

九十三年度一千萬元以上政府科技計畫績效  
評估報告書

計畫名稱：

核醫藥物研製技術之發展與應用推廣  
(原子能領域)

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：行政院原子能委員會核能研究所

電子檔名：93-2001-14-03-02-34.doc

# 科技計畫成果效益報告

( 93 年度科技計畫經費一千萬元以上 )  
( 請由計畫主持人、執行人填寫 )

## 壹、基本資料：

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推廣

主持人：沈立漢

審議編號：93-2001-14-03-02-34

計畫期間(全程)：92 年 01 月至 96 年 12 月

年度經費：55,263 千元 全程經費規劃：281,515 千元

執行單位：核能研究所同位素應用組

## 貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

計畫目的：核能研究所為配合政府施政藍圖及原能會新修正完成之中程施政計畫體系，擬定 90 至 93 年度施政計畫草案，作為本所未來研發方向及中程發展目標與策略，其中第貳、一、(一)、1、民生福祉科技應用有如下之陳述：

發展同位素與輻射應用技術在生物醫學之研究，核心設施與核心技术之建立，臨床研究與臨床應用；含分子影像醫學與同位素標靶治療等，以推廣放射診斷、核子醫學與放射腫瘤治療等，提升國內常見疾病醫療品質為目標。

研究發展與推廣醫用同位素、核醫診斷藥物、治療藥物及檢驗試劑等技術。核醫診斷藥物研發產製供應率每年以 10 % 成長為目標，預訂 4 年國內市場佔有率為 60 %。發展國內成為亞太地區醫用同位素與核醫藥物研發與製造中心之一。

計畫架構：本計畫包括 3 項分項計畫：1. 放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究。2. Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究。3. 核醫藥物微量分析系統之應用研究。

### 主要內容：

1. 放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究

為發展原子能臨床醫學之應用，提升我國重大疾病的診療品質，本計畫擬從事下列醫用造影劑之研發：

(1) 合成苯甲醯胺衍生物之鹵素標幟前驅物。

(2) 合成 Tc-99m 標幟之有機配位子，發展成為 SPECT 造影用缺氧組織造影劑。

- (3) 合成多巴胺受體造影劑標幟前驅物，以進行 I-123 放射性同位素標幟，發展成為 SPECT 用造影劑等。
2. Tc-99m 及 Re-188 等診療用核醫藥物之應用研究
- (1) 完成缺氧組織造影核醫藥物鎳-99m 標幟 HL91 凍晶劑之製程開發、品管技術開發、試產、安定性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行腫瘤缺氧組織定位應用臨床研究。
- (2) 完成內分泌系統特異性腫瘤造影核醫藥物鈾-111-DTPA-Octreotide 之製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行腫瘤診斷應用臨床研究，以達成查驗登記為目標。
- (3) 完成神經母細胞瘤造影核醫藥物碘-123 標幟 MIBG 之標幟技術開發、配方開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行神經母細胞瘤、神經管脊瘤、嗜鉻細胞瘤及心臟疾病臨床研究，以達成查驗登記為目標。
- (4) 完成心臟灌注、腫瘤造影核醫藥物鎳-99m 標幟 MIBI 之配方劑型開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作開發新腫瘤定位應用臨床研究，以達成查驗登記為目標。
- (5) 完成中樞神經多巴胺第二型受體造影核醫藥物碘-123 標幟 IBZM 之標幟技術開發、配方開發、製程開發與確效、品管技術開發與確效、試產、安定性試驗，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，並與國內醫學中心合作進行多巴胺神經系統 SPECT 造影臨床研究，以達成查驗登記為目標。
- (6) 完成細菌性感染造影核醫藥物鎳-99m 標幟 Ciprofloxacin 之標幟技術開發、配方劑型開發、製程開發、品管技術開發、試產、安定性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行感染病灶鑑別造影之動物模式研究與臨床研究。
- (7) 完成肝癌治療核醫藥物銻-188 標幟 Lipiodol 之標幟技術開發、配方劑型開發、製程開發、品管技術開發、試產、安定性試驗、毒理及臨床前試驗，並與國內醫學中心合作進行肝癌動物模式研究與臨床研究。
- (8) 完成多巴胺轉運體造影核醫藥物鎳-99m 標幟 TRODAT-1 之查驗登記與量產設施及技術精進，並與國內醫學中心進行多巴胺轉運體造影應用臨床研究，推廣上市銷售。
- (9) 醫藥物量產產程、分析技術與設施確效作業，以達成符合政

府推動製藥工業全面確效 (cGMP) 政策。

### 3. 核醫藥物微量分析系統之應用研究 ( 1/3 )

- (1) 配合本所核醫製藥中心推動衛生署查驗登記與應用推廣之全面確效進度與時程, 逐年完成下列多項核醫藥物原料藥與注射劑之分析確效作業: Tc-99m-TRODAT-1、I-123-ADAM、In-111-DTPA-Octreotide、Tc-99m-MIBI、I-123-MIBG、Tc-99m-HL-91、Tc-99m-Ciprofloxacin 等。
- (2) 每年定期參加由美國 NEI 與 NIST 共同舉辦之核醫藥物量測品質保證計畫(MAP), 完成本所生產之 Ga-67、Tl-201、In-111 等 3 項短半衰期核醫藥物量測比試工作, 除可獲得 NEI/ NIST 認證證書, 亦使本所核醫藥物量測結果可追溯至國際標準。
- (3) 完成利用自動化微量流動分析系統 ( $\mu$ -FIA) 於動物活體 (in-vivo) 血液內核醫藥物, 如 Tc-99m-HL-91、Tc-99m-Ciprofloxacin 之快速體外 (in-vitro) 分析裝置設計、組裝、最佳化條件研究, 包括血液中分析物萃取、提高分析物回收率、微量核種絕對活度計測、降低最低偵測下限、液體閃爍計測效率追蹤計算與核種活度標定 (standardization) 等工作; 並利用此設計協助本所於核醫藥物開發之動物血液動力學試驗中, 代替現有繁雜、耗時的批次 (batch)、人工實驗方法, 取得自動化、快速、低生物污染、即時性、關係點 (point-of-care, 簡稱 POC) 的血液實驗結果。
- (4) 完成核醫藥物研製生產過程之委託樣品分析, 每年服務產值預計可以超過 3 百萬元。
- (5) 全程計畫之總產出, 預計發表論文 6 篇、申請專利 2 項、參加 MAP 比試 3 項、分析確效 7 項、血液中超微量核醫藥物快速體外分析技術 2 項。

## 參、計畫經費與人力

計畫經費：

經費項目	預定 (千元)	實際 (千元)	差異分析
經常門	19,904	19,383	
資本門	35,359	35,359	
總計	55,263	54,742	達成率：99.06%

人 力：

投入計畫人力	研究人員學歷分布	研究人員職務分布
<b>研究人員</b> 人數： <u>13.76</u> 人 人年： <u>165.2</u> 人月 <b>技術人員</b> 人數： <u>12.53</u> 人 人年： <u>150.4</u> 人月	<b>博士</b> 人數： <u>6</u> 人 人年： <u>43</u> 人月 <b>碩士</b> 人數： <u>11</u> 人 人年： <u>108</u> 人月 <b>學士</b> 人數： <u>8</u> 人 人年： <u>37.6</u> 人月 <b>其他</b> 人數： <u>20</u> 人 人年： <u>125.6</u> 人月	<b>研究員</b> 人數： <u>5</u> 人 人年： <u>37.2</u> 人月 <b>副研究員</b> 人數： <u>2</u> 人 人年： <u>18</u> 人月 <b>助理研究員</b> 人數： <u>11</u> 人 人年： <u>96.2</u> 人月 <b>研究助理</b> 人數： <u>2</u> 人 人年： <u>14.4</u> 人月

肆、計畫已獲得之主要成就與成果(output) (如論文篇數、技術移轉經費/項數、技術創新項數、技術服務項數、專利項數、著作權項數等)

#### 一、技術創新

1. 完成肝癌治療劑銻-188/Lipiodol 之試製及臨床前研究，以提供臨床研究之參考依據。
2. 進行細菌感染造影劑鎂-99m- Ciprofloxacin 之配方及標幟研究，以提供臨床前研究。
3. 參加核醫藥物 NEI/NIST MAP 量測比試，確保製藥中心產品分析之品質與公信力。
4. 執行核醫藥物原料藥分析確效作業 協助藥物能順利進行臨床研究與查驗登記。
5. 完成神經傳導物質標準品分析條件探討 大鼠麻醉狀態與清醒狀態下大腦神經傳導物質電化學分析連續監測實驗，目前正與國內其他實驗室討論合作研究工作。
6. 完成 TRODAT-1、Cu(MIBI)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 等 2 項核醫藥物原料藥純度分析方法研發、串聯質譜儀結構鑑定及分析確效作業，目前除正在進行衛生署查驗登記工作外，亦在進行國內外專利及期刊論文撰寫。
7. 完成超微量液相輸送系統之樣品注入體積與移動相輸送速率之量測與校正方法研究，可推廣放射分析技術應用於  $\mu\text{L} \sim \text{pL}$  體積範圍之量測與校正。

#### 二、專利

發明專利申請數 3，其中 2 項發明專利申請，相關內容已在第 9 屆中華民國實驗室管理與認證論文發表會推廣。

1. 中華民國專利：「超微量液相輸送系統之樣品注入體積與移動相輸送速率之量測與校正方法」。
2. 美國專利：「A measurement and calibration method for sample injection volume and mobile phase delivery rate in an ultra-microscale liquid phase delivery system」。

### 三、技術推廣

完成多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 之查驗登記申請，以提供國內多巴胺神經疾病患者之診斷用藥。並推動多中心臨床研究，提升國內臨床試驗醫療水準。

## 伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)

(請以學術或技術成就、經濟效益、社會效益以及其它效益等項目詳述)

### 一、技術提升程度

1. 完成核磁共振儀之確效作業。
2. 完成中樞神經多巴胺第二型受體造影核醫藥物碘-123 標幟 IBZM 之多中心臨床研究，以達成查驗登記為目標。
3. 建立微量流動分析系統於動物體外分析技術與 MD-HPLC 分析圖譜研究，進行核醫藥物對老鼠大腦可能作用之探討。
4. 建立藥物異構物、錯合物等成分定性與定量分析研究工作。
5. 完成神經傳導物質標準品分析條件探討、大鼠麻醉狀態與清醒狀態下大腦神經傳導物質電化學分析連續監測實驗。
6. 完成 TRODAT-1、Cu(MIBI)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 等 2 項核醫藥物原料藥純度分析方法研發、串聯質譜儀結構鑑定及分析確效作業。
7. 完成超微量液相輸送系統之樣品注入體積與移動相輸送速率之量測與校正方法，是世界上第一篇利用放射分析技術應用於  $\mu\text{L} \sim \text{pL}$  體積範圍量測與校正的技術。
8. Ga-67、Tl-201 與 In-111 活度量測比試與 NIST 的差異，已縮小至 2% 以下。

### 二、學術成就

國內外會議論文：4

1. M. H. Liao, L. H. Shen, Y. K. Fu, "Isotope and Radiation Technology Application in Taiwan", 14th Pacific Basin Nuclear Conference, March 21-25, 2004, Honolulu, Hawaii, INER-2725
2. S. J. Wang, T. Y. Luo, L. H. Shen et al, "A new technique for labeling of Lipiodol with <sup>188</sup>Re in the treatment of hepatoma," 2004 Annual congress of the European Association of Nuclear medicine, Sept 4-8, Helsinki, Finland.

3. T. Y. Luo, W. J. Lin, S. J. Wang, L. H. Shen, Y. K. Fu, "Rhenium-188 ECD/Lipiodol: a new therapeutic choice for the treatment of hepatic cancer," European Symposium of Radiopharmacy & Radiopharmaceuticals, Sept 9-12, 2004, Gdansk, Poland.
  4. 夏建忠、林正憲、沈立漢、蘇瑀、吳榮燦、傅應凱，新缺氧造影劑之標誌與生物體分佈研究，中華民國核醫學學會 93 年度學術研討會。
- 國內外期刊論文：7
1. C. S. Lu, Y. H. Weng, M. C. Chen., et. al., <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 Imaging of Multiple System Atrophy., J. Nucl. Med. (2004) 45:49-55
  2. Y. H. Weng, T. Chen Yen, M. C. Chen., et. al., Sensitivity and Specificity of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT imaging in Differentiating Patients with Idiopathic Parkinson's Disease from Healthy Subjects., J. Nucl. Med. (2004) 45:393-401
  3. W. J. Hwang, W. J. Yao, S. P. Wey and G. Ting ., Reproducibility of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT Measurement of Dopamine Transporters in Parkinson's Disease., J. Nucl. Med. (2004)45:207-213
  4. 沈立漢、廖美秀、傅應凱，台灣醫用同位素與輻射技術之研發與應用，核醫雜誌 (2004) 17 : 93-104。
  5. 廖美秀、姚正祥、沈立漢、林進福、袁嘉穗、林萬鈺、王世楨，鎇-<sup>99m</sup>-Ciprofloxacin: 一種有潛力的偵測感染核醫藥物，核子醫學雜誌 (2004)。
  6. 沈立漢、廖美秀、傅應凱、楊昭義，核能研究所同位素應用組于輻射民生應用簡介，中華民國醫藥化學 (2004)。
  7. 夏建忠、林武智、黃芙蕾、沈立漢、蘇瑀、吳榮燦、傅應凱，氯化銻[銻-111]溶液中之金屬離子含量對於銻-111-DTPA-Octreotide 造影劑之標誌效率影響研究，核子醫學雜誌 (2004)。

### 三、技術創新

1. 完成神經傳導物質標準品分析條件探討、大鼠麻醉狀態與清醒狀態下大腦神經傳導物質電化學分析連續監測實驗，目前正與國內其他實驗室討論合作研究工作。
2. 完成「超微量液相輸送系統之樣品注入體積與移動相輸送速率之量測與校正方法」，目前正規劃將本技術推廣至業界進行  $\mu\text{L} \sim \text{pL}$  體積範圍之量測與校正。

### 四、經濟效益

完成 TRODAT-1、Cu(MIBI)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 等 2 項核醫藥物原料藥純度分析方法研發、串聯質譜儀結構鍵定及分析確效作業，協助進行衛生署查驗登記，未來預計可以服務國內外病患，並為本所賺取數千萬元之收入。

## 五、社會影響

完成 TRODAT-1、Cu(MIBI)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 等 2 項核醫藥物原料藥純度分析方法研發、串聯質譜儀結構鍵定及分析確效作業，可協助進行衛生署查驗登記，未來預計服務國內外病患，並為所爭光。

## 陸、與相關計畫之配合 相互配合良好。

## 柒、後續工作構想之重點

### 1. 血清素傳送體造影劑

本計畫已建立並改善血清素傳送體造影劑 ADAM 標幟前驅物之合成方法。今後除例行製備標幟前驅物供應同位素組使用外，將繼續探討合成 Tc-99m 標幟用血清素傳送體造影劑之方法，製備標幟前驅物，與同位素組共同探討其藥效。

### 2. 缺氧組織造影劑

缺氧組織造影劑 HL91 在國外已有相當深入之研究，證實其藥效可靠，有用於臨床診斷之價值。今後除繼續製備標幟前驅物供應同位素組使用外，並將進一步完成標準製造書之撰寫，以備將來向衛生署申請查驗登記之需要，此外將繼續合成 HL91 之衍生物，進行生化試驗，以開發更佳藥效之造影劑。

### 3. 基因表現造影劑

搜尋可與 HSV1-tk 發生磷酸化之化合物，合成其鹵素標幟前驅物，已進行 F-18 或 I-123 放射性元素標幟，發展成為 PET 或 SPECT 造影用之基因表現造影劑。

### 4. 澱粉樣乙型斑塊造影劑

合成藥效更好的碘同位素標幟用澱粉樣乙型斑塊造影劑，以早期診斷阿滋海默症。

## 捌、檢討與展望

1. 增加研究人員：目前現有之有機合成人力十分單薄，為形成有機合成之核心技術團隊，允宜增加專業之有機合成人力。
2. 及早規劃分子造影劑研究團隊：現代人生活步調快，工作壓力大，精神疾病如憂鬱症等病患增加，此等病症係由於神經原產生病變之故。檢測神經原之病變，須依賴分子造影劑之突破。為謀提昇國內精神疾病之醫療品質，亟須及早規劃分子造影劑之研究團隊。
3. 液相層析串聯質譜儀(LC-MS/MS)是重要藥物研發工具，在經費許可下，希能權衡時效、機密、專業、特殊、安全(radioactive)、永續之因素，

編列預算購買。

4. 了解腦部化學物質變化與確認異常部位，是診治腦部疾病的二個重要依據。將來如能順利完成本計畫所規劃發展的技術，並且配合腦部造影技術，可提供更完整了解腦部疾病與功能的工具。
5. 經由微量流動分析系統之快速、絕對活度量測與標定技術建立，而產生網版電極與參考電極製造技術，是將來技轉國內業界的努力重點方向。

填表人： 沈立漢      聯絡電話： (03)471-1400 轉 7000      FAX NO： (03)471-1416

# 原子能委員會科技計畫成果績效評估報告

(93 年度科技計畫經費一千萬元以上)  
(由部會署聘請五位以上專家委員評估彙總)

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推廣

主持人：沈立漢

審議編號(檔號)：93-2001-14-03-02-34

執行單位：核能研究所同位素應用組

## 壹、本計畫主要成就貢獻(評述計畫研發成果與執行績效)

核醫藥物研製及創新開發工作，攸關國人健康福祉，亦為原子能科技在民生應用極為重要的一環，核研所利用其豐厚的研發能力，歷年來投入本項領域之研究，已有相當良好的績效，如下所述：

- 一、93 年 5 月核研所核醫製藥中心通過衛生署 GMP/cGMP 三階段查核，是現階段國內唯一合法生產供應核醫藥物機構，充分展現輻射應用技能，直接造福民生社會。
- 二、逐年研製成功之 8 項核醫藥物(含 Tl-201-TlCl、Ga-67-Citrate、F-18-FDG、I-123-NaI 及 DMS、HM-PAO、MDP、MAG3 Cold Kits)，93 年服務病患數高達 18 萬人次，較 92 年增加 20%，93 年收入 3,686 萬元，較 92 年增加 64%。
- 三、因應國內需求及國際發展趨勢積極研發新藥，如新憂鬱症診斷劑 I-123/I-124-ADAM 研製成功于 93 年 3 月 15 日記者會受肯定，93 年 7 月 1 日論文獲選美國 AMI Image of the Month 在 SNIDD 網上公佈，肝癌治療劑 Re-188-MN-Lipiodol，巴金森氏病診斷劑 Tc-99m-TRODAT-1、I-123-IBZM，心臟及乳癌造影劑 Tc-99m-MIBI，基因表現及生物活性藥物，如 FIAU，治療用新核醫藥物與技術，如 I-131-MIBG 及 Re-188 心血管再狹窄症抑制技術，其中 Tc-99m-TRODAT-1 及 In-111-DTPA-Octreotide，2 項新核醫藥物衛生署查驗登記申請，預期 94 年度通過後將可造福巴金森氏病及神經內分泌腫瘤患者。

## 貳、計畫經費與人力運用(評估計畫資源使用之效益性)

本計畫預算經費數為 55,263 千元，實際支用(含結報數、預付數、政策指示流用數) 54,742 千元，支用比率為 99.06%。資本門編列經費計 35,359 千元，實際支用 35,357 千元，支用比率為 99.06%。另相關研究人員在職級分佈及學歷專長分配皆屬適當，在質與量的控制方面亦相當良好。

### 參、評估主要成就及成果之績效 (outcome)

(評估主要成就及成果之價值與貢獻度)

(分就學術或技術成就、經濟效益、社會效益以及其它效益；  
並以五等第評量 5 為優 4 為良 3 為可 2 為稍差 1 為劣)

學術或技術成就；經濟效益；社會效益；其它效益

#### 一、學術或技術成就：

依核研所自評報告書中學術或技術成就敘述，並經評審小組實地審查及討論結果，本項績效「優」。

#### 二、經濟效益：

依核研所自評報告書中經濟效益敘述，並經評審小組實地審查及討論結果，本項績效「優」。

#### 三、社會效益：

依核研所自評報告書中社會效益敘述，經評審小組實地審查及討論結果，本項績效「優」。

#### 四、其它效益

依核研所自評報告書中其它敘述，經評審小組實地審查及討論結果，本項績效「優」。

### 肆、綜合意見

一、請參考國外 MRI 顯影劑之成本、顯影品質及安全性，便於推廣於臨床應用市場開發。

二、成果均符合並超越預期，各項量化指標均完成並有超越，計畫努力與用心值得肯定，且成果豐碩，有效提昇國內醫療水準。

三、目前有關心臟的核醫掃描，已由 Tl-201 轉換為 Tc-99m MIBI，這是未來的發展方向。外國之 Zevzl Lin 已進入台灣，應朝先供應 In-111 啟步，未來再向合成抗體方向邁進。

四、核醫藥物之發展，非常快速，對於產品的品質保證、臨床前試驗及臨床試驗都非常重要，若能與大學、研發中心合作則可加速發展，在基礎研究人員的需求上，核醫藥物，藥物化學領域上皆應有資深人員。

五、國內肝癌病患發生率及死亡率均名列前茅，臨床已缺乏新而有效處理。腫瘤治療之核醫藥物如 Re-188/ Lipiodol 等應加速推廣到臨床應用(人體試驗)該藥物潛力很大，應跳脫動物實驗範圍。

伍、績效評量：優 良 可 差 劣

評估委員：彭汪嘉康、梁雲、曾凱元、張政彥、周薰修、王世楨、黃文盛、張正、尹學禮等 9 位

評估時間：94年01月31日