費用…等。
2-4	主持人於成果效益報告之遭遇困難與因應對策中提及，臨床試驗將延展至106 年完成臨床試驗「兩例」，且已辦理【核研銻必妥[銻 188]注射劑臨床試驗研究購案】之預算保留，金額為3,620,740 元，請補充說明保留經費估算方式。	感謝委員之提問，我們的臨床試驗分成二期，第一期為臨床試驗之設計案(由維州公司得標)，第二期為臨床試驗之監測案(由佳生 CRO 公司得標)，本臨床試驗之規畫原預計執行十二位，但限於時間與經費，改為八人次之試驗。相關費用之計算乃依得標後之計算方式，簡述如下： 1. 完成收案第 1 人次 563,787 元 2. 完成收案第 2~4 人次 1237,343 元， 3. 完成收案第 5~8 人次 1801,130 元，包括： 4. 年度報告撰寫 18,480 元，依據案件執行需要，撰寫 TFDA 與 IRB 所需的期中報告或試驗終止通知與報告。

參、計畫主要成就及成果(重大突破)之價值、貢獻度及滿意度 (自評評分：<u>8</u>) 9-10 分：所達成量化指標或質化效益超越原計畫預期效益。 8 分：所達成量化指標及質化效益與原計畫預期效益相符 7 分：大致達成原計畫預期效益。 1-6 分：未達成計畫原計畫預期效益。		
3-1	核能研究所研究團隊於 105 年分別與台灣分子生物影像醫學會及中華民國核醫學會共同舉辦兩場學術研討會(2016 年台北國際分子影像學術研討會及台灣核醫年會之肝癌治療用核醫藥物相關會議)，對於推動國內學術交流極有助益。	謝謝委員，我們會努力推動與執行臨床試驗，並持續推動相關學術交流。
3-2	整體設定目標大致達成，僅一項 SCI 論文因臨床試驗時程延宕尚缺數據未完成，整體產出成果尚稱良好。	謝謝委員，會努力完成臨床試驗，並持續完成相關 SCI 學術論文發表。
3-3	部分論文報告似乎與本計劃關聯性不大，是否屬本計劃績效有待商榷。	謝謝委員，以後會更詳實確認論文報告與本計劃關聯性。
3-4	總體達成量化目標，論文以國內研討會發表占多數，應需多參與國際發表，以提升國際能見度，且部分分項計畫尚缺實驗數據，或是投稿中，仍有努力空間	謝謝委員，會努力完成臨床試驗，並持續完成相關 SCI 學術論文發表，並持續參與相關學術交流。
3-5	主持人於成果報告中敘述 105 年共發表三篇 SCI 國際論文，然於報告書中所列項目無法判斷是「已發表」或「投稿中」之文章，且部分發表主題與本計畫無明顯相關，如「Epidermal growth factor receptortargeted micelles containing IR-780 for image-guided photothermal therapy」及「Targeted therapy of colorectal cancer stem-like cells using CD133 antibody-conjugated SN-38	謝謝委員，我們會依據委員之建議進行修正。

	nanoparticles」等，請主持人說明，並建議主持人將已發表之文章附上出版年、卷期等於佐證資料。	
3-6	核研所研發團隊長期投入肝癌治療研究，發展可用於經動脈栓塞治療之放射藥品(銻必妥[銻-188]注射劑，¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol)，並已獲得美國及中華民國之專利，若能於人體臨床試驗證實其於肝癌患者的療效，其研究成果將能直接造福民生。 主持人於成果效益報告之遭遇困難與因應對策中提及預計延展至 106 年完成臨床試驗「兩例」，收案數量甚少，請說明。	謝謝委員，105 年上半年本計畫由 CRO 維洲公司協助臨床試驗之規劃，並在 5 月獲衛福部核准執行，後因協助之 CRO 由佳生公司在 105 年 7 月得標，期間佳生與維洲公司進行本案之交接工作，並持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正。106 年目前等待台大輻射作業許可並完成射源轉讓申請，於四月開始收第一例病患，並於術後八周進行第一次 DSMB 會議，此後以每月一例之速度收案。於第四例病患術後八周，進行第二次 DSMB 會議。配合實驗之進度，我們保守估計完成臨床試驗兩例，我們會配合醫院收案之進度，全力加速臨床試驗之執行。
3-7	銻-188 放射核種若可由國產鎢-188/銻-188 發生器取得，則可大幅降低病人所需負擔之醫療費用，與國內銻 188 標誌之核醫藥物的研發經費。 本計畫重大成效之一為成功研發國產之「鎢-188/銻-188 發生器」，主持人是否曾將所開發之發生器與目前市售鎢-188/銻-188 發生器評估比較，並分析兩者間的 SWOT？	謝謝委員意見，本所研發「鎢-188/銻-188 發生器」之優勢 (Strength):成本低、使用期間長達三個月以上，可有效降低射源成本。淘洗方式簡單操作，無須購買淘洗組套，降低成本；劣勢 (Weakness): 鎢-188 射源必須定期向國外採購，且有半衰期之限制。機會 (Opportunity): 銻-188 射源同時兼具診斷與治療功能、成本低、品質穩定、使用者操作

		簡便，能長久應用；威脅（Threat）：德國、比利時等國已有市售發生器。
肆、跨部會協調或與相關計畫之配合程度(自評評分： <u>8</u>) 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	本計畫獲得台大醫院及衛福部等機關之協助與指導，協調機制及運作情形良好，惟仍需加強與 CRO 公司及合作臨床試驗單位協調及配合	謝謝委員，會努力加強與 CRO 公司及合作臨床試驗單位協調及配合，以完成臨床試驗，並持續推動相關學術交流。
4-2	計畫書之審查意見中，審查委員已提醒宜及早準備及籌畫臨床試驗相關事宜。本計畫因跨部會協調問題，致臨床試驗延至 106 年執行，於統合 CRO、醫院及衛福部主管機關部份，尚有改善空間，主持人宜強化與臺大醫院及 CRO 維洲公司間之協調，以利 106 年之臨床試驗可如期完成。	謝謝委員意見，106 年目前等待台大輻射作業許可並完成射源轉讓申請，於四月開始收第一例病患，並於術後八周進行第一次 DSMB 會議，此後以每月一例之速度收案，於第四例病患術後八周進行第二次 DSMB 會議，近期我們將全力加速臨床試驗執行。
4-3	本計畫為新藥「銻-188MN-16ET 利比多」之開發與推廣，跨部會之合作需包含產、官(核研所)、學及醫界多方合作與資源整併，方能加速此新藥開發之應用，惟計畫主持人於成果報告中多著墨於與臨床之配合情形，並未敘述與其他產業或學界之合作情況，請補充說明。	謝謝委員，我們曾委託陽明大學及台大進行藥物分析試驗及臨床試驗設計，相關策略則有待 106 年臨床試驗後，才能確認進一步與產業界和學界之技轉、技服及合作方向與目標。
伍、後續工作構想及重點之妥適度(自評評分： <u>8</u>) 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	本計畫開發成功之製劑應積極尋求進	謝謝委員，會努力完成臨床試

	入臨床試驗完成藥物查驗登記，以嘉惠國內肝癌患者。	驗，進而會持續完成藥物查驗登記，以嘉惠國內肝癌患者。
5-2	後續臨床試驗工作規畫構想及重點尚稱良好，惟後續臨床試驗攸關藥物開發是否成功關鍵，建議補充說明未來如何達成查驗登記目標，以及是否有後續國際合作或是技轉廠商規劃？	謝謝委員，會努力完成臨床試驗，進而會依完成藥物查驗登記所需文件資料，進行規劃與準備，期能早日達成目標。 過去核研所曾與躍欣生技醫藥公司簽訂肝癌治療用核醫藥物¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 之臨床合作意願書，此將做為後續合作與技術轉移之基石。並於今年臨床試驗後，進一步確認技轉及技服方向目標。
5-3	本計畫開發肝癌放射栓塞藥物，銻必妥[銻-188]注射劑，共包含四個分項計畫，其中第一及第二分項計畫(銻-188肝癌治療用核醫藥物之研究及銻-188核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用研究)與本計畫之主要目標一致，且後續工作構想明確；惟第三及第四分項計畫(MN 診療配位子之開發與應用研究及建立貝他核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台)，未說明後二者之研究成果與未來產業或臨床應用的實質關聯性及後續工作構想重點。	第三分項「MN 診療配位子之開發與應用研究」在本計畫乃研發及合成各類含二硫(Mercapto)二氮(Nitrogen)結構可錯合 Re-185 or Re-188 之肝癌治療劑，確立製程後，定期提供每批次公克級原料給其他分項進行相關標誌及生物實驗；並能更進一步建立擴量製程，製造出合乎 GMP 規範之原料藥，將此原料藥製備技術技轉給國內外有興趣生產的藥廠。 第四分項「建立貝他核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台」，目的為研究藥物之生化及化學特性、作用機制，以正確應用藥物。研究成果包括:1. 前驅物製備產物品質純度檢驗方法、2. 其中的不純物身分及原因、3. 環境促使變質因素及

		變質產物分析、4. Re-188 標誌反應中前驅物及藥物結構變化之原因、5. 藥物在肝臟酵素及血漿中充分混合狀況下其代謝物分析。6. 提供藥物體內試驗取得檢體，分析含量與代謝物之分析方法。所得結果應用於藥物申請新藥審查、藥物製備 GMP 管理所必備文件與分析方法、研究資料。
5-4	銻必妥[銻-188]注射劑若能通過臨床試驗用於臨床肝癌治療，本計畫產製之「鎢-188/銻-188 發生器」將有助於降低醫療成本，核研所投入大量資金與人力開發國產「鎢-188/銻-188 發生器」，為本計畫亮點之一。為推廣此發生器於基礎研究及臨床應用與造福國內病患，主持人對於此發生器後續的發展規劃為何？是否有意技轉並申請 FDA 許可，以期供應臨床使用？	謝謝委員意見，本所研製「鎢-188/銻-188 發生器」的品質穩定、使用者操作簡便，能長久應用與成本低等優勢，過去已提供國內多所大學、各大醫院與所內同仁進行相關核醫藥物標誌與動物試驗，目前規劃於研究用，後續我們會將委員提供之寶貴意見作為參考。
陸、總體績效評量暨綜合意見（自評評分：<u>8</u>） 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	本計畫對開創本土化新型放射性同位素肝癌治療製劑，具指標性意義值得肯定及鼓勵；整體 KPI 目標大致均已達成，僅臨床試驗時程稍微落後，但應可順利完成。	謝謝委員，會努力達成 106 年臨床試驗相關目標。
6-2	專利申請及論文發表的學術成就與技術創新皆為本計劃的亮點，但非終點，主要用來協助此一製劑的臨床應用，顯然貴所針對銻-188MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發的策略是朝技術移轉方向努力，徵詢合作廠商意	謝謝委員的指導，計畫成立之初，曾邀請廠商投入新藥開發，但因國內廠家資本額較低，放射性藥物需在管制區環境生產，對業者是一很大的挑戰。經評估後，我們必須有臨

	願，以加速藥品之查驗登記，故過去幾年的績效及即將進行的臨床試驗，應以提高廠商接受移轉意願為方向。	床試驗之數據後，才能吸引廠商之投入，才能進一步確認技轉方向。我們會匯集過去幾年的績效及即將進行的臨床試驗成果，以提高廠商接受移轉意願為發展方向。
6-3	銻-188MN-16ET/利比多既為核研所自行研發，應有其基礎方面優勢，在臨床試驗階段應與目前診療主流項目作比較，找出優、劣點及其臨床適應症，不必求得取代，但為互補即達目標。	謝謝委員意見，現階段我們將盡全力完成臨床試驗目標。
6-4	臨床試驗內容建議有其他醫院/機構臨床專家評估(正向意見如給藥計算及導管技術)合宜性(給佳生公司)定期追蹤，特別是採單家進行臨床試驗，以避免流於空汜，或次要因素而無法滿足臨床需求。	謝謝委員，臨床試驗內容會商請其他醫院/機構臨床專家評估(正向意見如給藥計算及導管技術)合宜性(給佳生公司)定期追蹤，特別是採單家進行臨床試驗，以避免流於空汜，或次要因素而無法滿足臨床需求。
6-5	尚未完成的臨床試驗進行以及規劃需謹慎為之，兩位個案的試驗目標為何？是否足以支持分項計畫中的劑量評估試驗，以及未來如何達成查驗登記目標？	謝謝委員意見，本計畫試驗目標主要驗證產品的安全性，初期兩例劑量資料將做為後續評估之依據，我們也會和台大醫師討論後續增收病人情形，以增加劑量評估資料。 進而會依完成藥物查驗登記所需文件資料，進行規劃與準備，期能早日達成目標。
6-6	除本計畫所開發之銻必妥[銻-188]注射劑($^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$)，國際上亦有性質相似之肝癌放射栓塞藥物如 $^{188}\text{Re-HDD/lipiodol}$ (韓 國) 及 $^{188}\text{Re-SSS/lipiodol}$ (法 國) 。	謝謝委員意見，本計畫過去在與衛福部提出臨床試驗申請時，對於國外 3 種肝癌治療栓塞劑型，我們已參考這 3 種劑型的國外經驗，並做相關藥物

	¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol 在國際原子能總署 (IAEA) 支持下，已於 2007 年發表第二期臨床試驗成果(收案 185 例)；而 ¹⁸⁸R-SSS/lipiodol 之第一期臨床試驗則正在進行中。本計畫提出之人體臨床試驗收案數偏低(2 例)，於設計臨床試驗時是否借鏡這兩個臨床試驗之設計或其他類型肝癌放射栓塞藥物臨床試驗之相關經驗？	特性、動物試驗等比較，已檢附於臨床試驗申請資料，後續臨床試驗也會參考國外資料以作為依據。
6-7	¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol 及 ¹⁸⁸ReSSS/lipiodol 兩者皆於兩類物種之動物模式進行臨床前評估，且於國際期刊發表後進入臨床試驗。本計畫雖發表多篇 SCI 國際論文，然多著重於藥物製備，且僅於單一物種(大鼠)進行動物實驗，對於放射藥物於較大型動物之生物體分布、藥物動力學、輻射劑量評估及毒性分析不足。 臨床試驗投入成本極高，然此新藥於動物實驗似未臻完全之時即進入臨床試驗，恐提高受試者之健康風險。請主持人補充說明。	謝謝委員意見，本計畫於 104 年已完成非嚙齒類臨床前安全性試驗與放射毒理實驗，相關試驗報告結果顯示本藥物之臨床劑量對於動物無不良反應。
6-8	¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol 藥物在 2007 年完成第二期臨床試驗(收案 185 例)，所發表之成果報告 (Int. J.Radiation Oncology Biol. Phys. 2007; 69, 1448–1455) 顯示對於肝癌的控制率如下：「3 complete responses and 19 partial responses(22% of evaluable patients)；1- and 2-years survival were 46% and 23%」，該團隊亦於報告結論宣稱 ¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol 藥物具進入第三期臨床試驗之潛力，然至今尚未見該藥物之後續臨床試驗報導，請主持人深	謝謝委員意見，國外 ¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol 藥物遲未進行下一期臨床試驗之原因主要為射源供應不足，核研所長期向目前 W-188 來源主要為美國與蘇聯，每年定期進口，因此不至於有斷炊之虞。我們會盡全力改善本計畫不足之處、效法他人成功經驗，以提供符合國人最佳肝癌治療劑型。

	究此藥物遲未進行下一期臨床試驗之可能原因。 主持人宜探究國際相關放射藥品之臨床試驗設計與結果，效法他人成功經驗並改善本計畫不足之處，分析前人失敗成因與面臨的困然及挑戰，修正相關臨床試驗策略，提早擬定因應措施與替代方案，定可提高臨床試驗之成功機率與降低受試者之健康風險。	
--	--	--

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

本計畫最終目標在於研發出高品質、價格平民化的診療藥物，讓一般民眾皆可接受，達到增進社會福祉並促進醫藥生技產業發展為目標。

因應肝癌用藥「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」開發，本計畫建立銻-188 肝癌治療用核醫藥物原料藥之量產、品管技術及分析儀器確效合乎原料藥 GMP 規範，建立並落實原料藥生產相關標準化作業程序，以為後續「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」研製及臨床前試驗與建立標誌藥物分析及結構鑑定技術及核醫藥物體內輻射劑量評估技術之良好基礎，並作為「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」申請臨床試驗及查驗登記之憑藉，期能使本項肝癌治療藥物儘早上市，造福病患，並以此為依據再研發更多治療用核醫藥物，使本計畫之研究能更全面，更能達成照護國民健康，落實民生福祉的目標。

本計畫持續規劃分為四個分項計畫執行，包含：

- (一)、銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究
- (二)、銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用
- (三)、MN 診療配位子之開發與應用研究
- (四)、建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台

各分項計畫目標，說明如下：

分項計畫(一)：銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究

1. 完成製程精進與半自動化設計，提昇產品穩定性，並減少工作人員之輻射劑量；並完成動物實驗數據之彙整。
2. 建立原料藥標準程序書與納入製藥中心管制，執行製程三批次確效試驗。
3. 成立臨床試驗諮詢小組，設計臨床試驗計畫書，獲得衛生福利部臨床試驗申請之核准。
4. 推動臨床試驗之執行，並舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享

研發成果。

分項計畫(二)：銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用研究

1. 建立動物實驗資料分析、整合能力；並架構由動物實驗資料進行蒙地卡羅體內劑量評估所需技術。
2. 針對不同肝腫瘤特性，進行銻-188 核醫藥物體內劑量評估程序技術開發。
3. 完成銻-188 核醫藥物申請臨床試驗所需之輻射安全評估。
4. 持續協助申請臨床試驗，結合臨床應用，改善現存劑量評估系統流程。

分項計畫(三)：MN 診療配位子之開發與應用研究

1. 建立癌症診療用配位子 MN 系列之合成技術及量產技術。
2. 建立癌症診療用配位子 MN 系列品管技術與分析儀器之確效作業，精進 MN 系列配位子之合成與分離純化技術，按需求生產供應。完成 MN 系列配位子原料藥物之克級量產。
3. 開發新型肝癌治療標誌前驅物系列之合成技術及量產技術，開發新型肝癌治療標誌前驅物以應用於肝癌治療核醫藥物之研究，以 NMR、IR、MS 及 HPLC 等相關儀器鑑定其化合物。
4. 精進新型肝癌治療標誌前驅物之合成與分離純化技術，按需求生產供應。建立新型肝癌治療標誌前驅物系列原料藥 GMP 制度。

分項計畫(四)：建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台

1. 建立核種標誌藥物化學分析方法，為藥物製造品管品保依據。
2. 藥物代謝動力學及代謝物結構分析方法建立，應用 LC-MS/MS 藥物鑑定及分析技術於臨床前藥物代謝產物結構鑑定、代謝路徑及藥物代謝動力學研究方法建立。
3. 藥物代謝動力學及代謝物結構分析技術於銻-188-MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之應用，建立 LC-MS/MS 及 beta 核種活度分析技術對藥物生產品管、藥物代謝、ADME、藥動學研究提供分析技術服務。
4. 持續協助申請臨床試驗，結合 beta 核種活度分析法及液相層析串聯質譜法應用於生物檢體藥物含量分析與代謝物鑑定技術，於臨床或臨床前生物檢體中藥物吸收分佈與代謝研究，研判藥物代謝路徑

及速率、藥物質量平衡等，作為藥物劑型劑量或副效應之評析。結合臨床應用，精進檢體分析程序及確保研究品質、技術平台推廣與應用。

(二) 效益

(對於國內外環境、產業目前已經面臨或未來可能面臨之挑戰與機會，請說明透過本計畫之執行而改善或衍生機會等效益。)

開發易於調劑之高品質核醫藥物，建立國內完全主導之肝癌核醫治療技術，藉由本所自行研發之肝癌治療複合劑，降低治療成本，創造更有效益的治療模式，達到開拓輻射與生技應用領域並增進國民健康福祉實質上目標。

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)				
銻 188MN- 16ET/利比多肝癌 治療新藥之開發與 應用研究	30,249 (30,237)			羅彩月		核能研究所	
		銻 188 肝癌治療用 核醫藥物之研究	21,764 (21,756)	唐一中		核能研究所	
		銻 188 核醫藥物體 內輻射劑量評估 技術開發與應用 研究	3,615 (3,615)	張淑君		核能研究所	
		MN 診療配位子之 開發與應用研究	2,227 (2,223)	張瑜		核能研究所	
		建立貝它核種標 誌藥物分析及結 構鑑定技術平台	2,643 (2,643)	陳威希		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

1、本年度預期目標達成情形

預期目標	實際達成情形	差異分析
銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究		
1.持續推動並執行臨床試驗，以驗證產品之安全性與有效性。	本計畫已獲得衛福部核准臨床試驗之執行，並完成三方簽約，持續推動臨床試驗，驗證產品之安全性與有效性。	符合預期進度
2.辦理肝癌治療用核醫藥物國際研討會，分享研發成果。	105 年上半年度，我們已與中華民國核醫學會辦理核醫心臟國際研討會，並於 2016 年 11 月台灣核醫年會辦理肝癌治療用核醫藥物相關會議，分享研發成果。	符合預期進度
3.建立原料 GMP 之生產與品管作業程序書，完成銻-188 核醫藥物產品之自動化生產程序與確效作業，提供肝癌受試者合乎 PIC/s-GMP 製藥等級之銻-188MN-16ET/Lipiodol 製劑。	已完成原料藥 GMP 之生產文件制定，撰寫產品製造與品管作業程序書及確效作業程序書，相關 SOP 皆通過藥產中心審核與發行，提供肝癌受試者合乎 PIC/s-GMP 製藥等級之銻 188-MN-16ET/Lipiodol 製劑。並經由後續之臨床試驗與現有臨床試驗用藥之療效比較，建立最佳療程。	符合預期進度
4.推動核能研究所自行研發之肝癌治療複合劑之技轉或技術服務，增加核醫產業之利機，提供臨床更有效益的治療模式，達到增進國民健康福祉之目標。	完成結合銻-188、利比多、Dox 複合劑型相關合成技術與動物實驗，可提供臨床更有效益的治療模式。	符合預期進度
5.年度預期產出規劃 (1)期刊論文 2 篇；(2)4	(1)期刊論文: 2 篇。 (2)會議論文:4 篇。	符合預期進度

篇研究報告；(3)1 篇專利申請；(4)4 篇會議論文； (5)辦理學術活動 1 場	(3)研究報告:4 篇。 (4)專利申請: 1 篇。 (5)完成 IRB 申請與核准 (6)完成申請核准執行臨床試驗 (7)辦理學術活動一場:三月份，完成一場國際學術活動之辦，十一月完成第二場學術活動。	
分項計畫(二)：銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用研究		
1.完成銻-188 核醫藥物申請臨床試驗所需之輻射安全評估。	完成本所轉譯實驗室(其為操作 Re-188 放射性核種之實驗室)輻射安全評估。	符合預期進度
2.持續協助申請臨床試驗，結合臨床應用，改善現有評估程序，奠定臨床核醫藥物劑量評估系統開發所需能力。	除協助申請臨床試驗外，亦從事核醫影像活度量化技術之研究；另為配合未來的人體臨床試驗，持續精進核醫體內劑量評估程式 OLINDA 之使用。	符合預期進度
3.年度預期產出規劃 (1)1 篇 SCI 論文；(2)2 篇研究報告。	研究報告(1):「核子醫學體內劑量評估及活度量化技術研究」，目前進度為送審中；研究報告(2):「轉譯實驗室輻射安全評估」，目前進度為送審中。	研究報告(1)擬於 106 年 6 月 30 日前完成報告修正與核定；研究報告(2)擬 106 年 3 月 31 日完成報告修正與核定 另 1 篇 SCI，目前暫無臨床的藥動學(PK)數據可供使用，將留待臨床試驗進行後，取得相關 PK 數據，再與第一分項合作完成論著發表。

分項計畫(三)：MN 診療配位子之開發與應用研究		
1.確立新型肝癌治療劑公克級製程，可定期提供計畫其他分項進行相關標幟及動物實驗。	確立含 DODA 及 DOTA 等結構之新型肝癌治療劑製程，並可依此製程合成每批次近公克級產物，提供其他分項進行相關標幟及動物實驗。	符合預期進度
2.建立 MN-16ET 等品管技術與分析儀器確效作業，有助於確保每批次合成之肝癌治療劑，均能原料藥 GMP 之規範。	為建立原料藥 MN-16ET 之 GMP 製程，針對品管分析所需之 HPLC、NMR、MS 及 IR 等儀器建立 SOP 及確效作業程序書，以確保每批次合成之肝癌治療劑，均能滿足原料藥之 GMP 規範。	符合預期進度
3.建立 MN-16ET 等新型肝癌治療劑原料藥 GMP 制度，以符合臨床試驗用藥之規定。	已建立 MN-16ET 等新型肝癌治療劑原料藥三批次試製作業，及公克級成品製造及分析作業書，確保提供之每批次原料藥，均能符合臨床試驗用藥之規定。	符合預期進度
4.年度預期產出規劃 (1)5 篇研究報告；(2)4 篇專利申請；(3)2 篇會議論文。	(1)研究報告 5 篇已核定 (i)ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之 HPLC 測試，INER-12485H (ii)ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合成精進技術，INER-12525H (iii)DOTA 衍生物作為新型缺氧組織造影劑標幟前驅物之合成與鑑定，INER-12615H (iv)TRODAT-1 前驅物中間體之製程改良，INER-12951H 腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 (v)5-NMe₂CdR 之合成研究，INER-12952H (2)專利申請 3 篇已有申請號 (i) MN 診療配位子及 MN 診療配位子前驅物之高效液相色譜分析方法，中華民國專利申請號:	符合預期進度

	105122656 (ii) MN 診療配位子及 MN 診療配位子前驅物之高效液相色譜分析方法，美國專利申請號：15/254,118 (iii) 造影劑前驅物及其製備方法，中華民國專利申請號：105132107 (3) 已發表 2 篇會議論文於 2016 中華民國核醫年會 (i) 各類新型肝癌治療劑配位子之合成研究 (ii) 腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe ₃ CdR-(Ac) ₃ triflate	
分項計畫(四)：建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台		
1. 建立具有輻射物質分析鑑定作業能力的藥物分析鑑定實驗室，執行肝癌治療用核醫藥物之藥物結構研發、品質控制、藥物代謝等研究計畫，協助研發計畫執行臨床前試驗。	本年度進行前驅原料 H3MN16ET 在 188ReO4- 標誌程序之反應物及產物受標誌反應條件影響而變質效應，研究變質趨勢及衍生物結構與原因。及 Re-MN16ET 肝癌治療用核醫藥物在大鼠血漿中代謝安定性，證明該藥物在血漿代謝產物與肝臟均質液相同。完成目標。	符合預期進度
2. 年度預期產出規劃 (1) 1 篇 SCI 期刊論文 (2) 研究報告 2 篇； (3) 會議論文發表 2 篇	(1) SCI 期刊論文撰寫完成，106 年 1 月 16 日已投稿發表。 (2) 已發表國外研討會發表 1 篇、國內研討會 3 篇。 (3) 研究報告 3 篇。	106 年 1 月 16 日已投稿發表 SCI 論文後，已達成目標。

2、總期程累計達成情形

全程目標	執行成果	差異分析
一、銻-188 肝癌治療用核醫藥物	102 年度	符合預期進度

全程目標	執行成果	差異分析
之研究 (1) 完成製程精進與半自動化設計，提昇產品穩定性，並減少工作人員之輻射劑量；並完成動物實驗數據之彙整。 (2) 建立原料藥標準程序書與納入製藥中心管制，執行製程三批次確效試驗。 (3) 成立臨床試驗諮詢小組，設計臨床試驗計畫書，獲得衛生福利部臨床試驗申請之核准。 (4) 推動臨床試驗之執行，並舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享研發成果。	(1) 1 至 12 月季供應銻-188 射源液供應所內各實驗室與嘉義大林慈濟醫院及中台科大共 1600mCi，以進行相關動物實驗。 (2) 完成鎢-188 射源採購案，並於 6 月完成第一批次居里級鎢-188/銻-188 發生器之製作。 (3) 人員訓練:(i)3 月 27 日，羅彩月、江秉芳和郭裕民參加【臨床試驗訓練學程-初階訓練課程】，以增進對於核醫藥物在臨床人體試驗規劃方面之具體認知。 (ii)3/4-3/8 新進人員郭裕民、王誌慶、王化民等三員，至台北進行游離輻射防護訓練課程。 (4) 本季完成兩項委外研究計劃招標，委託北榮放射部李潤川醫師為主持人執行動物試驗比較，委託台大醫院協助成立臨床試驗諮詢小組，以協助未來臨床試驗之規畫與諮詢。 (5) 撰寫銻-188/利比多製程、成品檢驗規格書、放射化學純度檢驗規格書 SOP 報告、原物料檢驗及包裝 SOP 等等。 (6) 投稿 2013 年美國核醫學會論文一篇，已獲接受，將以壁報論文方式發表。 (7) 投稿 Molecular Pharmaceutics 期刊論著一篇，已獲通知接受，近期將刊出。 (8) 參加 2013 輻射科學國際研討會，銻-188/利比多海報內容獲頒佳作。 (9) 成立臨床諮詢小組，邀請台大內科部、核醫部、腫瘤醫學部及影像醫學部五位專家學者擔任諮詢委員，協助臨床前資料之討論與臨床試驗之設計。 (10) 投稿 2013 美國核醫學會年會論文二篇，羅彩月博士並奉派於 6/8-6/12 參加該年會並發表海報論文。 (11) 完成銻-188/利比多製程精進及銻-188-MN-16ET 純化方法開發與半自動化製程精進。 (12) 建立 TAA 與 N1S1 肝癌動物模式，並完成肝癌動物模式之藥物最大輻射耐受劑量之建立。	

全程目標	執行成果	差異分析
	(13) 配合【治療用核醫藥物臨床試驗規劃委託案】，成立臨床試驗諮詢小組，定期與臨床醫師討論相關實驗數據與建議。 (14) 完成 188Re-MN-16ET/ Lipiodol 之三批次試製與品管分析。 103 年度 (1) 12 月 9 日，「銻-188MN-16ET/利比多新肝癌治療用核醫藥物之開發」研發團隊同仁至晶華酒店參加第 11 屆新創獎頒獎典禮，立法院王金平院長親自頒獎本所之『學研新創組獎項』。12 月 11 日，本項研發成果獲刊載於自由時報。 (2) 12 月 8 日，羅彩月博士帶領研發團隊同仁至財團法人醫藥品查驗中心(CDE)，討論銻-188MN-16ET/利比多送審資料相關問題，主要針對化學製造管制、藥動與毒理做第一次會面討論。 (3) 完成”銻-188-MN-16ET/利比多雄性大鼠肝動脈注射單一劑量急性毒性測試”之 GLP 公用系統訓練與考核，並完成試驗所需操作訓練及考核。 (4) 完成”銻-188-MN-16ET/利比多雄性大鼠肝動脈注射單一劑量急性毒性測試”之動物入所並開始執行 GLP 輻射生物試驗。 (5) 1~12 月供應 Re-188 射源液共 12080mCi，予所內各實驗室標誌與動物實驗，另 180mCi 供應台北榮總委託計畫相關動物實驗。 (6) 完成居禮級 188W/188Re 發生器製程半自動化設計與測，並完成發生器(W-033、W-034)製作與包裝。純度分析鑑定，鑑定結果:188W 未測得、188Re 放化純度:100%、鋁離子濃度:6ppm、0ppm。 (7) 完成 188Re-MN-16ET/Lipiodol 相關 SOP 資料，送審藥產中心。 (8) 進行 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌動物模式各劑量組療效測試，並以超音波、抽血、檢體分析及體重	

全程目標	執行成果	差異分析
	測量等方式，記錄給藥前後動物體肝功能變化與動物療效評估。 (9) 投稿 188Re-MN-16ET/Lipiodol 相關論文摘要至歐洲核醫年會，已接受 4 篇。台灣核醫年會，已接受 5 篇。 (10) 參賽「2014 台北國際發明暨技術交易展」，以「放射性混合物及其製造方法競賽」獲得銀牌獎。 (11) 完成臨床給藥系統設計，發展方便合適之臨床給藥模式，降低醫護人員及病患所承受之輻射劑量，達成合理抑低之要求。 (12) 完成 188Re-MN-16ET/Lipiodol 由 C-2 管柱萃取測試，有效穩定產品純度與萃取產率。 (13) 建立新肝癌動物模式，以 GP7TB 肝腫瘤模式植入 F344 大鼠，並做初步療效評估測試。 104 年度 (1) 完成核研銻必妥[銻-188]注射劑三批次試製及製程確效，藥物製造之合成、過濾(濾膜完整)、充填活度工程等關鍵步驟皆符合標準，放化純度大於 93%，核種純度鑑定 100%銻-188，細菌內毒素與無菌試驗皆符合標準。經時安定性試驗結果顯示 24 小時後，產品之放化純度仍大於 90%。 (2) 本年度已委託昌達公司(QPS 公司)完成非齧齒類臨床前安全性試驗，相關試驗報告結果顯示本藥物之臨床劑量對於動物無不良反應。 (3) 也於本所 GLP 藥毒理專業實驗室完成銻-188-MN-16ET/利比多大鼠肝動脈注射單一劑量急性毒性測試，完成核研銻必妥[銻-188]注射劑高、中、低活度之 GLP 放射毒理試驗，SD 公鼠與母鼠各 30 隻。並完成 GLP 試驗結案報告。試驗結果顯示試驗物質銻-188-MN-16ET/利比多對於齧齒類 SD 大鼠之“不造成任何不良副作用”(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)劑量在 4.5mCi/大鼠。此結果可	

全程目標	執行成果	差異分析
	作為後續重複劑量毒性試驗及臨床人體單一劑量使用之安全性參考。 (4) 完成核研銻必妥【銻-188】注射劑研究者手冊之撰寫，本資料為臨床試驗申請之重要參考文獻。 (5)邀請台大醫院內科部陳健弘醫師，擔任核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗主持人，完成計畫書之內容討論。 (6)10/21 送審核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗所需資料至 TFDA。 (7)10/27 送審核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗計畫書至台大 IRB。 (8)完成核研銻必妥【銻-188】注射劑自動合成盒程式與硬體修正與測試。 (9)完成核研銻必妥【銻-188】注射劑給藥系統設計，並委外製作實體完成操作測試。 (10)完成核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗申請，將與台大醫院共同合作執行，臨床試驗相關資料已送審至衛福部，持續與各單位進行資料審核與問題回覆中。 (11)SCI 期刊: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」。 (12)王誌慶等「A novel method for preparation of 188Re-MN-16ET/Lipiodol for transarterial therapy」。 (13)研究報告:翁茂峰等「大鼠肝動脈栓塞核研銻必妥[銻-188]注射劑之血液分析」、唐一中等 2014 歐洲核醫學年會出國報告、朱涌弘等「大鼠肝動脈注射核研銻必妥[銻-188]之血清生化分析」研究報告、于雋昇等「核研銻必妥[銻-188]注射劑無菌製程模擬試驗與藥品三批次製造」、于雋昇等「大鼠肝動脈栓塞核研銻必妥[銻-188]注射劑之尿液分析」。	

全程目標	執行成果	差異分析
	105 年度 (1) 「核研銻必妥【銻-188】注射劑」臨床試驗推動案:(i).105.1 月收到台大 IRB 核准公文 (ii)105.3 月獲衛福部核准執行臨床試驗公文(iii)105.5 月獲台大 IRB 核准變更修正臨床試驗內容(iv).105.5 月接獲衛福部來函通知，已核准核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗申請之計劃書及受試者同意書修改申請，通知本所已可開始執行臨床試驗。 (2) 完成核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床給藥系統之體外測試與動物試驗模擬。臨床給藥系統為配合計畫臨床試驗而開發之給藥裝置，裝置配有鉛板、鉛玻璃以及三向閥動線控制設計，提供試驗人員安全之醫療輻射防護屏蔽。專利申請中。 (3) 完成銻必妥【銻-188】注射劑對 F-344 大鼠荷 GP7TB 肝癌模式之療效評估。 (4) 完成 I-131/Lipiodol 及 Doxorubicin-PF127/ Lipiodol 對 F-344 大鼠，荷 GP7TB 肝癌模式之療效評估。 (5) 配合臨床試驗擴量生產，持續進行銻必妥注射劑生產試製，0~24 小時產品純度分析皆符合標準。測試核研銻必妥【銻-188】注射劑於 25℃ 三重複安定性，分析時間點為 1、3、24 小時，已完成三重複分析，結果皆合格。 (6) 參加由 069 館轉譯實驗室製造部份 SOP 訓練課程，包含:製劑作業區 Rm219 潔淨室人員進出標準操作程序、物料進出程序、Rm219 潔淨室物料清潔消毒標準操作程序與 Rm219 潔淨室物流、成品、廢棄物進出程序。 (7) 配合核研銻必妥【銻-188】注射劑執行臨床試驗擴量生產，進行製造標準書、製程確效計畫書、無菌製程模擬試驗程序書、經時安定性 SOP 相關內容修改。 (8) 10/13 由羅彩月副組長帶領同仁至台大醫院進行臨床試驗前細節討論會談，就造影、ROI 圈選、藥物	

全程目標	執行成果	差異分析
	運送流程以及術後資訊收集等細節與醫師溝通，並討論核醫藥物給藥裝置之操作流程，與物料供應方面進行協調。 (9) 配合核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗進行，臨床試驗申請者由維州公司變更為核能研究所；寄送待申請送審 CMC 文件予佳生公司；回溯性紀錄核研銻必妥研發到申請臨床試驗案的各項記事。 (10) 臨床試驗三方合約之簽署，因陳健弘醫師榮升台大醫院雲林分院內科主任，12/20 收到台大寄回之合約於職稱處變更後重新用印，於 12/21 重新寄回台大簽署，12/31 前完成三方簽約。 (11) 配合核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗，為彈性配合製藥、供藥時段，上簽申請操作人員工作時間變更許可。 (12) 為符合臨床需求，進行核研銻必妥【銻-188】注射劑擴量生產三批次試製，無菌填充確效，與附著菌的採樣，放射化學純度分析結果為合格。 (13) 測試核醫藥物給藥裝置管線模組，包括管線接和點固化程度與滅菌後保存狀態，並測試栓塞藥劑 Embozene 250/500/700 mm 通過管線之殘留程度。 (14) 製做核研銻必妥【銻-188】注射劑 1 批次，供陽明大學王信二教授動物試驗。 (15) 完成編號 W-037 之鎢-188/銻-188 發生器製作，包含管柱充填氧化鋁、鎢-188 射源開箱作業、吸附溶液酸鹼度調整、鎢-188 吸附管柱、流洗管柱，管柱吸附效率 90% 以上。 (16) 投稿 3 篇 2016 台灣核醫年會會議論文。	
二、銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用研究 (1) 建立動物實驗資料分析、整	102 年度 (1) 多次參與臨床動物實驗，蒐集不同時間點之大鼠各器官體內藥物活度分布資訊，藉由該資訊獲得藥物在大鼠體內之有效半衰期估算 (2) 引進美國 FDA 認可之 OSIRIS 醫學影像程式，完成	符合預期進度

全程目標	執行成果	差異分析
合能力；並架構由動物實驗資料進行蒙地卡羅體內劑量評估所需技術。 (2) 針對不同肝腫瘤特性，進行銻-188 核醫藥物體內劑量評估程序技術開發。 (3) 完成銻-188 核醫藥物申請臨床試驗所需之輻射安全評估。 (4)持續協助申請臨床試驗，結合臨床應用，改善現存劑量評估系統流程。	醫學影像處理工作站軟、硬體建置；並利用 Project C 程式，完成 micro SPECT/CT 影像後處理程式 (3) 完成體內劑量重要參數「S 值」之計算方法建立，針對 0.01MeV 至 4MeV 之電子、光子射源能量區間進行比吸收分率(SAF)特性參數分析，經與國際間重要文獻 (MIRD-5、ORNL/TM-8381)進行比較分析，獲得一致之評估結果 103 年度 (1) 依據藥物動力學結果，利用美國 FDA 認可之 OLINDA 程式，完成 Re-188-MN16ET 肝癌治療藥物於人體內之劑量評估；並比較與臨床已使用之 SIR Y-90 Microsphere 肝癌治療藥物體內輻射劑量差異，作為後續療效評估與決定治療劑量參考依據。相關研究成果正進行撰寫研究報告「治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估」，發表於中華民國核醫學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會。 (2) 完成銻-188-MN-16ET/利比多製程自動化設備，此設備能維持藥物品質、提昇萃效率與提升產率，並提高輻防效率。 (3) 因應體內劑量評估需求，蒐集國際上發表之不同年齡群擬人化假體；並完成建立數學假體與體素假體各 7 種之 MCNPX 程式輸入檔格式。依據 MIRD Dose Estimate Report No. 20，建立 In-111 與 Y-90 之體內劑量評估方法；並分析第一分項提供之 In-111 大鼠實驗資料(n=3)，進行 Re-188 與 Y-90 核醫藥物之療效與輻射劑量差異分析。 (4) 委託軟體撰寫公司進行治療計劃系統開發，初期規劃為影像端、劑量端兩部分。目前系統發展已備雛形，具備顯示 DICOM 格式的 CT 與 NM 影像功能，並且可輸入 MCNPX 計算之劑量結果，針對劑量結果進行簡單分析。 (5) 針對體內劑量計算，依據第一分項提供大鼠實驗資	

全程目標	執行成果	差異分析
	料，完成 Re-188-肝癌治療藥物劑量評估，相關成果進行研究報告「治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估報告」撰寫；另完成「以蒙地卡羅法進行擬人化假體建置」研究報告 1 篇。 (6) 針對體外劑量量測與模擬驗證，完成點射源、線射源、體射源評估模式與量測結果驗證。相關成果完成投稿 2014-低碳能源與生命醫學國際研討會(獲接受為口頭報告)；並投稿至 Health Physics 國際期刊。 (7) 核醫藥物治療計劃系統之雛型已開發完成，目前系統已具備顯示 DICOM 格式的 CT 與 NM 影像功能，並可輸入 MCNPX 計算之劑量結果，針對劑量結果進行簡單分析。 104 年度 (1) 以 OLINDA/EXM 完成藥物劑量評估之初步結果。 (2) 研析國際上針對體內治療計畫系統開發方法，完成核醫藥物體內治療劑量系統國際開發現況與趨勢彙整研究報告 1 篇；並據此進行 INER_ITPS 修正。 (3) 本年度已完成將醫學影像工作站 OSIRIX 讀入之 DICOM 影像，自動輸出為人體重要組織器官代碼；並新增體內多射源模組，可利用 MCNPX 程式同時進行不同源器官劑量評估，大幅提升全身有效劑量評估效率。相關成果完成 Dosimetric Studies of a New Radiopharmaceutical 188Re-MN-16ET/Lipiodol for Hepatocellular Carcinoma Treatment, Applied Radiation and Isotopes 國際期刊 1 篇；Radiation safety assessment to caregivers of the patients treated with iodine-131 for thyroid carcinoma、Multicenter phantom program for image quality evaluation in Taiwan 國際會議論文 2 篇；治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估報告、單光子發射電腦斷層儀的品質保證影像解讀研究報告 2 篇。 (4) 研析國際上針對體內治療計畫系統開發方法，完成核	

全程目標	執行成果	差異分析
	醫藥物體內治療劑量系統國際開發現況與趨勢彙整研究報告 1 篇；並據此進行 INER_ITPS 修正。 已刪除 105 年度 (1) 上半年度已建立臨床試驗體內劑量評估程序，並逐步建立放射活度量化技術，以期對下半年度的人體臨床試驗有所助益。 (2) 下半年度已完成 2 篇研究報告，分別為「核子醫學體內劑量評估及活度量化技術研究」和操作 Re-188 放射性核種之「轉譯實驗室輻射安全評估」。	
三、MN 診療配位子之開發與應用研究 (1) 建立癌症診療用配位子 MN 系列之合成技術及量產技術。 (2). 建立癌症診療用配位子 MN 系列品管技術與分析儀器之確效作業，精進 MN 系列配位子之合成與分離純化技術，按需求生產供應。完成 MN 系列配位子原料藥物之克級量產。 (3) 開發新型肝癌治療標誌前驅物系列之合成技術及量產技術，開發新型肝癌治療標誌	102 年度 (1)研發及製備四種新型含 N2S2 官能基的癌症配位子 DOTA-(CH₂)₆OH(1.15 克)、NODA-Oleic acid 衍生物(1.15 克)、NODA-Lipiodol 衍生物(1.39 克) ,DODA-Lipiodol 衍生物(1.33 克),可提供進行後續相關標幟及動物實驗用，其中後兩種配位子已接上 Lipiodol，可直接親和肝癌組織細胞及標幟 Re-188，有利其應用作為肝癌治療劑 (2)合成一批次約 1 克 H3L-MN-16ET(含 CPh3 保護基)，提供作為標幟及後續動物實驗用 (3)撰寫並申請發表一篇所內報告，主題為「ReOMN-16 ET 合成研究及 HPLC 分析」 (4)合成一批次 MN-16ET 約 2.9 克，提供本分支計畫下游進行 Re-188 相關標幟實驗用 (5)合成一批次約 2 克非放射性 Re-188-MN-16ET 標準品，提供本分支計畫下游作為相關標幟及動物實驗用 (6)盧桂林先生發表一篇研究報告(編號 INER-9972H)，主題為『ReO-MN 16-Et 合成研究』 (7)張瑜博士發表一篇研究報告(編號 INER-10084R)，主題為『含氮取代之 Benzodiazepine 衍生物之合成研究』 (8)劉秀雯小姐完成一件美國專利申請，主題為	符合預期進度

全程目標	執行成果	差異分析
前驅物以應用於肝癌治療核醫藥物之研究，以 NMR、IR、MS 及 HPLC 等相關儀器鑑定其化合物。 (4) 精進新型肝癌治療標誌前驅物之合成與分離純化技術，按需求生產供應。建立新型肝癌治療標誌前驅物系列原料藥 GMP 制度。	『Radiotracer precursor for imaging of hypoxic tissue, radiotracer, and method for preparing the same』，申請案號：13/920,364 (9) 劉秀雯小姐發表一篇研究報告(編號 INER-9972H)，主題為『新型肝癌治療劑標幟前驅物 HOC-NODA 之合成與鑑定』 (10) 劉秀雯小姐完成一件中華民國專利申請，主題為『缺氧組織造影劑前驅物、其造影劑及其製備方法』，申請案號：102115809 (11) 盧桂林先生完成一件中華民國專利申請，主題為『無放射性標準品 ReO-MN 16-ET 之製備方法』，申請案號：102137585 (12) 張瑜博士完成一件中華民國專利申請，主題為『苯重氮基鹽衍生物及其製備方法』，申請案號：102138971 (13) 張瑜博士撰寫一篇會議論文，主題為『The Synthesis and Identification of NODA-Lipiodol and NODA-Oleic Acid Derivatives as the Therapeutic Labeling Ligand of Liver Cancer』，將在 10 月於法國里昂舉辦之歐洲核醫年會上發表 (14) 合成一批次約 80 毫克非放射性 ReO-MN-16ET 標準品，提供本分支計畫下游作為相關標幟及放化率實驗比對用 103 年度 (1) 提出四件中華民國與美國專利申請：(i)「無放射性標準品 ReO-MN 16-ET 之製備方法」，申請號為 14/148,966；(ii)「苯重氮基鹽衍生物及其製備方法」，申請號為 14/200,393；(iii)「肝癌治療劑標幟前驅物及其製造方法」申請號為 103111173 及 4/272,682。 (2) 發表四篇研究報告，主題為(1)「新型肝癌治療劑標幟前驅物 TDI-NODA 之合成與鑑定」，(2) 半胱胺酸乙酯雙聚體合成研究，(3) ReO-ECD 合成研究，(4) 標幟前	

全程目標	執行成果	差異分析
	驅物 H3-MN-16ET 之製備手冊，編號 INER-OM-1973H (3) 提供新型肝癌治療劑標幟前驅物 DODA-Oleic acid 衍生物(批號 S-1535-A，0.53 克)、DODA-Lipiodol 衍生物(批號 S-1536-A，0.71 克)及 DOTA-Oleic acid 衍生物(0.22 克)。 (4) 合成出兩批次公克級含保護基之 MN-16ET，並以 HPLC 分析其純度，其中編號 C107-1 為 95%；C107-2 為 92%，均符合安定性試驗中純度之 GMP 規範，將可提供下游計畫單位進行相關實驗。 (5) 一批次非放射性 ReO-MN-16ET 產物約 500 毫克，NMR 及 MS 圖譜結果判定為正確化合物，將以 HPLC 分析其純度。 (6) 合成並純化得一批次含保護基 H3L-MN-16ET 約 1.78 克，將提供給同位素進行後續相關實驗。 (7) 合成並純化得一批次含保護基 H3L-MN-16ET 約 0.8 克，並以此嘗試開發最佳化去保護製程，將有助於提高後續標幟效率。 <u>104 年度</u> (1)將 MN 系列原料藥研究成果發表為 2015 年中華民國核醫學學會年會暨學術研討會會議論文，主題為「ReO-MN-16-acid 合成研究」。 (2)將新型肝癌治療標誌前驅物之研究成果發表為上海國際生醫材料與工程技術(ICBEB)會議論文，主題為「合成 MN-16ET,DODA,DOTA 及 NODA 衍生物作為肝癌治療劑標幟配位子」。 (3)將 MN 系列原料藥研究成果發表為 2015 年中華民國核醫學學會年會暨學術研討會會議論文，主題為「ReO-MN-16-acid 合成研究」。 (4)將新型肝癌治療標誌前驅物之研究成果發表為上海國際生醫材料與工程技術(ICBEB)會議論文，主題為「合	

全程目標	執行成果	差異分析
	成 MN-16ET,DODA,DOTA 及 NODA 衍生物作為肝癌治療劑標幟配位子」。 105 年度 (1)合成並提供約 1 克非放射性標準品 ReO-MN-16ET ，作為與 Re-188-MN-16ET 行放化率比對之標準品，藉以提升標幟效率及準確性。 (2)合成並提供兩批次各約 1-2 克含保護基 H3-MN-16ET 配位子前驅物，作為第一期臨床試驗用藥。 (3)已完成新型肝癌治療標誌前驅物 H₃-MN-16ET 及標準品 ReO-MN-16ET 之 NMR、IR 及 HPLC 等分析儀器確校及純度等品質管理技術。 (4)已完成建立新型肝癌治療標誌前驅物 DODA 及 DOTA 等系列原料藥製造書及分析確校相關 cGMP 規範文件。 (5)張瑜發表主題為「各類新型肝癌治療劑配位子之合成研究」會議論文於中華民國核醫年會，介紹本計畫四年來合成的各項新型肝癌治療劑配位子。 (6)蔡嘉東發表主題為「腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe₃CdR-(Ac)₃ triflate 之合成研究」會議論文於中華民國核醫年會，介紹核苷類前驅物為腫瘤增生造影劑配位子之應用研究。 (7)盧桂林提出主題為「MN 診療配位子及 MN 診療配位子前驅物之高效液相色譜分析方法」構想，開發 MN 系列新型肝癌造影劑前驅物合成中所有中間及最終產物之創新 HPLC 分析方法，申請中華民國及美國專利。 (8)吳文卿提出主題為「造影劑前驅物及其製備方法」構想，開發四氮雜環 DOTA 衍生物作為新型肝癌或缺氧組織造影劑前驅物之新穎製程，申請中華民國專利。 (9)盧桂林發表主題為「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之 HPLC 測試」研究報告，說明 MN 系列新型肝癌造影劑非放射性標準品 ReO-MN-16-Et 之 HPLC 純度測定程序。 (10)盧桂林發表主題為「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合	

全程目標	執行成果	差異分析
	成精進技術」研究報告，說明 MN 系列新型肝癌造影劑非放射性標準品 ReO-MN-16-Et 之製程改良程序。 (11)吳文卿發表主題為「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合成精進技術」研究報告，說明 DOTA 衍生物作為新型缺氧組織造影劑標幟前驅物之合成與鑑定。 (12)李青雲發表主題為「TRODAT-1 前驅物中間體之製程改良」研究報告，發展出 TRODAT-1 之 N₂S₂ 結構一段式稼接方法並可應用在所有亦含 N₂S₂ 結構之新型肝癌治療劑配位子合成上。 (13)蔡嘉東發表主題為「腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe₂CdR 之合成研究」研究報告，介紹核苷類前驅物為腫瘤增生造影劑配位子之應用研究。	
四、建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台 (1) 建立核種標誌藥物化學分析方法，為藥物製造品管品保依據。 (2) 藥物代謝動力學及代謝物結構分析方法建立，應用 LC-MS/MS 藥物鑑定及分析技術於臨床前藥物代謝產物結構鑑定、代謝路徑及藥物代謝動力學研究方法建立。 (3) 藥物代謝動力學及代謝物結構分析技術於銻	102 年度 (1)完成 HPLC-串聯質譜儀系統安裝層析分流器，使系統適用於較高層析流速(1.0 mL/min)並保持質譜分析效能。 (2)完成 LC-MS/MS、紅外線元素分析儀、紅外光譜儀等儀器保養維護、校正確效檢驗，確保儀器分析量測之準確性。 (3)完成輻射偵檢器與 HPLC-UVD、串聯質譜同步多重偵檢系統連結，能應用於輻射同位素標幟藥物含量分析及質量鑑定，以研究微量輻射藥物生物分佈與排除。 (4)Re-MN16ET 藥物在尿液及糞便、肝臟等生物基質前處理及分析方法試驗，確認前處理可排除基質干擾效應及獲得藥物質譜分析方法，完成研究報告 1 篇「發展 LC-UV-radio-MS 多重偵測系統應用於生物基質中 Re-186/188-MN-16ET 含量分析之研究」INER-10497R。 (5)188Re-MN-16ET/lipiodol 中成分分析鑑定，以 HPLC-UV-radio-MS 同時多重偵測，確認層析圖譜中 ¹⁸⁸ReO₄⁻、¹⁸⁸Re-MN-16ET 身分及質量鑑定。 (6)會議論文壁報已發表 2 篇，題目:Identification and	符合預期進度

全程目標	執行成果	差異分析
-188-MN-16ET /利比多肝癌治療新藥之應用，建立 LC-MS/MS 及 beta 核種活度分析技術對藥物生產品管、藥物代謝、ADME、藥動學研究提供分析技術服務。 (4). 持續協助申請臨床試驗，結合 beta 核種活度分析法及液相層析串聯質譜法應用於生物檢體藥物含量分析與代謝物鑑定技術，於臨床或臨床前生物檢體中藥物吸收分佈與代謝研究，研判藥物代謝路徑及速率、藥物質量平衡等，作為藥物劑型劑量或副效應之評析。結合臨床應用，精進檢體分析程序及確保研究品質、技術平台推廣與應用。	determination of Re-MN-16ET and its precursor by LC-UV-radio tandem MS in bio-matrix、Development of LC-UV-radio-MS/MS method to determination of Re-MN-16ET in bio-matrix (INER-PT-0079、INER-PT-0091)。 (7)完成論著報告 1 篇「MIBG 製劑中主成分含量分析之研究」，INER-10021R，並以 HPLC 分析方法進行 MIBG 成品架上安定性測試進行中。 (8)以液相層析串聯質譜方法研究大鼠肝臟體外代謝 Re-MN16ET 藥物代謝實驗進行中。 (9)以液體閃爍分析方法測定 Y-90 PLGA microsphere 動物實驗樣品中 Y-90 含量，研究 Y-90 PLGA microsphere 因酵素代謝降解釋出 Y-90 趨勢。 (10)完成採購質譜代謝物質量蒐尋軟體及教學訓練，可提升藥物代謝產物研究能力。 (11)完成藥物不純物及強迫降解路徑研究「Forced degradation behavior of epidepride and development of a stability-indicating method based on liquid chromatography-mass spectrometry」，投稿 SCI 期刊發表 Journal of Food and Drug Analysis,22 (2014) 248 - 256。 (12)完成國外公差瑞典 Karolinska 研究所研習正子放射同位素標幟藥物之應用研究 4 週，完成撰寫書面報告，編號 INER-F0754 及專題報告。 (13)完成氣仿溶劑中微量不純物身分鑑定以確認核醫藥物產製品質改善原因。 103 年度 (1) 利用大鼠的肝臟組織均質液對 Re-MN16ET 進行生物轉化反應，研究反應速率並鑑定產物結構，發現 2 個代謝產物，以掌握藥物於生物系統中反應歷程。結果發表於 European Journal of Mass spectrometry 20, (2014) 375–382，題目: High performance liquid	

全程目標	執行成果	差異分析
	chromatography- tandem mass spectrometry method for ex vivo metabolic studies of a rhenium-labeled radiopharmaceutical for liver cancer。相關結果另發表於 2014 年台灣質譜年會海報(2014/6/30)。 (2) 利用市售大鼠及人的 liver microsome 對 Re-MN16ET 進行生物轉化反應，研究反應速率並鑑定產物結構。結果與肝臟組織均質液一致。相關結果投稿於 2014 年台灣核醫年會(2014/11/1)海報。應用所獲得代謝物資訊以分析大鼠體內代謝與排除銻-MN-16ET 檢體中藥物及代謝物研究。 (3) 建立液體閃爍分析法(LSA) 應用於測定含 Y-90 之核醫藥物的肝臟體外代謝速率研究，撰寫研究報告「液體閃爍分析法應用於 90Y-PLGA 微粒肝癌治療藥物之大鼠肝臟體外代謝研究」，審查中。並應用本方法測定對大鼠肝臟栓塞後取血液、糞便、尿液等檢體中 Y-90 含量，探討 Y-90SIR-Spheres 分佈及排泄速率研究。 (4) 銻-188/MN-16ET 藥物溶於 lipiodol 之肝臟代謝速率，驗證銻-188/MN-16ET/lipiodol 藥物不易被代謝降解，有利於血管栓塞放射治療之應用。 (5) 協助計畫中 DTPA-ADS790、DOTA-ADS790 合成產物質譜分析，確認合成反應效果，作為藥物合成及純化程序改善依據。 (6) 協助 DOTA-lipiodol、DOTA-oleic acid 新型核醫藥物配位子合成物結構分析確認製備方法。 (7) H3MN16ET 強迫降解試驗、安定性研究，分析降解物及不純物身份，研究 H3MN16ET 變質因素及不純物來源以改善藥物純度及品質。 104 年度 (1)H3MN16ET 之純度與不純物、苛酷試驗變質物鑑定分析研究結果整合撰寫論文 INER-12678，題目 Identification of Impurities and Forced Degradation Characterization of Protected-H₃MN-16ET, a Precursor for Radiotherapy of Hepatoma Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry 發表於	

全程目標	執行成果	差異分析
	SCI 期刊 International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis V.3 (2016) Issue 2, Article ID: 877。 (2)大鼠動物實驗檢體採樣血、尿、糞便分析 Re-MN16ET 含量，完成一批次。另完成一批次放射性 ^{188}Re-MN16ET 動物實驗。 (3)完成 protected-MN16ET 合成製程殘留金屬及溶劑之分析。 (4)Re-188 放射性對 Re-MN16ET 及 protected-MN16ET 降解效應研究。成果於核醫年會研討會投稿論文題目: Study of ^{188}Re radiation effects on protected- H_3MN-16ET and Re-MN-16ET using liquid chromatography tandem mass spectrometry，INER-PT-0227。 (5)完成 DOTA-ADS790 合成製程產物身分確認分析技術應用服務。 (6)大鼠動物實驗檢體採樣血、尿、糞便分析 Re-MN16ET 含量，完成一批次。另完成一批次放射性 ^{188}Re-MN16ET 動物實驗。 (7)完成 protected-MN16ET 合成製程殘留金屬及溶劑之分析。 <u>105 年度</u> (1) 研究藥物前驅原料：保護基 -MN16ET 及 R-188-MN16ET 藥物在 Re-188 標誌反應程序中是否因醋酸溶劑與反應溫度 100°C 而變質，確認藥物仍為有效分子結構。 (2) 研究報告 2 篇：液相層析串聯質譜術於 ^{188}Re-MN-16ET 標誌反應過程穩定性試驗研究、液相層析串聯質譜術於 H_3MN-16ET 標誌反應過程穩定性試驗研究。 (3) 6/27 台灣質譜學會年會壁報一篇 INER-PT-0267，題目:The labeling process effects on stability study for preparation of Re-MN16ET using liquid chromatography tandem mass spectrometry。 (4) 參加大陸上海舉辦之「2016 亞洲核醫論壇」研討會，發表口頭簡報 1 場 INER-PT-0237，題目 Determination of Metabolites and Processes Related Impurities for Radiomedicines by HPLC-Tandem Mass Spectrometry Methodology。	

全程目標	執行成果	差異分析
	(5) 中華核醫學會年會壁報論文一篇，題目 The labeling process effects on stability study for preparation of Re-MN16ET using liquid chromatography tandem mass spectrometry，及口頭論文獲大會論文競賽第 3 名。題目: HPLC-Tandem Mass Spectrometry for Determination of Metabolites and Processes Related Derivatives for Hepatoma Radiomedicines。 (6) 研究報告 1 篇，題目: H₃MN-16ET 成分室溫保存長期安定性試驗 INER-12561R。 (7) 研究 Re-188 輻射效應對 ReMN16ET 輻射分解效應，鑑定降解物，探討 Re-188 對藥物分子安定性影響。	

貳、主要內容

一、執行內容

(計畫內容之呈現方式應與原綱要計畫書一致，依綱要計畫、細部計畫、子項計畫逐層說明，計畫結構最多三層，以具體條列式說明為佳，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。)

本計畫全程自 102 年度起至 105 年度，為四年期程之計畫，主要為研發「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」申請臨床試驗及查驗登記之憑藉，期能使本項肝癌治療藥物儘早上市，造福病患，並以此為依據再研發更多治療用核醫藥物，更能達成照護國民健康，落實民生福祉的目標。

2010-2011 年經濟部技術處產業技術白皮書生技醫藥領域報導指出肝細胞癌(簡稱肝癌)在亞洲地區盛行，亞洲的發生率遠高於其他區域達 40 倍以上。全球癌症中發生率中，肝癌排名第 6 名(60 萬人/年)，為癌症死亡率中排名第 3 名。依據衛生福利部 102 年度統計資料顯示，台灣民眾的十大死因中，惡性腫瘤（癌症）連續 32 年蟬聯冠軍，平均每一百人中，就有 28 人死於癌症。其中肝癌為男性及女性癌症死因的第二名。台灣地區每年增加的肝細胞癌病人有九千多名，每年因肝細胞癌而死亡的約有八千人，尤其肝癌最盛行的年齡介於 31 至 60 歲之間，且以男性居多，一旦罹病後，對家庭、社會及國家造成重大的損失。本研究團隊深感於肝癌對台灣民眾的重要性以及健康的殺傷力，基於本研究團隊的專業與研發能力，鎖定肝癌治療之議題來進行的研究與探討。

本計畫利用核能研究所之核醫造影設備(nanoPET/CT、Nano-SPECT/CT、Autoradiography)、專業人才與經驗，並與國內生醫產業結合，發展銻-188 肝癌治療用核醫藥物研發技術、銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術、MN 診療肝癌配位子之技術開發與建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術，並經由過去參與核醫藥物研發相關計畫，所建立之基礎與績效，透過國內跨單位與跨領域之學術界、研發單位、醫療系統的進一步合作，期能完成本計畫研製之「核研 188Re-MN-16ET/Lipiodol 肝癌治療複合劑」的相關研究與開發。

本計畫由四個分項計畫分工執行，分別為：(1)銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究；(2)銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用研究；(3)MN 診療配位子之開發與應用研究；(4)建立貝它核種標誌藥

物分析及結構鑑定技術平台等四個分項計畫，105 年度計畫主要內容分述如下：

分項計畫(一)：銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究

105 年主要工作目標為推動臨床試驗之執行，並舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享研發成果。主要工作項目包括：

1. 進行自動化製程供應臨床試驗用藥，維持產能及產率。
2. 持續執行臨床試驗，並分析數據。製程精進，建立半自動化產品研製技術，建立產品試供技術，以滿足臨床試驗之需求。
3. 評估新肝癌製劑，建立篩選程序之標準作業程序。
4. 辦理肝癌治療用醫藥物國際研討會。

分項計畫(二)：銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用

105 年主要工作目標為，持續協助申請臨床試驗，結合臨床應用，改善核醫藥物劑量評估系統。協助提出臨床試驗前所需之相關輻射安全評估作業。主要工作項目包括：

1. 分析實驗資料，並由實驗資料及相關數據建立、改善體內劑量評估程序。
2. 執行臨床輻射安全評估。

分項計畫(三)：MN 診療配位子之開發與應用研究

105 年主要工作目標為建立新型肝癌治療標誌前驅物系列品管技術與分析儀器之確效作業，精進新型肝癌治療標誌前驅物之合成與分離純化技術，按需求生產供應。建立新型肝癌治療標誌前驅物系列原料藥 cGMP 制度。

主要工作項目包括：

1. 確立新型肝癌治療劑 DODA 等公克級製程。完成新型肝癌治療劑 DODA 等品管技術建立與分析儀器確效作業。建立新型肝癌治療劑 DODA 等原料藥 cGMP 制度。

2. 建立 MN-16ET 等肝癌治療劑原料藥 GMP 制度，完成品管技術與分析儀器確效作業，以符合臨床試驗用藥與原料藥 GMP 之規範。

分項計畫(四)：建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台

105 年主要工作目標為，持續協助申請臨床試驗，結合 beta 核種活度分析法及液相層析串聯質譜法應用於生物檢體藥物含量分析與代謝物鑑定技術，於臨床或臨床前生物檢體中藥物吸收分佈與代謝研究，研判藥物代謝路徑及速率、藥物質量平衡等，作為藥物劑型劑量或副效應之評析。結合臨床應用，精進檢體分析程序及確保研究品質、技術平台推廣與應用。

主要工作項目包括：應用化學儀器分析技術，包括液相層析質譜儀、氣相層析儀、感應耦合電漿質譜儀、元素分析儀及放射性偵檢儀器等分析複雜基質中藥物含量及身份鑑別，研究藥物代謝路徑、藥物純度分析及不純物、降解物鑑定、藥物安定性及生產品管，協助藥物臨床試驗審查。

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	無	無
執行落後	核研銖必妥[銖-188]注射劑臨床試驗研究]購案，辦理預算保留，已核定之保留預算數為:3,620,740元。 (1)計畫保留3,621仟元預算至106年度，主因為105年上半年本計畫由CRO維洲公司協助臨床試驗規劃，並在5月獲衛福部核准執行，後因協助之CRO由佳生公司在105年7月得標，期間佳生與維洲公司進行本案之交接工作，並持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正，導致進度延遲與保留預算。 (2)並奉核定於106年完成臨床試驗兩例。	計畫保留 3,621 仟元預算至 106 年度，用以執行臨床試驗案，完成與台大醫院簽訂三方合約後，行政作業希冀於二月中前完成；另外因擴量生產送審 TFDA 申請變更乙案，尚待補充批次生產成績報告書，補件後預計一個月後應能完成審察；臺大醫院病房之銖-188 輻射安全評估正在進行中，現正安排一次安全測試，完成後報告將送原能會做最終審查。將持續推動臨床試驗，並於 106 年完成臨床試驗兩例。
	配合本計畫原先所安排之臨床試驗將展延至106年度執行，故原規劃之一篇臨床試驗輻射劑量評估與結果分析研究報告將配合計畫時程做調整，預計將於106年底前完成報告的產出。	目前待藥物製程與供藥合於相關時程後，再結合106年度之臨床試驗藥物動力學(PK)資料來進行輻射劑量評估與結果分析。

三、實際執行與原規劃差異說明

1.持續推動臨床試驗，建立核研銖必妥【銖-188】注射劑之臨床試驗監測能力，臨床工作說明如下:

- (1)至台大醫院進行臨床試驗前細節討論會談，就造影、ROI 圈選、藥物運送流程以及術後資訊收集等細節與醫師溝通，並討論核醫藥物給藥裝置之操作流程，與物料供應方面進行協調。
- 2.完成臨床試驗三方

合約之簽署。3.配合核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗進行，105年上半年本計畫由 CRO 維洲公司協助臨床試驗之規劃，並在 5 月獲衛福部核准執行，後因協助之 CRO 由佳生公司在 105 年 7 月得標，期間佳生與維洲公司進行本案之交接工作，並持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正，近期我們將全力加速臨床試驗執行。

(2)完成與台大醫院簽訂三方合約後，行政作業希冀於二月中前完成；另因擴量生產送審 TFDA 申請變更乙案，尚待補充批次生產成績報告書，補件

後預計一個月後應能完成審察；臺大醫院病房之銻-188 輻射安全評估正在進行中，現正安排一次安全測試，完成後報告將送原能會做最終審查。

(3)將持續推動臨床試驗，並於 106 年完成臨床試驗兩例，以達成績效目標。

2. 配合本計畫究臨床試驗目前將展延至 106 年度執行，故原規劃之一篇臨床試驗輻射劑量評估與結果分析研究報告將配合計畫時程做調整，預計將於 106 年底前完成報告的產出。目前待藥物製程與供藥合於相關時程後，再結合 106 年度之臨床試驗藥物動力學(PK)資料來進行輻射劑量評估與結果分析。綜上所述，本研究先進行「操作 Re-188 核種之轉譯實驗室其屏蔽分析及工作人員劑量評估」作為 105 年度第四季所規劃之主要工作內容。

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	30,249	26,616	3,621	30,237	99.96%			
一、經常門小計	23,762	23,754	0	23,754	99.97%			
(1)人事費	0							
(2)材料費	15,368							
(3)其他經常支出	8,394							
二、資本門小計	6,487	6,483		6,483	99.94%			
(1)土地建築	0							

(2)儀器設備	2,250	2,250		2,250	100%			
(3)其他資本支出	4,237	4,233		4,233	99.91%			

單位：千元；%

(二) 經費支用說明

(請簡扼說明各項經費支用用途，例如有高額其他經費支出，宜說明其用途；或就資本門說明所採購項目及目的等。)

本計畫為四年期程特別額度計畫(102~105)，主要為用核能研究所的核醫藥物研製設備與核醫造影設備、專業研發人力與技術，發展銻-188MN-16ET/利比多肝癌治療藥物及相關應用技術，105 年度總經費需求為 30,249 千元，本所屬政府機構，預算需求係依照中央政府預算編製辦法及中央政府各機關單位預算執行要點等法規規定編列，年度計畫經費需求說明如下：

- 1.人事費用為公務預算由本所統籌編列，計畫書無需另行編列。
- 2.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：材料費如放射性核種、檢測材料與試劑、藥品研製材料、實驗用動物、化學藥品、化學試藥，溶劑，參考標準物質，氣體，層析管柱，儀器設備維修零件耗材及玻璃器材、細胞及分子生物研發材料等消耗性物品，其他費用如串聯質譜儀整年維護保養合約費用、水電費及清潔費、通訊費、委託研究費、房屋與設備養護費、一般事務費、國內外差旅費等多項用途；資本支出費用包括：儀器設備費如共通分析儀器及工作所需專用機械、處理系統及輻射監測等，其他費用如資訊設備硬體及軟體費、輻射屏蔽與防護具（半）自動化儀器開發零件及儀器作業軟體等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

(如有執行率偏低、保留數偏高、經資門流用比例偏高等情形，均請說明。)

- 1.本年度「銻-188-MN-16ET/利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究」計畫，執行數 30,017,936，執行率為 99.24%。
- 2.其中【核研銻必妥[銻-188]注射劑臨床試驗研究購案】，辦理預算保留預算數為:3,620,740 元。保留預算差異原因說明:105 年上半年本計畫由 CRO 維洲公司協助臨床試驗之規劃，並在 5 月獲衛福部核准執行，後因協助之 CRO 由佳

生公司在 105 年 7 月得標，期間佳生與維洲公司進行本案之交接工作，並持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正，近期我們將全力加速臨床試驗執行。

3.因應核醫藥物製備需求，辦理【高壓分離檢測系統購案】將經常門預算流用 2250000 元至資本門，以為支應。

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)		
	原訂	0.3	2.8	3.9	2.1	2.4	4.1	15.6		
	實際	0.3	2.8	3.9	2.1	2.0	3.6	14.7	—	—
	差異	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.9	—	—

- 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

計畫人力差異主要為人員退休及研發替代役人員之離退與更替。

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		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 (科技基礎研究)	A.論文	期刊論文	國內(篇)	12		105 年度共完成發表三篇期刊論文及十篇會議論文，介紹 Re-188 Lipiodol 及銻-188 新劑型之動物實驗成果於 International Journal of Chemical & Pharmaceutical ACS Applied Materials & Interfaces 等國外重要 SCI 期刊，提高本所研究能見度，利於建立國際合作。效益說明可包含發表在國際上重要學術研討會或期刊			
			國外(篇)		3				
		研討會論文	國內(篇)		8				
			國外(篇)		8				
		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	4			整合各領域專業人才，並與臨床醫療團隊進行臨床試驗前細節討論會談，就造影、ROI 圈選、藥物運送流程以及術後資訊收集等細節與醫師溝通，並討論核醫藥物給藥裝置之操作流程，與物料供應方面進行協調。	結合 藥物試驗、劑量評估 配位子研製、藥物鑑定 建立完整藥物研發體系
		跨機構合作團隊(計畫)數			1				
跨國合作團隊(計畫)數									
簽訂合作協議數									

屬性	績效指標類別	績效指標項目	105 年度		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 (科技基礎研究)		形成研究中心數				
		形成實驗室數				
	C.培育及延攬人才	博士培育/訓人數	3	2	核研所與國立臺灣大學、國立台北醫藥大學，建立研究合作關係，培育碩博士合計 3 人；效益說明可包含學生畢業後從事相關行業、延攬國際級專業科研人才情形等。	培育醫藥研製專業人才
		碩士培育/訓人數		1		
		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	13	16	針對核醫藥物研製、分析及合成方法及核醫藥物定量方法建立，蒐集國際間重要參考文獻，以相對簡化方法進行 Re-188 藥物 SPECT 影像相對活度定量方法建立。	將研發進程，完整記載於研究報告中。可延續各項技術發展與傳承。
	D2.臨床試驗	新藥臨床試驗件數	1	1	獲衛福部核准執行新藥臨床試驗	建立完備藥物研製技術與團隊
		醫療器材臨床試驗件數				
	E.辦理學術活動	<u>國內</u> 學術會議、研討會、論壇次數	1	1	10 月 1 日與台灣分子生物影像醫學會共同主辦「2016 年台北國際分子影像學術研討會」；研討會的主題為：從分子影像邁向分子診療；近年多位學者提倡診療合一的概念，而分子影像正是一項強大的工具，可用	藉由學術活動，交流研發成果
		<u>國際</u> 學術會議、研討會、論壇次數	1	1		
		<u>雙邊</u> 學術會議、研討會、論壇次數				

屬性	績效指標類別	績效指標項目			105 年度		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		
		出版論文集數量					來研究標靶性診療用分子在生物體內的分布。本研討會提供了與會者學習如何應用分子影像增進對疾病生物特性的了解，以及利用分子影像促進更完美的疾病防治、偵測及治療。 2016 年 11 月份之台灣核醫年會辦理肝癌治療用核醫藥物相關會議，分享研發成果。	
	F.形成課程/教材/手冊/軟體	形成課程件數					完成核研銖必妥【銖-188】注射劑臨床試驗主持人手冊。可作為推動臨床試驗之依據。	建立臨床試驗依據，並依據臨床試驗調整，建立完備之試驗手冊。
		製作教材件數						
		製作手冊件數			1	1		
		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)	5	3	105 年度共完成申請專利 5 篇 確保本計劃所產出之相關智慧財產權。並可延	新製給藥系統，建立新的給藥方式與平台。
				新型/設計專利(件)				
				商標(件)				
				品種(件)				
			國外	發明專利(件)		2		
				新型/設計專利(件)				
				商標(件)				
				品種(件)				
		已獲准	國內	發明專利(件)				
				新型/設計專利(件)				
				商標(件)				
				品種(件)				

屬性	績效指標類別	績效指標項目		105 年度		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			
			國外	發明專利(件)				
				新型/設計專利(件)				
				商標(件)				
				品種(件)				
		專書著作	國內(件)					
			國外(件)					
		與其他機構或廠商合作智財件數						
			技術(含先期技術)移轉國外廠商或機構件數					
			專利授權國內廠商或機構件數					
			專利授權國外廠商或機構件數					
			自由軟體授權件數					
			其他授權件數					

105 年度計畫績效指標實際達成與原訂目標差異說明：

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)

1.本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，研發成果發表國際上學術期刊，探討近接治療劑型、治療模式建立、核研銻必妥(銻-188)注射劑(Re-188-MN-16ET/ lipiodol)之療效評估與藥物在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學與代謝物分析及輻射劑量評估，提供重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。研究銻-188-MN-16ET 肝癌治療藥物經肝臟酵素代謝後代謝物結構、代謝速率，了解藥物與生物系統之互動模式。並確認溶於 lipiodol 中的銻-188-MN-16ET 幾乎不被肝酵素代謝。建立動物組織檢體之藥物及代謝物分析方法。並分析藥物前驅物中不純物身分，確認藥物品質、鑑定前驅原料可能變質原因及變質物身分，建立以 Reverse Phase(逆相) HPLC 分析技術為基礎，針對 ReO-MN-16-Et 標幟前驅物及各中間體，進行 HPLC 分析之方法，以能風險管理並確保藥物有效性及設計適當反應條件。成果不僅能提昇本計畫藥物研製及劑量評估與診療配位子開發及核醫標誌藥物分析及結構鑑定相關技術程度，並可增加本計畫於國際間研發成果之能見度，本計畫全程自 102 年度起至 105 年度，相關研究成果截至目前發表於國外期刊(SCI)共 19 篇，(102 年 6 篇、103 年發表 5 篇、104 年發表 5 篇、105 年已發表 3 篇)，國內期刊 4 篇(102 年 2 篇、103 年 1 篇)；會議論文 51 篇(102 年 10 篇、103 年 15 篇、104 年發表 10 篇、105 年已發表 16 篇)，研究報告 61 篇(102 年 15 篇、103 年 16 篇、104 年發表 14 篇、105 年已發表 16 篇)，專利 20 件(102 年 5 件、103 年 5 件、104 年發表 5 件、105 年已發表 5 件))。擷取重要之論著加以精要說明如下：

2. 期刊論文

(1)陳威希，王培成，蕭宇傑，羅彩月等。「Identification of impurities and forced degradation characterization of protected-H3MN-16ET, a precursor for radiotherapy of hepatoma using liquid chromatography tandem mass spectrometry」。International Journal of Chemical & Pharmaceutical Analysis V.3, Issue 2, P.1。研究肝癌放射治療藥物原料 protected-H3MN-16ET 不純物身分，及強迫降解產物鑑定，探討原料不純物質之原因。INER-12678 (105 年，第三分項)

(2)施映霞等。「Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Micelles

Containing IR-780 for Image-Guided Photothermal Therapy」，

本研究人類上皮細胞生長因子受體標靶微胞包覆 IR-780 作為圖像導引光熱治療之研製方法與對於腫瘤治療之應用。彭正良等。已投稿於國際期刊 ACS Applied Materials & Interfaces(105 年，第一分項)

- (3)彭正良等「A novel method for preparation of 188Re-MN-16ET/Lipiodol for transarterial therapy」。研究肝動脈栓塞治療劑 188Re-MN-16ET/Lipiodol 之新製備方法及動物試驗結果分析，已投稿於國際期刊 Applied Radiation and Isotopes。(105 年，第一分項)

3.會議論文

- (1)江秉芳等人，投稿 2016 Global Conference on Biomedical Engineering，題目「Synthesis and transhepatic arterial embolization of Re-188/Dox microspheres in a rat model of hepatocellular」(105 年，第一分項)
- (2)彭正良等人，投稿中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會，壁報論文題目為「Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTTmulti-modality theranostic probe」(105 年，第一分項)
- (3)唐一中等人，投稿中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會，壁報論文題目為「A new dawn for clinical treatment of liver cancer：188Re-MN-16ET/Lipiodol Injection」。(105 年，第一分項)
- (4)唐一中等人，投稿中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會，壁報論文題目為「The preparation of tungsten-188/rhenium-188 generator」(105 年，第一分項)
- (5)Multimodality imaging probe (111In-DOTA-NIR790) for NIR fluorescence and nuclear imaging of metastatic brain tumor.彭正良、施映霞、江秉芳、郭裕民、羅彩月。2016 年世界分子影像大會(WMIC)。(105 年，第一分項)
- (6)Preparation and Nano-SPECT/CT imaging of Re-188-colloid Micro-particles in mouse model of hepatocellular carcinoma.施映霞、羅彩月、彭正良、江秉芳、林錫璋。2016 年世界分子影像大會(WMIC)。(105 年，第一分項)
- (7)The Characterization and Biodistribution of Novel Targeting Nanogolds for Imaging Hypoxia.夏建忠。2016 年世界分子影像大會(WMIC)。(105 年，第一分項)
- (8)「A targeting self-breakable agent for increased efficacy of chemotherapeutic

- drugs against Caco2 cells」。彭正良等人，投稿 BIODEVICES 2016-9th International Conference on Biomedical Electronics and Devices 研討會壁報論文。本文探討具自我瓦解能力之奈米藥物載體包覆抗癌藥物(SN-38)並鍵結標的配位體(Folate)，應用於癌症之治療。(105 年，第一分項)
- (9)A novel temperature-responsive micelle for combination of chemotherapy and photothermal therapy」。彭正良、施映霞、羅彩月等人，投稿 BIODEVICES 2016-9th International Conference on Biomedical Electronics and Devices 研討會壁報論文，本文探討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。(105 年，第一分項)。
- (10)「EGFR-Targeting Peptide Conjugated pH-Sensitive Micelles as a Potential Drug Carrier for Photodynamic Detection and Therapy of Cancer」。彭正良、施映霞、羅彩月等人，投稿 BIOIMAGING 2016-3rd International Conference on Bioimaging 研討會論文，本文探討接枝 GE11 胜肽的複合性奈米微胞具有較多微胞累積在 EGFR 高表現之腫瘤組織，達到腫瘤光動力診斷與光動力治療效果。(105 年，第一分項)
- (11)各類新型肝癌治療劑配位子之合成研究，張瑜，中華民國核醫年會，介紹本計畫四年來合成的各項新型肝癌治療劑配位子(105 年，第三分項)
- (12)腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe₃CdR-(Ac)₃ triflate 之合成研究，蔡嘉東，中華民國核醫年會，介紹核苷類前驅物為腫瘤增生造影劑配位子之應用研究(105 年，第三分項)
- (13)Study of 188Re radiation effects on protected-H3MN-16ET and Re-MN-16ET using liquid chromatography tandem mass spectrometry。陳威希，王培成，蕭宇傑，羅彩月等。中華民國核醫學會年會 INER-PT-0227。(105 年，第四分項)
- (14)Determination of Metabolites and Processes Related Impurities for Radiomedicines by HPLC-Tandem Mass Spectrometry Methodology。陳威希，王培成，蕭宇傑，羅彩月等。2016 Asian Nuclear Medicine Academic Forum (2016-05-05) INER-PT-0237。(105 年，第四分項)
- (15)The labeling process effects on stability study for preparation of Re-MN-16 ET using liquid chromatography tandem mass spectrometry。陳威希，

王培成，蕭宇傑，羅彩月等。2016 第十三屆台灣質譜年會(2016-06-27)。

INER-PT-0267(105 年，第四分項)

- (16)王培成等人於 2016 中華核醫年會研討會發表宣讀論文 1 篇「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」獲大會論文競賽第 3 名。(105 年，第四分項)

4. 研究報告

- (1)葉忠興等人撰寫「Determination of 185Re-MN-16ET in K2EDTA Dog Plasma by LC-MS/MS」研究報告一篇，已核定完成，INER-12694H。(105 年，第一分項)
- (2)江秉芳等人撰寫「Toxicokinetic Analysis of 185Re-MN-16ET for Single Dose Intravenous Injection Toxicity Study in Dogs」，已核定完成 INER-12766R。(105 年，第一分項)
- (3)顏毓瑋等人撰寫「Validation of a Method for the Determination of 185Re-MN-16ET in Dose Formulation by HPLC-UV Supporting Dogs Toxicity Study」，已核定完成，INER-12781H。(105 年，第一分項)
- (4)翁茂峰等人撰寫「建立利用 LC-MS/MS 分析 185Re-MN-16ET 在狗血漿中的分析方法確效」，已核定完成，INER-12536H。(105 年，第一分項)
- (5)于雋昇等人撰寫「核研銻必妥[銻-188]注射劑無菌製程模擬試驗與藥品三批次製造」所內報告，已核定完成，INER-12536H。(105 年，第一分項)
- (6)于雋昇等人撰寫「大鼠肝動脈栓塞核研銻必妥[銻-188]注射劑之尿液分析」所內報告，已核定完成，INER-12550H。(105 年，第一分項)
- (7)黃鈺翔等人撰寫「治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估報告」研究報告，已核定完成，INER-12688。(105 年，第二分項)
- (8)陳韋新等人撰寫一篇「核子醫學體內劑量評估及活度量化技術研究」報告，目前進度為內部審核中。(105 年，第二分項)
- (9)盧桂林發表主題為「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之 HPLC 測試」研究報告，已核定完成，INER-12485H。說明 MN 系列新型肝癌造影劑非放射性標準品 ReO-MN-16-Et 之 HPLC 純度測定程序。(105 年，第三分項)
- (10)盧桂林發表主題為「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合成精進技術」研究

- 報告，已核定完成，INER-12525H。說明 MN 系列新型肝癌造影劑非放射性標準品 ReO-MN-16-Et 之製程改良程序。(105 年，第三分項)
- (11)吳文卿發表主題為「DOTA 衍生物作為新型缺氧組織造影劑標幟前驅物之合成與鑑定」，核定完成，INER-12615H。說明四氮雜環 DOTA 衍生物作為新型肝癌或缺氧組織造影劑前驅物之合成程序。「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合成精進技術」研究(105 年，第三分項)
- (12)李青雲發表主題為「TRODAT-1 前驅物中間體之製程改良」研究報告，發展出 TRODAT-1 之 N2S2 結構一段式稼接方法並可應用在所有亦含 N2S2 結構之新型肝癌治療劑配位子合成上。(105 年，第三分項)
- (13)蔡嘉東發表主題為「腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe2CdR 之合成研究」研究報告，介紹核苷類前驅物為腫瘤增生造影劑配位子之應用研究。(105 年，第三分項)
- (14) 陳威希撰寫「出席上海 2016 年亞洲核醫學論壇赴大陸報告」已核定完成，INER-F1057(105 年，第四分項)
- (15)王培成撰寫「液相層析串聯質譜術於 188Re-MN-16ET 標誌反應過程穩定性試驗」研究報告。(105 年，第四分項)
- (16)王培成撰寫「H3MN-16ET 成分室溫保存長期安定性試驗」研究報告 INER-12561R。(105 年，第四分項)

二、技術創新(科技技術創新)

- 1.完成專利申請 5 篇，平均每科技人年完成 0.5 篇。
- 2.郭裕民等人，以「核醫藥物給藥裝置」申請中華民國專利，本裝置乃配合銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究計畫之核研銻必妥【銻-188】注射劑所研發，專利中所設置的外控式旋鈕可方便地在核醫藥物與栓塞藥物之間切換，且裝置同時顧及醫療輻射之屏蔽，對於提供核醫藥物治療的醫事人員提供良好的屏蔽保護。(105 年，第一分項)
- 3.蔡嘉東，以「長烷基四螯有機配位子 H3-MN-16Bn、其前驅物及其製備方法」，申請美國專利，開發 MN 系列新型肝癌造影劑前驅物 H3-MN-16Bn 之新穎製程。(105 年，第三分項)
- 4.盧桂林，以「MN 診療配位子及 MN 診療配位子前驅物之高效液相色譜分析方法」，申請中華民國及美國專利，開發 MN 系列新型肝癌造影劑前驅物合成中所有中間及最終產物之創新 HPLC 分析方法 (105 年，第三分項)
- 5.吳文卿，以「造影劑前驅物及其製備方法」，申請中華民國專利，開發四

氮雜環 DOTA 衍生物作為新型肝癌或缺氧組織造影劑前驅物之新穎製程。
(105 年，第三分項)

6.特別榮譽(最多 5 項條列式精要說明貴計畫或計畫內同仁獲獎事項)

(1)48 週年所慶研發成果競賽佳作，題目「研發癌症治療利器 臨床治療創新曙光」。

(2)王培成等人於 2016 中華核醫年會研討會發表宣讀論文 1 篇獲大會論文競賽第 3 名。(第四分項)

三、經濟效益(經濟產業促進)

(一) 經濟效益

1.新穎鎢-188/銻-188 發生器研製技術，可有效降低射源成本。本所具有鎢-188/銻-188 發生器研製技術，銻-188 可釋出加馬及貝他射線，兼具診斷與治療功能，且發生器使用期間長達三個月以上。

2.依據「治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估報告」所建立之輻射安全評估技術不僅有助於臨床試驗之推動，更可應用於相關的核醫藥物開發領域。

3.制訂 H3-MN-16ET 及非放射性銻-185-MN-16ET 標準品之製造程序及檢驗規格書，以符合原料藥 GMP 規範。並建立 MN 系列原料藥之公克級製程，並制訂相關研製程序及檢驗規格書，以符合原料藥 GMP 規範，有助於建立核醫藥物 GMP 原料藥廠之建置。

4.建立 MN 系列配位子擴量製程，可簡易及穩定的在 2-3 週的實驗流程中，生產並提供批次公克量的含保護基 H3-MN-16ET 及非放射性標準品 ReO-MN-16ET 配位子原料藥，其相關製程將撰寫為符合原料藥 GMP 規範的文件，未來可技轉相關民間產業，提昇經濟產業效益。

5.(1)建立新型肝癌治療標誌前驅物 H3-MN-16ET 及標準品 ReO-MN-16ET 公克級製程。

(2)建立新型肝癌治療標誌前驅物 H3-MN-16ET 及標準品分離純化及鑑定等品管技術。

(3)建立新型肝癌治療標誌前驅物系列原料藥製造書及分析確校相 cGMP 規範文件。

(4)提供 1 批約 1.1 克 H3-MN-16ET 作為後續標誌及安定性實驗之用

(5).提供一批次約 0.5 克 ReO-MN-16ET 作為放化率比對標準品

6.(1)研究成果掌握前驅原料 H3-MN-16ET 合成製備物純度品質、不純物身

份與來源、變質原因與衍生物結構，確保前驅原料品質及其可能雜質所導致風險。

(2)研究前驅原料 H3-MN-16ET 進行 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 標誌反應製程條件對反應物及產物分子結構效應，確認 Re-188 標誌反應條件之影響及產物正確，達到藥物化學製造與管制(CMC)。

(3)研究 Re-MN-16ET 藥物在大鼠肝臟及血漿中代謝產物及代謝速率，了解藥物在體內變化機制以適當使用藥物。分析藥物在動物體內分佈量。

(二) 其他效益(最多以 5 項條列式精要說明 貴計畫投入研發工作過程中與其他單位合作之事項)

1.我們將臨床前動物安全性等數據彙整，並送請醫藥品查驗中心諮詢，經由面對面溝通，審查委員給予我們專業之建議，我們也陸續完成各項試驗，包括(1)GLP 輻射生物試驗(2)非啮齒類安全性試驗(3)三批次試製與無菌製程確效試驗(4)臨床給藥系統設計與製作(5)半自動化生產設施之建立(6)藥物代謝分析等等，並委託 CRO 公司向台大醫院及衛福部提出臨床試驗之申請。

2.105 年 1 月，首先取得台大臨床試驗倫理委員會(IRB)的臨床試驗申請核准，3 月時更進一步取得衛生福利部之臨床試驗許可，為求更加精進，研究團隊參照衛福部審核委員的建議修改臨床試驗計畫書部分內容，業已在 5 月時獲得台大 IRB 與衛福部的變更申請核准。現階段正辦理本所及 CRO 公司與台大醫院三方合約，將於 106 年 1 月推動臨床試驗。

3.計畫團隊中也將繼續朝落實 MN 系列配位子原料藥 GMP 規範進行，並配合臨床試驗進行後續相關研究規劃，包括(1)建立符合原料藥 GMP 規範中相關文件；(2)撰寫 MN 系列配位子原料藥主檔案(DMF)自評報告；(3)精進原料及成品分析方式，再確認再確認保護基-MN16ET 變質及反應速率趨勢及變質物質譜鑑別身分；(4)製程精進，建立半自動化產品研製技術；(5)使用 OLINDA 軟體計算各器官劑量及有效劑量，分析臨床試驗所得之藥物吸收、分布及代謝，完成臨床試驗之輻射劑量評估；(6)辦理肝癌治療用核醫藥物國際研討會，分享研發成果；(7)研發肝癌治療複合劑之技轉或技術服務，增加核醫產業之利機。在這段期間，研究團隊定期的內部溝通與討論，也不時地向外部 CRO 團隊或是台大醫院進行經驗交流與規畫構想，期間也不忘隨時吸收新知，讓我們及早了解自身不足之處，也關注世界醫學潮流的走向，在眾人胼手胝足的努力下，期待可以順利執行核

研鍊必妥【鍊-188】注射劑之臨床試驗，造福國人，為肝癌治療增添一道希望之光。

四、社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)

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

- 1.本計畫提供研發替代役 5 名就業與 3 位外聘工作人員就業機會，從事新劑型開發與臨床前藥物療效評估試驗，創造就業人口，並教育訓練其輻射防護專長，利於其未來人生事業規劃。
- 2.提供研發替代役就業機會五員，給予輻射物質操作訓練、取得證書、各式儀器分析方法(氣相層析、液相層析、串聯質譜、感應耦合電漿質譜，輻射偵檢，紅外光譜等)學習及應用，獲致研究成果，發表期刊論文寫作、簡報表達，藥物優良生產製造規範與管理等訓練。

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

- 1.本計畫研發過程中進行相關動物實驗，動物屍體為實驗最大量的廢棄物處理方式以焚化為主，焚燒過程中無產生有害物質符合環保概念。實驗室與辦公室均裝設 LED 照明設備，可以節能省碳之效果。

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.核研所與國立臺灣大學、國立台北醫學大學，建立研究合作關係，培育碩博士合計 3 人

貳、跨部會協調或與相關計畫之配合

(請說明本計畫是否與其他科技發展計畫相關連，其分工與合作之配合情形為何；如相關連計畫為其他機關所執行，請說明協調機制及運作情形是否良好；計畫審議階段如委員特別提出須區隔計畫差異性並強化分工合作、強化與其他機關合作者，請強化說明配合情形；如計畫與其他計畫、其他機關無相關連，亦請簡扼說明該計畫業務屬性可獨立執行。)

今年，1 月份獲台大醫院 IRB 核准公文，3 月獲衛福部核准執行臨床試驗公文；在台大醫院及衛福部等機關之協助與指導下，於 5 月份獲台大 IRB 核准變更修正臨床試驗內容，隨後亦接獲衛福部來函通知，已核准核研錄必妥【錄-188】注射劑臨床試驗申請之計畫書及受試者同意書修改申請，通知本所已可開始執行臨床試驗。並與台大醫院醫療團隊進行臨床試驗前細節討論會談，就造影、ROI 圈選、藥物運送流程以及術後資訊收集等細節與醫師溝通，並討論核醫藥物給藥裝置之操作流程，與物料供應方面進行協調。

本計畫獲得台大醫院及衛福部等機關之協助與指導，協調機制及運作情形十分良好。

參、檢討與展望

(請檢討計畫執行可改善事項或後續可精進處，並說明後續工作構想重點與未來展望等；屆期計畫請強化說明後續是否有下期計畫、計畫轉型或整併、納入機關例行性業務、或其他推廣計畫成果效益之作為等。)

105 年上半年本計畫由 CRO 維洲公司協助臨床試驗之規劃，並在 5 月獲

衛福部核准執行，後因協助之 CRO 由佳生公司在 105 年 7 月得標，期間佳生與維洲公司進行本案之交接工作，並持續進行計畫書、受試者同意書與主持人手冊等資料修正，近期我們將全力加速臨床試驗執行。冀望能有足夠經費做一次性規劃，可以使臨床試驗更為順暢。

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
「 Identification of impurities and forced degradation characterization of protected-H3MN-16ET, a precursor for radiotherapy of hepatoma using liquid chromatography tandem mass spectrometry 」	陳威希	2016	D
Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Micelles Containing IR-780 for Image-Guided Photothermal Therapy	施映霞	2016	D
「 A novel method for preparation of 188Re-MN-16 ET/Lipiodol for transarterial therapy 」	彭正良	2016	D
Multimodality imaging probe (111In-DOTA-NIR790) for NIR fluorescence and nuclear imaging of metastatic brain tumor	彭正良	2016	F
Preparation and Nano-SPECT/CT imaging of ¹⁸⁸ Re -colloid Micro-particles in mouse model of hepatocellular carcinoma.	施映霞	2016	F
The Characterization and Biodistribution of Novel Targeting Nanogolds for Imaging Hypoxia.	夏建忠	2016	F
A targeting self-breakable agent for increased efficacy of chemotherapeutic drugs against Caco2 cells	彭正良	2016	F

A novel temperature-responsive micelle for combination of chemotherapy and photothermal therapy	彭正良	2016	F
EGFR-Targeting Peptide Conjugated pH-Sensitive Micelles as a Potential Drug Carrier for Photodynamic Detection and Therapy of Cancer	彭正良	2016	F
「Synthesis and transhepatic arterial embolization of Re-188/Dox microspheres in a rat model of hepatocellular」	江秉芳	2016	F
Determination of Metabolites and Processes Related Impurities for Radio-medicines by HPLC-Tandem Mass Spectrometry Methodology	陳威希	2016	F
A new dawn for clinical treat-ment of liver cancer : ¹⁸⁸ReMN-16ET/Lipiodol Injection	唐一中	2016	E
The preparation of tungsten- 188/rhenium-188 generator	唐一中	2016	E
「Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe」	彭正良	2016	E
The study of stability of the precursor active pharmaceutical ingredients of protected-H₃MN-16ET during ¹⁸⁸Re-MN-16ET labeling process using liquid chromatography tandem mass spectrometry	王培成	2016	E
Liquid Chromatography-Mass Spectrometry for Monitor of Labeling Process Stability and Identification of Derivates for Preparation of ¹⁸⁸Re -MN16ET, a Radiopharmaceutical for Hepatoma	王培成	2016	E
The labeling process effects on stability study for preparation of Re-MN16ET using liquid	王培成	2016	E

chromatography tandem mass spectrometry			
各類新型肝癌治療劑配位子之合成研究	張瑜	2016	E
腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe3CdR-(Ac)3 triflate 之合成研究	蔡嘉東	2016	E

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)
臨床試驗諮詢小組	台大醫院	B	A	2013
藥物研發團隊	保物組與化學組	A	A	2013
劑量評估團隊	同位素組與化學組	A	A	2013
配位子研發團隊	同位素組與保物組及化學組	A	A	2013
藥物鑑定團隊	同位素組與保物組及化學組	A	A	2013

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
江秉芳	台大醫工所	B	B
施映霞	台大醫工所	A	C
甘慈琄	北醫醫科所	A	C

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
「Determination of 185Re-MN-16ET in K2EDTA Dog Plasma by LC-MS/MS」	葉忠興	2016	C
「Toxicokinetic Analysis of 185Re-MN-16ET for Single Dose Intravenous Injection Toxicity Study in Dogs」	江秉芳	2016	C
「Validation of a Method for the Determination of 185Re-MN-16ET in Dose Formulation by HPLC-UV Supporting Dogs」	顏毓瑋	2016	C
「建立利用 LC-MS/MS 分析 185Re-MN-16ET 在狗血漿中的分析方法確效」	翁茂峰	2016	C
「核研銻必妥[銻-188]注射劑無菌製程模擬試驗與藥品三批次製造」	于雋昇	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	2016	C
「治療用 Re-188 核醫藥物輻射安全評估報告」	黃鈺翔	2016	C
「核子醫學體內劑量評估及活度量化技術研究」	陳韋新	2016	C

ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之 HPLC 測試」	盧桂林	2016	C
「ReO-MN-16-Et 標幟前驅物之合成精進技術」	盧桂林	2016	C
「DOTA 衍生物作為新型缺氧組織造影劑標幟前驅物之合成與鑑定」	吳文卿	2016	C
「TRODAT-1 前驅物中間體之製程改良」	李青雲	2016	C
「腫瘤增生造影劑核苷類前驅物 5-NMe2CdR 之合成研究」	蔡嘉東	2016	C
「出席上海 2016 年亞洲核醫學論壇赴大陸報告」	陳威希	2016	C
「液相層析串聯質譜術於 188Re-MN-16ET 標誌反應過程穩定性試驗」	王培成	2016	C
「H3MN-16ET 成分室溫保存長期安定性試驗」	王培成	2016	C

：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

【D2 臨床試驗表】

新藥或新醫療器材之名稱	藥/醫材	申請試驗國家	臨床試驗狀態
核研銻必妥【銻-188】注射劑	藥	台灣	A

註：臨床試驗狀態分成 A 已申請並進行臨床試驗中、B 臨床試驗結果通過

【E 學術活動表】

研討會名稱	性質	舉辦日期 (YYYYMMDD)	主/協辦單位
「2016 年台北國際分子影像學術研討會」	B	2016/10/1	台灣分子影像學會 核能研究所
台灣核醫年會 (辦理肝癌治療用核醫藥物相關會議)	A	2016/11/14	台灣核醫學會 核能研究所

註：性質分成 A 國內研討會、B 國際研討會、C 兩岸研討會

【F 形成課程教材手冊軟體表】

名稱	性質	類別	發表年度 (西元年)	出版單位	是否為自由 軟體
核研銻必妥【銻-188】注射劑臨床試驗主持人手冊。	C	A	2015	核能研究所	

註：性質分成 A 課程、B 教材、C 手冊；類別分成 A 文件式、B 多媒體、C 軟體(含 APP)、D 其他(請序明)

【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)
「核醫藥物給藥裝置」	A	中華民國	申請中
「長烷基四螯有機配位子 H3-MN- 16Bn、其前驅物及其製備方法」	A	美國	申請中
「MN 診療配位子及 MN 診療	A	美國	申請中

配位子前驅物之高效液相色譜分析方法」			
「MN 診療配位子及 MN 診療配位子前驅物之高效液相色譜分析方法」	A	中華民國	申請中
「造影劑前驅物及其製備方法」	A	中華民國	申請中

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