

政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術
平台

(群組) (領域)

性質：

研究型

非研究型 (人才培育、國際合作、法規訂定、產業輔導及推動)

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：核能研究所

目 錄

壹、基本資料.....	2
貳、計畫目的、計畫架構與主要內容.....	2
一、計畫目的.....	2
二、計畫架構(含樹狀圖).....	9
三、計畫主要內容.....	11
四、本年度預期目標及實際達成情形.....	12
參、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含質化與量化成果 outputs).....	15
一、本計畫重要成果及重大突破.....	15
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破.....	19
肆、主要成就及成果所產生之價值與貢獻度(outcomes).....	22
一、學術成就(科技基礎研究)(權重_40_%).....	22
二、技術創新(科技整合創新)(權重_30_%).....	24
三、經濟效益(產業經濟發展)(權重_15_%).....	25
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_10_%).....	27
五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_5_%).....	29
伍、本年度計畫經費與人力執行情形.....	30
一、計畫經費執行情形.....	30
(一)計畫結構與經費.....	30
(二)經資門經費表.....	30
二、計畫人力運用情形.....	31
(一)計畫人力.....	31
(二)中綱計畫執行期間累計主要人力(副研究員級以上)投入情形 ...	32
陸、本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術(knowhow)說明.....	33
柒、與相關計畫之配合.....	34
捌、後續工作構想之重點.....	35
玖、檢討與展望.....	35

提供藥物藥效與藥物動力學資訊。以分子影像技術平台進行藥物開發，可縮短藥物開發時程，降低藥物開發成本(臨床前動物實驗可降低 1/4 ~ 1/5 成本)，加速國內生物技術產業研發及新藥開發，使我國在全球新藥研發更具有競爭力。根據 J Nucl Med 49(6), Newslines 32N, 2008. 美國 FDA 已公開宣告分子影像是評估與加速新藥研發的關鍵技術，深具經濟效益。

應用核醫分子影像技術相關設施與技術，發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，為本計畫之重點目標，根據我們過去對外服務的案件性質做統計，超過 50% 屬於蛋白質類藥物，超過 10% 屬於醣質藥物，其它為小分子藥物。由於蛋白質、醣質與核苷類藥物是生物化學主要範疇，因此我們將這三類列入平台建構之核心與研究重點，包括生物鑑定與生物分子修飾技術建構、放射標誌與分析技術建構、體外攝取與結合試驗技術建構、體內分子造影試驗技術建構，與 F-18 新穎標誌技術與造影核心設施建構，積極建構相關輻射平台以因應研發群組之需要。

本計畫將以核研所建立的相關輻射應用平台軟硬體設施及養成的專業團隊，發揮最大功能及效益針對各「研究群組」補足目前國內仍缺乏之生技醫藥研發所需的輻射應用平台技術服務。

此外，本計畫採購 CT 一部，配合 nanoPET/CT 儀器建構與國際 PET

藥物需求之殷切，逐步開發1小時內可以完成氟化反應的F-18標誌技術，以增加醫學中心使用方便性及醫學推廣應用。

(二)、預期成效：

本計畫預計建構與服務新型癌症診療標記蛋白類藥物、醣質肝病變標靶藥物與核苷類細胞增生造影藥物之輻射應用與分子影像平台，今年度預期完成工作內容有：選題與拜訪肝病變、肺癌與乳癌研究群組PI，建立10個合作服務新管道；完成營運規畫書一份；建立胜肽的生物鍵結與放射性標誌核心技術，化學純度與放化純度皆必須大於90%；完成F-18標誌藥物相關藥動試驗，至少一件；以癌症療效評估平台服務NRPB計畫至少八件；建立乳癌標靶生物標記標誌技術與生物體分布造影數據至少一件。

其預期效益有：

一、學術成就：

1. 執行本計畫，有望建構於一小時內可以完成氟化反應的F-18標誌技術，提升本國核醫診療藥物於國際之學術地位。
2. 執行本計畫能逐步累積 imaging biomarker 與分子影像平台於肝病變、肺癌與乳癌早期診療或輔助診療的經驗，特別是癌病蛋白標記造影平台、醣質肝標靶定量殘餘肝功能造影平台與新型核苷類藥物細胞增生造影平台。
3. 執行本計畫能逐步建構台灣成為國際上輻射應用與分子影像平

台之卓越中心，提高國際能見度。

4. 透過本計畫所建構之分子造影技術平台與相關技術諮詢，能有效縮短生技醫藥國家型計畫之藥物研究發展。
5. 應用核醫分子影像相關設施與技術，發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，可提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，加速並提升國際論著之發表品質。

二、創新技術：

1. F-18 半衰期短 110 分鐘，但因各醫學中心多可自給自足，將繼 Tc-99m 成為最受歡迎的核種，但目前國際仍多做不到可以於一小時內完成氟化反應，因此新穎 F-18 標誌技術之建構，有其創新性、進步性與產業可利用性。
2. 蛋白癌病標記，特別是使用於治療之標記，應用核醫分子影像相關設施與技術，可提升癌症治療療效評估之有效性與靈敏度，達到早期診療之醫界期待。
3. 以單一氨基酸作成之聚合醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，較以往 YEE(GalNAc)₃、YDD(GalNAc)₃ 與 YEEE(GalNAc)₃ 標靶性更好，為國內外之新技術，目前國內外尚未有類似產品上市。
4. 核苷類藥物細胞增生造影平台作為癌症療效評估，能夠反映腫瘤治療後之細胞增生能力及治療之即時效果，有助及早了解治療之

適當性及有效性。

5. 以非侵入性分子影像技術應用在新藥開發，為當今國際努力在推動且重視之新穎創新領域，美國 FDA 於 1999 年宣佈臨床前分子影像技術之實驗數據可作為申請新藥查驗登記使用。本計畫推動此平台，有助協同研究群組加速新藥開發之時程。
6. 本計畫推動此平台，有助各研發群組加速確認研發新藥之功效，提升新專利與國際期刊創新產出之優勢，本所年度可與各研發群組完成 4 項國內、外專利之申請。

三、經濟效應：

1. 核研所提供分子影像技術平台服務產業界，可縮短藥物開發時程，降低藥物開發成本(臨床前動物實驗可降低 1/4 ~ 1/5 成本)，加速國內生物技術產業研發及新藥開發，使我國在全球新藥研發更具有競爭力。
2. 全球肺癌（160 萬/年）、乳癌（140 萬/年）人數不斷增加，本計畫發展之核苷類藥物細胞增生造影平台，將可提高癌症療效評估準確性，提早確認療效，能夠避免延誤有效療法之實施及醫療資源之浪費。
3. 全球約有新增 65 萬肝癌患者，台灣有約 5 千人死於肝癌，目前其治療方法（如化療、放療）普遍都有明顯副作用，本計畫發展

之醣質肝標靶傳輸系統，有利新型醣質肝細胞輻射保護平台之建構，由於標靶性高，可望提升肝癌輻射治療效果，大幅降低治療副作用。

4. 目前每年因重度肝硬化而死的病患約有 5000 人，針對重度肝硬化患者，有些是真正急需換肝，換言之不換肝就會立即死亡，然而換肝後必須終生吃抗排斥藥忍受它所帶來的副作用；有些是可以支持性療法維生下去，這些以支持性療法維生的患者有的甚且會好轉起來，發展醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，能安全有效判定不得不換肝的閾值，及準確確定換肝 waiting list 的人選，節省很多社會成本，增進生活品質，與適時搶救危急生命。本計畫將配合執行相關臨床試驗，將可有效減少每年因重度肝硬化而死的病患。
5. 全球有超過 5 億人口的慢性肝病患者，而殘餘肝功能會隨著肝病嚴重度下降，本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台應用於殘餘肝功能檢測，將可使肝病患者及早治療，減少慢性肝病患者演變成肝硬化甚至肝癌的人數。

四、 社會效益：

1. 肺癌、乳癌發生率不斷上升，本計畫發展之核苷類藥物細胞增生造影平台，將可提高癌症療效評估準確性，提早確認療效，能夠避免延誤有效療法之實施及提高癌症治癒率。
2. 國內診療藥仍多以國外進口為主，本計畫發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，可積極鼓勵業界投入製藥之開發，引入新投資，創造更多就業機會。
3. 應用核醫分子影像相關設施與技術，能有效篩選候選藥物，縮短研發時程，早日落實臨床使用。
4. 學研界蛋白癌病標記治療藥物之開發，常缺乏有效療效評估的工具，應用核醫分子影像技術相關診斷平台，能發揮輔助治療之功效。
5. 本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，能以少量 ASGP-R imaging biomarker 就達到很好標靶效果，若能攜帶毒性大的 C 型肝炎治療藥，可能可減少副作用，節省治療成本。
6. 本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，可用以評估殘餘肝功能，配合適當肝炎與肝纖維化動物模式，可以作為準確定量肝臟功能之技術平台。未來透過學術研究用臨床試驗的實施，可逐步造福為數眾多的肝病變患者。

二、計畫架構(含樹狀圖)

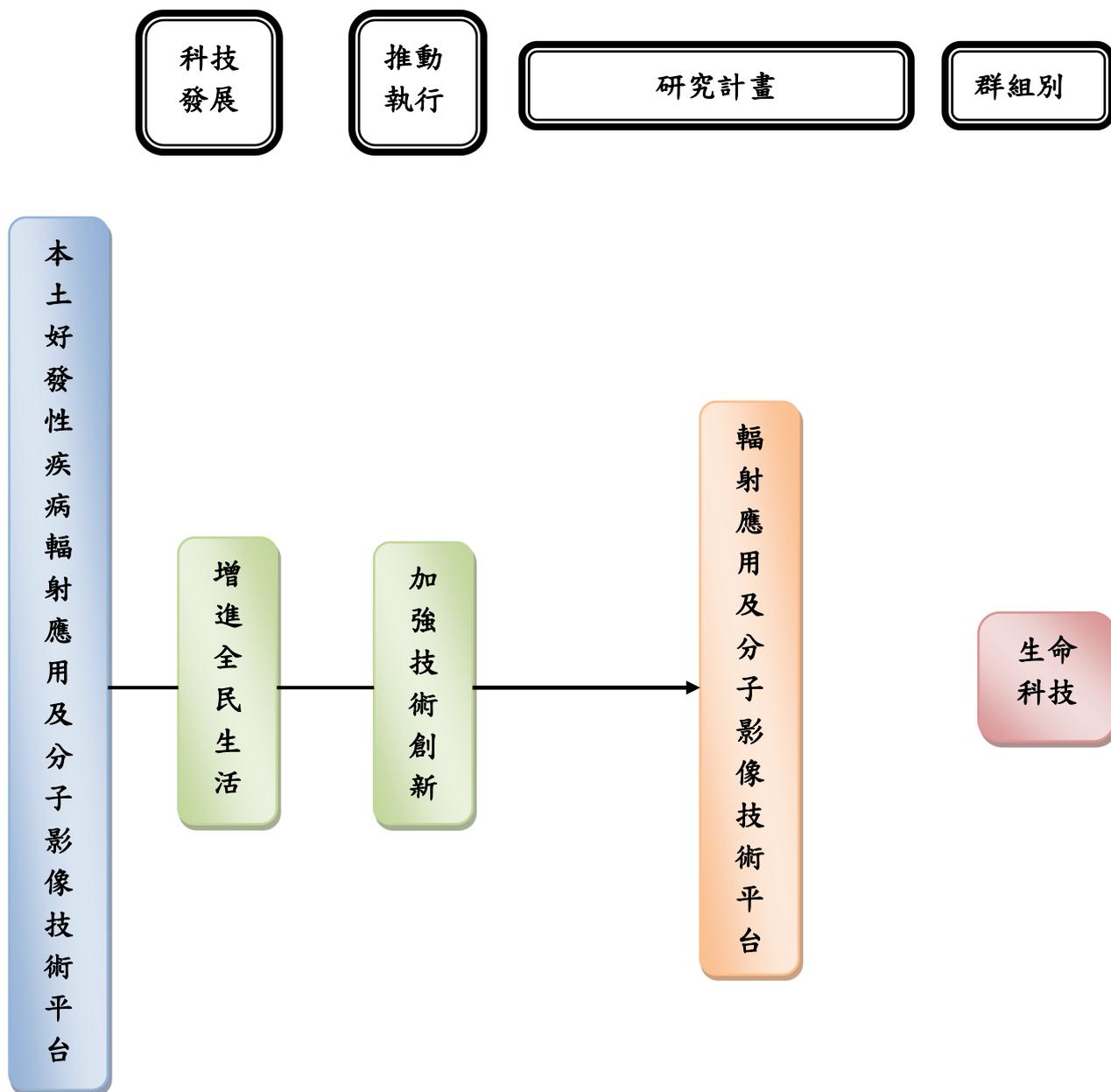
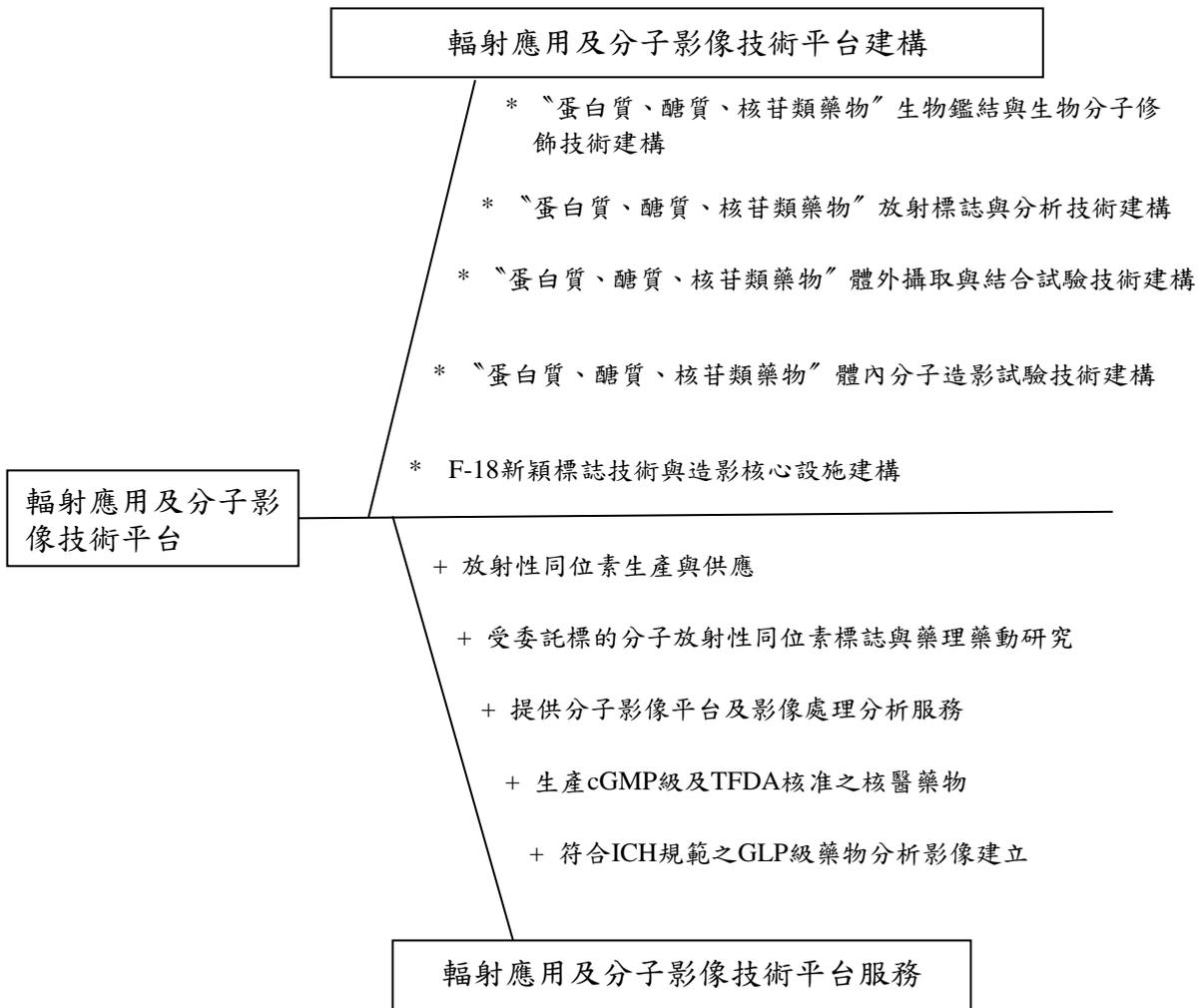


圖 2：計畫架構圖



(註)科技成熟之標註

+ :我國已有之產品或技術

* :我國正發展中之產品或技術

< :我國尚未發展中之產品或技術

產品或技術若與「智慧財產權」有關亦

請加註說明

圖 3：輻射應用及分子影像技術平台科技關聯圖

三、計畫主要內容

1. 利用放射性同位素易於偵測、分子造影等原子能科技，建構本土好發性疾病診療之輻射技術與分子影像平台，發展與推動原子能科技在醫學診療上之應用。
2. 參考國內外實際情況與需求，引進與掌握先進技術之發展，補足國家跨領域新藥開發的缺口。
3. 與國內癌症群組跨領域合作，共同致力於 imaging biomarker 與 molecular imaging 技術開發，期能為病患開發更新更有效之診療方法，並協同研究群組共同突破新藥開發之瓶頸，加速推動新藥之開發。
4. 積極提供分子影像平台篩選藥物，提供生物體分布研究。
5. 積極發展腦科學研究分子影像平台。
6. 積極發展肝標靶傳輸分子影像平台。
7. 積極發展癌蛋白標記分子影像平台與核苷研究分子影像平台。
8. 長期穩定提供放射性同位素。
9. 積極服務臨床核醫領域之藥物研發。
10. 輻射應用與 GMP/GLP 級藥物分析。

四、本年度預期目標及實際達成情形

(說明本年度執行的成效，以及實際成效與預期成效之差異說明。若進度落後，請提出彌補方法與措施。)

年度預期目標(查核點)	實際達成情形	差異分析
<p>1. 積極由肝病變、肺癌與乳癌相關胜肽之題目中選題與拜訪研究群組 PI，建立 10 個合作服務新管道。</p> <p>2. 完成 nanoPET/CT 確效報告並依所內審查程序完成論著編號。</p> <p>3. 以癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台服務 NRPB 計畫至少八件。</p> <p>4. 接受學界委託開發乳癌標靶造影標記，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。</p>	<p>1. 完成 101 年輻射應用與分子影像平台營運規劃書一份(INER-P0244R);並積極選題與拜訪研究群組計畫主持人，迄今建立 10 個合作管道，計有肺癌 4 件，肝癌 1 件，其它癌症 3 件，腦神經 2 件，其中經本平台驗證獲致初步有效性佐證 1 件。</p> <p>2. 接受國家奈米元件實驗室 CB1a 抗癌胜肽在正常與腫瘤動物體內之生物分布及藥物動力學研究各一件;已完成其中一份結案報告(INER-9364R)。</p> <p>3. 同位素生產供應 5 件、肝與癌標靶平台服務 22 件(NRPB user 占 13 件)，服務 capacity 佔 95%，分子影像部分之服務金額有 1,309,100 元。</p> <p>4. 完成 nanoPET/CT 主機採購與整合系統建立，增加 F-18 標誌藥物的 3D 立體影像，替代現有市面 2D 平面影像，完成 nanoPET 與 CT 品質管制文件 3 份 (INER-OM-1748R, INER-OM-1745R, INER-OM-1766R); 進行多重癌症療效評估探針之開發，並以癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台服務 NRPB 計畫。由於原平台 InerTA 應用於腫瘤動物模式造影時，腸胃部分有較高背景值吸收，影響靈敏度與判讀準確度，本年度增加 F-18 InerTA2 造影平台並完成 InerTA2 連續三批次造影確定其穩定性；經動物腫瘤造影可見 xenograft 腫瘤大小、位置與腫瘤內死活細胞之多寡，包括乳癌、肺癌與肝癌，共服務 9 件，NRPB user 佔 75%。</p> <p>5. 癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台委託服務共服務 9 件，NRPB user 佔 75%。</p> <p>6. 與中興大學合作開發 Her2 抗體乳癌造影劑， I-123 造影結果於生物體分布 4 小時時 tumor/muscle ratio 為 4；與學界合作開發乳癌標靶胜肽造影劑，克</p>	<p>無差異</p>

服乳癌細胞標靶胜肽于活體實驗無法聚積腫瘤，經過 pegylation 接上 PEG-DSPE，4 小時 tumor/muscle=4；24hr tumor/muscle=12；結果顯示其具有癌症靶向性；採鍵結 PEG 策略，有效改善每批次品管。

7. 與學界合作，進行 DOTARGD、RGDBBN、ARLDDL 於 EGFR 肺癌基因轉殖鼠造影，在肺臟可見顯著吸收。
8. 執行工研院 BMP-2 生物體分布試驗，在骨頭處直到 24hr 仍有很好聚積。
9. F-18-ADAM 腦神經委託案一件，長期光照與黑暗對血清素轉運體的生成有減少，但光照組與黑暗組沒有顯著差異。
10. 台灣肝膽造影劑-DISIDA 嚴重缺貨，因應衛生署與核醫學會要求，完成 DISIDA 之試製，以正常鼠做測試，結果 15-60min 皆可見其聚積於膽囊。我們希望能找到廠商願意承接技轉，我們願意全力協助該廠於 103 年提出藥品許可申請，並完成與國外原製造廠的相等性比對。
11. 目前國內並無膽道造影劑，核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，建立 Tc-99m 標誌 3 鏈半乳糖酐肝標靶分子之標誌技術，並完成 30min, 60min, 90min 與 120min 的生物體分布，實驗結果顯示膽道造影之潛力。傳統用的 Tc-99m DISIDA 是膽紅素的類似物，在人體內代謝途徑相近，可以在膽囊聚積，國外常用於評估膽囊管是否暢通，以早期診斷出小兒膽道閉鎖不全；但不適用於肝功能差的病患，對於肝功能差的病患，可以使用 Tc-99m TriGalNAc，係使用肝臟特有的去唾液酸糖蛋白受體，在體內代謝很快，膽道是否閉鎖很容易可於 15 分鐘內觀察到。中華民國專利申請中。
12. 提供腦神經造影劑做競爭抑制實驗來驗證使用者腦神經藥物之功效，其中有很多使用者是買進 C-14 放射藥劑委託我們進行腦部自體放射顯影術，迄今我們至少服務 4 件以上。
13. 參加 2012 中華民國核醫學年會，發表”新型鈾-111 標誌聚乳糖衍生物之放射

化學及生物特性評估:Radiochemistry and biological evaluation of novel Indium-111-labeled multivalent lactoside derivatives”研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第三名。

14. 年度獲得 SCI 期刊 1 篇(Impact factor 為 8.362)，為「Mouse Intragastric Infusion (iG) model」，Nature protocols 2012, Vol.7, No.4, 771-781, 2012。胃內灌注小鼠動物模式是藉由手術埋管入胃，在通過此埋管準確地控制藥物經由消化道攝取的量，減少藥物投予量的誤差，如此可避免動物對化合物本身之厭惡感，達到投予化合物的有效劑量，並可配合幫浦控制給予的速度，以此給予模式的給予方式可使脂肪肝動物模式達到肝纖維化之嚴重程度。有越來越多證據顯示，肥胖與脂肪肝也是肝纖維化與肝癌的危險因子，建立脂肪肝動物模式，未來可以提供相關服務來加速肝臟病理之研究。
15. 年度獲得美國發明專利 1 篇，一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑(US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。將繼續朝臨床試驗方向努力，朝殘餘肝功能檢測藥劑之應用方向努力，用以篩檢急需換肝的急性肝衰竭病患，以避免可以不換肝卻換肝後長期需服用抗排斥藥之痛苦。為提出 IND 申請，化學製程管控(CMC)文件建立中，初步品管結果通過 CMC 挑戰。GLP 毒性試驗報告佐證其安全性，功能定性結果顯示它能有效區分肝病嚴重程度。三批次主成分與長期安定性試驗進行中。
16. 本年度與臨床前群組及經濟部所屬機構(工研院與生技開發中心)有較多合作與配合，協助醫材生長因子與微脂體放射標誌、手術與腫瘤動物模式建立、以及生物體分布造影試驗；有助推動新穎藥物進入臨床試驗申請之審查。
17. 年度增加原位癌與轉移腫瘤動物模式，包括氣管接種肺癌腫瘤模式、Her2 乳癌原位腫瘤模式等，對於某些學研單位我們亦提供肺癌 A549 與 LL2 腫瘤模式。

參、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含質化與量化成果 outputs)

一、本計畫重要成果及重大突破

說明：

請就本計畫涉及之 (1)學術成就、 (2)技術創新、 (3)經濟效益、 (4)社會影響、 (5)非研究類成就、 (6)其他效益方面說明重要之成果及重大之突破，凡勾選(可複選)之項目請以文字方式分列說明。

預期成果	實際成果	差異分析
<p>一、學術成就：</p> <ol style="list-style-type: none"> 執行本計畫能逐步累積 imaging biomarker 與分子影像平台於肝病變、肺癌、乳癌與卵巢癌早期診療或輔助診療的經驗，特別是癌病蛋白標記造影平台、醣質肝標靶定量殘餘肝功能造影平台與新型核苷類藥物細胞增生造影平台。 執行本計畫能逐步建構台灣成為國際上輻射應用與分子影像平台之卓越中心，提高國際能見度。 應用核醫分子影像相關設施與技術，發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，可提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，加速並提升國際論著之發表品質。 <p>二、創新技術：</p> <ol style="list-style-type: none"> 以單一氨基酸作成之聚合醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，較以往 YEE(GalNAc)₃、YDD(GalNAc)₃ 與 YEEE(GalNAc)₃ 標靶性更好，為國內外之新技術，目前國內外尚未有類似產品上市。 以非侵入性分子影像技術 	<p>一、學術突破</p> <p>完成國外 SCI 期刊投稿 4 篇、獲得 1 篇，研究與技術報告 18 篇，國內外專利申請各 2 件以及國外專利獲得 1 篇。</p> <ol style="list-style-type: none"> 獲得國外 SCI 期刊「Mouse Intragastric Infusion (iG) model」，Nature protocols 2012, Vol.7, No.4, 771-781, 2012。(IF=8.2)。胃內灌注小鼠動物模式是藉由手術埋管入胃，在通過此埋管準確地控制藥物經由消化道攝取的量，減少藥物投予量的誤差，並可避免動物對化合物本身之厭惡感，達到投予化合物的有效劑量，並可配合幫浦控制給予的速度，配合此給予模式的給予方式可使脂肪肝動物模式達到肝纖維化之嚴重程度。 有越來越多證據顯示，肥胖與脂肪肝也是肝纖維化與肝癌的危險因子，建立脂肪肝動物模式，未來可以提供相關服務來加速肝臟病理之研究。 	<p>無差異</p>

應用在新藥開發，為當今國際努力在推動且重視之新穎創新領域，美國 FDA 於 1999 年宣佈臨床前分子影像技術之實驗數據可作為申請新藥查驗登記使用。本計畫推動此平台，有助協同研究群組加速新藥開發之時程。

三、經濟效應：

1. 核研所提供分子影像技術平台服務產業界，可縮短藥物開發時程，降低藥物開發成本(臨床前動物實驗可降低 1/4 ~ 1/5 成本)，加速國內生物技術產業研發及新藥開發，使我國在全球新藥研發更具有競爭力。
2. 全球肺癌 (160 萬/年)、乳癌 (140 萬/年)、卵巢癌 (23 萬/年) 人數不斷增加，本計畫發展之核苷類藥物細胞增生造影平台，將可提高癌症療效評估準確性，提早確認療效，能夠避免延誤有效療法之實施及醫療資源之浪費。
3. 全球約有新增 65 萬肝癌患者，台灣有約 5 仟人死於肝癌，目前其治療方法(如化療、放療)普遍都有明顯副作用，本計畫發展之醣質肝標靶傳輸系統，有利新型醣質肝細胞輻射保護平台之建構，由於標靶性高，可望提升肝癌輻射治療效果，大幅降低治療副作用。
4. 目前每年因重度肝硬化而死的病患約有 5000 人，針對重度肝硬化患者，有些是真正急需換肝，換言之不換肝就會立即死亡，然而換肝後必須終生吃抗排

3. 年度參加 2012 中華民國核醫學年會，發表”新型銦-111 標誌聚乳糖衍生物之放射化學及生物特性評估 :Radiochemistry and biological evaluation of novel Indium-111-labeled multivalent lactoside derivatives” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第三名。

二、技術創新

獲得美國專利 1 件、國內專利申請 2 件、國外專利申請 2 件。

1. 一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑獲得美國專利 (US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。這樣的肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力，將用來應用於篩檢出急性肝衰竭亟需換肝的病患，特別是決定那些是不得不換肝的病患，才給予肝移植手術，以避免有潛力存活性者卻必須終生吃抗排斥藥的痛苦。
2. 目前國內並無膽道造影劑，核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，中華民國專利申請中。

三、經濟效應：

1. 同位素生產供應 5 件、電子照射改質 230 件、肝與癌標

<p>斥藥忍受它所帶來的副作用；有些是可以支持性療法維生下去，這些以支持性療法維生的患者有的甚且會好轉起來，發展醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，能安全有效判定不得不換肝的閥值，及準確確定換肝 waiting list 的人選，節省很多社會成本，增進生活品質，與適時搶救危急生命。本計畫將配合執行相關臨床試驗，將可有效減少每年因重度肝硬化而死的病患。</p> <p>5. 全球有超過 5 億人口的慢性肝病者，而殘餘肝功能會隨著肝病嚴重度下降，本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台應用於殘餘肝功能檢測，將可使肝病者及早治療，減少慢性肝病者演變成肝硬化甚至肝癌的人數。</p> <p>四、社會效益：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺癌、乳癌、卵巢癌發生率不斷上升，本計畫發展之核苷類藥物細胞增生造影平台，將可提高癌症療效評估準確性，提早確認療效，能夠避免延誤有效療法之實施及提高癌症治癒率。 2. 國內診療藥仍多以國外進口為主，本計畫發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，可積極鼓勵業界投入製藥之開發，引入新投資，創造更多就業機會。 3. 應用核醫分子影像技術相關設施與技術，能有效篩選候選藥物，縮短研發時程，早日落實臨床使用。 4. 學研界蛋白癌病標記治療 	<p>靶平台服務 22 件(NRPB user 占 13 件)、合計共 257 件，服務 capacity 佔 95%，光是分子影像部分之服務金額有 1,309,100 元。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 供應長庚大學 Ga-67/Ga-68 進行胜肽藥物之研究。 3. 供應臺大醫院 In-111 進行肝病變研究。 4. 接受中研院委託開發乳癌標靶胜肽造影劑，結果顯示其具有癌症靶向性。 5. 接受國家奈米元件實驗室 CB1a 抗癌胜肽在正常與腫瘤動物體內之生物分布及藥物動力學研究各一件；已完成其中一份結案報告。 6. 接受台大委託肝癌腫瘤療效評估。 7. 接受工研院委託醫材生長因子生物體分布試驗。 8. 接受生物技術開發中心微脂體藥物動力學研究。 9. 供應巴西 TRODAT 與 ADAM 前驅物進行多巴胺轉運體與相關造影研究。 10. 接受國衛院委託以 C-14 腦神經造影劑做競爭抑制實驗來驗證研發中腦神經藥物之功效。 11. 接受台大委託肺癌療效評估實驗。 12. 接受國衛院與台大肺炎基因鼠肺癌偵測評估實驗。 13. 接受國衛院肺癌造影服務。 14. 接受台大微脂體相關研究。 <p>四、社會效益</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 癌症迄今仍是死因之首，開發細胞增生造影劑有助癌症 	
---	---	--

<p>藥物之開發，常缺乏有效療效評估的工具，應用核醫分子影像技術相關診斷平台，能發揮輔助治療之功效。</p> <p>5. 本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，能以少量 ASGP-R imaging biomarker 就達到很好標靶效果，若能攜帶毒性大的 C 型肝炎治療藥，可能可減少副作用，節省治療成本。</p> <p>6. 本計畫醣質肝標靶傳輸系統與分子造影平台，可以用以評估殘餘肝功能，配合適當肝炎與肝纖維化動物模式，可以作為準確定量肝臟功能之技術平台。未來透過學術研究用臨床試驗的實施，可逐步造福為數眾多的肝病變患者。</p>	<p>腫瘤大小、部位與進展之評估，提供早期診斷之機會，使能降低社會成本；本計畫創造 6 個就業機會，刺激生技製藥產業之發展。</p> <p>2. 膽道阻塞與肝炎臨床症狀十分接近，新穎膽道造影劑開發提供早期鑑別診斷，有助早期掌握病情，做正確治療策略之判斷。早期診斷，正確治療，使能降低社會成本；並能創造就業機會，刺激生技製藥產業之發展。</p> <p>3. 分子影像提供活體影像，同時有效減少實驗動物犧牲與放射性同位素之使用，能提早知道實驗方向是否正確，節省實驗耗材與時間的浪費。</p> <p>4. F-18 InerTA2 核醫藥物已完成最佳化試驗，有效提高放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫醣質藥物前驅物之使用量。</p> <p>5. F-18 InerTA2 核醫藥物擁有高放射比活度之特性，其偵測敏感度也同時提高，在日後臨床使用時可以減少注射量來達到同樣的診斷效果。</p>	
---	---	--

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

	績效指標	預期產出量 量化值	實際產出 量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	期刊論文 4 篇	5 篇	投稿國際與核子醫學及分子影像相關之 SCI 期刊，提高國際能見度。	SCI 期刊獲得一篇，「Mouse Intragastric Infusion Model」刊登於 Nature Protocol 2012, Vol 7, No 4, 771-781. (IF=8.2)
	B 研究團隊養成	1 隊	1 隊	形成輻射應用與分子影像研究團隊，掌握輻射應用與分子影像技術優勢，並充實基本設備，逐步成為國際重要卓越研發中心，並協同 NRPB 計畫；共同開發本土好發性疾病早期診療或輔助診療之藥物。	一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑(US 8142759B2)榮獲美國發明專利。
	C 博碩士培育	2 位	2 位	以本所核心設施協助國內學界研究，並藉計畫之實施培育未來產業需要之專長。	
	D 研究報告	9 篇	11 篇	報告內容包括輻射技術與分子影像應用於放射化學及生物特性研究之成果及後續研發的重點及方向。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	專利申請 4 件	4 件	國內專利申請 2 件，國外專利申請 2 件	
	H 技術報告	7 篇	7 篇	技術報告記錄研發的過程及相關標準作業程序，以利技術傳承。	
	I 技術活動	1 篇	1 篇	國內、國外研討會論文	榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第三名。
	R 增加就業	6 人	6 人	降低失業率，提升國民生產毛額	

依上述選定績效指標作如下之敘述：

項目	年度目標	年度衡量指標	實際達成度
1	積極由肝病變、肺癌與乳癌相關胜肽之題目中選題與拜訪研究群組PI，建立 10 個合作服務新管道。	完成 101 年度輻射應用與分子影像技術平台營運規畫書，對內報告一份；建立癌標靶胜肽的生物鍵結與放射性標誌核心技術，化學純度與放化純度皆必須大於 90%，對內報告一份	完成 101 年輻射應用與分子影像平台營運規劃書一份 (INER-P0244R)；接受國家奈米元件實驗室 CB1a 抗癌胜肽在正常與腫瘤動物體內之生物分布及藥物動力學研究各一件；已完成其中一份結案報告(INER-9364R)。
2	完成 nanoPET/CT 確效報告並依所內審查程序完成論著編號	與學界合作建立 F-18 標誌藥物之技術並完成相關藥動試驗，。	完成 nanoPET/CT 主機採購與整合系統建立，完成 nanoPET 與 CT 品質管制文件 3 份 (INER-OM-1748R, INER-OM-1745R, INER-OM-1766R)；本年度增加 F-18 InerTA2 造影平台並完成 InerTA2 連續三批次造影確定其穩定性；經動物腫瘤造影可見 xenograft 腫瘤大小、位置與腫瘤內死活細胞之多寡，包括乳癌、肺癌與肝癌。
3	以癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台服務 NRPB 計畫至少八件。	以癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台服務 NRPB 計畫至少 8 件	癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台委託服務共服務 9 件，NRPB user 佔 75%。
4	接受學界委託開發乳癌標靶造影標記，建立相關輻射應用及分子影像技術平台	建立乳癌標靶生物標記標誌技術與生物體分布造影數據	與中興大學合作開發 Her2 抗體乳癌造影劑，初步 I-123 造影結果於生物體分布 4 小時時 tumor/muscle ratio 為 4；年度接受學界委託開發乳癌標靶胜肽造影劑開發，克服乳癌細胞標靶胜肽于活體實驗無法聚積腫瘤，經過 pegylation 接上 PEG-DSPE，4 小時 tumor /muscle=4；24hr

			tumor/muscle=12；結果顯示其具有癌症靶向性。
--	--	--	-------------------------------

肆、主要成就及成果所產生之價值與貢獻度(outcomes)

一、學術成就(科技基礎研究) (權重_40_%)

(一) 期刊論文

完成國外 SCI 期刊投稿 4 篇、獲得 1 篇，研究與技術報告 18 篇，國內外專利申請各 2 件以及國外專利獲得 1 篇。

1. 完成投稿「Induction of dopamine beta-hydroxylase in intoxicated hepatocytes promotes liver fibrosis」(Liver International)。
2. 完成投稿「Biological evaluation of In-111-DTPA-HexaLac as a novel asialoglycoprotein receptor imaging agent」(Applied Radiation and Isotopes)。
3. 完成投稿「Discovery of anticancer drugs by screening in low serum cultural condition」(Journal of Agricultural and Food Chemistry)。
4. 完成投稿「Synthesis of 99m-technetium labeled trivalent N-acetylgalactosamine MAG3 as a Novel Imaging Agent for Asialoglycoprotein Receptor」(Chinese Chemical Letters)。
5. SCI 期刊獲得一篇，「Mouse Intra gastric Infusion Model」刊登於 Nature Protocol 2012, Vol 7, No 4, 771-781. (IF=8.2) 胃內灌注小鼠動物模式是藉由手術埋管入胃，在通過此埋管準確地控制藥物經由消化道攝取的量，減少藥物投予量的誤差，並可避免動物對化合物本身之厭惡感，達到投予化合物的有效劑量，並可配合幫浦控制給予

的速度，配合此給予模式的給予方式可使脂肪肝動物模式達到肝纖維化之嚴重程度。有越來越多證據顯示，肥胖與脂肪肝也是肝纖維化與肝癌的危險因子，建立脂肪肝動物模式，未來可以提供相關服務來加速肝臟病理之研究。

(二) 會議論文

1. 投稿中華民國核醫學國際會議論文「Radiochemistry and biological evaluation of novel Indium-111-labeled multivalent lactoside derivatives」；無論是以 aspartic acid 或 DTPA 作為兩個三鏈乳糖的 linker，都能與肝臟有很好的結合度，榮獲口頭論文組第三名。

二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)

獲得美國專利 1 件、國內專利申請 2 件、國外專利申請 2 件。

1. 一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑獲得美國與日本專利(the certificate of patent number is JP 4780799 and US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。這樣的肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力，將用來應用於篩檢出急性肝衰竭亟需換肝的病患，特別是決定那些是不得不換肝的病患，才給予肝移植手術，以避免有潛力存活者卻必須終生吃抗排斥藥的痛苦。
2. 目前國內並無膽道造影劑，核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，建立 Tc-99m 標誌 3 鏈半乳胺醣肝標靶分子之標誌技術，並完成 30min, 60min, 90min 與 120min 的生物體分布，實驗結果顯示膽道造影之潛力。傳統用的 Tc-99m DISIDA 是膽紅素的類似物，在人體內代謝途徑相近，可以在膽囊聚積，國外常用於評估膽囊管是否暢通，以早期診斷出小兒膽道閉鎖不全；但不適用於肝功能差的病患，對於肝功能差的病患，可以使用 Tc-99m TriGalNAc，係使用肝臟特有的去唾液酸醣蛋白受體，在體內代謝很快，膽道是否閉鎖很容易可於 15 分鐘內觀察到。中華民國專利申請中。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重 15%)

(一) 技術服務收入(分子影像部分)

1. 同位素生產供應 5 件、電子照射改質 230 件、肝與癌標靶平台服務 22 件(NRPB user 占 13 件)、合計共 257 件，服務 capacity 佔 95%，光是分子影像部分之服務金額有 1,309,100 元。
2. 供應長庚大學 Ga-67/Ga-68 進行胜肽藥物之研究。
3. 供應臺大醫院 In-111 進行肝病變研究。
4. 接受中研院委託開發乳癌癌標靶胜肽造影劑，結果顯示其具有癌症靶向性。
5. 接受國家奈米元件實驗室 CB1a 抗癌胜肽在正常與腫瘤動物體內之生物分布及藥物動力學研究各一件；已完成其中一份結案報告。
6. 接受台大委託肝癌腫瘤療效評估。
7. 接受工研院委託醫材生長因子生物體分布試驗。
8. 接受生物技術開發中心微脂體藥物動力學研究。
9. 供應巴西 TRODAT 與 ADAM 前驅物進行多巴胺轉運體與相關造影研究。
10. 接受國衛院委託以 C-14 腦神經造影劑做競爭抑制實驗來驗證研發中腦神經藥物之功效。
11. 接受台大委託肺癌療效評估實驗。

- 12.接受國衛院與台大肺炎基因鼠肺癌偵測評估實驗。
- 13.接受國衛院肺癌造影服務。
- 14.接受台大委託微脂體相關研究。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重 10%)

(一) 就業機會

1. 癌症迄今仍是死因之首，開發細胞增生造影劑有助癌症腫瘤大小、部位與進展之評估，提供早期診斷之機會，使能降低社會成本；本計畫創造 6 個就業機會，刺激生技製藥產業之發展。
2. 膽道阻塞與肝炎臨床症狀十分接近，新穎膽道造影劑開發提供早期鑑別診斷，有助早期掌握病情，做正確治療策略之判斷。早期診斷，正確治療，使能降低社會成本；並能創造就業機會，刺激生技製藥產業之發展。

(二) 環保節能

1. 分子影像提供活體影像，同時有效減少實驗動物犧牲與放射性同位素之使用，能提早知道實驗方向是否正確，節省實驗耗材與時間的浪費。
2. F-18 InerTA2 核醫藥物已完成最佳化試驗，有效提高放射比活度，並且可以明顯減少合成不易的核醫醣質藥物前驅物之使用量。
3. F-18 InerTA2 核醫藥物擁有高放射比活度之特性，其偵測敏感度也同時提高，在日後臨床使用時可以減少注射量來達到同樣的診斷效果。

(三) 職業/輻射安全

1. 所有動物實驗依據動物實驗計畫書執行，遵守動物實驗倫理規定，並經實驗動物委員會認可方才執行。
2. 操作人員除每年定期健康檢查並皆須經過一定實驗室安全告知與訓練方得以開始獨立進行實驗。
3. 輻射實驗皆依輻防規定辦理，並得經一定學分訓練方得進行。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(权重_5_%)

(一)本計畫如期如質繳交週報季報期中報告與舉辦季研討會，除一般行政科技管理，並定期舉辦使用者委員會議，面對面聽取使用者意見做為計畫執行的修正，此外亦常依據個案與使用者就委託進度做討論。

(二) 學術合作

1. 與國防大學合作光照與黑暗 F-18 FADAM 對大腦後眼窩血清素受體濃度變化之影響。
2. 與台大合作胜肽微脂體藥物原料藥開發。
3. 與化學組合作開發新型放射性碘標誌破壞微管穩定劑之製備與生物性評估，也與腫瘤造影有關，
4. 與化學組合作開發 Iner TA 平台。

(三) 跨組/專案計畫合作

1. 生技醫藥國家型計劃輻射應用與分子影像平台，與化學組合作，化學組負責提供曾研發過的核醫藥物前驅物，如此可以降低須由國外進口的研發成本。

伍、本年度計畫經費與人力執行情形

一、計畫經費執行情形

(一)計畫結構與經費

細部計畫 (分支計畫)		研究計畫 (分項計畫)		主持人	執行機關	備註
名稱	經費(千元)	名稱	經費(千元)			
本土好發性 疾病輻射應 用及分子影 像技術平台	39,847				核能研究所	
		輻射應用及 分子影像技 術平台	39,847		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 101.01.15

會計科目	項目	預算數(執行數)/元			備註	
		主管機關預算 (累計分配數)	自籌款	合計		
				流用後預算數 (實際執行數)		占總預算數% (執行率%)
一、經常支出						
1.人事費						
2.業務費						
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計						
二、資本支出						
1.設備費						
小計						
合計	金額	39,847,000 (39,847,000)		39,847,000 (39,831,554)	100% (99.96%)	
	占總經費% =分配數÷預算數 (執行率=執行數÷ 流用後預算數)	100%		(99.96%)		

請將預算數及執行數並列，以括弧表示執行數。

與原計畫規劃差異說明：無

(三)100 萬以上儀器設備

總期程累計(中綱計畫執行期間累計)：

No.	年度	儀器設備名稱	支出金額
1	100/101	nanoPET/CT	3500 萬元
2	101	胜肽合成儀	180 萬元
...			
	合計		3680 萬元

二、計畫人力運用情形

(一)計畫人力

人力統計截止日期 101.12.31

說明：

年度	執行情形	總人力 (人月)	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
總期程累計(中綱計畫執行期間累計)	原訂	138	3.6	39.6	80.4	14.4
	實際	138	3.6	39.6	80.4	14.4
	差異	-	-	-	-	-

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

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

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

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

(二) 中綱計畫執行期間累計主要人力(副研究員級以上)投入情形

(列出主要人員清單，如副研究員以上、計畫主持人等)

中綱計畫執行期間累計：

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
101		計畫主持人	12 人月 放射性同位素研發	學歷	
				經歷	
				專長	
101		共同主持人兼分支計畫聯絡人	12 人月 計畫管考/肝病變診療動物模式建立與研究/國際合作案聯繫與推動	學歷	
				經歷	
				專長	
101		副工程師	12 人月 同位素標誌核苷與胜肽技術之建立	學歷	
				經歷	
				專長	
101		共同主持人	3 人月 負責腦神經分子影像平台	學歷	
				經歷	
				專長	
101		共同主持人	3 人月 小分子化合物合成量產技術開發	學歷	
				經歷	
				專長	

陸、本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術 (knowhow)說明

1. 一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑(US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。將繼續朝臨床試驗方向努力，朝殘餘肝功能檢測藥劑之應用方向努力，用以篩檢急需換肝的急性肝衰竭病患，以避免可以不換肝卻換肝後長期需服用抗排斥藥之痛苦。為提出 IND 申請，化學製程管控(CMC)文件建立中，初步品管結果通過 CMC 挑戰。GLP 毒性試驗報告佐證其安全性，功能定性結果顯示它能有效區分肝病嚴重程度。三批次主成分與長期安定性試驗進行中。
2. 目前國內無膽道造影劑，核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，建立 Tc-99m 標誌 3 鏈半乳糖肝標靶分子之標誌技術，並完成 30min, 60min, 90min 與 120min 的生物體分布，實驗結果顯示膽道造影之潛力。傳統用的 Tc-99m DISIDA 是膽紅素的類似物，在人體內代謝途徑相近，可以在膽囊聚積，國外常用於評估膽囊管是否暢通，以早期診斷出小兒膽道閉鎖不全；但不適用於肝功能差的病患，對於肝功能差的病患，可以使用 Tc-99m TriGalNAc，係使用肝臟特有的去唾液酸醣蛋白受體，在體內代謝很快，膽道是否閉鎖很容易可於 15 分鐘內觀察到。中華民國專利申請中。

柒、與相關計畫之配合

(執行中的合作情形以及未來之合作計畫，若有國際合作關係也請說明。)

1. 本計畫與 NRPB 研究群組計畫配合，借重 NRPB 研究群組豐厚基礎研究經驗，共同探討本土好發性疾病診療藥物之有效性與於臨床應用可行性評估。
2. 本計畫與 NRPB 臨床前群組計畫配合，借重 NRPB 臨床前群組豐厚動物實驗研究經驗，提供藥動學等生技製藥關鍵技術之服務。
3. 本計畫與 NRPB 臨床群組計畫配合，借重 NRPB 臨床群組豐厚臨床研究經驗，提供相關造影劑進行生物體病灶之觀察。
4. 本計畫與產業界配合，提供照射滅菌技術。

捌、後續工作構想之重點

1. 增加原位癌腫瘤模式之種類，包括氣管接種肺癌腫瘤模式與肝癌腫瘤模式。
2. 建立癌胜肽造影標記相關輻射應用及分子影像技術平台，包括品管程序與效能指標。
3. 增加以核研 Iner TA2 監測肺癌、乳癌與肝癌等原位癌之合作與委託案，至少 4 件
4. 完成台大、中研院與生技中心委託微脂體生物體分布委託試驗。

玖、檢討與展望

1. InerTA 應用於部分原位腫瘤動物模式造影時，腸胃部份有背景值吸收，影響靈敏度與判讀準確度；新一代 Iner TA2 的背景值少很多，對提升腫瘤造影診斷準確度有十分之幫助。
2. 第二波 NRPB 計畫通過名單已出爐，將來欲使用本計畫的 PI 將越來越多，但本計畫現階段幾乎已投入 95% 工時於技術服務，人力十分吃緊。未來部分諮詢服務將漸漸採線上登錄制度，以增加計畫管考作業之效率；將更審慎選題，提升藥物開發成功機率；將盡量留任有實務經驗表現優異之研發替代役，以減少人員訓練摸索的空窗期。
3. 由最新公布的研究群組通過名單，我們發現本所技術可與很多癌標記、腦研究與肝纖維化的計畫相連結，本所將積極與這些單位聯絡，

以本所既有造影標記加速這些研究群組研發工作之進展或開發出新的造影標記，以能及早於分子層次診斷出疾病之發生或治療藥物之療效。

填表人：_____ 聯絡電話： 傳真電話：_____

E-mail：_____

主管或主持人簽名：_____