

九十二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

原能會科技計畫成果效益報告

壹、基本資料：

計畫名稱：核醫藥物研製技術之發展與應用推

主 持 人：沈立漢

審議編號：92-2001-14-01-02-34

計畫期間(全程)：92 年 1 月至 96 年 12 月

年度經費：46,752 千元 全程經費規劃：326,312 千元

執行單位：原能會核能研究所同位素應用組與化學組

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的

核醫藥物應用在醫學、生命科學領域上有其重要性和需求性，尤其在核子醫學應用，可使病患得到早期診斷與早期治療。本計畫係依據世界先進國家核醫科技之最新發展趨勢及評估國內醫院目前與未來之迫切需要，充分運用已建立之設施與技術能力，研製國內使用量大且新的核醫藥物，提供國內醫院使用，造福病患。故本計畫具有挑戰性、學術性、需求性和經濟效益。

二、計畫架構

本分支計畫由(一)放射性同位素標幟前驅物及 MRI 對比劑之合成研究；(二)鎔-99m 及銻-188 等診療用核醫藥物之應用研究；(三)同位素檢驗試劑之研製及應用研究等三分項計畫所組成，計畫權重分別為 20%、50%、25%，而核醫藥物研製技術之發展與應用推廣主計畫管理佔 5%，總計為 100%。

三、主要內容：

1. 完成腫瘤缺氧組織造影劑用有機配位子 HL91 製造標準書，並合成 300 毫克。
2. 完成雙官能基化合物 S-Hynic 之合成方法，並合成 100 毫克。
3. 完成有機配位子 DTPA 衍生物、之合成方法。
4. 完成合成 DTPA 衍生物之釷金屬錯合物之合成方法。
5. 進行釷錯合物物化特性分析方法之建立。
6. 完成缺氧組織造影核醫藥物鎔-99m 標幟 HL91 凍晶製劑之安定性試驗、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。
7. 完成內分泌系統特異性腫瘤造影核醫藥物銥-111-DTPA-Octreotide 之試產、安定性試驗、毒理、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。

8. 完成神經母細胞瘤造影用核醫藥物碘-123 標幟 MIBG 之品管技術開發與確效、試產及安定性試驗，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。
9. 完成心臟灌注、腫瘤造影用核醫藥物鎔-99m 標幟 MIBI 之配方、製程與品管技術開發，毒理、臨床前試驗及臨床資訊彙整，以利臨床研究及查驗登記之準備。
10. 完成中樞神經多巴胺第二型受體造影用核醫藥物碘-123 標幟 IBZM 之試產、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。
11. 完成細菌性感染造影用核醫藥物鎔-99m 標幟 Ciprofloxacin 之標幟技術開發、配方劑型開發、製程開發、品管技術開發及試產，以利臨床研究及查驗登記之準備。
12. 完成肝癌治療用核醫藥物銻-188 標幟 Lipiodol 之配方劑型開發、製程開發及品管技術開發，並與國內醫學中心合作進行肝癌動物模式研究。
13. 完成核醫藥物量產製程、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。
14. 推動多巴胺轉運體造影劑鎔-99m-TRODAT-1 查驗登記申請，以獲得藥品許可證為目標。
15. 完成「碳-13 甘胺酸胃排空檢驗劑」之製程設計與品管分析方法建立。
16. 完成「碳-13 呼氣法」檢驗固體食物胃排空之專利撰寫與申請，以及血清黃麴毒素檢測劑之專利申請。
17. 完成「胃排空檢查用試驗餐」之生產與品管方法建立。
18. 完成「血清黃麴毒素檢驗方法」之方法驗證。

參、計畫經費與人力

本計畫在經費及人力資源運用情形如下：

一、經費：

1. 預算控制情形

本計畫九十二年度預算經費為46,752千元，實際支用(含結報數、預付數、政策指示流用數) 43,946千元，支用比率94%。

2. 資本支出預算控制結果

本計畫九十二年度資本門編列經費計29,400千元，實際支用29,301千元，支用比率99.67%。

二、人力：

1.人力運用量之控制效果

研究人員級職分佈	研究人員	技術人員	合計	人力運用量之控制效果
預定投入計畫人力(人年)	11.4	13.6	25	本計畫研究人員魏孝萍提早一個月退休，人力短少0.1人年，技術人員曾月葉支援輻射防輻計畫3.4個月，人力短少0.3人年，但在同仁相互支援、共同努力下，計畫目標仍圓滿達成
實際投入計畫人力(人年)	11.3	13.3	24.6	

2.人力運用質之控制效果

研究人員級職分佈	博士	碩士	學士	其他	合計	專長分佈及質之控制效果
預定投入計畫人力(人年)	4.4	7.8	2.6	10.2	25	藥學、機械、資訊、電子、化工、化學、原子能
實際投入計畫人力(人年)	4.3	7.8	2.6	9.9	24.6	本計畫研究人員魏孝萍提早一個月退休，人力短少0.1人年，技術人員曾月葉支援輻射防輻計畫3.4個月，人力短少0.3人年，但在同仁相互支援、共同努力下，計畫目標仍圓滿達成

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、申請國內外專利 2 項

1.完成「血清黃麴毒素檢驗方法」美國專利申請(US101041478)。

2.完成「鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度之快速分析方法」中華民國專利申請(案號 89125543，審查中)。

二、專利獲得 1 件

1.鎔-99m 腦神經多巴胺轉運體造影新核醫藥物及其製備方法(發明第 36931 號)

三、發表國內外期刊 9 篇、國內外會議論文 9 篇及研究報告 37 篇。

四、協助核醫製藥中心取得 4 件相關證照，分別如下：

1. ISO-9001:2000 TÜV 德國萊茵公司年度評鑑。
2. 92 年 4 月通過衛生署 cGMP 第二階段認證。
3. 核研氯化亞鉈（鉈-201）注射劑藥品許可證包裝變更登記。
4. 核研檸檬酸鎂（鎂-67）注射劑藥品許可證包裝變更登記。

五、完成技術創新項目如下：

1. 發明 HL91-NI 新配位子之合成方法，93 年度備妥專利申請 1 件。
2. 碳-13 呼氣法檢測胃排空為胃腸科學界嶄新之技術，而其中所使用之碳-13 胃排空檢驗劑亦屬於新藥物。本年度完成並建立碳-13 胃排空檢驗劑之生產與品管、碳-13 標幟藥物之碳-13 豐度測定，以及胃排空檢查用試驗餐之生產與品管等技術；並完成相關標準作業程序書 10 份。另亦完成血清黃麴毒素檢驗方法驗證所需技術與數據之建立與彙整，93 年度備妥專利申請 2 件。

六、進行其他合作交流五案，分別如下：

1. 與台中榮總進行「鎔-99m-Ciprofloxacin 感染模式動物試驗」。
2. 與中華民國核醫學會進行「台灣核醫資料調查與國內核醫製劑研發之前瞻研究」。
3. 與台中榮總進行正常健康者血清黃麴毒素濃度之研究。
4. 與高雄長庚進行「血清黃麴毒素學術研究用臨床試驗」。
5. 完成與臺大醫院之學術合作研究，題目為「以碳-13 尿素呼氣試驗或血清檢驗作為兒童及青少年幽門螺旋桿菌感染流行病學篩檢工具之比較」，負責碳-13 呼氣樣品分析，並完成彙整數據送台大醫院，進行研究報告之撰寫。

七、參加國際會議及訪問二人次，攜回核醫藥物與碳-13 胃排空及肝纖維化檢驗劑等重要參考資料。

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、學術或技術成就

1. 本計畫成果在 92 年度計發表國內外期刊 9 篇、國內外會議論文 9 篇及發表相關研究報告 37 篇。其中發表國外學術期刊論文 2 篇，刊於 SCI 登錄之期刊 (Digestive & Liver Disease 於腸胃學類期刊排名第 31 名，平均被引用次數為 1.303)。(2)92 年 10 月 25 日中華民國核醫學會年會，本計畫與台中榮總合作論文“鎔-99m-HL-91 在小白鼠瘤模型上之初步研究”獲理事長優秀論文獎。
2. 本計畫亦協助核醫製藥中心取得四項證照，分別如下：
 - (1)ISO9001:2000 TÜV 德國萊茵公司年度評鑑。
 - (2)92 年 4 月通過衛生署 cGMP 第二階段認證。
 - (3)核研氯化亞鉈 (鉈-201) 注射劑藥品許可證包裝變更登記。
 - (4)核研檸檬酸鎔 (鎔-67) 注射劑藥品許可證包裝變更登記。
3. 另本計畫亦進行 2 項專利申請及專利獲得乙項，分別如下：
 - (1)完成“血清黃麴毒素檢驗方法”美國專利申請(US101041478)。
 - (2)完成“鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度之快速分析方法”中華民國專利申請(案號 89125543，審查中)。
 - (3)“鎔-99m 腦神經多巴胺轉運體造影新核醫藥物及其製備方法(發明第 136931 號)
4. 在技術創新部分，本計畫亦獲致下列成果：
 - (1)發明 HL91-NI 新配位子之合成方法，93 年度已備妥專利申請 1 件。
 - (2)碳-13 呼氣法檢測胃排空為胃腸科學界嶄新之技術，而其中所使用之碳-13 胃排空檢驗劑亦屬於新藥物。本年度建立完成碳-13 胃排空檢驗劑之生產與品管技術、碳-13 標幟藥物之碳-13 豐度測定，以及胃排空檢查用試驗餐之生產與品管等技術，完成相關標準作業程序書 10 份，亦完成血清黃麴毒素檢驗方法驗證所需技術與數據之建立與彙整，93 年度已備妥專利申請 2 件。

二、經濟效益

1. 依據衛生署國人十大死因統計，惡性腫瘤、腦血管及心臟疾病分列前三名，本計畫發展缺氧及胜肽神經內分泌腫瘤造影用核醫藥物鎔-99m-HL-91 及鈾-111-DTPA-Octreotide，心臟及乳癌造影用核醫藥物鎔-99m-MIBI 將可作為國人早期診斷、早期治療之重要利器。另由於台灣已進入老年化社會及社會競爭加劇之影響，神經系統病變勢將嚴重威脅國人健康，本計畫亦發展多巴胺第二型受體造影核醫藥物碘-123-IBZM 及多巴胺轉運體造影劑鎔-99m-TRODAT-1 與碘-123-ADAM 以診斷巴金森氏病及憂鬱症等神經系統疾病。本計畫所

研製之新核醫藥物皆以申請查驗登記獲得衛生署藥品許可證為目標，未來可移轉核醫製藥中心，供應國內各大醫院。

2. 已取得衛生署核發之十種藥品許可證，生產核醫藥物（含短半衰期藥物），國內年收入約 3,000 萬元，並可取代國外進口，抑制不合理進口價格，其等效年收益約 5,000 萬元。並積極開發新藥，包括癌骨痛抑制劑、巴金森造影劑、MRI 對比劑等。
3. 建立動物實驗用微型正子電腦斷層造影設施，以協助新藥開發及基因治療研究等，爭取到經濟部科專經費每年~6,000 萬元。
4. 胃排空檢查為國內健保給付之項目，每人次給付 2,250 元，一旦完成碳-13 胃排空檢驗劑及試驗餐研製，將透過技轉產業界，收入簽約金及權利金，預估達 2 千萬新台幣。

三、社會效益

1. 研發新的診療用核醫藥物，包括多巴胺轉運體造影劑鎳-99m-TRODAT-1 及胜肽神經內分泌腫瘤造影劑鈾-111-DTPA-Octreotide 等預期 93 年度內可完成查驗登記申請，另提供國內三總、長庚、成大等及國外德國、智利、巴西等進行學術研究用臨床試驗，論文發表 50 餘篇。多巴胺第二型受體造影劑碘-123-IBZM 提供國內三總、成大等醫院進行學術研究用臨床試驗，論文發表 5 篇，未來將可作為查驗登記申請之依據，並提升國人腦神經診療服務水準。
2. 碳-13 呼氣法檢測胃腸疾病之新技術，如本計畫前期完成之碳-13 呼氣法檢驗幽門螺旋桿菌感染，與國內 4 所教學醫院合作，論文發表約 100 篇，並榮獲頌瑞樓教授文教基金會優秀論文獎，本期計畫完成後所建立的碳-13 呼氣法檢測胃排空，將可為國內製藥界引入新投資與增加就業機會，並造福為數眾多之腸胃病患。血清黃麴毒素檢驗試劑全世界尚無，計畫之完成有助國人(含 B 及 C 型肝炎帶原者)黃麴毒素暴露致肝癌之預防，節省社會成本。

四、其他效益

1. 在加強與國內各大醫院學術交流合作方面，本計畫在 92 年年度有下列五件合作案：
 - (1)與台中榮總進行「鎳-99m-ciprofloxacin 感染模式動物試驗」。
 - (2)與中華民國核醫學學會進行「台灣核醫資料調查與國內核醫製劑研發之前瞻研究」。
 - (3)與台中榮總進行「正常健康者血清黃麴毒素濃度之研究」。
 - (4)與高雄長庚進行「血清黃麴毒素學術研究用臨床試驗」。

- (5)完成與臺大醫院之學術合作研究，題目為「以碳-13 尿素呼氣試驗或血清檢驗作為兒童及青少年幽門螺旋桿菌感染流行病學篩檢工具之比較」，負責碳-13 呼氣樣品分析，並彙整完成數據送台大醫院，進行研究報告之撰寫。
2. 在掌握國際相關研究動態方面，本計畫派員出國參與國際會議及訪問二人次，攜回核醫藥物與碳-13 胃排空及肝纖維化檢驗劑等重要參考資料。
3. 在人才培育方面，本計畫引進博士班 4 人及碩士 1 人參與研習核醫分子及藥物技術，對未來持續推動發展分子造影及放射藥理核醫技術之研究工作有相當助益。

陸、與相關計畫之配合

本分支計畫之目的配合「醫用同位素生產技術之發展與應用推廣」計畫研發之放射性同位素，與「輻射生物醫學科技之發展與應用」計畫之核醫藥物篩選研究，建立上、中、下游關聯性，以進行標幟合成研發核醫藥物。

柒、後續工作構想之重點

- 一、核醫分子功能及基因表現造影診斷新核醫藥物之開發，與學術、研究機構及各醫院上、中、下游配合共同發展本土化新核醫藥物，如 In-111-DTPA-Octreotide 特異性腫瘤造影劑及 Tc-99m-TRODAT-1 巴金森氏病診斷劑之查證登記與及早上市等。
- 二、腫瘤治療用核醫藥物之開發，尤其是肝癌及神經母細胞瘤治療用 Re-188、I-131...等核醫藥物之研製與推廣應用，進而推動 Nano medicine 研發，包括 Ac-225 a atomic Nano generator 及 Biotargeted 治療核醫藥物研製。

捌、檢討與展望

一、建議增加研究人員

目前具備有機合成之專業人力十分單薄，為組成藥物合成之核心技術團隊，允宜增加專業之有機合成人力。

二、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緣故。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。

三、積極因應並配合國內相關新規範之制定，以確保研發成果之利用。

因應政府在 cGMP、GCP 等新規範的變革，應建立藥物研發期中階段檢

討實施策略與目標的彈性措施，以確保研發成果品質確實符合人體臨床研究及查驗登記之法規需求。

玖、補充參考資料：93 年 2 月 24 日向原能會評審小組簡報資料併附如后。

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

原能會科技計畫成果績效評估報告

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：92-2001-14-01-02-34

執行單位：核能研究所同位素應用組與化學組

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實力，歷年來投入本項領域之研究，已有相當良好的績效，而 92 年度無論在核醫新藥物的研製及應用推廣上，也有優異表現，分別申請及獲得數項專利，並發表多篇學術論文，而對於與國內各大醫院之合作交流，也相當順暢。綜合而言，本計畫研發成果與執行績效，屬於國內科技計畫中相當成功的案例。

貳、計畫經費與人力運用(評述計畫資源使用之效益性)

本計畫預算經費為 46,752 千元，實際支用(含結報數、預付數、政策指示流用數) 43,946 千元，支用比率 94%。資本門編列經費計 29,400 千元，實際支用 29,301 千元，支用比率 99.67%。另研究相關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)

5學術或技術成就；**5**經濟效益；**5**社會效益；**4**其它效益

1. 學術或技術成就評述：

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，本項績效優異。

2. 經濟效益評述：

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，本項績效優異。

3. 社會效益評述：

依核研所自評報告書中社會效益敘述，並經評審小組實地審查及討論結

果，本項績效優異。

4. 其它效益評述：

依核研所自評報告書中其它效益敘述，並經評審小組實地審查及討論結果，本項績效良好。但建議在掌握國內其他研發單位或國外研究成果動態、以及市場競爭價值效益方面，可再投入更多專責人員進行效益評估。

肆、綜合意見

1. 本計畫充分整合國內上、中、下游、學界、醫院、實驗室與製藥界，並多有研發創新成果，績效優良。
2. 利用中型（30MeV）迴旋加速器生產具 GMP/cGMP 品質之核醫藥物以服務國內 40 餘家醫院，病患每年逾 15 萬人次，成效良好，未來可加強推擴規劃技轉到南部地區。
3. 利用核醫藥物增進醫療品質，強化國人健康，當是原子能民生應用科技極重要的一環，核研所在研發團隊的建立與整合機制上，有必要加強規劃，例如有機合成專業人力之加強及充實分子造影劑研發實力等，均可及早因應。
4. 為配合政府在相關新規範之變革，應厚植相關技術能力，以確保研發成果符合國內臨床研究及查驗登記之法規需求。
5. 為創造研發成果經濟價值及市場競爭力，核研所除了致力技術開發外，對於市場行銷訊息、策略掌握及推廣機制上，亦須有管理層面的專責團隊加以支援，才更能彰顯本計畫效能。

伍、績效評量： ☒優 ☐良 ☐可 ☐差 ☐劣

綜合上述效益，評審小組評定本計畫 92 年度績效評量應列為「優」。

評估委員：郭萬祐、曾凱元、李匡華、周薰修、王世楨、張政彥、林瑞雄、
陳文芳

評估時間： 93 年 2 月 24 日