

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

執行期間：

全 程：自 101 年 1 月 1 日至 105 年 12 月 31 日 止

本年度：自 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日 止

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

第二部分：生技醫藥國家型科技計畫年度成果效益報告

壹、基本資料：

計畫名稱：本土好發性疾病輻射應用與分子影像技術平台
(2/5)

主持人：

審議編號：102-2001-01-丁-02

計畫期間(全程)：101年1月1日至105年12月31日

計畫期間(本年度)：102年1月1日至102年12月31日

年度經費：33,813千元 全程經費規劃：167,999千元

執行單位：核能研究所

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的：(計畫全程以及各年度之具體目標填報)

本計畫主要以 imaging biomarker 與 molecular imaging 技術能直接偵測病灶或標的物之特性，發展相關平台作為本土好發性疾病早期診療或輔助診療之用；並服務學研界的基礎研究能量，結合同位素標誌與分子造影等本所擁有技術，加速產品研發落實產業。

分子影像在藥物發展上已經成為一快速成長的領域。從藥物發展的觀點來看，分子影像可提供藥理、藥效與藥物動力學等，明白藥物於活體吸收、分布、代謝以及排除方式。臨床前研究以及 Phase I 測試為分子影像於藥物發展上，最具有顯著影響的兩個階段。超過一百種候選藥物進入此程序後，只有一個可以成功的註冊並有效的使用於病人身上。有 30%~40% 的藥物在由動物轉移至人體實驗(Phase I)時，因為太差的再現性而導致失敗。有分子影像技術作輔助，可以及早挑選利於臨床試驗候選藥物之挑選。本所輻射應用科技中心從學名藥著手開始，到現在新藥開發上市，已有 17 張藥品許可證，每年服務病患 18 萬人次。本所除了利用分子影像技術平台致力於新藥開發外，還將此能量釋放出來，目前已服務國內生技研究單位及製藥業等超過 50 項委託技術服務，提供藥物藥效與藥物動力學資訊。

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，研究主題以癌症居多，特別是肝臟疾病與肺癌需求最為迫切，此外腦神經研究也有由小分子走向胜肽之趨勢。利用分子影像能做活體定量之優勢，本所在 101 年完成 PET/CT(正子放射斷層掃描/電腦斷層掃描)融合影

像系統及 3Q 確效。榮獲肝標靶分子造影劑美國與中華民國發明專利獲證各一件，論文獲獎一篇。完成 22 件分子影像委託案(NRPB 10 件)，獲技服收入 514 萬元。102 年榮獲肝標靶分子造影劑中華民國發明專利 6 件，美國專利獲證 2 件；論文獲獎 3 篇；肝標靶分子造影劑榮獲 2013 台北國際發明暨技術交易展金牌獎一座與榮獲第十屆學研組新創獎。完成 20 件分子影像委託案(NRPB 6 件)，其中完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，該委託案進入臨床試驗申請階段。完成奈米元件實驗室委託抗菌胜肽生物體分布試驗，佐證經修飾後之抗菌胜肽 cecropin B 具肺癌腫瘤細胞標靶性，該研究計畫榮獲第十屆新創獎。完成 1.5T animal MRI 採購與 3Q 確效。完成一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方中華民國與美國專利申請。獲技服收入 594 萬元。103 年度將積極建立動物級 MRI 設備以及 NanoSPECT/PET/CT/MRI 融合定量影像系統，並在 103、104 年陸續應用於肝臟疾病、腫瘤與腦神經疾病之診斷，希望到 105 年能建置完全達例行運轉的階段。

PET(正子放射斷層掃描術)、SPECT(單光子放射斷層掃描術)搭配 CT(電腦斷層掃描，適合硬組織掃描)、MRI(核磁共振掃描，適合軟組織掃描)之融合與影像圈選可以獲得活體藥動數據。這樣的 NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像整合系統，對於正確圈選軟硬組織來做精確器官功能定量，是非常重要的。其優勢為 CT 掃描速度快，在 NanoSPECT 與 animal PET 掃描前以 CT 掃描，可以很快確定 region of interest 是否在影像中央；而 MRI 可以提供完整之軟組織(如腫瘤、肝臟及神經等)影像資訊，且和 animal PET 影像融合時，因呼吸及移動的因素造成影像融合上的位移假影，可以獲得補償。本所是國內第一個擁有 NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像整合系統的單位，有鑑於國內研究者肺臟、腦與肝臟研究日益增加，需求者眾，以永續經營來看，本系統具有以活體進行 ADME(absorption, distribution, metabolism, excretion)試驗之優勢，未來執行 ADME 試驗，可大幅減少犧牲動物耗時耗人之作業，大幅提升工作效率。本所將積極以 NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像定量技術，協助 NRPB 諸多腦肺臟肝臟等軟組織專題，提供活體影像藥動學絕對定量與器官殘餘功能之數據。

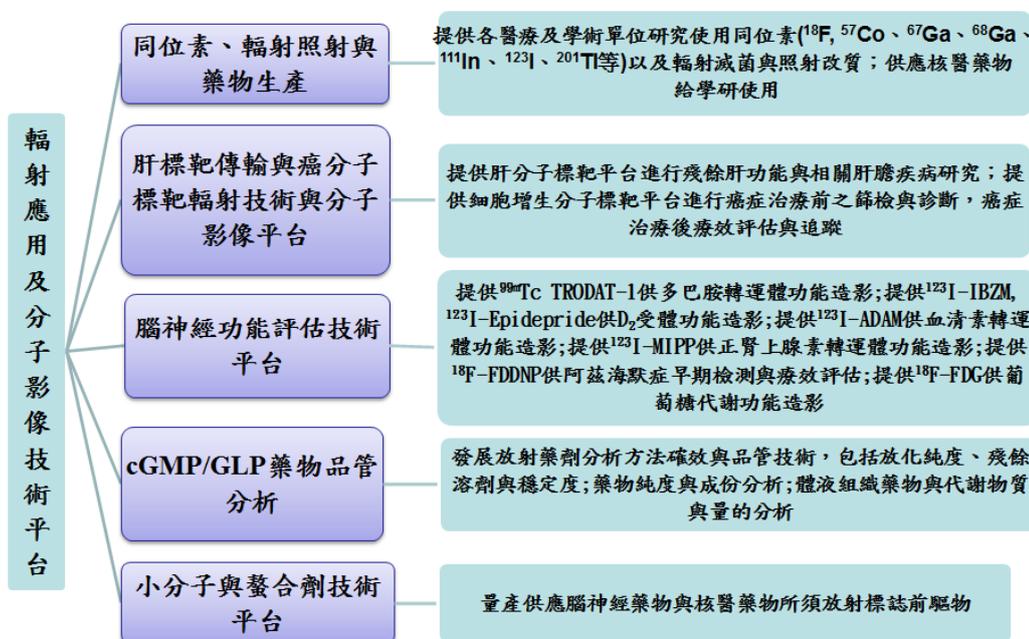
二、計畫實際達成度與預期目標之差異

(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
1.辦理 1.5T 動物磁振造影掃描儀採購。 2. 完 成 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像定量營運規	1.辦理 1.5T 動物磁振造影掃描儀(MRI)採購，含周邊設備如循環水壓縮機與配電箱電力增設與溫溼度調控。 2. 完成 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像定量營運規劃書報告一份，作為年度	無差異

<p>劃書報告一份。</p>	<p>營運守則。</p>	
<p>1.完成工研院骨材生長因子放射標誌與長期生物體分布試驗結案報告一篇。 2.完成 InerTA2 細胞增生造影劑腫瘤偵測之效能評估報告一篇。</p>	<p>1.完成工研院 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，使該委託案能順利進入臨床試驗申請階段，該研究顯示工研院 BMP-2 本土自製骨材可在受傷骨位置滯留半生期長達 2 周，並在一個月後完全被吸收，且達到骨骼完全修復。 2. InerTA2 細胞增生造影劑，可看到 A549 與 LL2 0.7mm³ 原位肺腫瘤與直徑 5mm SK-HEP-1 原位肝腫瘤，有助癌症治療藥物之篩選。</p>	<p>無差異</p>
<p>完成新穎血管新生造影應用於肺癌腫瘤之偵測報告一篇。</p>	<p>以 In-111 NOTA-E(RGDfk)₂、Tc-99m RGD-BBN 應用於 A549 與 EGFR 突變肺癌鼠，完成新穎血管新生造影應用於肺癌腫瘤之偵測報告一篇。此外完成委託案委託 I-123 ARLDDL、I-123 HAS-ARLDDL、及 I-123 KG 等血管新生造影藥劑製備與生物體分布數據獲得。</p>	<p>無差異</p>
<p>完成 animal MRI 驗收以及 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合定量系統效能報告一篇。</p>	<p>完成 MRI 的建置與確效，並完成第一階段應用目的，使 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合定量系統，取代傳統自體放射顯影術，與犧牲定點取樣生物體分布試驗，具體可行，完成報告一篇。</p>	<p>無差異</p>

三、計畫架構(含樹狀圖)：



四、計畫主要內容：(計畫之內容摘要原則 2 頁)

本計畫主要在建構與提供輻射技術、imaging biomarker 與分子影像技術平台，配合生技醫藥國家型計畫解決藥物開發的瓶頸，共同開發本土好發性疾疾病早期診療或輔助診療之藥物。

在過去一個藥物的開發往往至少要歷經 10-15 年才能順利進入臨床試驗，特別是在 target validation、lead optimization 與 ADME(adsorption, distribution, metabolism, excretion)藥動數據的建立，往往是各研究群組往下推動的主要瓶頸，核研所為全台唯一兼具輻射分子影像技術與 GMP、GLP 認證之重要機構，除能以相關核心技術與設施致力於新藥開發外，還將此能量釋放出來，目前已服務國內生技研究單位及製藥業等 50 項委託技術服務案，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), Newline 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。國內研究群組雖有很強團隊進行先導藥物之篩選與開發，但普遍欠缺藥動影像與 IND filing 的能力與資源，這個階段需要花費很多時間與成本摸索，透過生技醫藥國家型計畫跨領域合作研究地實施，核研所堅強的臨床前與臨床經驗能彌補研究群組技術能量的缺口，使基礎環節能有效銜接轉譯到臨床。台灣必需要有一個卓越分子影像中心，核研所過去在分子影像與其藥物的開發已很有經驗，在經費有限的情形下，資源必須集中才能有效建立相關技術，核研所願意擔負這個重任。102 年完成 animal MRI 採購與 3Q 確效，建置 animal PET/CT/MRI 融合影像定量系統。完成 20 件分子影像委託案(NRPB 6 件)，獲技服收入 594 萬元，其中完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，該委託案進入臨床試驗申請階段，該研究顯示工研院 BMP-2 本土自製骨材可在受傷骨位置滯留半生期長達 2 周，並在一個月後完全被吸收，且達到骨骼完全修復；研發成果發表於 102 年歐洲核醫學年會以及 102 年中華民國核醫學年會壁報論文獎第二名；完成奈米元件實驗室委託抗菌胜肽生物體分布試驗，佐證經修飾後之抗菌胜肽 cecropin B 具肺癌腫瘤細胞標靶性，該研究計畫主持人陳惠民研究員以此項研究榮獲第十屆新創獎；此外除與工研院合作的本土自製骨材獲獎外，與委託案使用者另有發表論文獲獎 2 篇，一篇為胜肽奈米金於前列腺癌研究獲 102 年中華民國核醫學

年會壁報論文獎第一名；一篇為血清素轉運體生物體分布獲 102 年中華民國核醫學年會口頭論文獎第二名。此外前期計畫獨立研究之肝標靶分子造影劑於今年榮獲中華民國發明專利 6 件，美國專利獲證 2 件，本計畫以此肝標靶分子造影劑專利參展，榮獲 2013 台北國際發明暨技術交易展金牌獎與第十屆學研組新創獎。同時本計畫亦就現有成果，再提出新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，申請中華民國與美國專利，以為專利圍堵布局。而本計畫參加 2013 年歐洲核醫學年會亦分別有兩篇論文獲得腦神經組與癌症組 poster walk，分別為 Evaluating Effects of Daily Rhythm on Central SERT Activity Using 4-[18F]-ADAM PET/CT(PW048 腦神經組)，以及 Preclinical Development of a Novel Radiolabeled Peptide for Breast Tumor Imaging(PW094 癌症組)。

參、計畫已獲得之主要成果與重大突破就計畫預期目標及 KPI 來作重點說明(含質化與量化成果 outputs)

一、質化成果：

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
1. 學術成就 加速國內研究人員能有更快、更好的文獻發表(大量縮短實驗研究的時程，避免不必要的時間與金錢的浪費)。SCI 期刊發表 4 篇；培養輻射應用與分子影像研究團隊；以本所核心設施協助國內學界研究，培育博士一位；研究報告 9 篇。 2. 本計畫利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	1. SCI 共獲 6 篇 SCI; 與使用者共同發表論文榮獲 2013 年中華民國核醫學年會暨國際研討會壁報論文獎第一、二名(分別是與陽明大學、工研院合作研發成果)及口頭論文獎第二名(與彰基合作)等。 2. 完成 animal PET/CT 與 animal MRI 主機採購，並完成相關 3Q 確效驗證報告以及 NanoSPECT/PET/CT/MRI 融合系統建置。分子影像研究團隊養成一隊。 3. 接受學界委託進行核醫應用與分子影像技術服務，共完成 20 件委託案(含 6 件 NRPB user)。 4. 完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，使該委託案順利進入臨床試驗申請階段。 5. 博士培育一位，研究報告發表 11 篇。	符合

體造影技術服務，加速並提升國際論著之發表品質。		
<p>(1) 技術創新</p> <p>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，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專利申請4件、技術報告5篇、技術活動一場、增加就業6人。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 獲得中華民國專利共7件(肝標靶分子佔6件)、美國專利4件、日本專利一件，本計畫肝標靶分子發明榮獲2012台北暨國際發明展金牌獎及第十屆新創獎； 2. 發明專利內容集中在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。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。 3. 參加2013台北國際發明暨技術交易展，發表”對聚合醣鏈進行放射標誌以作為肝受體造影劑之方法”研究成果，榮獲金牌獎。 4. 研發成果”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”榮獲第十屆學研組新創獎。 5. 完成國家實驗研究院奈米元件實驗室奈米生醫與微機電元件組委託抗菌胜肽生物體分布試驗，佐證經修飾後之抗菌胜肽 cecropin B 具肺癌腫瘤細胞標靶性，該研究榮獲第十屆新創獎。 6. 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 	符合

	<p>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。完成中華民國與美國專利申請。</p> <p>7. 年度完成的專利申請有 Quantification method for remaining liver function and novel liver receptor imaging agent. US13/858.213, 2013/7/19. 放射性標誌之主動標靶性醫藥組合物及其用途. TW102133825, 2013/9/18. 新穎膽道掃描用造影劑及其製備方法，TW102139109，2013/10/29. A Novel Gall Bladder Image Agent and its Preparation Method. US14/143602, 2013/12/30. 共四件。</p>	
--	--	--

二、量化成果：

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
(科技基礎研究) 學術成就	論文	SCI 4 篇	SCI 6 篇 研討會 7 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。	有兩篇投稿歐洲核醫學年會，獲選為腦神經組與癌症組 poster walk，有三篇於 2013 中華民國核醫學年會獲獎。
	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，國家級卓越分子影像中心。	形成肝標靶分子研究團隊，榮獲 2013 台北國際發明暨技術交易展金牌獎與第十屆學研組新創獎。
	博碩士培育	1 位	1 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。	

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
	研究報告	9 篇	9 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。	
(科技整合創新) 技術創新	專利	專利申請 4 件	專利申請 4 件，獲得 10 件	國內、外專利申請各 2 件，保護開發藥品市場定位，遏阻專利侵權	產值(形成產業)
	技術報告	5 篇	5 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。	授權金
	技術活動	1 場	國內、國外研討會論文	參加國內及國外各一個研討會，發表論文共 7 篇	
	技術服務(含委託案及工業服務)	技術服務至少 10 家	分子影像技術服務 20 件	金額 5,939,130 元	
社會影響	會發展民生社會	增加就業	6 人	6 人	進用研發替代役共 6 名，提升國民就業率

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	辦理動物磁振造影掃描儀採購 (25%)	完成動物磁振造影掃描儀(1.5T)採購 (15%)	完成動物磁振造影掃描儀(1.5T)採購，包括周邊電力系統與冷卻裝置；完成動物磁振造影掃描儀(1.5T)採購完成 3Q 報告一份
		建立 NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像定量技術 (10%)	完成 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合系統，應用報告一篇，初步結果顯示活體分子影像術是可以取代傳統需要犧牲才能獲得生物體分布的數據，由傳統的犧牲取樣法進入完全以活體生物體分布影像

			術，顯示本平台技術之進步性，這樣的文獻發法仍有限，因此本篇論著亦顯示出其具一定新穎性。減少動物的隻數使用，減低成本符合人道動物守則，長期來看亦符合產業經濟效益。
2	InerTA2 細胞增生造影劑體內分布效能評估(25%)	以腫瘤動物模式建立 InerTA2 細胞增生造影劑偵測腫瘤靈敏度與專一性數據，	InerTA2 細胞增生造影劑，可看到 A549 與 LL2 0.7mm ³ 原位肺腫瘤與直徑 5mm SK-HEP-1 原位肝腫瘤，有助癌症治療藥物之篩選，完成簡報一份。
3	新穎血管新生造影劑放射化學標誌效能評估(25%)	完成新穎血管新生造影劑標誌技術建立	以 In-111 NOTA-E(RGDfk) ₂ 、Tc-99m RGD-BBN、應用於 A549 與 EGFR 突變肺癌鼠，完成新穎血管新生造影應用於肺癌腫瘤之偵測報告一篇。此外亦完成委託案委託 I-123 ARLDDL、I-123 HAS-ARLDDL、及 I-123 KG 等血管新生造影藥劑製備與生物體分布數據獲得。
4	開發新穎聚合腫瘤胜肽化學製程 (25%)	開發新穎聚合腫瘤胜肽，完成化學與放化純度數據建立	設計新穎聚合乳癌腫瘤胜肽結構，包括 I-123 L peptide-PEG-DSPE 和 ICG-L peptide-奈米氧化鐵微粒，並建立相關放射標誌放化純度與化學純度>90%，影像上可觀察到腫瘤處聚積情形。

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_%)

1.100~102 年共獲 20 篇 SCI，其中一篇 IF 大於 8.0；研發成果獲獎記錄有 2010 年榮獲中華民國消化系醫學年會肝臟組壁報論文獎第一名；2012 年榮獲中華民國核醫學年會暨國際研討會口頭論文獎第三名；2013 年榮獲中華民國核醫學年會暨國際研討會壁報論文獎第一、二名(分別是與陽明大學、工研院合作研發成果)及口頭論文獎第二名(與彰基合作)等。

2.獲得 SCI 期刊有 1 篇 Impact factor 為 8.362，為「Mouse Intra-gastric 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。

3. 參加 2010 中華民國消化系醫學會，發表“A New Sensitive Technique for Residual Liver Function Measurement”，榮獲中華民國消化系醫學會頒發壁報論文肝臟組第一名。
4. 參加 2012 中華民國核醫學年會，發表”新型銥-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。
5. 參加 2013 中華民國核醫學年會，發表” Observations on retrobulbar uptake of 4-[F-18]-ADAM in rats” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第二名。
6. 參加 2013 中華民國核醫學年會，發表” Synthesis and evaluation of a novel peptide functionalized gold nanoparticle for molecular imaging in human prostate cancer” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發壁報論文基礎組第一名。
7. 參加 2013 中華民國核醫學年會，發表” Evaluation of retention and pharmacokinetics of iodine-131 labeled recombinant human bone morphogenetic protein 2 following implantation of rhBMP-2/absorbable collagen sponge at orthotopic site in rats by using NanoSPECT/CT ” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發壁報論文基礎組第二名。
8. 完成 **animal** PET/CT 與 animal MRI 主機採購，並完成相關 3Q 確效驗證報告以及 NanoSPECT/PET/CT/MRI 融合系統建置。
9. 接受學界委託進行核醫應用與分子影像技術服務，共完成 50 件委託案(含 19 個 NRPB user)。
10. 完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，該委託案進入臨床試驗申請階段。

二、技術創新(科技整合創新)(權重_55_%)

1. 獲得中華民國專利 7 件、美國專利 4 件、日本專利一件，發明部份榮獲 2012 台北暨國際發明展金牌獎及第十屆新創獎；
2. 發明專利內容集中在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。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。

3. 參加 2013 台北國際發明暨技術交易展，發表”對聚合醣鏈進行放射標記以作為肝受體造影劑之方法”研究成果，榮獲金牌獎。
4. 研發成果”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”榮獲第十屆學研組新創獎。
5. 完成國家實驗研究院奈米元件實驗室奈米生醫與微機電元件組委託抗菌胜肽生物體分布試驗，佐證經修飾後之抗菌胜肽 cecropin B 具肺癌腫瘤細胞標靶性，該研究榮獲第十屆新創獎。
6. 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記配方，建立 Tc-99m 標記 3 鏈半乳糖肝標靶分子之標記技術，並完成 30 min, 60 min, 90 min 與 120 min 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。完成中華民國與美國專利申請。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_5_%)

分子影像可供評估藥物有無標靶特性、可供評估藥物動力學與生物體分布等。有助縮短藥物開發時程，降低藥物開發成本；本計畫創造 ~~6~~ 10 個就業機會，刺激生技製藥產業之發展。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_0_%)

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。
4. 除一般行政科技管理，如期如質繳交週報、季報、期中報告與舉辦季研討會，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。
5. 逐步強化 NanoSPECT/PET/CT/MRI 分子影像定量整合系統，提供活體影像定量依據，使能有效減少實驗動物犧牲與放射性同位素之使用，並能提早知道實驗方向是否正確，有效節省實驗耗材與縮短研發時程。

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)。

伍、本年計畫經費與人力執行情形

一、計畫經費執行情形：(以下列表格表達)

(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 性疾輻 射應與 分子影 技術像 平台	33,813				核能研究所	
		輻射應用 與分子影 像技術平 台	33,813		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 102.12.31

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				16,632	99.70%	
1.人事費						
2.業務費	16,683,000 (16,683,000)			16,683,000 (16,632,451)	49% (99.70%)	業務費流出： 0
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計	16,683,000 (16,683,000)			16,683,000 (16,632,451)	49% (99.70%)	
二、資本支出				17,130	100%	
1.設備費	17,130,000 (17,130,000)			17,130,000 (17,130,000)	51% (100%)	業務費流入： 0
小計	17,130,000			17,130,000	51%	

	(17,130,000)		(17,130,000)	(100%)	
合計金額	33,813,000 (33,813,000)		33,813,000 (33,762,451)	100% (99.85%)	

請將預算數及執行數並列，以括弧表示執行數。

102 年度計畫執行數與預算數差異說明：

(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	Animal PET/CT	3500 萬元
2	101	胜肽合成儀	180 萬元
3	102/103	動物磁振造影影像掃描儀周邊設備採購	3,000 萬元
	合計		6,680 萬元

(四)計畫人力

職級說明：

1. 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。
2. 副研究員級：副研究員、副教授、助研究員、助教授、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。
3. 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。
4. 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，含碩博士研究生。

人力統計截止日期 12.12.31

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	276	7.2	79.2	160.8	28.8
	實際	276	7.2	79.2	160.8	28.8
	差異	-	-	-	-	-

與原核定計畫差異說明：無

(五)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

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	
				學 歷	經 歷
101-102		分支計畫主持人	計畫主持督導 6人月	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101-102		分項計畫主持人	計畫書撰寫與執行 24人月	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101-102		研究人員	輻射應與分子影像	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

新穎肝受體造影檢驗藥劑:至今已獲得專利十一件(計有中華民國專利6件、美國專利4件及日本專利1件),本技術具突破性可即時診斷/監測整體肝功能,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。此外每年740例有效等待換肝的病患與器官捐贈者,也是肝受體造影的市場來源,以此檢驗法可以挑出急迫需換肝的病患與篩選出適合捐肝的個體,來提升肝移植判斷的準確性,這對於決定是要進行切肝手術、並判斷能切除多大、可以切除哪些部位或是決定不得不進行肝移植手術,評估殘餘肝臟功能與影像判讀是很重要的關鍵。本技術使用之去唾液酸醣蛋白受體是一種只會出現在肝臟的受體,且會和末端帶有半乳胺醣或乳醣的醣胜肽有非常高專一性的結合;利用放射標誌高比活度的靈敏優勢,可以發展肝受體造影劑度量肝臟殘餘功能,並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。目前已完成配方製程的研發、動物藥理與毒理的測試,頗具有市場競爭優勢,具備新創價值與可交易之潛力,獲得2013年國家新創獎之肯定。

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. 本計畫與工研院配合，完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，該委託案進入臨床試驗申請階段。
2. 本計畫與國衛院配合，協助減肥藥氟化標誌技術與生物體分布。
3. 本計畫與台北醫學大學配合，協助肺炎治療藥物氟化標誌與生物體分布。

捌、 後續工作構想之重點

1. 3T animal MRI 採購與系統建置；及其於肝臟疾病與腫瘤之應用研究
2. 國衛院 CB1 正子標誌造影以及北醫肺炎藥標誌與造影
3. 多款腫瘤胜肽與 lead compound 修飾及其生物體分布

玖、 檢討與展望

1. 分子影像之開發宜隨時注意國際脈動與掌握臨床需求，適時掌握與建立核心技術與擴充完備核心設備，成為國內外標靶藥物開發與應用的最佳搭檔。無論就期刊或就國際會議，國際公認分子影像正當運得時，是有效篩選藥物的有力工具。雖然分子影像的設備也不便宜，動輒好幾千萬元新台幣，但比起新藥研發，如果它可以縮短藥物研發時程與大幅減少成本的支出，使藥物早日上市，就能越早收回全部投注的成本，投資報酬率十分高。本計畫被賦予要以分子影像協助國內藥物開發。雖然過去二三十年來本所已累積了相當豐富的輻射技術能量，還是有一些新的核心技術與設備需建構，本所宜及早準備，以掌握時勢。若能掌握先機，透過核心技術的掌握與核心設備的充實裝備，積極與產學研合作，發揮分子影像的優勢，是有效協助國內醫藥研發的快速發展，及時發覺具潛力的候選藥物。在策略上，團隊合作能發揮最大效能，短期本所擬先透過與學研合作，掌握幾項標靶藥物，融合本所造影標誌研發技術，開發出標靶 PET 造影劑，與完成藥物開發所需建立的藥物動力學數據。
2. 自 2014 年起預期會有更多人有分子影像之需求，本計畫為讓更多人使用本所資源，將服務項目細分為單隻動物單點造影收費標準，如此可以使仍在很前期階段的計畫也能有足夠經費使用本計畫資源，同時我們也參照實驗動物人道原則，儘可能實施以活體分子影像定量方式來取代單點犧牲取樣生物體分布的方法，以達 replace(以活體取代犧牲)、reduce(減少動物隻數使用)、refine(精緻，減少實驗動物於實驗中產生疼痛)之原則。

本段落屬機密性內容，故不公開。