

105 年度政府科技發展計畫 績效報告書 (D006)

計畫名稱：加速肝功能量化正子造影劑之產業化(2/4)

執行期間：

全程：自 104 年 01 月 01 日 至 107 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
第一部分	7
壹、 目標與架構	8
一、 目標與效益	8
(一) 目標.....	8
(二) 效益.....	9
二、 架構	11
三、 實際達成與原預期目標之差異說明.....	14
貳、 主要內容	15
一、 執行內容	15
二、 遭遇困難與因應對策.....	18
三、 實際執行與原規劃差異說明.....	19
參、 經費與人力執行情形.....	20
一、 經費執行情形	20
(一) 經資門經費表 (E005)	20
(二) 經費支用說明.....	21
(三) 經費實際支用與原規劃差異說明: 有關美國 IND 送審所需 CMC 文件、Investigator brochure、臨床試驗計畫書皆須與 CRO 和 醫院溝通, 另外由於放射性藥物投藥皆為極微量, 目前依法規方 法執行, 血樣濃度分析極限仍不夠低, 為求謹慎請 CRO 公司再以 其他方法驗證, 為此辦理購案展延與經費保留;以上所需經費 151 萬元申請預計於 106 年第二季完成結報。	22
二、 計畫人力運用情形.....	23
(一) 計畫人力結構 (E004)	23
(二) 人力實際進用與原規劃差異說明:無差異。	24
肆、 已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)	25
第二部分	28
壹、 主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome).....	29

一、學術成就(科技基礎研究)	29
二、技術創新(科技技術創新)	31
三、經濟效益(經濟產業促進)	32
四、社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)	33
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).....	34
貳、跨部會協調或與相關計畫之配合.....	35
參、檢討與展望	36

【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	105-2001-01-13-01					
計畫名稱	加速肝功能量化正子造影劑之產業化(2/4)					
主管機關	行政院原子能委員會核能研究所					
執行單位	經濟部—能源研究所					
計畫主持人	姓名		職稱			
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所				
計畫類別	特別申請額度計畫					
計畫群組及比重	生命科技 100%					
執行期間	105 年 1 月 1 日 至 105 年 12 月 31 日					
全程期間	104 年 1 月 1 日 至 107 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)	
	104	42,593			17.5	
	105	41,959			17.5	
	106	43,010			18.0	
	107	43,010			18.0	
	合計	170,572			71	
	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	11,837	11,836	99.99
			其他經常支出	12,164	12,113	99.58
			小計	24,001	23,949	99.78
		資本門	土地建築	-	-	-
			儀器設備	15,000	15,000	100
			其他資本支出	3,011	3,010	99.99
			小計	18,011	18,010	99.99
		經費合計		42,012	41,959	99.87
本計畫在機關施政項目之定位及功能	1.本計畫定位在應用輻射技術開發分子影像藥物，配合「臺灣生技產業起飛行動方案」的整體目標，發展新診療藥物，並落實研發成果進入臨床前及初期臨床試驗，加速研發成果產業化與商品化，構築我國分子影像生技醫藥產業，以達成發展疾病預防與診療之技術、開發新藥與相關產品，解決人類重要健康問題之願景。					
	2.本計畫定位在建立原子能科技研發之核心設施與核心技術應用於					

	新標靶藥物之開發，解決 unmet medical need，提昇生技新藥產業研發技術，增進國人健康，並能達成產業化之目標。 3.本計畫定位在配合「黃金十年國家願景」政策，結合本所過去肝膽標靶核醫造影原創科研結果，開發肝功能正子量化造影劑，與全球專利佈局，提供血管膽管接合影像與總體肝功能量測，以幫助肝臟移植病患療效評估，及早發現手術可能失敗與產生併發症的病患進行再次移植，減低總體死亡率。近幾年來國內活體換肝手術接受度普遍提高，惟手術後血管重建和膽管重建有需要肝功能影像量化輔助之必要性與急迫性，這是核研所發展原子能生物科技的絕佳優勢。其次適逢國際正喊出”核醫肝功能世代來臨”(Liver Function Testing with Nuclear Medicine Techniques is Coming of Age. RJ Bennink, Semin Nucl Med. 2012 Mar;42(2):124-37.)口號，核研所肝功能正子量化造影劑也可用來幫助為數眾多的慢性肝炎患者，提供早期肝功能量測與提昇醫療輻射品質，使能早期診斷期別，延長健康存活期，如此醫療成本支出與社會負擔就會減少，這是核研所發展總體肝功能量測，推動生技製藥國際市場，朝向核醫診斷藥物產業化的大好商機。
計畫重點描述	本計畫主要進行肝功能量化正子造影劑的臨床前研究與臨床試驗並開發近紅外光肝癌手術切除輔助候選藥劑。本計畫係利用鎵-68 六聚乳糖對肝實質細胞的高度專一性，進行肝臟實質細胞造影定量以推算肝臟實質功能，其主成分與套組配方為過去專利之再修飾，將繼續擴張專利版圖，保護本所產品市場定位，與遏阻專利侵權。4 年計畫終極目標為取得可以做為肝功能造影的臨床驗證。 全程工作項目包括正子造影套組產製與品管、臨床前研究、藥動臨床試驗等、專利布局、與產業化，並依據 IND 申請的法規要求，完成相關之臨床安全性及藥物動力學試驗、藥物規格(specifications)及製程，包括製程的穩定性、品管技術及品質保證等標準化作業程序必須符合藥品 GMP 規範。 績效指標： 1. 第一年將完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)篩選與藥理試驗、毒理試驗等，造影標誌產物品管規格(COA)制定。 2. 第二年將完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代量產製程確立、品管規格(COA)制定與試製；與候選藥廠完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)GMP 文件建立。完成肝功能量化造影劑活體 PET 分子影像造影程序確立。 3. 第三年擬完成六聚乳糖肝標靶先導物(API) 安定性試驗；與候選藥廠完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)連續三批次試製；完成肝功能量化造影劑 eIND 申請。 4. 第四年擬完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)量產；與候選藥廠例行供應可標誌鎵-68 之正子肝受體套組，進行學術臨床安全性與藥動學試驗，取得臨床安全性實證。
計畫效益與	本年度預期完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代量產製程確

重大突破	立、品管規格(COA)制定與試製；完成肝功能量化正子造影劑活體 PET 分子影像造影程序確立；完成肝功能量化正子造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)GMP 文件建立；與完成近紅外光肝癌手術切除輔助藥劑候選藥物的確定。 重大效益有： 1. 鎵-68 肝受體造影劑，對肝實質受體有絕佳的標靶性與專一性，能以低背景值提高獲得肝臟殘餘功能比例之靈敏度。 2. 鎵-68 肝受體造影劑，評估殘餘肝臟功能，有助醫師對換肝或切肝做出正確之判斷，減少後續醫療社會成本支出。 3. 鎵-68 肝受體造影劑，評估殘餘肝臟功能，有助提高肝臟移植成功率與受試者存活率；使重大肝臟疾病不再造成國人生命威脅與經濟負擔，並保住家庭與社會主要生產力來源，間接提升國家國際競爭力。 4. 鎵-68 肝受體造影劑，提供準確評估相對肝臟殘餘功能；藉由肝受體造影藥劑檢驗，可以使受試者了解肝功能現況，做為用藥劑量個人化醫療參考與肝臟疾病療效評估，以減低治療藥物對個體的傷害。 5. 鎵-68 屬短半衰期正子核種，可以量化且便宜，搭配做成之胜肽型受體造影劑背景值低，具新穎性、進步性與產業可利用性，有助專利佈局提昇國際與市場競爭力。相關專利之產出，有助吸引廠商投資參與與增加後續產業化之產值。 6. 運用肝受體造影劑之標靶性，攜帶抗病毒藥物或輻射保護劑，可以有效集中藥劑劑量到肝臟細胞，減低藥劑之使用量，相對降低藥劑成本。			
遭遇困難與因應對策	104 年我們完成一份肝貯存量診斷造影劑營運規劃-市場分析與技術評價報告 (INER-P0285H)，了解可能要上市後第五年才有淨利潤，因此為減少研發成本支出，我們在策略上採用衛福部優先審查制度，先送美國 IND 再送台灣 IND，希望藉此縮減進入臨床的時間。有關美國 IND 送審所需 CMC 文件、Investigator brochure、臨床試驗計畫書皆須與 CRO 和醫院溝通，來回修改至少還要 2 個月，另外棘手的是毒理動力學試驗，由於放射性藥物投藥皆為極微量，目前依法規方法執行，LOQ 仍不夠低足以涵蓋血樣濃度，為求謹慎請 CRO 公司再以其他方法驗證，以上所需經費 199 萬元申請保留到明年使用。			
後續精進措施	由於放射性藥物投藥皆為極微量，加上核研多蓄克鎵肝受體造影劑的高標靶性，所以可以預期核研多蓄克鎵肝受體造影劑血中濃度的確是很低，將開發標準添加法測試微量定量的可行性。			
計畫連絡人	姓名		職稱	

	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所		
	電話		電子郵件	

【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	重要成果摘要說明
104	1.肝功能量化造影劑臨床諮詢與藥品查驗諮詢報告。 2.正子肝功能量化造影劑先導藥物量產製程確立及主成分品管文件確立。 3.「肝功能量化造影劑」配方研究、凍晶製程試運轉與品管分析文件確立。 4.正子肝功能量化造影劑藥動試驗與 non-GLP 毒性試驗。 5.完成國內肝功能量化正子造影劑需求市場分析。 6.完成肝受體造影劑專利地圖分析報告。	1. 進行醫藥品查驗中心藥理與 QPS 毒理試驗諮詢，並依照諮詢結果進行大鼠單劑量 NOTA-HL(血液質譜分析法)與 Ga-68 NOTA-HL(血液加馬計讀)藥物動力學試驗結果比較，結果證實 Ga-68 NOTA-HL 與未標誌 Ga-68 之前驅物 NOTA-HL 之藥物動力學試驗，呈現相一致之結果;另以個別臨床諮詢方式蒐集臨床需求與建議，醫界建議加入大型動物試驗(比如迷你豬)輔助本藥劑開發。 2. 改良醣化製程，有效提高 3-4 倍產率。完成原料製程與純度分析品管鑑定文件相關 SOP10 份。 3. 完成肝功能量化造影劑標誌配方研究，使用 NOTA-HL 凍晶瓶以 Ga-68 進行標誌，僅需 15 分鐘，標誌效率即可達大於 95%，並到 4 小時仍有>90%的放化純度;另已完成 NOTA-HL 凍晶三批次試製及標誌測試，試驗結果顯示全數通過放化純度標準。 4. 完成 Ga-68 NOTA-HL 以及 NOTA-HL 血液藥動試驗，另靜脈給予 2 隻 mice 各 5mCi 的 Ga-68 NOTA-HL，經 14 天臨床觀察全數存活。 5. 完成肝貯存量造影術可能市場與技術評價報告一份(INER-P0285H)，探討肝貯存量造影術可能市場與技術評價。 6. 完成專利構想書撰寫與專利佈局分析對內報告，由分析可知目前世界肝受體造影檢驗版圖以有蛋白型半乳糖胺與胺基型多聚乳糖為主，本所已佔據之專利版圖以胺基型多聚乳糖為主，具靈敏度高、背景值低、方便、短半衰期、穩定性高等功效，本計畫將增加 Ga-68 正子標誌，發展作為肝貯存量正子造

		影藥劑。
105	1. 完成六聚乳糖肝標靶先導藥物 300mg 規模量產，化學純度>98%，完成純度分析方法確效。 2. 完成肝功能量化造影劑 phase I 臨床試驗計畫書撰寫。 3. 完成肝功能量化正子造影劑藥動試驗報告。 4. 完成肝功能量化正子造影劑 GLP 毒理試驗。	1. 完成新世代六聚乳糖肝標靶先導物(API)連續三批次小規模量產，每批次產量為 $300.8 \pm 0.77\text{mg}$，化學純度為 $98.9 \pm 0.11\%$，並完成純度分析方法確效研究報告一份 (INER-12730H)。一批次原料藥正式入庫 PIC/S GMP 藥廠，檢驗結果符合規格;並完成核研多蓄克鎳肝功能造影劑三批次產製，成品檢驗全數合格。依據原料和產品製程品質特性與美國 IND 送審用 module III 化學製造管控(CMC)格式，完成 Module III 英文版報告撰寫。 2. 完成 CDE 諮詢指標型案件申請，並已完成肝功能量化造影劑 phase I 臨床試驗計畫書撰寫。完成肝臟假體之製作，並以中榮、新光、義大為抽樣代表，執行臨床 PET 造影效能評估，完成報告一份。 3. 完成 asialofetuin 抑制試驗，確認 Ga-68 NOTA-HL 對去唾液酸糖蛋白的專一性，並完成藥動試驗與生物體分布。並與蛋白型 Tc-99m-DTPA-GSA 做標靶性的比較，結果顯示 Ga-68 NOTA-HL 相較於 Tc-99m-DTPA-GSA 確實有較低的背景值。 4. 完成肝功能量化正子造影劑毒理試驗與 CDE 諮詢(104CONS01015.1，104CONS01015.4)及規劃書【INER-12505H】，並據以完成單劑量延伸性急毒理試驗。

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

一、目標與效益

(一) 目標

本計畫針對國人罹患人數眾多的肝臟疾病為切入點，以多聚醣技術，針對特定受體發展肝功能量化正子造影劑。本計畫擬開發之肝功能量化正子造影劑，其藥理機制在多聚乳糖胺對肝受體有強專一性 (specificity) 結合，關鍵技術在鎂-68 正子肝受體造影套組開發，係以鎂-68 搭配肝受體造影凍晶套組，在醫院端採即溶即用方式供臨床使用。鎂-68 發生器之母核種為 Ge-68 來源供應穩定，未來不會有供應鏈斷貨之虞；半生期短僅 68 分鐘，便於醫療照護管理；而凍晶套組貯存期長，具有國際產業經營之絕佳優勢。本所過去曾開發過銥-111 單光子肝受體造影劑，對肝臟細胞具肝標靶特性，但因銥-111 為中型迴旋加速器所產製，非一般商業藥廠可自行製造，基於產業推廣考量，本計畫開發鎂-68 正子肝受體造影劑，其主成分為過去專利之修飾，將再衍生出新專利，採凍晶形式亦同樣具有長期貯存、全球遠端銷售等有利掌握國際市場之優勢。此外，本計畫亦希望延用六聚乳糖的研製技術開發近紅外光聚合葡萄糖作為肝癌手術切除輔助藥劑，其藥理機制在利用腫瘤有相對較高的葡萄糖轉運體，會使肝癌和正常肝對比更加強烈，由於已知術中腫瘤不完全切除是造成癌症復發的主因，若能於手術中使用近紅外光輔助藥劑，可以使清除率提高 (Nature Medicine 17(10):1315-1320, 2011.)。本計畫開發切肝前後肝功能正子造影藥劑，加上肝癌手術過程中近紅外光輔助造影藥劑，將可以滿足手術前中後的全方位藥劑需求。

本計畫以產業化為目標，在第一年就要有藥廠與醫藥品查驗中心參與，由藥廠擔任研發夥伴，配合研發共同完成檢驗成績書與製藥相關文件之制定；由醫藥品查驗中心擔任諮詢，提供查驗登記所須諮詢。104 年度任務在完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)篩選、Non-GLP (Non-Good Laboratory Practice，非優良實驗室操作規範)毒理試驗等；完成肝功能量化造影劑藥物動力學與肝疾病適應症應用研究與完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)凍晶製程確效、造影標誌產物品管規格(COA)制定。105 年度任務在完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代量產製程確立與試製，並建立連續三批次品管數據與儲架期。以臨床 PET 造影儀器完成肝功能量化正子造影劑活體 PET 分子影像造

影程序確立，完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)仿單製作與凍晶製程確效，完成成品品管規格 (COA)制定與試製，完成 GLP 級毒理試驗，完成肝功能量化正子造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)GMP 文件建立與臨床前試驗數據彙整。

(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。)

鎂-68 搭配做成之胜肽型受體造影劑背景值低，標靶性佳，可以應用在術前肝功能評估、術後肝功能觀察、肝疾病療效評估與肝病患者肝功能健檢。首先，鎂-68 正子影像量化造影劑屬短半衰期正子核種，可以量化且便宜，可用以評估殘餘肝臟功能，有助對換肝或切肝做出正確之判斷，如此可以減少並存診斷數，相對減少直接醫療成本，以便將有限醫療資源應用於更多健康醫療照護；其次鎂-68 正子影像量化造影劑，提供準確評估相對肝臟殘餘功能影像實證，有助提高肝臟移植的成功率與受試者存活率，使重大肝臟疾病不再造成國人生命威脅與經濟負擔，並保住家庭與社會主要生產力來源，間接提升國家國際競爭力。再者，鎂-68 肝受體造影藥劑檢驗，可作肝臟疾病療效評估，做為用藥劑量個人化醫療參考，如此可以減低治療藥物對個體的傷害；甚且，鎂-68 肝受體造影藥劑可以提供做為肝病患者肝功能健檢，使受試者及早掌握肝功能現況。

本計畫與核醫製藥中心合作，透過合作開發，共同推動臨床試驗，使本國在國際肝病與癌病診療研發更具競爭力，展現政府推動「黃金十年國家願景」研發銜接產業之決心。

● 國際比較與分析

(如有計畫執行前後之國際比較，請列出，並以表格方式呈現為佳。)

比較項目或計畫產出成果	計畫執行前	計畫執行後
蛋白型肝受體造影劑	Tc-99m GSA Tc-99m NGA	
胜肽型肝受體造影劑	In-111 DTPA Hexa-Lac*	Ga-68 NOTA Hexa-Lac*

*皆為核研所所有，有關核研所肝貯存量專利技術檢驗專利地圖如下圖所示：

	材料	方法	物質	應用
組合物	TWI392511	TW391144 TWI392511 US9040017	TWI392511 US9040017	TW391144 TWI392511
In-111 標 誌	TWI392511	TWI388338 JP4780799 US9040017	TWI391144 EP2067489 TWI417110	TWI392511
F-18 標誌		US8961931 TWI394586	US8961931 TWI394586	
醣胜肽	TWI391144	TWI455943 TWI458493 JP4780799 US8552163 EP2067489	TWI487714 US9045513 US8552163 US8142759 TWI458493 US417110 TWI392511 US8435491	US417110 JP4780799 US8142759 EP2067489
Tc-99m 標 誌	TWI391144	JP4780799	TWI417110	JP4780799
Ga-68 標誌	TWI391144			
單醣	TWI417110	US8961931 TW394586	US8961931 TWI394586	
肝病診療		US8435491	US8142759	US8142759 JP4780799 US417110 US8435491

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	計畫原訂目標	計畫效益與 目標達成情形
名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)	名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)					
加速肝功能量 化正子造影劑 之產業化	42,012 (41,959)					行政院原子 能委員會核 能研究所		
		六聚乳糖肝標 靶先導物新世 代製程開發	14,054 (14,045)			行政院原子 能委員會核 能研究所同 位素應用組	1. 肝標靶先導藥物進入藥廠倉儲管理，300mg，檢驗成績書顯示合格。 2. 完成肝標靶先導藥物 6 個月安定性報告。 3. 完成肝功能量化正子造影劑化學部仿單製作。	1. 完成新世代六聚乳糖肝標靶先導物(API)連續三批次(L1601, L1602, L1603)小規模量產，每批次產量為 $300.8 \pm 0.77\text{mg}$ ，質譜分析分子量為 3797，化學純度為 $98.9 \pm 0.11\%$ ，三批次全數合格，完成純度分析方法確效報告(INER-12730H)。 2. 執行肝標靶先導藥物安定性試驗，CoA 報告顯示室溫貯存 6 個月還安定，但若是 30°C 與 40°C 則貯存一個月就達不到合格標準。因此重行設計安定性試驗貯存條件設定為 -20°C ， 5°C 及 25°C 。 3. 製作完成英文版肝功能

								量化正子造影劑仿單(化學部分)。
		肝功能量 化造 影劑之技術開 發與應用研究	13,979 (13,978)			行政院原子 能委員會核 能研究所同 位素應用組	1. 完成經 CDE 認可之狗藥動試驗與毒理試驗內容。 2. 完成臨床 PET 效能評估。 3. 完成肝功能量化正子造影劑生物部分仿單製作。 4. 完成延伸性急毒性試驗報告。	1. 完成指標性案件簽約(與醫藥品查驗中心)，完成肝功能量化正子造影劑毒理試驗與 CDE 諮詢(104CONS01015.1，104CONS01015.4)，完成 Ga-68 NOTA-HL 肝受體造影劑毒理試驗規劃報告一份(INER-12505H)。 2. 完成肝臟假體之製作，並抽樣北中南共四家醫院，執行臨床 PET 造影效能評估，完成報告一份。 3. 製作完成英文版肝功能量化正子造影劑仿單(生物部分)。 4. 完成大鼠與狗的單劑量延伸性急毒性試驗。
		凍晶套組廠級 量產與品管技 術開發	13,979 (13,936)			行政院原子 能委員會核 能研究所藥 產中心	1. 完成延伸性急毒性試驗報告。 2. 完成肝功能量化正子造影劑 9 個月安定性報告。 3. 完成肝功能量化正子造影劑凍晶套組連續三批	1. 完成凍晶配方相關實驗，確立配方內容除主成分 NOTA-HL 外,僅含 sodium acetate 和 mannitol，分別用在調整 pH 與凍晶賦形，由於我們的使用量遠低於要點既有藥物所含量也遠低於它們個別的 LD50，經與 CDE 討論過可以主成分 NOTA-HL 執行毒理試驗，合作完成單劑

							次產製與檢 驗報告。 量延伸性急毒理試驗。 2. 第一批因品管數據不佳，經改善製程後，自第二批次於 5/5 生產開始進行安定性試驗，迄今皆十分安定，合格的安定性數據截至 106 年 1 月 5 日達 8 個月，預計於 106 年 2 月 5 日完成 9 個月安定性報告；未來我們希望安定性可長達 2 年，因此會再繼續執行安定性以達最終 2 年以上之安定性。 3. 完成臨床試驗申請所需之 3 批次 PIC/S GMP 級凍晶製劑試製，檢驗結果全數符合規範。
--	--	--	--	--	--	--	--

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

預期目標	實際達成情形	差異分析
1. 完成六聚乳醣肝標靶先導藥物 300mg 規模量產，化學純度 >98%，完成度分析方法確效。 2. 完成肝功能量化造影劑 phase I 臨床試驗計畫書撰寫。 3. 完成肝功能量化正子造影劑藥動試驗報告。 4. 完成肝功能量化正子造影劑 GLP 毒理試驗。	1. 完成新世代六聚乳醣肝標靶先導物 (API)連續三批次小規模量產，每批次產量為 $300.8 \pm 0.77\text{mg}$，化學純度為 $98.9 \pm 0.11\%$，並完成純度分析方法確效研究報告一份(INER-12730H)。一批次原料藥正式入庫 PIC/S GMP 藥廠，檢驗結果符合規格;並完成核研多蕾克鎳肝功能造影劑三批次產製，成品檢驗全數合格。依據原料和產品製程品質特性與美國 IND 送審用 module III 化學製造管控(CMC)格式，完成 Module III 英文版報告撰寫。 2. 完成 CDE 諮詢指標型案件申請，並已完成肝功能量化造影劑 phase I 臨床試驗計畫書撰寫。完成肝臟假體之製作，並抽樣北中南共四家醫院，執行臨床 PET 造影效能評估，完成報告一份。 3. 完成 asialofetuin 抑制試驗，確認 Ga-68 NOTA-HL 對去唾液酸醣蛋白的專一性，並完成藥動試驗與生物體分布。並與蛋白型 Tc-99m-DTPA-GSA 做標靶性的比較，結果顯示 Ga-68 NOTA-HL 相較於 Tc-99m-DTPA-GSA 確實有較低的背景值。 4. 完成肝功能量化正子造影劑毒理試驗與 CDE 諮詢(104CONS01015.1，104CONS01015.4)及規劃書【INER-12505H】，並據以完成單劑量延伸性急毒理試驗。	符合預定進度

貳、主要內容

一、執行內容

本計畫利用肝臟受體對聚合乳糖結合具高度專一性之特性，發展多聚糖 Ga-68 標誌產物，作為肝功能量化影像藥劑。本計畫工作目標如下表所示：

	104 年度	105 年度	106 年度	107 年度
六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代製程開發	完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)篩選與藥理試驗、毒理試驗等。	完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代量產製程確立、品管規格(COA)制定與試製。	完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)安定性試驗。	完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)量產。
肝功能量化造影劑之技術開發與應用研究	完成肝功能量化正子造影劑藥物動力學與肝病適應症應用研究。	完成肝功能量化正子造影劑活體正子掃描分子影像造影程序確立。	完成肝功能量化正子造影劑 eIND(探索性研究用新藥臨床試驗)申請。	進行肝功能量化正子造影劑 eIND。
凍晶套組廠級量產與品管技術開發	完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)凍晶製程確效、造影標誌產物品管規格(COA)制定。	完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)GMP 文件建立。	完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)連續三批次試製。	完成肝功能量化造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)供 eIND 使用。

全程工作項目如下：

1. 鎂-68 產製與品管：包括建立鎂-68 淘洗技術平台與放化純度技術平台。
2. 正子造影套組主成分量產與品管：包括聚合乳糖產製技術平台、聚合乳糖鍵結螯合劑技術平台、雙官能螯合劑產製技術平台，與 NMR、質譜確效與分析技術平台。
3. 鎂-68 聚合乳糖臨床前研究：包括放射標誌技術平台、生物體分佈評估研究、毒理藥理試驗研究、藥動評估研究、肝疾病適應症研究。
4. 鎂-68 聚合乳糖藥動臨床試驗：包括轉譯醫學研究、安全性與藥動臨床研究、技術授權與商品化生產、業界科專申請等。
5. 新藥研發之藥物活體篩選機制：包括活體分子影像技術平台、藥物 ADME(吸收分布代謝排除)篩選應用技術平台、藥物安全性評估技術平台等。
6. 專利布局與產業化：本計畫執行期間將不定時召開產業說明會，說明藥劑開發進展與進行技術推廣，若計畫執行期間有廠商意願承接，將可技轉，而目前已有廠商對「肝功能造影劑」表達興趣，若是加速臨床試驗的推動，獲得藥物的安全性與有效性，對於後續產業界技術承接將有所助益。

本年度預期工作項目與達成情形如下：

項次	預期工作項目	達成情形
1	完成六聚乳糖肝標靶先導物(API)新世代量產製程確立、品管規格(COA)制定與連續三批次試製。	1. 完成新世代六聚乳糖肝標靶先導物(API)連續三批次(L1601, L1602, L1603)小規模量產，每批次產量為$300.8\pm0.77\text{mg}$，質譜分析分子量為3797，化學純度為$98.9\pm0.11\%$，三批次全數合格，完成純度分析方法確效報告(INER-12730H)。 2. 執行肝標靶先導藥物安定性試驗，

		COA 報告顯示室溫貯存 6 個月還安定，但若是 30℃ 與 40℃ 則貯存一個月就達不到合格標準。因此重行設計安定性試驗貯存條件設定為 -20℃, 5℃ 及 25℃。
2	完成肝功能量化正子造影劑活體 PET 分子影像造影程序確立。	完成肝臟假體之製作，並抽樣北中南四家醫院，執行臨床 PET 造影效能評估，完成報告一份。
3	完成肝功能量化正子造影劑(六聚乳糖肝標靶藥物)GMP 文件建立。	完成「核研多蓄克鎳肝功能造影劑」相關 PIC/S GMP CMC 文件制定總計 11 份及品管分析技術建立。建立經時安定性數據並完成肝功能量化正子造影劑 6 個月安定性數據報告。
4	完成近紅外光肝癌手術切除輔助藥劑候選藥物的確定。	完成六聚葡萄糖試製，並以該藥劑進行螢光造影劑生物體分布與造影試驗，確立藥物主要聚積在腫瘤和腎臟，並以近紅外螢光微創手術導航系統，確立該藥劑可應用於多發性肝癌腫瘤切除手術。

本計畫藥物開發的重要目標為人體臨床實驗，其必須準備的文件與數據是本計畫的主體，有關臨床試驗申請美國與台灣 FDA 必須送的資料整理如下表

類別	美國 IND	台灣 IND
封面目錄	Cover Letter/目錄	封面/目錄
Module I	廠商基本資料表 Form 1571 醫院基本資料表 Form 1572 藥物送件資料表 Form 3674	案件類別表 案件基本資料表 藥商執照影本(附受託研究機構執照及藥廠委託書) 試驗主持人與協同研究人員之資歷、著作及符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明(須由試驗主持人簽章)
Module II	1. Introductory Statement and General Investigational Plan 2. Investigator's Brochure	藥品特性資料(藥品物化性質、毒藥理作用、藥動學等非臨床及臨床試驗資料)或主持人手冊(Investigator brochure)
Module III	Chemistry, Manufacturing, and Control Information	藥品化學、製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)資料
Module IV	Pharmacology Toxicology Information	毒藥理作用、藥動學等非臨床試驗資料
Module V	Clinical Protocols	藥品臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章
additional		1. IRB 人體試驗委員會同意臨床試驗證明書，說明平行送審 2. 美國人體試驗委員會同意進行臨床試驗證明 3. 受試者同意書，加註版本與日

		期，須由試驗主持人簽章。 4. 個案報告表（Case Report Form）。 5. 藥物不良反應通報表 6. 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件。
--	--	---

美國 IND 申請執行進度如下表

類別	工作項目	執行情形
Module I	廠商基本資料表 Form 1571 醫院基本資料表 Form 1572 藥物送件資料表 Form 3674	已完成
Module II	1. Introductory Statement and General Investigational Plan 2. Investigator's Brochure	預計四月定稿
Module III	Chemistry, Manufacturing, and Control Information	1. 完成初稿，修改內容中 2. 安定性試驗已達 6 個月繼續延長中 3. 預計四月完稿
Module IV	Pharmacology Toxicology Information	毒性試驗已完成，毒理動力學極微量藥物(<10ppm)之分析方法開發中，預計 5 月前完稿
Module V	Clinical Protocols	完成初稿，進入修訂程序

原則上我們會先申請美國在申請台灣；台灣臨床試驗申請有所謂的簡化程序(依照【88.12.7 衛署藥字第 88073160 號函、93.7.22 衛署藥字第 0930316666 號函】)，除須交付美國核准證明文件外尚須加上 IRB 證明、美國人體試驗委員會同意進行臨床試驗證明、受試者同意書，加註版本與日期，須由試驗主持人簽章、個案報告表（Case Report Form）、藥物不良反應通報表與臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件。

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	1. 根據我們的肝貯存量診斷造影劑營運規劃-市場分析與技術評價報告 (INER-P0285H)，了解可能要上市後第五年才有淨利潤，因此為減少研發成本支出，臨床試驗越早越好，因此策略上擬朝衛福部優先審查路線努力，先送美國再送台灣。 2. 依計畫書內容原定106年完成肝功能量化正子造影劑(TFDA)IND申請，由於依據88.12.7	1. 本計畫必須在107年就執行臨床試驗，106年必須要拿到台灣臨床試驗申請許可，為加速與縮短獲得許可時程，在105年度執行面就加入美國IND

	衛署藥第88073160號函與93.7.22衛署藥字第0930316666號函，凡申請經美國FDA核准進行的試驗用新藥相同計畫編號之臨床試驗，於檢齊證明文件後報請台灣FDA核准後即可執行，為加速藥物產業化，雖然原計畫並無美國IND之目標，未採用TFDA fast track措施，本計畫於105年執行面就加入美國IND送審文件的撰寫與收集，並有開購案請CRO公司加入共同執行，有關美國IND送審所需CMC文件、Investigator brochure、臨床試驗計畫書皆須與CRO和醫院溝通，來回修改至少還要2個月，另外由於放射性藥物投藥皆為極微量，目前依法規方法執行，血樣濃度分析極限仍不夠低，為求謹慎須請CRO公司再以及其他方法驗證，故必須辦理購案展延。	送審文件的撰寫與收集。 2. 由於放射性藥物投藥皆為極微量，加上核研多薈克鎳肝受體造影劑的高標靶性，所以可以預期核研多薈克鎳肝受體造影劑血中濃度的確是很低，將開發標準添加法測試微量定量的可行性。
執行落後	1. 以上所需經費151萬元申請保留到明年使用。 2. 肝功能量化正子造影劑9個月安定性報告因第一批因品管數據不佳，經改善製程後，自第二批次於5/5生產開始進行安定性試驗，迄今皆十分安定，合格的安定性數據截至106年1月5日僅完成8個月安定性報告。	1. 預計106年4-6月可以完成結報。 2. 預計於106年2月5日完成9個月安定性報告之目標。

三、實際執行與原規劃差異說明

如遭遇困難與因應對策第二列說明。

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。

單位：千元；%

	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	42,012	40,446	1,513	41,959	99.87	43,010	43,010	
一、經常門小計	24,001	22,436	1,513	23,949	99.78	32,652	33,510	
(1)人事費	-	-	-	-	-	-	-	
(2)材料費	11,837	10,323	1,513	11,836	99.99	16,059	16,908	
(3)其他經常支出	12,164	12,113	-	12,113	99.58	16,593	16,602	
二、資本門小計	18,011	18,010	-	18,010	99.99	10,358	9,500	
(1)土地建築	-	-	-	-	-	-	-	
(2)儀器設備	15,000	15,000	-	15,000	100	3,000	-	
(3)其他資本支出	3,011	3,010	-	3,010	99.99	7,358	9,500	

(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。)

1.人事費用由本所統籌編列，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：材料費如非消耗性物品無菌濾層、活性碳過濾網、肝標靶分子藥物前驅物研製與純化用吸管、鉛衣、鉛屏壁等；以及消耗性物品含文具、紙張、氣體、電子、五金、放射性同位素、化學試劑、分析試劑、質譜分析用耗材、載臺、基質

與試劑、細胞增生藥劑前驅物、肝細胞、實驗動物鼠、腫瘤細胞、高效率層析管柱及標準品、手套、口罩、實驗衣、鉛眼鏡、鉛玻璃等相關耗材；其他費用如水電費及清潔費、通訊費、委託研究費、房屋與設施養護費、一般事務費、國內外差旅費等多項用途；資本支出費用包括：儀器設備費如巨分子結構磁振分析儀與附屬設備等核醫藥物品管設備等，其他費用如輻射應用與分子影像技術平台精進、cGMP 廠設施精進、資訊設備硬體及軟體費、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：

有關美國 IND 送審所需 CMC 文件、Investigator brochure、臨床試驗計畫書皆須與 CRO 和醫院溝通，另外由於放射性藥物投藥皆為極微量，目前依法規方法執行，血樣濃度分析極限仍不夠低，為求謹慎請 CRO 公司再以其他方法驗證，為此辦理購案展延與經費保留；以上所需經費 151 萬元申請預計於 106 年第二季完成結報。

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 (預算數)
		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)		
加速肝功能 量化正子造 影劑之產業 化	原訂	0.6	3.0	6.0	6.9	1.0	-	17.5	18.0	18.0
	實際	0.6	3.0	6.0	6.9	1.0	-	17.5	18.0	—
	差異	-	-	-	-	-	-	-	—	—
分項計畫 1： 六聚乳醣肝 標靶先導物 新世代製程 開發	原訂	0.2	1.0	3.0	1.3	0.3	-	5.8	6.3	6.3
	實際	0.2	1.0	3.0	1.3	0.3	-	5.8	6.3	6.3
	差異	-	-	-	-	-	-	-	—	—
分項計畫 2： 肝功能量化 造影劑之技 術開發與應 用研究	原訂	0.1	1.0	2.0	3.0	0.4	-	6.5	6.5	6.5
	實際	0.1	1.0	2.0	3.0	0.4	-	6.5	6.5	6.5
	差異	-	-	-	-	-	-	-	—	—
分項計畫 3:	原訂	0.3	1.0	1.0	2.6	0.3	-	5.2	5.2	5.2

凍晶套組廠 級量產與品 管技術開發	實際	0.3	1.0	1.0	2.6	0.3	-	5.2	5.2	5.2
	差異	-	-	-	-	-	-	-	—	—

- 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:無差異。

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)			完成國外 SCI 期刊論文投稿 4 篇、發表於歐洲消化系醫學會會議海報 1 篇。	
			國外(篇)	4	4		
		研討會論文	國內(篇)	1			
			國外(篇)		1		
		專書論文	國內(篇)				
			國外(篇)				
	D1.研究報告	研究報告篇數		6	6	完成所內研究報告 6 篇。	
技術創新	G.智慧財產	申請中	國內	發明專利(件)		「一種胺己基乳糖-三氮壬烷三醋酸鍵結物之合成方法」，本發明提供了新穎胺己基乳糖合成方法。胺己基乳糖因為	
					2		

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			
(科技技術創新)			國外	品種(件)		3	可以和肝臟去唾液酸醣蛋白受體有很強烈結合，所以已被用於製備作為肝受體造影劑之原料;肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力。臺灣目前有 300 萬 B 肝患者、50 萬 C 肝患者與不可計數的藥毒性肝炎患者，這些人皆是肝衰竭的高危險群，也是定期評估肝儲存功能的市場來源。申請美國、歐盟及日本等共 3 件國外專利申請(申請案號 US15/214,675/EP16180099.0/2016-137080)。		
				發明專利(件)					
				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)					
			國外	發明專利(件)					
				新型/設計專利(件)					
				商標(件)					
				品種(件)					
技術創新 (科技技術創新)	I2.參與技術活動	發表於國內外技術活動(包含技術研討會、技術說明會、競賽活動等)場次			1	2	1. 研發成果「六聚乳糖於肝癌與肝纖維化之造影研究」，參加 2016 台北國際分子影像學術研討會，獲得 outstanding poster award (2016 Oct 1 於陽明大學舉辦)。 2. 本所「一種定量肝殘餘功能的檢驗方法與其新穎肝受體造影檢驗藥劑」榮獲入圍 105 年國家發明創作獎【生技醫藥類】複選。(全國 474 件選拔僅 126 件入圍複賽)		

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		
經濟效益 (經濟產業促進)	L.促成投資	促成廠商投資件數	1	0	英國 Nottingham 大學頻頻來信希望與本所合作，經多次與所部長官溝通，未獲同意，未來將再繼續尋求跨國國際試驗之契機。	
		促成生產投資金額(千元)				
		促成研發投資金額(千元)				
		促成新創事業投資金額(千元)				
		促成產值提升或新創事業所推出新產品產值(千元)				
	T.促成與學界或產業團體合作研究	媒合與推廣活動辦理次數			與台大合作核研多蓄克鎂肝功能造影劑於迷你豬動物模式之造影研究，希望以與人類消化系統具有較高相似度的豬動物模式，驗證核研多蓄克鎂肝功能造影劑於豬動物模式肝殘存量檢驗之專一性與準確度，做為未來臨床試驗的先期試驗。	
		促成合作研究件數	1	1		
		廠商研究配合款金額(千元)				
		合作研究產品上市項數				

105 年度計畫績效指標實際達成與原訂目標差異說明：

本年度尚未有廠商投資，由於英國 Nottingham 大學頻頻來信希望與本所合作，未來將再繼續尋求跨國國際試驗之契機。

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)

一、學術成就(科技基礎研究)

1. 104 年度完成 Ga-68 NOTA-HL 與 In-111 DTPA-HL 的藥動分布比對，結果顯示兩者具相同肝標靶特性，且在肝臟的藥動分布數值是相同的。在標靶性與藥動相同的情形下，過去 In-111 DTPA-HL 於肝臟適應症的研究足以支持 Ga-68 NOTA-HL 具有與 In-111 DTPA-HL 相同對肝受體結合的專一性與正確性。
2. 104 年度與輻射應用與分子影像平台合作發表一篇「六聚乳糖評估肝貯存量之專一性、正確性與閾值」於 J Hepat 發表(IF>11)，本文得以躋身於肝臟類第一名期刊，最大賣點是因為它提供了肝貯存量的精準定量與生存閾值，具有解決國際上肝病手術尚未解決難題之潛力。這雖是一個臨床期刊但也接受符合轉譯醫學與新穎性的動物試驗成果，本所研發成果得以發表在此一期刊，不僅是代表肝臟臨床界對本研發成果之重視，也相對提高本所研發成果在國際之能見度與曝光率，今年英國 Nottingham 大學特地兩度來信表明對與本所合作研究或參與臨床試驗執行之意願，這是對本所研發成果的一大肯定。
3. 104 年度完成「肝貯存量診斷造影劑營運規劃--市場分析與技術評價」報告一份(INER-P0285H)，以收益法做技術評價，評析結果市場必須兼顧慢性肝炎族群，而不能只鎖定末期肝病患者，如此可以在上市第一年就有正收益。但肝病無痛覺，只有末期肝病患者才有生死關頭之急迫感，所以策略上我們必須在臨床試驗階段就加入 C 型肝炎肝貯存量相關試驗，畢竟 C 型肝炎患者要遠超過末期肝病患者；或者加重臨床前試驗佐證 C 型肝炎加入評估肝貯存量之重要；另一個策略是加入一項腫瘤偵測造影藥劑，若我們能以同樣經費，增加肝癌腫瘤偵測的藥物上市機會，如此就有機會在上市第一年的時候吸引 C 肝患者加入檢驗行列，提高正淨收益之機會。市場分析與技術評價讓我們對藥物開發與產業化方向與策略更加明確，對計畫開始前中後期執行，提供重要參考依據。
4. 完成「肝貯存量檢驗專利技術地圖分析」報告一份(INER-P0286R)，目前世界肝受體造影檢驗版圖以胜肽型醣質為主，功效強調靈敏度、背景值、方便、短半衰期、穩定，本所已佔據醣胜肽肝受體造影劑之歐美日台專利版圖，104 年度又增加 Ga-68 正子標誌與擴量技術，相關報告包括六鏈乳糖與三氮壬烷三醋酸之鍵結方法(INER-12264H)、

- NOTA 多聚醣肽的標誌研究(INER-P0285H)與六鏈乳糖之肝標靶試劑擴量製程改善方法(INER-11954H)，以提升未來產業化之競爭力。
5. 完成「肝癌動物模式文獻回顧」報告(INER-12276H)，目前肝癌大型動物模式製備不易，進一步與臨床醫師討論，將轉以迷你豬切肝模式加速臨床轉譯之進行，有助未來臨床醫師對本藥劑的接受度。
 6. 完成肝功能量化造影劑標誌配方研究，在 NOTA-HL 凍晶瓶中加入 Ga-68 進行標誌，僅需 15 分鐘，標誌效率即可達大於 95%，並到 4 小時仍有>90%的放化純度。已完成 NOTA-HL 凍晶三批次試製及標誌測試，試驗結果顯示全數通過放化純度標準。相關「鎵-68 標誌六鏈乳糖正子肝受體造影劑凍晶製劑之製備」研發成果投稿 104 年度 JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS。
 7. 進行單鏈、三鏈、六鏈乳糖造影標靶性測試，104 年度完成「三聚半乳糖與六聚乳糖定性研究與其造影上之種族差異研究」投稿 JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY。
 8. 肝纖維化是臨床常見的一種慢性肝炎，由於它具有可逆轉恢復的特性，因此研究肝纖維化治療藥物的人很多，在療效評估方面，目前是以病理切片分級為主，但相當主觀，不能作絕對定量。在临床上肝纖維化輕者可以病理切片區分為 F0, F1, F2, F3, F4 等級，其中 F4 又稱為肝硬化，但其實同樣是肝硬化又可依血清與臨床症狀檢驗分為 A, B, C 三級，且同樣是肝硬化 C 級，有的相當嚴重，有的以支持性療法仍可以存活地很好，但目前並沒有方法可以比較出肝硬化 C 級殘餘肝功能的多寡；本文實驗佐證去唾液酸醣蛋白受體造影可以反應殘餘肝臟功能體積；而其造影攝取也與肝纖維化程度結果呈負相關，具有評估肝纖維化肝殘存功能之潛力。「六聚乳糖於肝纖維化動物模式造影研究」104 年度已投稿 JOURNAL OF HEPATOLOGY。
 9. 105 年度完成赴大陸廈門參加分子影像學廈門國際論壇（IMIS 2015）出國報告一篇。
 10. 105 年度完成赴大陸廣州，參加 2016 第四屆廣州核酸國際論壇學術研討會，蒐集國際最新核酸藥物開發與其在診斷治療領域上的新知與研究成果，並與國際專家學者進行交流討論，公差自 105 年 11 月 08 日至 11 月 11 日止共計 4 日，完成大陸公差報告一份。
 11. 105 年度 Ga-68 NOTA-HL 肝受體造影劑毒理試驗規劃研究報告一篇 (INER-12505H)，以及完成毒理試驗諮詢(104CONS01015.1，

104CONS01015.4)；為毒理試驗計畫書撰寫依據，以符合 IND 申請所需臨床前安全性要求之規範。

- 12.105 年度完成本所第一台巨分子即時定量核磁共振儀採購評估與營運規劃(INER-12504R)，作為採購招標作業依據，此為核研多蓄克鎳肝受體造影劑之化學製程管控品管設備，為臨床試驗申請所必須。
- 13.105 年「利用 $[^{18}\text{F}]\text{AlF}$ 進行六鏈乳糖放射標誌之研究」；此研究為利用 $[^{18}\text{F}]\text{AlF}$ 氟化鋁方式，能夠直接利用氟-18 水溶液進行標誌，不但可以省去氟-18 水溶液蒸乾的時間，另一方面還可以將 NOTA-六鏈乳糖製造成標誌套組，提升使用方便性及縮短標誌時間，對日後臨床使用有明顯助益；投稿於 JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS 國際期刊。
- 14.105 年「新穎殘餘肝功能造影劑：NOTA-六聚乳糖分析方法確效」；此研究提供了新穎正子肝受體造影劑之研製方法及其分析方法確校；投稿於 JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS 國際期刊。
- 15.105 年「新穎膽道造影劑造影標記於鼠類之研究」；此研究為提供一個膽道掃描用造影劑及其標誌配方，係由硫苯甲醯基三甘胺酸(MAG3)和三鏈半乳糖胺鍵結經由 Tc-99m 標誌於鼠類之研究；投稿於 BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 國際期刊。
- 16.105 年「鎳 68 六聚乳糖作為鼠類去唾液酸糖蛋白受體造影」；此研究提供了新穎正子肝受體造影劑之研製方法，為此我們進一步將六聚乳糖接上合適螯合劑以能標誌放射性同位素 Ga-68，開發成鎳-68 正子肝受體造影劑；投稿於 JOURNAL OF HEPATOLOGY 國際期刊。
- 17.105 年「六聚乳糖藥動輻射劑量與毒性評估」，六聚乳糖於先前的試驗顯示具有肝貯存量評估之潛力，輻射劑量與毒性評估為藥物臨床前試驗所必須，發表於歐洲消化系醫學會 2015 年 10 月 24 日。

二、技術創新(科技技術創新)

1. 發展高比活度「肝受體造影用注射劑、其調劑方法及其醫藥組合物」應用於肝臟殘餘功能定量與定位的影像判讀，具有高安全性(低毒性)、高靈敏度、製程簡便、使用容易等創新優勢。獲美國發明專利(US9,040,017B2, 104.05.26-121.11.04)。
2. 以多聚乳糖合成技術發展「新穎肝標靶藥劑與合成方法」，具高標靶性、低背景值、PK 短等特性，獲中華民國發明專利(TWI458493，

104.05.26-121.11.04)。

3. 改良肝標靶藥物量產醣化製程並完成「一種胺己基乳糖-三氮壬烷三醋酸鍵結物之合成方法」，提出中華民國專利申請(申請案號：104143830，2015/12/25)
4. 104 年度以 Ga-68 NOTA HL 角逐參加台北國際發明展競賽，榮獲亞洲發明界生技製藥類最高榮譽鉑金獎。本藥劑適用於切肝換肝或慢性肝炎療效評估，後續亦可以此藥物為慢性肝炎嚴重度之評估，對降低肝病死亡率有助益，符合黃金十年國家願景的政策。
5. 105 年度「一種定量肝殘餘功能的檢驗方法與其新穎肝受體造影檢測藥劑」獲美國專利。
6. 105 年度完成六聚乳糖肝標靶先導藥物 300mg 規模量產，原料成品 CMC 檢驗全數合格，並完成「一種胺己基乳糖-三氮壬烷三醋酸鍵結物之合成方法」，提出美國、歐盟與日本專利申請中，本發明提供了新穎胺己基乳糖合成方法。胺己基乳糖因為可以和肝臟去唾液酸醣蛋白受體有很強烈結合，所以已被用於製備作為肝受體造影劑之原料；肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力。臺灣目前有 300 萬 B 肝患者、50 萬 C 肝患者與不可計數的藥毒性肝炎患者，這些人皆是肝衰竭的高危險群，也是定期評估肝儲存功能的市場來源。
7. 105 年度完成臨床 PET 假體製作與臨床 PET 效能評估，及完成臨床試驗規劃，作為臨床試驗參考。
8. 105 年度完成本所第一台巨分子磁振分析儀採購評估與營運規劃 (INER-12504R)，並完成採購招標作業，作為核研多蕾克鎳肝受體造影劑之化學製程管控品管設備，為臨床試驗申請所必須。

三、經濟效益(經濟產業促進)

1. Ga-68 NOTA-HL 有和 In-111 DTPA-HL 一樣的 PK，但成本較低也較易推廣，理由是 In-111 為迴旋加速器產製，只限定某些區域可供應，但 Ga-68 為發生器，所需貯放空間不大，只要購置發生器掏洗即可取得 Ga-68，較 In-111 方便；再者發生器產製核種 Ga-68 成本是迴旋加速器產製核種 In-111 的 1/3~1/4 倍，成本較低相對提高廠商利潤，有助振興經濟。
2. 改良肝標靶藥物量產醣化製程，產率提升 4 倍相對也降低所需成本，有利降低研發成本。

3. 核研多蓄克鎳肝功能造影劑，應用於肝臟功能貯存量評估，能有效標靶聚焦於肝臟術前與慢性肝炎病程評估，且靈敏度優於一般臨床檢驗，採凍晶劑型，具有方便銷售全世界方便(凍晶即溶)、快速(15min)、半衰期短(環保)、穩定性佳(可全球銷售)等優勢。
4. 本計畫與本所藥產中心合作推動核研多蓄克鎳肝受體造影劑之推動，例行藥物生產模式一旦建立，將逐漸呈現類生技公司運轉模式，待有意願承接廠商或衍生公司出現，勢必帶動國內核醫產業蓬勃發展。
5. 肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力。臺灣目前有 300 萬 B 肝患者、50 萬 C 肝患者與不可計數的藥毒性肝炎患者，這些人皆是肝衰竭的高危險群，也是定期評估肝儲存功能的市場來源。

四、社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)

1. 肝功能量化正子造影劑採用 Ga-68 與正子造影，半衰期短，廢料處理成本低有利醫院管理，且分子影像品質精進，能有效降低影像雜訊，增加影像定量對比準確度，相對提升肝貯存量精準診斷之能力，有利提升了定量準確度，具有解決國際上肝病手術尚未解決難題之潛力。
2. 全台率先引進動物級快速標誌系統，有效大幅減少人員輻射暴露，達維安減廢之原則。
3. 引進 Ga-68 發生器，能有效協助凍晶藥劑開發，減少迴旋加速器運轉與維護費用，增加射源供應的效率與方便性，半衰期短容易處理，並能有效提升造影儀器使用率。
4. 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。
5. 目前肝臟醫師都僅是依據電腦斷層的影像與經驗判定約 30%殘餘肝重仍可存活，但缺實際科學驗證；而且僅能應用在有局部肝癌但周遭肝細胞仍屬正常之案例，因此有其極限與相當大之不準度；切肝可以切多大以及可以切哪裡，甚麼時候連切肝都無法生存必須非換肝不可，這些肝臟手術策略的擬定，很需要有肝貯存量的定量檢驗與生存閥值等數據做為治療之依據，事實證明肝病防治的最大關鍵就在正確診斷與對症治療，精準診斷才是肝病防治的最大關鍵，本藥劑適用於切肝換肝或慢性肝炎療效評估，後續亦可以此藥物為慢性肝炎嚴重度之評估，對降低肝病死亡率有助益，符合黃金十年國家願景的政策。

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. 如期如質繳交週報、季報、期中報告與舉辦季研討會，完成各項執行進度表，有效掌握計畫進度。
2. 本計畫配合所內推動之雲端儲存分享平台，管理計畫各項計畫管考資料、實驗數據彙整以及同仁執行進度表彙整等，利於提升計畫各項業務推動及同仁執行代理人業務無間斷。
3. 本計畫之實施在科技管理面著重市場分析、技術評價與專利地圖布局，以使目標更加明確。
4. 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。
5. 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。
6. 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，廢棄物皆集中貯存管理，待完全衰變後方才以一般事業廢棄物方式辦理。
7. 從事本計畫相關同仁可獲取製藥 proof of concept 完整知識與技術，學習到從臨床界考量臨床需求之思維，並有藉由與臨床試驗 CRO 與衛生署 CDE 法規單位接觸的機會，逐步養成產官學研合作之模式。

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。)

1. 本計畫與本所藥產中心合作推動多蕾克鎳肝功能造影劑，以藥產中心建置之藥廠規模，完成本藥劑轉譯到臨床所需通過法規之文件建立。
2. 本計畫向藥品查驗中心與 QPS 公司進行藥理與毒理試驗諮詢，並完成藥品查驗諮詢會議報告(諮詢案件編號:104CONS01015)。
3. 本計畫向 NRPB 臨床試驗計畫與 CRO 公司(佳生)諮詢，諮詢結論建議肝受體造影劑(Ga68-HL)以剩餘肝功能判斷為適應症。
4. 本計畫多蕾克鎳肝功能造影劑為醫藥品查驗中心指標型案件，定期接受醫藥品查驗中心諮詢。

參、檢討與展望

1. 根據衛署藥字第 88073160 號，有關國內新藥臨床試驗之審查，凡申請經美國食藥署核准進行之試驗用新藥相同計畫編號之臨床試驗，得檢齊相關資料，報經衛福部核准後即可執行；因此為能在 107 年取得 first in human trial，在 105 年執行面加入完成美國食藥署臨床試驗申請所需文件收集與撰寫，以利加速於 106 年順利取得台灣臨床試驗許可為目標。
2. 由於核研多蓄克鎳肝功能造影劑為新穎藥劑，為加速臨床醫師對本藥劑使用之了解，將一方面執行藥劑臨床試驗送件，另一方面與醫師以迷你豬(擬人)切肝動物模式並以核研多蓄克鎳肝功能造影劑進行定量造影，評估核研多蓄克鎳造影劑應用於肝貯存量評估之準確度與生存閾值。
3. 英國諾丁漢醫學院附設醫院對於【肝功能量化正子造影劑】之成果相當有興趣，多次寫信擬與本所做國際合作交流，經評估，因為本計畫目標在將藥物推動進入臨床試驗，如建立此國際合作案獲得國外專家學者對該藥物臨床前動物試驗之安全性及有效性驗證，能有助於加速肝功能量化正子造影劑獲得美國 IND 的臨床試驗申請通過，因此傾向尋求廠商協助，朝促成同意此一國際合作努力。分工上將由本所進行藥劑提供，英國進行動物試驗，本所將可因此獲得國外相關有效性與安全性之驗證。