

行政院原子能委員會  
委託研究計畫研究報告

**Re-188-BMEDA-liposome 奈米標靶藥物第一期臨床試驗**  
**Exploratory Investigational New Drug (eIND) Study for**  
**Re-188-liposome Nanoparticle Human Clinical Trial**

計畫編號：1002001INER085

受委託機關(構)：台北榮民總醫院

計畫主持人：王世楨、顏上惠、藍耿立

聯絡電話：02-28757301 #298

E-mail address：[jwshyh@vghtpe.gov.tw](mailto:jwshyh@vghtpe.gov.tw)

核研所聯絡人員：龍安靖

報告日期：100 年 12 月 26

## 目 錄

目 錄 .....	I
中文摘要 .....	1
貳、研究方法與過程 .....	6
參、主要發現與結論 .....	17
肆、參考文獻 .....	22

## 中文摘要

微脂質體作為化療藥物的輸送系統已被廣泛用於治療癌症。加上藥物的脂質體較易分布於具滲漏性的腫瘤相關血管，通過一個所謂‘增強通透性和保留(Enhanced Permeation Retention, EPR)’的過程而達到脂質體藥物累積至腫瘤的優勢，如此可改善常規化療藥物的藥理學特性。核研所發展之脂質體包覆銻-188 藥物 (Re188-liposome)已在皮下及肺部轉移之大腸癌動物模型中顯現療效。根據這些令人振奮的腫瘤與毒性測試實驗數據，我們將利用脂質體包覆銻-188 藥物進行一個探索性新藥研究以評估其體內分佈、藥物動力學及安全性，受試病人將為傳統治療失敗之轉移性癌症患者。

關鍵詞：銻-188 (Re-188);脂質體(liposome); 新藥研究 (investigational new drug); 藥物動力學 (pharmacokinetics)

## Abstract

Liposomes coupled with therapeutics are more easily distributed into leaky tumor-associated blood vessels, through so-called "enhanced permeation retention" (EPR), leading to preferable accumulation of liposomal drugs within tumor microenvironment.  $^{188}\text{Re}$ -liposome is a novel liposomal therapeutic coupling radioisotope,  $^{188}\text{Re}$ , developed by Institute of Nuclear Energy Research (INER). In preclinical studies, it displayed therapeutic effect on subcutaneous tumor growth of murine CT26 and human LS174T colon cancers. The inhibitory effect was also shown in lung (and peritoneal) metastatic models of CT26. Given the encouraging results of preclinical efficacy and toxicity studies, an exploratory investigational new drug study for evaluation of distribution, pharmacokinetics and safety of  $^{188}\text{Re}$ -liposome is proposed for treatment of metastatic cancer patients who failed or cannot tolerate standard chemotherapy.

Keywords:  $\text{Re}^{188}$ ; liposome; investigational new drug;  
pharmacokinetics

## 壹、計畫緣起與目的

Nanoscale liposomes as drug delivery systems containing chemotherapy drugs have been widely used for treatment of cancer<sup>1,2</sup>. Many of the pharmacological properties of conventional chemotherapy drugs can be improved using this drug delivery system, which composed primarily of lipids and/or polymers. These novel therapeutic complexes are designed to improve the pharmacokinetics (PK) and biodistribution (BD) of the coupled chemotherapy drugs. As compared with conventional chemotherapy, circulation of liposome coupled chemodrugs could be prolonged. Moreover, the liposome coupled drugs could be redirected to relatively leaky tumor-associated blood vessels, leading to superior accumulation in tumors via a process often referred to as the "enhanced permeability and retention" (EPR) effect<sup>3,4</sup>. The most notable examples are the pegylated liposomal doxorubicin, which is approved for cancer treatment with substantial decrease in toxicity as compared to doxorubicin free drug<sup>5,6</sup>.

Although liposomal doxorubicin displayed superior localization of doxorubicin in relatively leaky tumor microenvironment, killing of tumor cells required release of this chemodrug and the coupling to its target, DNA. To take advantage of the EPR effect of liposomal drug and the cytotoxic effect of radiation even in the absence of internalization of liposome by cancer cells, we had developed a liposomal therapeutics, <sup>188</sup>Re-BMEDA-labelled pegylated liposome (<sup>188</sup>Re-liposome), and examined its biodistribution, pharmacokinetics and cytotoxic effects, compared with unencapsulated <sup>188</sup>Re-BMEDA control in a

subcutaneous murine C26-colon tumor model<sup>7</sup>. MicroSPECT/CT images were evaluated to characterize the distribution and tumor targeting of <sup>188</sup>Re-liposome in mice. The highest uptake of liposome in tumors was 3.62% +/- 0.73% at 24 h after <sup>188</sup>Re-liposome administration, and the tumor to muscle ratio of RBLPL was 7.1-fold higher than that of <sup>188</sup>Re-BMEDA7. The results of the pharmacokinetics revealed that the area under the tissue concentration-time curve (AUC) of <sup>188</sup>Re-liposome was 4.7-fold higher than that of unencapsulated <sup>188</sup>Re-BMEDA. These results suggested the potential benefit and advantage of <sup>188</sup>Re-labeled nanoliposomes for imaging and treatment of malignant diseases<sup>8</sup>.

Similar biodistribution and pharmacokinetics studies were also conducted in a C26 colon carcinoma ascites mouse model<sup>9</sup>. The biodistribution studies indicated that the radioactivity in ascites was 69.96±14.08 percentage injected dose per gram (% ID/g) at 1h to 5.99±1.97% ID/g at 48 h after ip administration of <sup>188</sup>Re-liposome. The levels of radioactivity in tumor were progressive accumulation to a maximum of 6.57±1.7% ID/g at 24 h. The radioactivity of <sup>188</sup>Re-BMEDA in ascites reached the maximum level of 54.89±5.91% ID/g at 1 h and declined rapidly with time. Pharmacokinetic studies revealed that the terminal half-life, total body clearance and area under the curve of <sup>188</sup>Re-liposome were 5.3-, 9.5- and 9.4-fold higher than that of <sup>188</sup>Re-BMEDA in blood, respectively. These results suggested that the long circulation, bioavailability and localization of <sup>188</sup>Re-liposome in tumor and ascites sites, which also demonstrate that the ip administration of <sup>188</sup>Re-liposome is a potential multifunctional nanoradiotherapeutics and imaging agents on a C26 colon carcinoma

ascites mouse model.

Most significantly, the therapeutic effects of  $^{188}\text{Re}$ -liposome were explored on various tumor models, including subcutaneous inoculated murine CT26 and human LS-174T models as well as C26 colon carcinoma ascites mice model.  $^{188}\text{Re}$ -liposome suppressed tumor growth and increased survival time of tumor-bearing mice<sup>10,11</sup>. While comparing 5-FU with  $^{188}\text{Re}$ -liposome, both delivered at 80% of MTD,  $^{188}\text{Re}$ -liposome demonstrated superior anticancer effect and prolonged survival time of either CT26- or LS-174T-bearing mice. Additionally, preclinical toxicity study performed by the research team at INER did not display discernible toxicity in both mice and rats. The dosimetry data of  $^{188}\text{Re}$ -liposome regarding the distribution and absorbed radiation doses of tumor and normal tissues will be a great indicator for both potential therapeutic and side effects. The OLINDA/EXM program was adopted to calculate mean values of %IA/g for the organs in mice which were extrapolated to uptake in organs and tumor of various sizes of a 70 kg adult. The deduced absorption doses were about 20 mGy/MBq for 40-gram tumor and up to more than 100 mGy/MBq for small tumors (0.5 – 6 grams). Whereas, the deduced absorption doses of normal organs were well below the upper limits.

Based on the encouraging preclinical efficacy and toxicity results as well as favorable dosimetry data, it will be worthwhile to explore the potential toxicity and benefit of  $^{188}\text{Re}$ -liposome in human clinical trial for treatment of detrimental diseases such as colorectal cancer with multiple metastases.

## 貳、研究方法與過程

### 一、計畫名稱

第一次使用微劑量 $\beta$ 放射”核研銻-188-微脂體注射劑”於轉移性癌症病人之臨床研究。

### 二、目標

- 微劑量 $\beta$ 放射核研銻-188-微脂體注射劑治療之安全性
- 決定此微劑量使否可作為第一期臨床試驗之安全起始劑量
- 提供 188Re-liposome 在癌症病人上關於生物分佈、放射活度和放射劑量相關重要資訊

### 三、試驗藥物：

1. 藥名：核研銻-188-微脂體注射劑 (188Re-liposome)
2. 劑型：腸外注射（藉由靜脈滴注）
3. 劑量：每 1 毫升含 < 3 毫居里
4. 用法：單一劑量
5. 藥理分類：放射性同位素，微脂體



#### 四、藥物發展階段

Phase  I  II  III  IV 其他: 早期探索性  
臨床試驗 (研究)

#### 五、試驗設計

1.  對照:  安慰劑  有效藥  其他  非對照

2. 盲性:  開放  單盲  雙盲  其他

3. 隨機分派:  是  無

4.  平行  交叉  其他

5. 治療期間:

篩選期: 不超過 10 天

治療期: 1 天

追蹤期: 28 -30 天

6. 劑量調整:  強制性  選擇性  無

7.  多國多中心  台灣多中心  台灣單中心

8. 納入試驗人數: 預計納入 18 位受試者

9. 是否設立數據資料安全監測委員會:  是  否

## 六、預計試驗人數：

預計納入 18 位現行治療後復發或持續惡化的轉移性癌症病人

## 七、評估指標：

### 安全性評估指標

1.  $^{188}\text{Re}$ -liposome 之安全性評估：藉由監測注射後所有不良反應發生情形，並且將其嚴重程度利用 CTCAE v4.03 分級，尤其針對以下項目進行觀察：

- 注射反應 (含下列一種或多種症狀：面色潮紅、呼吸急促、面部腫脹、頭痛、寒顫、胸痛、背痛、胸悶和喉嚨、發熱、心跳過速、皮膚瘙癢、皮疹、發紺、暈厥、支氣管痙攣、哮喘、呼吸暫停、低血壓) 或過敏反應
- 骨髓抑制
- 肝功能變化
- 影響脾臟
- 腎功能變化

2. 身體檢查之變化

3. 生命跡象的變化

4. 實驗室檢驗值的改變：

- 血液：全血球計數 (CBC)、血色素、血球比容值、平均紅血球容積 (MCV)、平均紅血球血紅素 (MCH)、平均紅血球血

### 紅素濃度 (MCHC)

- 尿液：蛋白質、潛血、白血球、葡萄糖、酮體、膽紅素、尿膽素原
- 生化：鈉、鈣、磷、氯、鉀、天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT)、鹼性磷酸酶 (ALP)、血中尿素氮 (BUN)、血清肌酸酐、總膽紅素
- 其他：由試驗主持人評估是否須額外進行凝血檢測 (PT, APTT 測試)

### 其他評估指標

#### 1. 器官中放射劑量

- 不同目標器官放射劑量改變情形：大腦、皮膚、骨骼、脾臟、腎臟、心、肝、肺、大腸、小腸、膀胱、肌肉、胃、睪丸 (男性)、卵巢 (女性)、腫瘤、胰臟等
- 上述之各器官放射劑量則根據單光子放射電腦斷層掃描 (SPECT) 判定，單位：毫戈雷 (mGy)/百萬貝克 (MBq)

#### 2. 血液及尿液中之放射活度

- 血液和尿液中放射活度改變量
- 由劑量校正器分析，單位：%ID/g

#### 3. 藉由單光子電腦斷層掃描影像判定不同位點之生物分佈

- 不同位點放射線的改變量：大腦、皮膚、骨骼、脾臟、腎臟、心、肝、肺、大腸、小腸、膀胱、肌肉、胃、睪丸 (男性)、卵巢 (女性)、腫瘤、胰臟等
- 藉由腫瘤或器官對  $^{188}\text{Re-liposome}$  的標準攝取值 (SUV) 判定 (亦根據單光子放射電腦斷層掃描判定)

## 八、參加試驗：

### 主要納入條件

1. 受試者年齡介於 20 歲至 80 歲
2. 經病理確診罹患原發性固態腫瘤，且有病理或放射性證據證實轉移之病人
3. 罹患轉移性癌症，且現行可用治療方式治療後無效的患者
4. 經 Karnofsky 體能表現狀態評估至少 60% (或 ECOG 體能狀態評估 0 到 2)，且預估存活時間至少 3 個月之患者
5. 符合下列實驗室檢測值之患者：
  - 絕對嗜中性血球數  $> 1.5 \times 10^9/\text{升}$
  - 血小板數  $> 100 \times 10^9/\text{升}$
  - 血紅素  $> 90$  克/升
  - 天門冬胺酸轉胺酶 (AST), 丙胺酸轉胺酶 (ALT), 鹼性磷酸酶 (ALP)  $\leq 2.5$  倍標準值上限 (若知道有肝臟轉移情形,則

≤5 倍標準值上限)

- 總膽紅素≤ 1.5 倍標準值上限
- 血清肌酸酐 ≤ 1.5 倍標準值上限 (計算出之血清肌酸酐 >50 毫升/分)

6. 於進入研究前，因過去治療導致之不良反應須恢復至 CTCAE 4.03 分級為等級 0 或 1 級
7. 具生育力之女性於進入研究施打藥物前之驗孕檢測確定未懷孕
8. 具有生育能力之男性或女性同意使用有效避孕方法 (由試驗主持人判定有效)
9. 受試者須同意並且能遵守、配合研究之程序
10. 受試者或其法定代理人必須了解研究之目的與精神，並簽署受試者同意書

### 主要排除條件

1. 進入試驗前四週內曾接受化療、放射治療、免疫治療或手術之患者
2. 於進入試驗前 6 個月有下列情形者：
  - 嚴重/不穩定的心絞痛
  - 心肌梗塞
  - 症狀性心臟衰竭

➤ 腦血管意外 (CVA)

3. 有心律不整現象 (CTCAE 分級 $\geq$ 2 級) 但與之前治療無關
4. 肺功能嚴重受損
5. 患有無法控制之非惡性疾病，或是使用  $^{188}\text{Re-liposome}$  後可能導致疾病無法控制者
6. 併發嚴重疾病，包括 (但不限於) 持續性或活動性感染、精神疾病/社會狀況異常等因素，經試驗主持人評估無法配合試驗者
7. 於研究期間需進行哺乳之女性患者

退出條件

1. 篩選失敗
2. 未回診
3. 受試者或其法定代理人無意願再繼續參加此研究
4. 試驗主持人判定受試者不適合再繼續參加此研究

**九、試驗程序：**

此為一開放性，單一試驗組之第零期臨床試驗研究，於單一醫學中心：台北榮民總醫院進行。本研究根據美國食品藥物管理局頒布之“早期探索性臨床試驗指引”之建議設計，主要目的在於評估罹患轉移性癌症卻對現行可用治療成效不佳之患者身上使用微劑量

$^{188}\text{Re}$ -liposome 治療之安全性。本研究預計納入 18 位罹患惡性腫瘤的受試者 (藉由正子斷層掃描確認腫瘤發生的位置)。當一位受試者完成試驗，才會再招募下一位受試者。

試驗篩選期最多不超過 10 天。本研究將安排每位受試者於給藥前晚入院，並於給藥後兩天且完成單光子放射電腦斷層掃描及相關檢測後出院 (共住院三天三夜)。在第 1 天每位受試者將接受微劑量低於 3 毫居里之  $^{188}\text{Re}$ -liposome 靜脈滴注 (一劑施打 1 毫升，內含低於 3 毫居里之  $^{188}\text{Re}$ -liposome)。注射藥物的時間定義為試驗的第 0 小時。

在注射藥物 1、4、8、24 以及 48 小時後分別進行單光子放射電腦斷層掃描，提供  $^{188}\text{Re}$ -liposome 於人體內之分佈狀況以及劑量測定資訊。同樣地，於每次進行單光子放射電腦斷層掃描前將採集血液和尿液檢體進行放射性分析 (採樣時間點：注射藥物 1、4、8、24、48 小時後)。

同前述，除了於篩選期間 (進入研究前 10 日內) 進行生命跡象、身體檢查、實驗室檢測值 (血液、生化和尿液) 評估外 (結果將作為安全性評估的基準值)。後續監測安全性的檢查將安排於第 3 日 (48 小時) 和注射銻-188-微脂體後 9 至 16 日內及 28 至 30 日內進行。研究期間所有不良反應 (藉由 CTCAE v4.03 分級) 以及併用藥物/治療將紀錄於個案報告表。

## 十、併用治療：

在試驗期間，試驗主持人必須儘量減少受試者併用藥物或治療之使用。如果受試者必須使用併用藥物或治療，於研究期間使用之劑量以及治療型態必須要維持一定，以減少試驗結果之干擾。使用任何藥物需確實記錄於個案報告表上，包括治療型態、劑量、使用日期紀錄……等。

## 十一、統計：

1. 主要試驗假說： 較優性試驗     不劣於試驗  
 相等性試驗     其他 \_\_\_\_\_

2. 樣本數：納入試驗人數 18

3. 療效評估群體： 意圖治療     依計畫書     其他

4. 安全評估群體： 意圖治療     依計畫書     其他

(附註：意圖治療：ITT；依計畫書：PP)

5. 療效/安全評估指標所採用之統計方法：

本試驗著重於藥物注射後的安全性評估，評估指標如下：

- 不良反應：分析項目包含不良反應/嚴重不良反應發生次數、人數、發生率，依據「常見不良事件評價標準(CTCAE v4.03)」的



分類方式，分析骨髓增生異常、肝臟、脾臟、腎功能等不良反應項目的描述性統計數據。

- 分析身體檢查、生命徵象、實驗室檢驗值等項目，在不同時間點的測量數值與前後變化情況，以描述性統計方法呈現數據。

其他評估指標：

- 輻射劑量 (Radiation dosimetry): 本試驗將檢測受試者不同時間點在各器官的輻射劑量 (單位: mGy/MBq)，歷次測量數值與前後變化情況，以描述性統計方法呈現平均值、標準差等數據。
- 放射性標示劑量 (Radioactivity): 檢測受試者不同時間點在血液/尿液中的放射性標示劑量 (單位: % ID/g)，歷次測量數值與前後變化情況，以描述性統計方法呈現平均值、標準差等數據。
- 生物分佈: 利用利用單光子放射斷層攝影 (SPECT) 掃描身體各器官組織和腫瘤，包含腦、心臟、肺臟、胃、大腸、小腸、肝臟、胰臟、脾臟、腎臟、膀胱、睪丸 (男性)、卵巢 (女性)、皮膚、骨骼、肌肉、腫瘤等，檢測受試者體內  $^{188}\text{Re}$ -liposome 的分佈情況，以 standard uptake value (SUV) 呈現。歷次測量數值與前後變化情況，以描述性統計方法呈現平均值、標準差等數據。

6. 期中分析： 有 無

EVENT	Screen	<sup>188</sup> ReAd in.	Follow-up				
	≤10 days	Day 1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 9~16 <sup>2</sup>	Day 28~30 <sup>2</sup>
Hour		0 h <sup>1</sup>	1h, 4 h, and 8h	24 h	48 h		
Informed consent	X						
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X					
Demographic Data & Medical History	X						
Serum or Urine Pregnancy Test	X						
Karnofsky Performance Scale/ECOG	X	X		X	X		
Whole-body PET/CT <sup>3</sup>	X						
SPECT for biodistribution and dosimetry			X	X	X		
Radioactivity of blood and urine			X	X	X		
Vital Sign	X	X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X
Physical Examination	X	X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X
Hematology Test	X				X	X	X
Biochemistry Test	X				X	X	X
Urinalysis	X				X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X
Drug Administration		X					
Concomitant Medications	X	X		X	X	X	X

<sup>1</sup> KPS 或 ECOG 體能表現狀態將於藥物注射前進行評估。此外，本研究將安排每位受試者於給藥前晚入院，並於給藥後兩天且完成單光子放射電腦斷層掃描及相關檢測後出院（共住院三天三夜）。

<sup>2</sup> 在注射藥物後 9 到 16 天及 28 到 30 天需返診進行安全性監測：包括血液、生化、尿液分析等實驗室檢驗。於試驗進行期間發生的任何不良事件，將以 CTCAE v4.03 進行分級，並且紀錄於個案報告表上。

<sup>3</sup> 正子斷層掃描需於注射藥物前 7±3 天完成。

<sup>4</sup> 注射藥物前後須進行生命徵象及身體檢查。

### 參、主要發現與結論

本計畫相關進度如表 1，原預計 12 月將取得之 TFDA 核准函由於 TFDA 核准流程尚在進行中因此無法進行預計的兩次人體試驗。人體試驗委員會核准函以及食品藥品管理局快速審查通知結果如圖 1，圖 2。本年度也已取得兩人次病人同意書如圖 3，圖 4(基於病人隱私已將可茲辨識的個人資訊隱藏)。

表 1

	Aug	Sep	Oct
北蔡 IRB	8/1 送件 8/24 初審意見	9/5 複審會議 9/7 會議審查意見通知 (通過)	10/3 送件 10/28複審意見通知
TFDA	8/15 送件	9/6 初審意見	10/19送件



行政院國軍退除役官兵輔導委員會台北榮民總醫院  
TAIPEI VETERANS GENERAL HOSPITAL, VAC

201 SHIH-PAI ROAD, SEC. 2  
TAIPEI, TAIWAN 11217  
REPUBLIC OF CHINA  
TEL: (886)-2-2671-2121(30 LINES)

同意臨床試驗證明書

查本院核子醫學部王世楨醫師主持：「第一次使用微劑量β放射”核研錄-188-微脂體注射劑”於轉移性癌症病人之臨床研究」(本院 IRB 編號：2011-09-001MA) 臨床試驗案，業經本院 100 年 9 月 5 日人體試驗委員會(一)第 20 次會議審查通過，有效期限至 101 年 9 月 4 日，特此證明。

計畫主持人須於到期前6週內提出展延計畫之申請，本案須經本院人體試驗委員會通過後，方可繼續執行。

(凡需送衛生署審核之計畫案件，須取得衛生署審核同意函後方可開始執行)

台北榮民總醫院  
人體試驗委員會  
主任委員  
蘇東平

中華民國 1 0 0 年 1 1 月 3 日

Nov 3, 2011

To Whom It May Concern:

RE: First clinical experience with microdose beta-emitting INER [Re-188] liposome injection in patients with metastatic cancer.

Principle Investigator: Shyh-Jen Wang, M.D.

Protocol No: MA1101G0

Protocol Version: v1.01 Date: Aug-26-2011

Informed Consent Form: v1.03 Date: Oct-28-2011

Case Report Form: v1.01 Date: Aug-26-2011

Data and Safety Monitoring Plan: v1.01 Date: Aug-26-2011

VGHIRB No.: 2011-09-001MA

According to the written operating procedures, GCP, and the applicable regulatory requirements, this study project is approved by the Institutional Review Board of Taipei Veterans General Hospital.

This approval is valid for 1 year till Sep 5, 2012. The principle investigator is required to submit the application for extension 6 weeks before the expiration date.

(If indicated by the regulations and laws, this project should be taken after the approval of Department of Health, R.O.C.)



Tung-Ping Su

Sincerely  
Tung-Ping Su, M.D.  
Chairman  
Institutional Review Board  
Taipei Veterans General Hospital  
Taiwan, R.O.C.

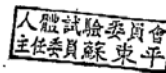


圖 1

## 藥品諮詢審查結果快速通知申請表

廠商資料：(請填妥相關資料以利本署回傳，並請加蓋貴公司大小章。)

公司名稱		章戳	廠商負責人		章戳
傳真號碼	03-4713491		聯絡電話	0983649898 03-4711400#7176	
聯絡人	龍安靖先生		電子郵件信箱	<a href="mailto:jimlong@iner.gov.tw">jimlong@iner.gov.tw</a>	
公司地址	32546 桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號				

案號：1005037298

開會日期：2011/11/30

藥品諮詢委員會技術性資料審查結果：

- 通過
- 有條件通過(詳正式公文) *補件收書審*
- 補件再議
- 不通過

◎本表所列僅為審查結果，決議事項及案件應補資料將由本署另函正式通知。

圖 2

台北榮民總醫院臨床研究計畫  
受試者同意書

王世楨  
100-11-2

計畫編號：MA1101G0	
計畫名稱：第一次使用微劑量β放射 <sup>90</sup> 核研銻-188-微脂體注射劑於轉移性癌症病人之臨床研究	
執行單位：台北榮民總醫院	
委託單位/藥廠：行政院原子能委員會核能研究所	
主持人：核子醫學部 王世楨 主任	聯絡電話：02-2875-7301#298
協同主持人：癌病中心 顏上惠 主任	聯絡電話：02-2875-7015
癌病中心 藍耿立 醫師	聯絡電話：02-2875-7270#256
計畫 24 小時緊急聯絡人及電話：藍耿立醫師 聯絡電話：0936654026	
受試者姓名：[REDACTED]	性別：男
病歷號碼：3143041-8	出生日期：[REDACTED]
通訊地址：台北市[REDACTED]	
聯絡電話：[REDACTED]	
緊急聯絡人：[REDACTED]	電話：[REDACTED]
通訊地址：[REDACTED]	
法定代理人/有同意權人或輔助人姓名：	
與受試者關係：	
性別：	出生日期：
身分證字號：	
通訊地址：	
聯絡電話：	

受試者同意書版本：1.03  
版本日期：Oct-28-2011

圖 3

台北榮民總醫院臨床研究計畫  
受試者同意書

王世楨  
100-11-2

計畫編號：MA1101G0	
計畫名稱：第一次使用微劑量β放射核研錄-188-微脂體注射劑於轉移性癌症病人之臨床研究	
執行單位：台北榮民總醫院	
委託單位/藥廠：行政院原子能委員會核能研究所	
主持人：核子醫學部 王世楨 主任	聯絡電話：02-2875-7301#298
協同主持人：癌病中心 顏上惠 主任	聯絡電話：02-2875-7015
癌病中心 藍耿立 醫師	聯絡電話：02-2875-7270#256
計畫 24 小時緊急聯絡人及電話：藍耿立醫師	聯絡電話：(0936654026)
受試者姓名：[REDACTED]	性別：女
病歷號碼：2934689-2	出生日期：[REDACTED]
通訊地址：[REDACTED]	
聯絡電話：[REDACTED]	
緊急聯絡人：	電話：
通訊地址：	
法定代理人/有同意權人或輔助人姓名：	
與受試者關係：	
性別：	出生日期：
身分證字號：	
通訊地址：	
聯絡電話：	

石德路  
2F 2018  
台北榮總  
中正樓  
地下一樓  
藍耿立  
醫師

受試者同意書版本：1.03  
版本日期：Oct-28-2011

#### 肆、参考文献

1. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL and Thun MJ: Global Cancer Facts and Figures. American Cancer Society 2008.
2. Ahmedin Jemal, Melissa M. Center, Carol DeSantis and Elizabeth M. Ward, Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* August 2010 19; 1893
3. A.S. Zidan, O.A. Sannour, M.A. Hammad, N.A. Megrab, M.D. Hussain, M.A. Khan, M.J. Habib, Formulation of anastrozole microparticles as biodegradable anticancer drug carriers, *AAPS Pharm. Sci. Technol.* 7 (3) (2006) 61.
4. J. Liu, L. Chen, L. Li, X. Hu, Y. Cai, Steady-state fluorescence study on release of camptothecin from agar hydrogel, *Int. J. Pharm.* 287 (1–2) (2004) 13–19
5. F. Tewes, E. Munnier, B. Antoon, L. Ngaboni Okassa, S. Cohen-Jonathan, H. Marchais, L. Douziech-Eyrolles, M. Souce, P. Dubois, I. Chourpa, Comparative study of doxorubicin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by single and double emulsion methods, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66 (3) (2007) 488–492
6. S. Li, B. Byrne, J. Welsh, A.F. Palmer, Self-assembled poly(butadiene)-b-poly(ethylene oxide) polymersomes as paclitaxel carriers, *Biotechnol. Prog.* 23 (1) (2007) 278–285
7. Rueda Dominguez, D. Olmos, Hidalgo, R. Viciano Garrido, E. Torres Sanchez, Liposomal cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis, *Clin. Transl. Oncol.* 7 (6) (2005)



232–238

8. D. Bhadra, S. Bhadra, S. Jain, N.K. Jain, A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil, *Int. J. Pharm.* 257 (1–2) (2003) 111–124
9. Allen TM and Cullis PR: Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 303: 1818-1822, 2004
10. Davis ME, Chen ZG and Shin DM: Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov* 7: 771-782, 2008
11. Ferrari M: Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer* 5: 161-171, 2005
12. Lammers T, Hennink WE and Storm G: Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer* 99: 392-397, 2008
13. W. Jiang, B.Y.S. Kim, J.T. Rutka, W.C.W. Chan, Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent, *Nature Nanotechnology* 3 (3) (2008) 145–150
14. S. Nie, Y. Xing, G.J. Kim, J.W. Simons, Nanotechnology applications in cancer, *Annual Review of Biomedical Engineering* 9 (2007) 257–288.
15. Z.G. Gao, A.N. Lukyanov, A. Singhal, V.P. Torchilin, Diacyllipid-polymer micelles as nanocarriers for poorly soluble anticancer drugs, *Nano Letters* 2 (9) (2002) 979–982.
16. Jeong JM, and Chung JK, (2003) Therapy with <sup>188</sup>Re-Labeled Radiopharmaceuticals: An Overview of Promising Results from Initial Clinical Trials. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 18:707-717
17. Hsieh BT, Beets AL, Ting G, and Knapp FF Jr (1996) Ascorbic

acid/saline Eluant Increases  $^{188}\text{Re}$  Yields after “Wet” Storage of  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  Generators. *Appl Radiat Isot* 47:23-26

18. Bao A, Goins B, Klipper R, Negrete G and Phillips WT:  $^{186}\text{Re}$ -liposome labeling using  $^{186}\text{Re}$ -SNS/S complexes: in vitro stability, imaging, and biodistribution in rats. *J Nucl Med* 44:1992-1999, 2003
19. Keng GH and Sundram FX: Radionuclide therapy of hepatocellular carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 32: 518-524, 2003
20. Chen LC, Chang CH, Yu CY, Chang YJ, Hsu WC, Ho CL, Yeh CH, Luo TY, Lee TW, Ting G., Biodistribution, pharmacokinetics and imaging of  $(^{188}\text{Re})\text{-BMEDA}$ -labeled pegylated liposomes after intraperitoneal injection in a C26 colon carcinoma ascites mouse model. *Nucl Med Biol.* 2007 May;34(4):415-23.