

政府科技計畫成果效益報告

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(2/4)

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：行政院原子能委員會核能研究所

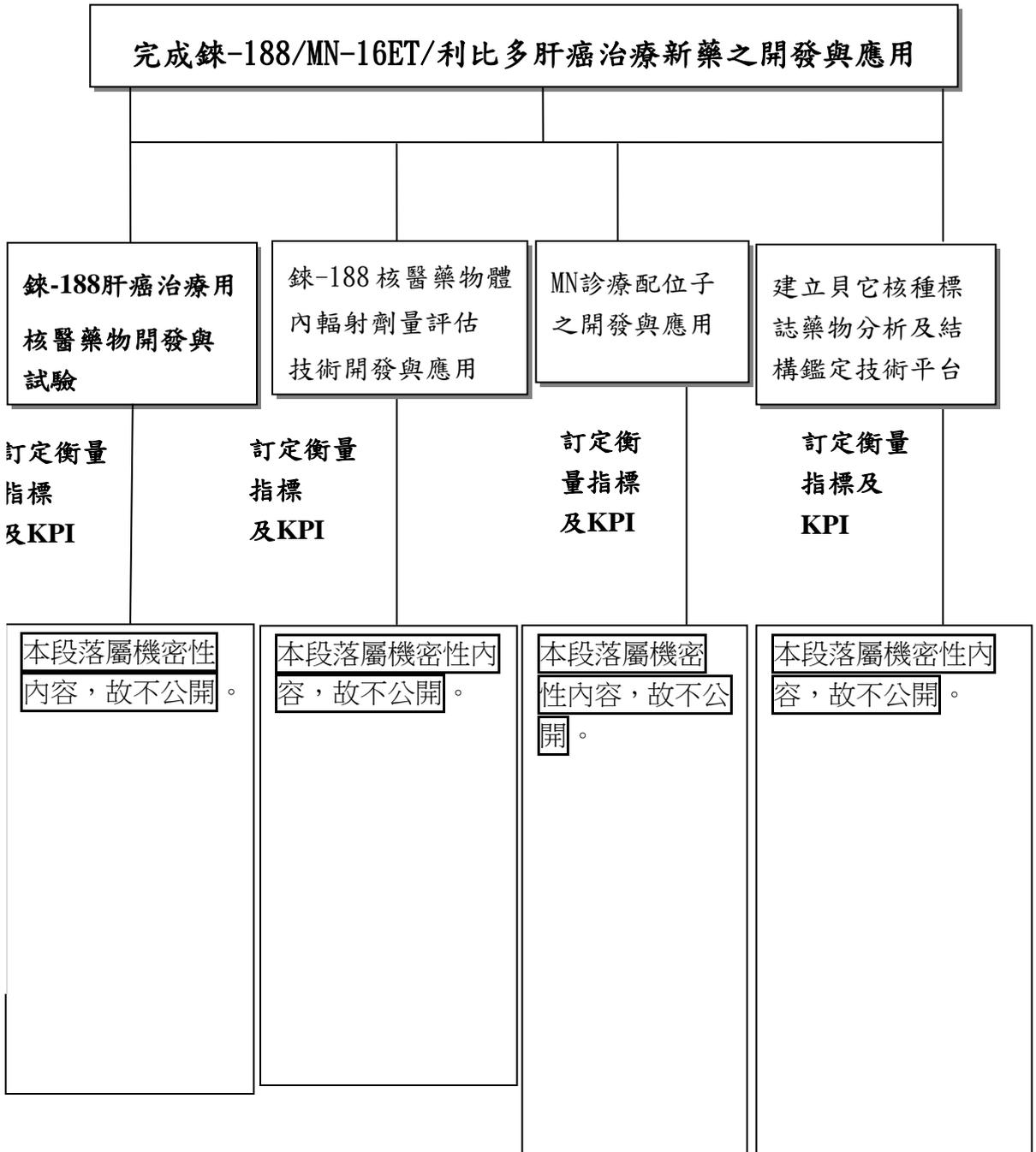
目錄

壹、科技施政重點架構圖.....	03
貳、基本資料.....	04
參、計畫目的、計畫架構與主要內容.....	04
一、計畫目的與預期成效.....	04
二、計畫架構(含樹狀圖).....	05
三、計畫主要內容.....	06
肆、計畫經費與人力執行情形.....	09
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output)..	13
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....	22
柒、與相關計畫之配合.....	33
捌、後續工作構想之重點.....	34
玖、檢討與展望.....	34
附錄：103 年度期末審查意見回覆.....	35

第二部分：政府科技計畫成果效益報告

壹、科技施政重點架構圖：

策略績效目標——績效衡量指標——執行措施（綱要計畫）



貳、基本資料：

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

主持人：_____

審議編號：_____

計畫期間(全程)：102 年 01 月 01 日至 105 年 12 月 31 日

年度經費：_____千元 全程經費規劃：_____千元

執行單位：行政院原子能委員會核能研究所

參、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的與預期成效：

(1)計畫目的:癌症為國人死因之首，其中肝癌是十大癌症死因之前二名，也是世界各國最常見的惡性腫瘤之一，肝癌好發之年齡在 45~55 歲之間，正值壯年期，若靠臨床有症狀而診斷出的肝癌，一般預後較差，平均存活率約 6~9 個月，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。目前肝癌臨床治療效果有限，國內目前雖有藥商引進澳洲 Sirtex Medical 公司生產之鈷-90 微粒體(Y-90 SIR-Spheres)為病患做栓塞治療，唯該項藥劑十分昂貴，每次療程需新台幣七十萬元以上，且健保並無給付，並非一般家庭負擔得起。初步評估國內肝癌患者 6000 例患者中約有 5000 例無法負擔此治療費用，因此嚴重影響國人健康，本研究最終目的在於研發出高品質、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達為目標。

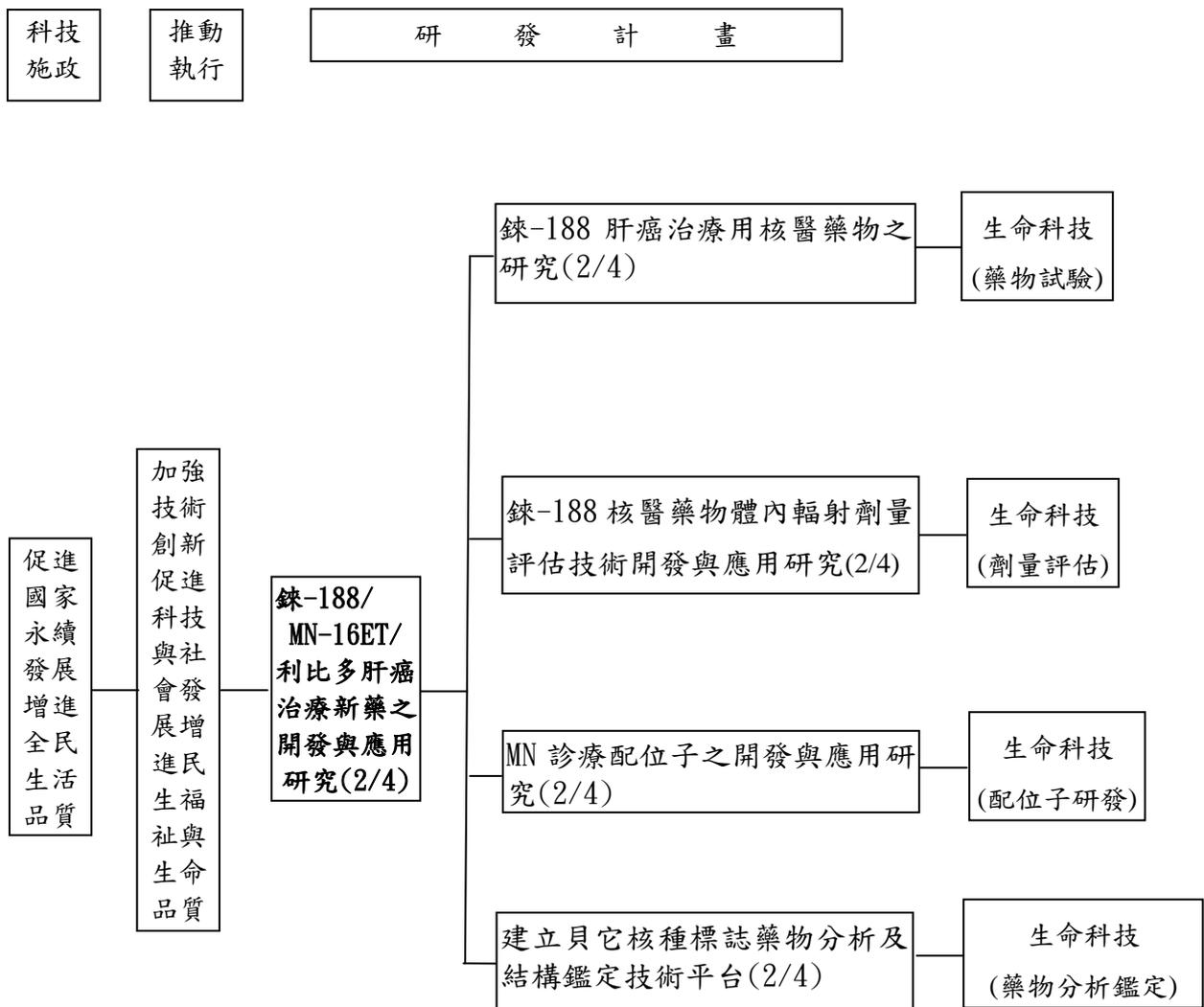
(2)預期成效:核能研究所開發治療用核醫藥物「核研 $^{188}\text{Re-MN-16ET/}$

Lipiodol 肝癌治療複合劑」，經動物實驗證實其具有肝癌治療之潛力，本計畫乃希望推動本藥之臨床應用研究，藉由整合銻-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

$^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 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 ^{188}Re -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。

二、計畫架構(含樹狀圖)：



三、計畫主要內容

本計畫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

● 計畫目標：

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，向醫院人體試驗委員會提出臨床試驗申請，並向衛生福利部申請臨床試驗許可。
4. 為推動並執行臨床試驗，舉辦肝癌治療用醫藥物國際研討會，分享研發成果。本段落屬機密性內容，故不公開。

(二)、銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用

● 計畫目標：

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。依不同肝腫瘤特性，開發銻-188 核醫藥物體內劑量評估程序技術。
2. 依不同肝腫瘤特性，開發銻-188 核醫藥物體內劑量評估程序技術。
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，改善治療計劃系統，奠定個人化治療計劃系統開發所需能力。

● 本分項計畫 103 年主要工作目標為完成國際認可之擬人化假體建置；建立不同肝腫瘤位置與腫瘤尺寸條件下，銻-188 核醫藥物對腫瘤組織、正常器官之輻射劑量評估技術、資料庫與靈敏度分析器官內多射源評估模式技術建立。實施步驟與具體成果，說明如下：

1. 完成國際認可之擬人化假體建置：
 - (1) 利用蒙地卡羅計算機程式，參考國際輻防組織不同年齡群假體建構方法，完成擬人化假體建置。
 - (2) 進行藥物不同分布下之患者全身有效劑量計算，並將其結果與國際文獻程式進行驗證比對。
2. 建立不同肝腫瘤位置與腫瘤尺寸條件下，銻-188 核醫藥物對腫瘤組織、正常器官之輻射劑量評估技術、資料庫與靈敏度分析：
 - (1) 根據電腦斷層影像，自動將輸出為蒙地卡羅計算機程式輸入檔型式。
 - (2) 模擬不同藥物分佈趨勢，計算患者全身有效劑量與器官等價劑量。

3. 器官內多射源評估模式技術建立：

- (1) 依不同時間點藥物分佈情形，建立單次計算獲得全身劑量計算方法。
- (2) 將多射源評估模式計算與分次模擬結果進行比對，驗證其正確性。

4. 預期產出兩篇研究報告與一系統雛形。

(三)、MN 診療配位子之開發與應用研究

● 計畫目標：

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. 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。
- 本分項計畫 103 年主要工作目標為，建立及精進 MN 系列配位子之合成與分離純化技術，完成 MN 系列配位子原料藥之克級量產，建立肝癌診療用 MN 系列配位子原料藥 GMP 規範，逐步建立原料藥 GMP 認證。

本段落屬機密性內容，故不公開。

(四)、建立貝它核種標誌藥物分析及結構鑑定技術平台

● 計畫目標

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。

- 本分項計畫 103 年主要工作目標為應用 102 年本計畫已建立之生檢體前處理程序與 HPLC-放射活度偵測-串聯質譜分析方法，對動物(大鼠)實驗檢體(肝臟組織或血液、尿液等)中 186/188Re-MN16ET 藥物含量分析監測，以評析藥物代謝排除速率。103 年主要工作項目包括：

- 1.應用銻-188-MN-16ET/利比多於動物肝臟或體液檢體之液相層析串聯質譜含量與結構鑑定分析方法、同位素核種輻射活度定量方法以研究藥物代謝速率與反應路徑、藥物動力學等。
- 2.協助 MN 系列配位子合成製程研發中產物結構鑑定與純度分析、原料藥與製劑品管分析、其它癌症診療用核醫藥物設計與合成步驟研發。
- 3.年度預期產出 1 篇 SCI 期刊論文、研究報告 2 篇及研討會發表 2 篇。

肆、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		研究計畫		主持人	執行機關	備註
名稱	經費	名稱	經費			
銻-188/MN-16ET /利比多肝癌治療新藥之開發與應用研究(2/4)	27491 (千元)				核能研究所	
		銻-188肝癌治療用核醫藥物之研究	14470 (千元)		核能研究所	
		銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與	5661 (千元)		核能研究所	

		應用研究			
		MN 診療 配位子之 開發與應 用研究	3727 (千元)		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	3633 (千元)		核能研究所

(二)經資門經費表

會計科目	項目	預算數 / (執行數)			備註	
		主管機關預 算(委託、補 助)	自籌款	合計		
				金額(元)		占總經費%
一、經常支出		21,620,184/ 21,607,631	0	21,620,184/ 21,607,631	78.64%/ 78.60%	
	1.人事費					
	2.業務費	21,620,184/ 21,607,631		21,620,184/ 21,607,631	78.64%/ 78.60%	
	3.差旅費					
	4.管理費					
	5.營業稅					
	小計	21,620,184/ 21,607,631				
二、資本支出		5,870,816/ 5,870,816	0	5,870,816/ 5,870,816	21.36%/ 21.36%	
	小計	5,870,816/ 5,870,816		5,870,816/ 5,870,816	21.36%/ 21.36%	
合計	金額	27,491,000/ 27,478,447	0	27,491,000/ 27,478,447	100.00%/ 99.95%	
	占總經費%	100%/ 99.95%		100%/ 99.95%	100%/ 99.95%	

或僅以人事費、業務費(研究設備費、材料與雜費)管理費分類

經費項目		主管機關預算 (委託、補助)	自籌款	合計		備註
				金額	%	
人事費						
業務費	研究設備費	5,870,816		5,870,816	21.36%	
	材料與雜費	21,620,184		21,620,184	78.64%	
管理費		0		0	0%	

與原計畫規劃差異說明：

無差異。

(三)計畫人力

計畫名稱	執行情形	總人力 (人年)	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
銻-188/ MN16ET/ 利比多肝 癌治療新 藥之開發 與應用研 究(2/4)	原訂	15.0	0.3	5.6	4.5	2.1
	實際	15.0	0.3	5.6	4.5	2.1
	差異	0	0	0	0	0
銻-188肝 癌治療用 核醫藥物 之研究 (2/4)	原訂	5.5	0	2.2	2.0	0.8
	實際	5.5	0	2.2	2.0	0.8
	差異	0	0	0	0	0
銻-188 核 醫藥物體 內輻射劑 量評估技 術開發與 應用研究 (2/4)	原訂	3.0	0.3	0.4	0.5	0.8
	實際	3.0	0.3	0.4	0.5	0.8
	差異	0	0	0	0	0
MN 診療配 位子之開 發與應用 研究(2/4)	原訂	4.0	0	2.0	0.5	0.5
	實際	4.0	0	2.0	0.5	0.5
	差異	0	0	0	0	0
建立貝它 核種標誌 藥物分析 及結構鑑 定技術平 台(2/4)	原訂	2.5	0	1.0	1.5	0
	實際	2.5	0	1.0	1.5	0
	差異	0	0	0	0	0

附註:另有「技術人員」人力，共 2.5 人年。

(四) 主要人力投入情形(副研究員級以上)

姓名	計畫職稱	投入主要工作及 人月數	學、經歷及專長	
			學歷	經歷
	總計畫 主持人	計畫管理與協調 4.8 人月	學歷	
			經歷	
			專長	
	計畫 主持人	計畫管理與執行 7.2 人月	學歷	
			經歷	
			專長	
	計畫 主持人	計畫管理與執行 2.4 人月	學歷	
			經歷	
			專長	
	計畫 主持人	計畫管理與執行 6.0 人月	學歷	
			經歷	
			專長	
	計畫 主持人	計畫管理與執行 4.8 人月	學歷	
			經歷	
			專長	

與原計畫規劃差異說明：

無差異。

伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output)

一、科技成就

(一) 學術成就

1. 期刊論文

- (1) 000, 『High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for ex vivo metabolic studies of a rhenium-labeled radiopharmaceutical for liver cancer』. *European Journal of Mass Spectrometry*(in press, SCI), 以高效液相層析串聯質譜法應用於銻同位素標幟肝癌核醫藥物之離體代謝研究。應用已建立的高效液相層析串聯質譜分析生物檢體中 Re-MN-16Et 方法, 研究肝酵素代謝 Re-MN-16Et 速率及代謝反應, 獲得肝酵素代謝速率及鑑定得 2 種代謝物結構及其成因。
- (2) 000, 『比較銻-188 MN-16ET/Lipiodol 經由腫瘤直接注射與栓塞注射大鼠肝腫瘤之生體分佈及血液生化差異』投稿 *ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE*。本文比較銻-188 MN-16ET/Lipiodol 經由腫瘤直接注射與 TAE 栓塞注射大鼠肝腫瘤之生體分佈及血液生化差異進行比較及分析, 結果顯示栓塞治療之腫瘤分布最高, 直接注射之肺部分布與腫瘤分佈量差不多, 因此推論銻-188 MN-16ET/Lipiodol 治療方式採栓塞注射較為有利於療效。
- (3) 000 等, 『銻-188-Dox 微胞在小鼠 BNL/Luc 肝癌上之應用』, 投稿 *Small* 期刊。介紹 Doxorubicin 包覆在奈米微胞中, 再標誌銻-188 進行靜脈注射給藥治療小鼠原處為肝腫瘤, 生體分佈, 造影及治療結果顯示其具有抑制腫瘤的效果, 且能增加腫部位之壞死。
- (4) 000, 『Comparing dose rates near a radioactive patient evaluated using various source models: point, line, cylinder, and anthropomorphic phantoms』. *Health Physics* (submitted, SCI) 本研究針對服用核醫藥物後之患者體外輻射劑量率, 本研究完成點射源、線射源與擬人假體射源等計算模型建立, 並針對臨床常用核醫藥物進行劑量率計算結果綜合比較。研究結果發現: 點射源模型雖然簡易計算, 但過於保守之評估模式將造成臨床核醫部門額外醫療資源浪費; 擬人假體模型具備高精確度, 但由於計算時間長與技術門檻較高, 恐不易為臨床應用採用; 線射源方式則兼具準確性與計算效率, 與臨床實際量測結果吻合, 並可以簡易數學方程式進行結果估算。研究成果將可提供上位計劃於 Re-188 藥物臨床前體外輻射安全評估參考, 提供藥物臨床試驗前所需佐證。
- (5) 000, 『EGFR-Targeting Peptide Conjugated pH-Sensitive Micelles as a Potential Drug Carrier for Photodynamic Therapy』. *Biomaterials* (submitted, SCI) 本研究發展 EGFR 標的性的奈米微胞, 包覆疏水性光感藥物 Chlorin e6, 進行光動力診斷及治療的應用。實驗結果顯示接枝 GE11 的複合性奈米微胞相較之下有較多微胞累積在 EGFR 高表現之腫瘤組織位置並且同時具有較佳抑制腫瘤生長的能力。

2. 會議論文

- (1) 000, 『Preparation and stability study of $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ for the treatment of hepatocellular carcinoma via C2 column』發表於 2014 年歐洲核醫學年會(2014EANM), 介紹利用 C2 管柱純化 $^{188}\text{Re-MN-16ET}$, 並利用 HPLC 分析其純度。在溫度 10 度 C 下測試 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 穩定度。由實驗結果可得知 C2 管柱可以有效純化 $^{188}\text{Re-MN-16ET}$, 純度在 72 小時後依然在 90% 以上。
- (2) 000, 『The bio-distribution imaging and analysis of $^{188}\text{Rhenium-MN16ET/lipiodol}$ by intra-tumor injection in Hepatocellular carcinoma SD-rat model』, 2014EANM。
- (3) 000, 『Photothermal Therapy Enhance the Delivery of Nanomedicine for Diagnosis and Therapy of Cancer』, 2014EANM。
- (4) 000, 『Serum biochemical assessment and pathological examination of $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ intra-tumor injection in hepatoma animal model』, 2014EANM。
- (5) 000, 『Establishment of TAA-induced hepatoma Wistar rat animal model and assessment the therapeutic effect of $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ Injection』, 2014EANM。
將核研鍊必妥【銻-188】注射劑以經肝動脈方式打入 TAA-誘發肝腫瘤大鼠後之病理變化觀察以及核醫藥物之療效評估。
- (6) 000, 『 $^{188}\text{Re-MN16ET/Lipiodol}$ 用於原位肝腫瘤直接注射治療之生體分佈試驗』。2013 年中華民國核醫學學會國際學術研討會 (INER-PT-0137), 銻-188 MN-16ET/Lipiodol 用於腫瘤原位注射治療生體分佈試驗結果顯示與銻-188/Lipiodol 組比較下, 銻-188 MN-16ET/Lipiodol 較能停留在腫瘤原位, 較能取得不錯之療效。
- (7) 000, 『光熱治療促進奈米藥物的腫瘤標的在癌症診治上的應用』。2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會。本研究主要是發展裝載近紅外染料和標誌的放射性同位素的多功能奈米微包, 提供多模式的近紅外螢光和核醫影像應用於癌症的診斷與癌症治療上的藥物傳輸。結果顯示光熱治療是個具潛力的模式來增加奈米藥物在腫瘤上的藥物傳輸與治療應用。
- (8) 000, 『肝癌用藥 $^{188}\text{Re-MN-16ET/碘油}$ 經逆向相管柱的製造和穩定性研究』。2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會。在這篇研究中, 我們開發了的 $^{188}\text{Re-MN-16ET/碘油}$ 經逆向相管柱製備型方法。證明在 10°C 經 72 小時

- 後¹⁸⁸Re-MN-16ET的純度高於90%。這些結果證明逆向相管柱製備方法是較好的解決方案來製備高純度的¹⁸⁸Re-MN-16ET/碘化油，和降低操作人員的輻射暴露。
- (9) 000，
『比較¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 原位注射與肝動脈注射之生體分佈研究』。2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會。本論文比較¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 經由原位注射或肝動脈注射後之原位肝腫瘤大鼠之活體影像及生體分佈情形，以利研究出較為適用於¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 之注射治療方式。
- (10) 000，
『建置 TAA 誘發肝腫瘤大鼠疾病模式並應用於核研銻必妥【銻-188】注射劑療效』。2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會。為能夠有效評估肝癌治療用核醫藥物之療效，建置一個與臨床病徵相似比較¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 原位注射與肝動脈注射之生體分佈研究。
- (11) 000，
『¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 肝腫瘤直接給藥模式對於血清生化與病理之影響』。2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會。本研究係以核研所自製核醫藥物¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 以肝腫瘤直接給藥模式，和肝腫瘤大鼠無治療對照組，比較給藥之後以血清生化的酵素活性與病理切片結果。
- (12) 000，
『EGFR 標的性胜肽接枝藥物載體應用於大腸直腸癌之光動力治療』。2014 年消化系聯合學術演講年會。本論文的研究著重於發展多功能性的奈米微粒進行光動力診斷及治療的應用。
- (13) 000，
『Comparing dose rates near a radioactive patient evaluated by various source models: point, line, cylinder, and anthropomorphic phantoms』，2014 低碳能源與生命醫學國際研討會(INER-PT-0147)。
- (14) 000，
『Identification of hepatic metabolites of Rh-MN-16ET as a hepatoma treatment agent using HPLC- tandem mass spectrometry method』，2014 年中華民國核醫學學會國際學術研討會(INER-PT-0137)，應用已建立的高效液相層析串聯質譜分析生物檢體中 Re-MN-16Et 方法，進行 Re-MN-16Et/lipiodol 對大鼠肝腫瘤栓塞活體試驗研究藥物分佈，以更多了解本藥物活體代謝機制、協助本藥物申請臨床試驗。
- (15) 000，
『液相層析串聯質譜法應用於 Re-MN-16ET/lipiodol 對肝腫瘤大鼠肝血

管栓塞之分佈與代謝研究』，2014年中華民國核醫學學會國際學術研討會(INER-PT-0137)，應用已建立的高效液相層析串聯質譜分析生物檢體中 Re-MN-16Et 方法，進行 Re-MN-16Et/lipiodol 對大鼠肝腫瘤栓塞活體試驗研究藥物分佈，以更多了解本藥物活體代謝機制、協助本藥物申請臨床試驗。

3. 研究報告

(1) 000，

『研發 H3MN-16ET 和 188Re-MN-16ET/Lipiodol 之高效液相層析自動分析方法』。(INER-11148H)在研究中我們利用高效液相層析方法搭配逆相管柱進行分析，結果證明 RP-18 管柱與實驗中所找的三種不同乙腈梯度方法皆可有效分析 H3MN-16ET 和 188Re-MN-16ET/Lipiodol。

(2) 000，

『探討銻-188 治療肝癌臨床試驗之評估方法及標準』。(INER-11351)將本所開發的 Re-188-MN-16ET/Lipiodol 推動至臨床試驗，因此我們比較國外文獻的 Re-188-HDD/Lipiodol 之臨床實驗方式、納入標準、排除標準及評估方式。同時，本篇也與 I-131/Lipiodol 進行比較，進而歸納此藥物在進行臨床時所需注意事項及評估給藥方法。

(3) 000，『生物可降解性 90Y-PLGA-microsphere 於 N1-S1 細胞株誘發肝腫瘤大鼠動物疾病模式之肝癌療效評估』。探討 90Y-PLGA-microsphere 在現有動物病理模式中之療效，並與其他市售之肝癌治療用核醫藥物做評比分。

(4) 000，

『生物可分解性微 111In-PLGA-Microsphere 之特性分析與大鼠肝癌動物模式之藥動學研究』。(INER-11197R)。研究 111In-PLGA-microsphere 應用作為肝癌治療用核醫藥物之潛力，並就其物化特性與生理分布做初步探討。

(5) 000，

『建置 TAA 誘發肝腫瘤大鼠疾病模式並應用於核研銻必妥【銻-188】注射劑療效評估』。(INER-11184R)。建置新的動物病理研究模式，並將核研銻必妥【銻-188】注射劑投入進行療效評估。

(6) 000，

『包覆不同聚合物之微粒體研製與性質研究』。(INER-11240R)。本研究的目的是發展生物可分解性微米顆粒(Microspheres)，包覆化療藥物 doxorubicin 作為肝癌藥物動脈栓塞或癌組織的局部注射劑型的應用，可藉由化療藥物局部緩慢釋放，延長治療之抗癌效果，氨基表面修飾微米顆粒未來可接枝螯合劑標誌診斷治療用放射線同位素，藉由不同核醫藥物與化療藥物的搭配達到最佳化的治療模組，增加癌症治療多樣性。

(7) 000，

- 主題為『以 Re-188 作為 N1-S1 肝癌細胞放射性治療藥物之輻射安全評估報告』(INER-11401R)。實驗結果顯示 188Re-MN-16ET/Lipiodol 注射後第 1、24 與 48 小時於腫瘤內每公克之注射百分比(%ID/g)分別為 $11.55 \pm 1.44\%$ 、 $13.16 \pm 1.46\%$ 、 $10.67 \pm 0.95\%$ 。其中肝臟為吸收劑量最高的器官，其等價劑量(Equivalent Dose)為 1.96 mSv/MBq，而全身的有效劑量(Effective Dose)則為 0.19 mSv/MBq。
- (8) 000，『不同年齡群擬人化體素假體建置』。蒐集 MIRD 不同年齡群之數學假體資訊、佛羅里達大學不同年齡群之體素假體、以及韓國標準人假體(KTman)，完成 MCNP 輸入檔的建置，並進行劑量轉換因子與 S 值驗證。
- (9) 000，『新型肝癌治療劑標幟前驅物 TDI-NODA 之合成與鑑定』(INER-10817H)，報導含二硫二氮結構的 NODA 衍生物作為新型肝癌治療劑標幟前驅物的合成方法及圖譜鑑定說明。
- (10) 000，『半胱胺酸乙酯雙聚體合成研究』，(INER-11071H) 提供半胱胺酸乙酯雙聚體之合成與圖譜鑑定方法。
- (11) 000，『ReO-ECD 合成研究』，(INER-11071H) 提供 ReO-ECD 之合成方法，再與鎔-188 形成穩定錯合物，可應用於體內放射治療劑之研究。
- (12) 000，『標幟前驅物 H₃-MN-16ET 之製備手冊』(INER-OM-1973H)說明標幟前驅物 H₃-MN-16ET 的合成方法及標準製造書，提供應用於體內放射治療劑之研究。
- (13) 000，『以高效液相層析串聯質譜法應用於銻同位素標幟肝癌核醫藥物之離體代謝研究』，INER-11082。依已建立的高效液相層析串聯質譜分析生物檢體中 Re-MN-16Et 方法，研究肝酵素代謝 Re-MN-16Et 速率及代謝反應，獲得肝酵素代謝速率及鑑定得 2 種代謝物結構及其成因。
- (14) 000，『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』，(INER-11234R)。建立肝臟均質液及肝微粒 2 種肝臟代謝試驗系統對試驗藥物 ⁹⁰Y-PLGA microsphere 代謝反應，以液體閃爍分析方法測定反應產物中游離 ⁹⁰Y 含量而評估肝酵素對 ⁹⁰Y-PLGA microsphere 反應速率。
- (15) 000 『核能研究所肝癌治療用放射性製劑銻-188 利比多之研發與應用研究』(INER-K0023)。本文彙整歷年來本所曾投入之銻-188 利比多劑型之發展資料，包括:(1)¹⁸⁸Re-EDTB-Lipiodol 研究(2)¹⁸⁸Re- ECD/Lipiodol 發展經過(3)¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 之發展現況等，並整理本所目前積極推動之 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 之研發資訊，本報告可為未來相關研究之參考依據，亦可為臨床試驗或查驗登記之佐證。

(16) 000，

『同位素組 020 館實驗室非密封放射性物質作業場所輻射安全評估』(INER-11083R)。本文描述同位素組在 020 館同位素管制區內進行非密封放射性物質之使用、分裝及標誌放射性物質等實驗，依據我國游離輻射防護法規之規定，必須執行作業場所輻射安全評估，本份報告乃為此目的而撰寫，內容包括輻射作業流程、實驗室人員劑量評估、作業場所屏蔽分析、輻射防護管制措施及放射性廢棄物處理計畫等相關資料。

(二)、技術創新

1. 完成專利申請 5 篇。

(1) 000，

『油狀放射性物質的研製與分離純化方法』。本發明是有關於一種放射性混合物其自動化製造方法與裝置，其所有反應純化均在全自動合成盒裝置內進行。本發明裝置包括以電子機械硬體的合成盒，和軟體即時操作作業系統。核研鍊必妥肝動脈注射劑自動合成盒依其製作流程，可分為反應和純化兩部份，第一部份是利用屬於胺-醯胺-二硫胺之四螯有機配位子之 MN 系列藥物與 TcO₄⁻或 ReO₄⁻進行螯合反應，形成放射性混合物(188Re-MN-16ET)。第二部分是利用固相萃取管柱進行純化分離，並溶於碘化油(Lipiodol)形成核研鍊必妥肝動脈注射劑(188Re-MN-16ET/Lipiodol)。經由本發明將可以自動化生產核研鍊必妥肝動脈注射劑(188Re-MN-16ET/Lipiodol)，在大量生產中降低人事成本與人為操作因素，並且可以減少製備過程中人員輻射暴露，使製備人員獲得更好的輻射防護。

(2) 000，

『無放射性標準品 ReO-MN 16-ET 之製備方法』。本發明係說明製備 ReO-MN-16ET 之方法改良，使其成為更具有治療肝癌潛力之新藥。

(3) 000，

『苯重氮基鹽衍生物及其製備方法』，本發明研究係以 Isoatoic anhydride 及含氯取代之 5-Chloro-isoatoic anhydride 分別和各種胺基酸酯鹽酸鹽在簡易之反應條件下作用，輔以簡單的分離純化方式即可得到具 Benzodiazepine 結構之產物。

(4) 000，

『肝癌治療劑標幟前驅物及其製造方法』。本發明之主要目的，在於提供二種新型肝癌治療劑標幟前驅物 HOC-NODA 和 TDI-NODA，用來標幟 Re-188，以應用為肝癌之核醫治療領域的用途。奉核定申請中華民國及美國專利各一篇。

2. 其他重要技術成就

- (1) 本年度建置鉛室內鎢-188/銻-188 發生器半自化研製技術，並實際應用於研製新購鎢-188 射源之發生器，成效十分良好，可減少人為操作夾具可能之錯誤，提昇產品之研製品質與效率。
- (2) 建置 188Re-MN-16ET/Lipiodol 由 C-2 管柱萃取技術，並據以設計銻-188-MN-16ET/利比多製程自動化製程，此設備能維持藥物品質、提昇萃效率與提升產率，並提高輻防效率增進臨床醫護人員的接受度。
- (3) 建立 GLP 動物實驗方法，作為年度執行輻射安全評估報告重要依據。

(三)、經濟效益

1. 採用 MCNPX 之 Rejection Method 進行核醫患者體內射源分布描述，可將藥物動力學分布情形簡化，大幅降低計算所需時間與耗用硬體資源，並獲得與原方法一致之準確程度，可做為臨床治療計劃系統加速應用。
2. 癌症為國人十大死因之首，肝癌是癌症十大死因前二名。據 WHO 報告，全球每年肝癌發生病例數達 100 至 150 萬例，45%發生於中國大陸(約 60 萬例)。我們有技術及地域雙重優勢，若將治療肝癌核醫藥物推廣至臨床應用，於中國大陸有上億美元商機，全球則有數億美元之市場潛力。
2. 利用美國核醫學會(MIRD)建議之擬人化數學假體(mathematical phantom)，完成體內劑量評估之重要參數：「S 值」(S-value)之驗證，建立從 0.01MeV 至 4MeV 之電子與光子射源評估能力，該能量區間已完全涵蓋目前核醫常用核種，未來將可應用於更多不同核醫藥物開發。

(四)、社會影響

1. 就業機會

- (1) 本計畫提供研發替代役 5 名就業，由工作中獲得專業訓練及研究成果，役期屆滿離職後有利於其獲聘民間公司就業。
- (2) 本計畫提供三位外聘工作人員就業機會，由工作中得穩定工作與收入，創造就業人口，降低失業率。

2. 環保節能

- (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。
- (2) 實驗室與辦公室均裝設 LED 照明設備，可以節能省碳。

(五)、非研究類成就

1. 12 月 11 日，本計畫研發成果獲刊載於自由時報，指出有利於肝癌治療發展，備受期待。

(六)、其他效益方面說明重要之成果及重大之突破

1. 本段落屬機密性內容，故不公開。。
2. 相層析串聯質譜法應用於 Re-MN-16ET/lipiodol 對肝腫瘤大鼠肝血栓塞之分佈與代謝研究」、「Identification of hepatic metabolites of rhenium-MN-16ET as a hepatoma treatment agent using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method」獲得中華民國核醫學會「2014 年年會壁報論文基礎組佳作」、「學會 2014 年年會口頭論文基礎組佳作」獎項。兩篇作者相同為陳威希, 廖振唯, 王培成, 羅彩月。

二、請依本計畫(涉及)設定之成果項目以量化績效指標方式及佐證資料格式填寫主要之量化成果(如學術成就代表性重要論文、技術移轉經費/項數、技術創新項數、技術服務項數、重大專利及項數、著作權項數等項目，含量化與質化部分)。

本段落屬機密性內容，故不公開。

三、請依本計畫(涉及)設定之成果項目先分別將底下研究計畫以領域別分類，再以量化績效指標方式及佐證資料格式填寫主要之量化成果。

1. 主要績效指標

- (1) 預計發表 SCI 論文 4 篇，實際達成情形為 5 篇，達成目標。
- (2) 預計申請專利 2 篇，實際達成情形為 5 篇，達成目標。
- (3) 預計完成研究及技術報告共 13 篇，實際達成情形為 16 篇，達成目標。
- (4) 預計培育碩博士 1 人，實際達成情形為 3 人，達成目標。

陸、主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

請依前述重要成果及重大突破說明其價值與貢獻度如：

一、學術成就(科技基礎研究) (權重 25 %)

1. 同位素組 本段落屬機密性內容，故不公開。率領本所銻-188 肝癌治療研發團隊，以『銻-188MN-16ET/利比多新肝癌治療用核醫藥物之開發』研究題目獲得第十一屆國家新創獎，本獎項為國內生技醫藥產業研發成果的重要肯定！並於自由時報報導本所之研發成果。



2. ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol 之『放射性混合物及其製造方法』獲得 103 年台北國際發明暨技術交易展(發明競賽區)『銀牌獎』之殊榮。



3. 參加核能研究所 103 年所慶，以《銻-188MN-16ET/利比多新肝癌治療用核醫藥物之開發》研發成果競賽『佳作』。
4. 000 等，「液相層析串聯質譜法應用於 Re-MN-16ET/lipiodol 對肝腫瘤大鼠肝血管栓塞之分佈與代謝研究」，中華民國核醫學學會 2014 年國際學術研討會，2014 年 11 月，獲論文佳作獎。
5. 000 等，「Identification of hepatic metabolites of rhenium-MN16ET as a

hepatoma treatment agent using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method」，中華民國核醫學學會 2014 年國際學術研討會，2014 年 11 月，獲論文佳作獎。

二、技術創新(科技整合創新)(權重_25_%)

1. 103 年 8 月彙整臨床前安全性實驗數據(包含 CMC、安全性、藥動及藥效學及輻射劑量評估)，申請財團法人醫藥品查驗中心(CDE)之專業輔導。經由補件說明後，12 月 8 日羅彩月博士帶領研發團隊同仁至 CDE 討論銻-188MN-16ET/利比多送審資料相關問題。六位審查委員分別就原料、製劑及藥動學及安全性等提供建議，我方也依據 CDE 之建議，立即成立工作小組，規劃工作時程表，努力達成申請臨床試驗之法規要求。
2. 本計畫於劑量評估方面，主要以通過美國 FDA 認證之 OLINDA/EXM 進行，並且完成該程式之劑量評估程序驗證，與國際已發表文獻進行實際案例評估測試，藉以奠定該程式之應用基礎，並運用美國核醫學會之醫學體內劑量委員會(MIRD)所建議之擬人化數學假體(mathematical phantom)，完成體內劑量評估所須重要參數：「S 值」(S-value)之驗證。此外，為進一步加強劑量評估技術，建立國際輻射防護組織發表之 ICRP-110 體素假體(voxel phantom)體內劑量計算方法，該假體由實際人體 CT 影像製成，因此計算結果較數學假體能夠反應實際體內劑量分布情況，未來此評估技術亦可為其它體內外劑量評估之參考。
3. 液相層析串聯質譜法分析 Re-MN-16ET/lipiodol 動物實驗檢體中藥物含量及代謝物，獲得藥物之化學相關資訊。顯示肝臟中僅微量代謝物。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重_15_%)

1. 根據世界衛生組織報告，全球每年肝癌發生病例數達 100 萬至 150 萬例，其中 45%發生於臨近之中國大陸(約 60 萬例)，我們有技術及地域雙重優勢，若我們能將本計畫之治療肝癌核醫藥物推廣至臨床應用，則產業化後，於中國大陸便有十數億美元之商機，全球則有數十億美元之市場。再加上本所研發銻-188 發生器之技術與產品品質均優於其他國家，

若配合本計畫所開發之自動化製程技術與個人化劑量和安全評估技術及完成符合 TFDA 及 GLP 作業規範要求之原料藥生產與分析相關標準化作業程序與核醫藥物結構鑑定、含量分析技術能力，可應用於生物檢體之藥物分佈、代謝速率及結構分析，相關技術服務整合後加以技轉或推廣應用，不僅造福人群，更有無限商機，可為國家增加大幅收入。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_15_%)

1. 達成社會期待，增進人民福祉：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。如能順利申請臨床試驗，進而通過查驗登記，就可研發出高品質、價格平民化的診療藥物，讓一般民眾皆可接受，達到社會期待，促進人民福祉，並且發達醫藥生技產業之目標。

五、非研究類成就(人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導)(權重_10_%)

1. 人才培育:

- (1) 培育清華大學核工所博士班學生進行核醫藥物體內劑量評估技術開發，並針對蒙地卡羅加速計算方法進行技術合作。
- (2) 培育台大醫工所碩、博士班學生各一位，進行藥物新劑型之研究及肝癌治療用核醫藥物開發。

2. 法規制度:

- (1) 依我國衛生福利部之法規，執行銻-188MN-16ET/利比多注射劑之 PIC/s-GMP 各項 SOP 之撰寫，本年度共完成 18 份 SOP 之撰寫，並送交核醫製藥中心進行審核，完成發行作業。所有銻-188MN-16ET/利比多研製所需之原料皆已依核醫製藥中心之規定，完成入庫作業。
- (2) 依衛福部臨床核子藥劑之臨床試驗申請法規規定，進行藥物製程精進與臨床前資料彙集，並向財團法人醫藥品查驗中心(CDE)諮詢「銻-188MN-16ET/利比多送審資料」相關問題，針對化學製造管制、藥動

與毒理試驗進行討論。如能順利申請臨床試驗，進而通過查驗登記，符合社會期待與人民期待。

六、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_10_%)

註：若綱要計畫期程為4年期第1年執行者，請明確寫出本綱要計畫為第1年執行，固無主要成就及成果之價值與貢獻度；其他非第1年執行者請填寫起始年累積至今主要成就及成果之價值與貢獻度(例如：執行期程為第3年之綱要計畫即寫第1年到現在所有成果之 outcome)。

學術成就:

預期成果	實際成果	差異分析
1. 相關研究成果撰寫成研究報告，並申請專利及發表於國際會議論文與國際學術期刊。	1. 1.102 年度共發表於國外 SCI 期刊共 6 篇，國內外會議論文共 10 篇，申請專利 5 篇，研究報告及技術報告共 15 篇。 2. 103 年度共發表於國外 SCI 期刊共 5 篇，國內外會議論文共 15 篇，申請專利 5 篇，研究報告及技術報告 16 篇。	符合目標
2. 成立跨領域研究團隊共同研發肝癌治療新藥與推動肝癌治療之臨床應用研究。	3. 整合藥學、輻射生物、化學分析及保健物理等專業人才，並邀請臨床醫師組成臨床諮詢委員會，參與研發，共養成研究團隊四隊。	符合目標
3. 碩博士培育	4. 培養清華大學核工所博士班學生進行核醫藥物體內劑量評估技術開發，並針對蒙地卡羅加速計算方法進行技術合	符合目標

	作。培養台大醫工所碩博士班學生，進行藥物新劑型之研究及肝癌治療用核醫藥物開發。	
--	---	--

技術創新

預期成果	實際成果	差異分析
<p>1. 188W/188Re 發生器自動化、半自動化製程平台。</p> <p>2. ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re 發生器製作。</p> <p>3. ^{99m}Tc-Mebrofenin 肝功能造影劑研製。</p> <p>4. 完成 Re-188 核醫藥物與肝癌治療程序中之體內劑量評估；並比較 Y-90、Re-188 藥物在相同活度下之體內劑量差異，作為後續療效評估及臨床試驗之依據。</p> <p>5. 建立點射源、線射源、體射源評估模式，以應用於評估銻-188 藥物之劑量分佈。</p>	<p>1. 為減少人為失誤，並能操作精準及減少操作人員輻射劑量。本季完成建立發生器自動化與半自動化製程平台，滿足各實驗射源需求。</p> <p>2. 本年度完成兩個居里級 ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re 發生器(W-033 及 W-034)之製作與包裝，並進行射源液核種純度、金屬離子分析鑑定。</p> <p>3. 完成 99mTc-Mebrofenin 肝功能造影劑研製。</p> <p>4. 依據藥物動力學結果，以國際認可之 OLIMDA 程式完成銻-188 核醫藥物與進行肝癌治療流程中之體內劑量評估；並比較釷-90、銻 188 藥物在相同活度下之體內劑量差異，作為後續療效評估及臨床試驗依據。</p> <p>5. 針對銻-188 藥物可能造成之體外劑量分佈建立點射源、線射源、體射源評估模式，以進行不同距離劑量率評估模式開發並比較不同模式間之評估結果與量測數值之差異，並完成不同肝腫瘤位置與尺寸狀況下，銻-188 核醫藥物體內劑量評估與多射源</p>	<p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p>

<p>6.建立國際認可之不同年齡群數學假體與體素假體，並完成體內劑量計算重要參數 S 值之計算技術建立。</p> <p>7.非放射性 ReO-MN 16-ET 之製備技術之創新。</p> <p>8.肝癌治療劑標誌前驅物及其製造方法之創新。</p> <p>9.建立肝臟均質液及應用肝微粒體分別對試驗藥物離體代謝反應，層析質譜分析試驗藥物含量及代謝物結構。</p> <p>10.專利申請</p> <p>11.辦理學術活動</p>	<p>模式評估技術。</p> <p>6. 以蒙地卡羅軟體程式完成國際認可之不同年齡群數學假體與體素假體，並完成體內劑量計算重要參數 S 值之計算技術建立。</p> <p>7. 創新非放射 ReO-MN 16-ET 之製備技術，使製程更為穩定，因應未來研發及臨床試驗需求。</p> <p>8. 創新肝癌治療劑標誌前驅物及其製造方法期能開發出更適合與穩定肝癌治療之標誌前驅物及製備方法，因應新藥開發相關應用研究。</p> <p>9. 建立肝臟均質液及應用肝微粒體分別對試驗藥物離體代謝反應，層析質譜分析試驗藥物含量及代謝物結構。對 Re-MN-16ET 藥物發現 2 個代謝物並確認結構，了解 Re-MN-16ET 藥物在肝臟代謝可能機制。</p> <p>10. 103 年度已申請、獲得國內外之專利五件。</p> <p>11. 本所與核醫學會及彰化基督教醫院共同辦理 2014 年華民國核醫學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸醫學交流會，計畫主持人羅○月博士受邀進行專題演講。陳○希博士並獲得 2014 核醫學會之兩篇論文佳作。</p>	<p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p> <p>符合目標</p>
--	---	---

經濟效益:

預期成果	實際成果	差異分析
1. 促成與學界或產業團體合作研究。	1. 本段落屬機密性內容，故不公開。	符合目標

社會影響

預期成果	實際成果	差異分析
1. 建立國內完全主導之肝癌核醫治療技術，開拓輻射與生技應用領域。	1. 積極完備各項研發數據以為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。	符合目標
2. 增加就業	2. 本計畫 103 年度提供五名研發替代役五名就業，由工作中獲得專業訓練及研究成果，役期屆滿離職後有利於其至民	符合目標

	<p>間公司就業。本計畫亦提供三位外聘工作人員就業機會予國內生技專業人力，工作中獲得穩定工作與收入，創造就業，降低失業率。</p>	
--	---	--

非研究類成就

預期成果	實際成果	差異分析
<p>1.建立核醫藥物研發技術，促進產業之發展。</p>	<p>1. 展研製銻-188 產品及相關製劑與研發核醫治療藥物體內輻射劑量評估技術和研製肝癌治療劑配位子之設計與合成與研發核醫藥物結構鑑定及含量分析技術，相關技術建立，對於後續核醫藥物之研發，具有莫大之助益，更可整合後加以技轉或推廣應用，不僅造福人群，更可促進產業之發展。積極完備各項研發數據以為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</p>	<p>符合目標</p>

2.人才培育	<p>能更全面，更能達成照護國民健康，落實民生福祉的目標。</p> <p>2. 與台大醫工所共同培育核醫藥物新劑型設計之人才(碩博士學生各一位)，同時也建立藥物篩選技術(包含細胞與動物療效評估實驗技術)，以為未來核醫藥物研發人才奠基。同時，培養清華大學核工所博士班學生進行核醫藥物體內劑量評估技術開發，並針對蒙地卡羅加速計算方法進行技術合作。與清華大學合作發展均質化體素假體計算方法，將可提升蒙地卡羅計算機程式效能，佐以叢級電腦(PC Cluster)硬體設備，可大幅降低計算所需間，符合臨床應用所需。</p>	符合目標
3.教育訓練	<p>3. 派員參加教育訓練：</p> <p>(1) 參加動物試驗分析技術應用及小鼠解剖與切片判讀訓練，充實相關知識，利於動物實驗相關</p>	符合目標

	<p>作業。</p> <p>(2) 參加藥物相關管理與法規概論、國際法規概論研習，瞭解相關法規利於後續相關作業。</p> <p>(3) 參加藥品之管理與查驗登記—新藥課程，瞭解藥品管理與查驗登記相關法規利於進行後續相關作業。</p> <p>(4) 參加藥品之管理與查驗登記—臨床試驗課程，瞭解藥品管理與查驗登記相關法規利於進行後續相關作業。</p> <p>(5) 參加專利教育訓練，充實相關知識，利於後續專利相關作業。</p> <p>(6) 參加品管相關訓練，充實相關知識，利於後續品質程序及品管稽核相關作業。</p>	
--	---	--

柒、與相關計畫之配合

1. 本計畫主要進行核醫藥物研製與應用研究，為降低工作人員之輻射曝露，研製程序先採用半自動化製程，臨床給藥系統之設計，皆需要保健物理組人員協助做輻射防護評估，核醫藥物研製亦需藥產中心人員協助執行後續

- 之文件審核及品管檢驗等。
2. 有關於臨床試驗法規之諮詢，除了邀請臨床諮詢委員協助審核臨床前數據外，衛生署藥物食品檢驗局(TFDA)及醫藥品查驗中心為協助國內藥廠完成藥政之申請，亦皆設有各項協助管道，我們皆會在近期開始尋求專業之諮詢與輔導，以期加速藥品臨床試驗之推動，除達成計畫目標外，更重要意義是提供國人肝癌患者治療之優質選項。
 3. 與清大核工所進行蒙地卡羅加速計算方法開發合作研究，透過體內劑量之體素幾何描述與劑量記錄方式，進行 Re-188、Y-90 射源於肝癌治療流程中加速計算，並比較加速法對於劑量評估結果之準確程度影響。
 4. 配合 MN 診療配位子之開發與應用研究計畫，協助確認產物結構及安定性、變質物結構與原因。配合銻-188 肝癌治療用核醫藥物之研究計畫，以層析質譜儀分析活體動物體內藥物試驗，Re-MN-16ET 在檢體中含量與結構分析研究。
 5. 與陽明大學合作，進行 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 與 Y-90 microsphere 之療效評估，做為後續臨床試驗之重要參考依據。
 6. 與成功大學進行跨領合作合作，共同申請生技醫藥國家型計畫，獲得通過，本所將協助微粒之研製與療效評估。
 7. 與本所藥產中心合作，進行 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 相關 SOP 之撰寫與審核，並進行原料藥入庫檢驗工作，本年度將完成三批次無菌製程試製。

捌、後續工作構想之重點

1. 依據向財團法人醫藥品查驗中心(CDE)諮詢結果，進行化學製造管制、藥動與毒理試驗之改進與補充。期能順利申請臨床試驗。
2. 銻-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用：
 - (1) 針對臨床試驗所需藥物活度、藥物施打情形、與可能遭遇問題提出因應之輻射安全評估。
 - (2) 根據給藥模式或藥動學等相關資訊，評估腫瘤、危急與代謝器官之劑量。
 - (3) 回饋劑量與安全評估之資訊，藉以改善治療模式，並持續進行 Re-188

治療計劃系統之改良。

3. 繼續精進 MN 系列配位子之量產技術，並定期提供各分項公克級配位子進行相關研究。

玖、檢討與展望

1. 持續進行藥物製程精進與化學製造管制、藥動與毒理試驗之改進與補充。期能順利申請臨床試驗。
2. 本計畫於輻射劑量防護方面，除了以 OLINDA 進行體內劑量評估之外，同時也建立了以蒙地卡羅方法為主的體內外劑量評估技術，但高精密度的蒙地卡羅模擬須要耗費更多硬體資源，因此目前的模擬有進行一部份之簡化，以軟、硬體限制之內找出最佳的結果，未來將持續觀察各相關之模擬方法或配置，提高整體效能，使得本項技術得以進行更多方之運用。
3. 繼續規畫與研發多元及新型肝癌治療劑配位子
4. 用已建立之儀器分析方法提供研發團隊所需藥物含量分析與藥物結構分析需要，提供新型核醫藥物開發合成程序改善、動物實驗檢體藥物含量分析，完成計畫研究申請臨床研究目標。

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_____

主管簽名：_____