

(自行列管)

行政院原子能委員會 99 年度
政府科技計畫(期末)成果效益報告
(99.1.1 ~ 99.12.31)

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

執行期間：

全程：自 98 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日 止

本年度：自 99 年 1 月 1 日至 99 年 12 月 31 日 止

主辦單位：核能研究所

目 錄

壹、科技施政重點架構圖	1
貳、基本資料	2
參、計畫目的、計畫架構與主要內容	2
一、計畫目的與預期成效	2
二、計畫架構(含樹狀圖)	5
三、計畫主要內容	5
肆、計畫經費與人力執行情形	9
一、計畫經費執行情形：	9
(一)計畫結構與經費	9
(二)經資門經費表	10
二、計畫人力運用情形：	11
(一)計畫人力(人年)	11
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上)	12
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output)	14
一、本計畫重要成果及重大突破	14
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破	21
三、98~99 年度計畫成果分年實際執行成效	25
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)	32
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 25%)	32
二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)	36
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%)	39
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%)	40
五、其它效益(科技政策管理及其它) (權重 20%)	41
柒、本計畫可能產生專利或可移轉之潛力技術說明	43
捌、與相關計畫之配合	44
玖、後續工作構想之重點	45
壹拾、檢討與展望	46
附錄一、佐證資料表	48
附錄二、佐證圖表	49

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：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

主 持 人：

審議編號：99-2001-01-辛-06

計畫期間(全程)：98 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

年度經費：85,162 千元 全程經費規劃：628,712 千元

執行單位：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

(一) 計畫目的

本計畫擬利用核能研究所之核醫造影設備(microPET/CT、microSPECT/CT、autoradiography)專業人才與經驗，並與國內生醫產業結合，發展放射奈米癌症診斷醫學。共有以下三項分項計畫，其計畫目標如下：

- 1.診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究：將以診斷用同位素標誌到 ligand 製備成奈米被動(或主動)標靶診斷放射藥物，建立最佳化製程及確效；並完成奈米放射診斷藥物轉譯研究。
- 2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究：將以治療用同位素標誌到 ligand，製備奈米被動(或主動)標靶診斷放射藥物，建立最佳化製程及確效；並完成奈米放射治療藥物轉譯研究。
- 3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與創新研究：將奈米碳管製成奈米化的碳珠，利用 Co-60 照射方式使碳珠上具有接枝的效果形成官能基，並被附上鼻咽癌高度專一性抗體，作為偵測鼻咽癌偵測檢驗試劑。

(二)整體預期效益：

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 奈米被動標靶與主動標靶放射診斷藥物之製程之最佳化及品管

分析方法建立。

- (2) 開發奈米放射診斷藥物，同時建立四項核心技術，包括奈米標靶藥物傳輸技術、活體分子影像藥物研究技術、生物分子標靶技術及輻射劑量評估技術。
- (3) 開發奈米磁振對比劑與核醫藥物雙功能造影劑，拓展分子影像應用範圍。
- (4) 透過上、中、下游之合作與分工，促使成果落實產業界，以期帶動國內癌症診療藥物產業之蓬勃發展。
- (5) 建立轉譯研究實驗室(translational research laboratory)提供未來產業界及學界放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台。

2. 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發奈米被動標靶藥物 Re-188-Liposome，並完成臨床前評估，獲得藥物安全性與有效性數據，首先以大腸直腸癌為目標，未來將持續開發成為乳癌，肝癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達到早期有效治療的目的。
- (2) 利用分子影像技術，建立奈米藥物動力學及安全性技術平台；並建立體內分佈、代謝、分解...等安全性數據，提供奈米生技產業技術服務，縮短國內新藥開發時間。
- (3) 成立符合 GLP 精神之放射毒理研究實驗室。

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 建立奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑中，碳珠性質改造，以輻射照射行造成官能基接合，改善碳珠材質。
- (2) 建立奈米碳珠磁性結構與表面修飾方法。
- (3) 建立碳珠被覆 EB 抗原之技術，完成抗原之被覆。
- (4) 完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。

- (5) 建立非侵入性之偵測鼻咽癌的方法，並確認奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑的專一性與靈敏度。本計畫先以鼻咽癌為目標，以此試劑作為平台，未來將持續開發成為乳癌、肝癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達到早期有效治療的目的。
- (6) 完成奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑專利申請，及國內外期刊發表，並尋求有意願之儀器商合作，共同開發(半)自動化篩檢儀器。
- (7) 進行奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑技術轉移或申請產品上市。

(二) 99 年度預期效益：

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發奈米被動標靶與主動標靶放射診斷藥物之製程之最佳化及品管分析方法建立。
- (2) 建立奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台。
- (3) 完成符合 PIC/S GMP 之規範的轉譯研究室建構與人員訓練、GMP 文件建立後將進行試運轉，開始進行藥物的生產工作。

2. 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發奈米被動標靶治療腫瘤藥物 Re-188-Liposome，並完成臨床前評估，包括療效試驗、單一劑量毒理試驗、輻射劑量評估等，獲得藥物安全性與有效性整體評估資料。
- (2) 完成 GLP 放射毒理實驗室之設施、設備的建構與人員訓練。並向衛生署申請放射毒理實驗室 GLP 認證之自願性查核，預計可在 100 年完成查核。

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

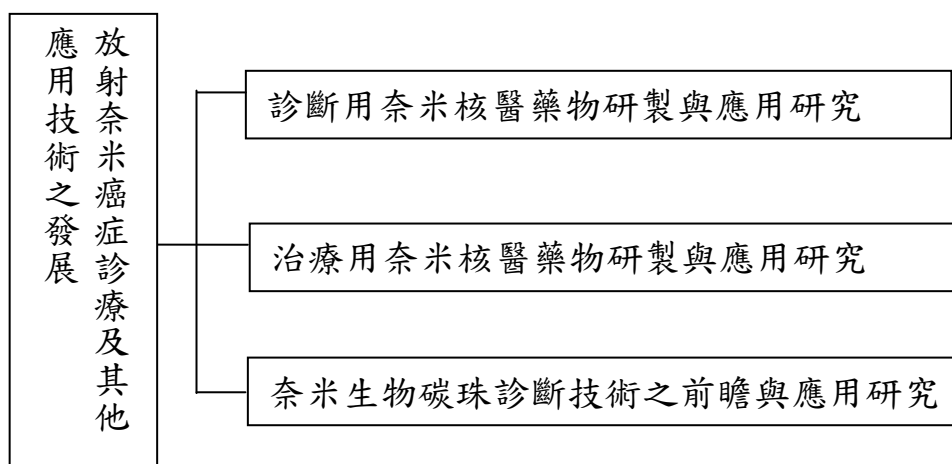
- (1) 製備 EB 抗原外層蛋白質與二級抗體-DNA 複合物，並完成抗原

與一級、二級抗體作用濃度的最佳化試驗。

- (2) 建立奈米碳管被覆 EB 抗原之技術，完成抗原被覆於碳管表面的技術。

二、計畫架構(含樹狀圖)

本計畫 99 年度規劃三項工作，其工作架構如下：



三、計畫主要內容

本計畫全程自 98 年度起至 103 年度，為六年期程之計畫，主要為診斷或治療用奈米核醫藥物研製與應用的研究，此為 21 世紀必然進入的一個領域，放射性同位素本身就是最好的奈米分子，藉此由研究來尋找合適的標靶，將能把它們帶到欲尋找的癌細胞，達診療之效果。此為國內自行研發同位素治療藥物，對台灣特有癌症之診療有實質績效造福國民。也可藉此機會提升核研所研究領域及水準。同時也利用核能研究所之核醫造影設備 (microPET/CT、microSPECT/CT、Autoradiography)、專業人才與經驗，並與國內生醫產業結合，發展放射奈米癌症診斷醫學並經由過去參與國衛院奈米國家型計畫已建立之基礎與績效，透過國內跨單位與跨領域-學、研、產之進一步合作、整合及策略聯盟，完成國內奈米放射診療藥物轉譯研究。

本計畫全程執行內容主要涵蓋(1)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究；(2)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究；(3)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究等三個分項計畫，99 年度計畫主要內容如下：

(一)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

本年度主要將進行診斷用奈米藥物之製程確定與品管分析方法之開發，同時也將進行轉譯實驗室之設施、設備建構與人員訓練。本分項年度計畫內容如下：

1.1 利用診斷性放射性同位素(Tc-99m/In-111)建立奈米被動標靶診斷藥物，包含(1)診斷用核醫藥物(Tc-99m/In-111)包埋在微脂體內技術。(2)被動標靶診斷奈米藥物臨床前藥理試驗：(3)診斷用奈米被動標靶核醫藥物之輻射劑量評估研究。(4)奈米被動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台建立。

1.2 利用診斷性放射性同位素(Tc-99m/In-111)製作奈米主動標靶奈米藥物，包含(1)在傳輸系統(例如微胞、微脂體等)接上上皮生長因子接受器(epidermal growth factor; EGFR)阻斷劑，形成主動標靶傳輸系統。(2)建立免疫微脂體(Immunoliposome)及製程及品管分析技術。(3)診斷用核醫藥物包埋在主動標靶微脂體內技術。(4)立主動標靶診斷奈米藥物(Tc-99m/In-111)-ImmunoLiposome 臨床前藥理試驗。(5)診斷用奈米主動標靶核醫藥物之輻射劑量評估研究。(6)奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台建立。

1.3 轉譯實驗室之建立規劃，包含(1)評估新建臨床用藥製造廠區廠房設施與生產動線等之合宜性，並建立人員 GMP 作業概念及系統軟體文件。(2)進行人員 GMP 教育訓練，建立 GMP 專業團隊自主執行 GMP 作業能力，落實 GMP 作業與管理。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

本年度主要將進行診斷用奈米藥物之製程確定與品管分析方法之開發、臨床前試驗，包括毒理及療效試驗等，可得到藥物安全性與有效性整體評估資料。同時也將進行 GLP 放射毒理實驗室之設施、設備建構與向衛生署申請放射毒理實驗室 GLP 認證之自願性查核。本年度工作重點如下：

- 2.1 利用治療性放射性同位素(Re-186/Re-188)建立奈米被動標靶奈米藥物(Re-186/Re-188-Liposome)，包含(1)治療用核醫藥物與化療藥物包埋在微脂體內技術。(2)被動標靶治療奈米藥物臨床前療效試驗。(3)被動標靶治療奈米藥物單一劑量毒理試驗。(4)治療用奈米被動標靶核醫藥物之輻射劑量評估研究。
- 2.2 利用治療性放射性同位素(Re-186/Re-188)製作主動標靶奈米治療腫瘤藥物，本研究將利用微脂體作為放射藥物傳輸系統，接上特異性單株抗體 Cetuximab (Erbix, IMC-C225)，形成主動標靶傳輸系統，攜帶放射性同位素作為治療轉移性大腸直腸癌的新藥。第二年之計畫步驟將以 Re-188-liposome-C225 為主，以不同配方進一步分析對腫瘤細胞之毒殺性；利用高度表現上皮細胞生長因子接受器 (EGFR) 的腫瘤細胞小鼠動物模式已分析其活體之生物活性。
- 2.3 成立符合 GLP 精神之放射毒理實驗室，包含(1)建構符合 GLP 規範之 SPF 小鼠動物房，核研所以建置符合 GLP 之齧齒類(大、小鼠)放射毒理動物房為主。(2)建構符合 GLP 規範之小鼠毒理分析實驗室，以進行血液與生化分析。(3)向衛生署申請放射毒理實驗室 GLP 認證之自願性查核。

(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

本年度著重於製備奈米生物碳珠試劑中所需之抗原和二級抗體-DNA 複合物，並找出其最佳濃度比。另一方面，需提出文件送

醫院的人體試驗審查委員會，申請下一年度所需要的血液樣本。本年度工作重點如下：

- 3.1 完成奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑中的磁性奈米碳珠技術，包含(1)延續 98 年計畫進行碳珠性質改造，以 Co-60 輻射照射造成官能基接合，改善碳珠材質。(2)建立奈米碳珠磁性結構，磁性顆粒與奈米碳珠作用濃度的最佳化試驗，使磁性顆粒吸附於碳珠表面，以形成磁性奈米碳顆粒。(3)完成磁性碳珠表面修飾方法，使磁性碳珠表面接上 PEG，以利後續抗原被覆。
- 3.2 利用磁性奈米碳珠作為基質使 EB 抗原被覆於奈米碳珠的技術，包含(1)製備所需 EB 抗原外層蛋白質和二級抗體-DNA 複合物，完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。(2)提出醫院人體試驗審查委員會(Institutional Review Board, IRB)審查，以取得鼻咽癌病患血液檢體。(3)並建立 EB 抗原被覆於碳珠之技術與最佳濃度比例，完成抗原被覆於碳珠表面的技術。

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 (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)			
放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	85,162				核能研究所	(註1) 國家型 1000 萬元 以上計畫
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	27,404		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	44,556		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	13,202		核能研究所	

(註1)計畫請依國家型、由院列管、1000 萬元以上及 1000 萬元以下分類標示。

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 99.12.31

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					
1.人事費					
2.業務費		34,906,000 (34,906,000)		34,906,000 (34,906,000)	40.99% (100%)
3.差旅費					
4.管理費					
5.營業稅					
小計		34,906,000 (34,906,000)		34,906,000 (34,906,000)	40.99% (100%)
二、資本支出					
1.設備費		50,256,000 (50,256,000)		50,256,000 (50,255,254)	59.01 % (100%)
小計		50,256,000 (50,256,000)		50,256,000 (50,255,254)	59.01 % (100%)
合計	金額	85,162,000 (85,162,000)		85,162,000 (85,161,254)	100 % (100%)
	占總經費%				
	=分配數÷預算數 (執行率=執行數 ÷分配數)	100%		100%	100%

請將預算數及執行數並列，以括弧表示執行數。

與原計畫規劃差異說明：無

二、計畫人力運用情形：

(一)計畫人力(人年) 人力統計截止日期 99.12.31

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
分支計畫 放射奈米 癌症診療 及其他應 用技術之 發展	原訂 (全年)	30	0.6	8	10	11.4
	實際	30	0.6	8	10	11.4
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 診斷用奈 米核醫藥 物研製與 應用研究	原訂 (全年)	12	0.2	3.2	4.5	4.1
	實際	12	0.2	3.2	4.5	4.1
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 治療用奈 米核醫藥 物研製與 應用研究	原訂 (全年)	13	0.3	3.8	3.5	5.4
	實際	13	0.3	3.8	3.5	5.4
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 奈米生物 碳珠診斷 技術之前 瞻與應用 研究	原訂 (全年)	5	0.1	1	2	1.9
	實際	5	0.1	1	2	1.9
	差異	0	0	0	0	0

說明：

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。

副研究員級：副研究員、副教授、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。

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。

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。

(二)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	
	研究員	7.2 人月 計畫總主持人	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研究員	6 人月 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研究員	7.2 人月 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副工程師	7.2 人月 診斷癌症藥物開發與轉譯研究室建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理工程師	8 人月 治療癌症藥物開發與GLP 毒理實驗室建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研發師	8 人月 治療癌症藥物開發與GLP 毒理實驗室建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研發師	6 人月 治療癌症藥物開發與nanoSPECT/CT 技術建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研發師	6 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	

姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
	副研發師	6 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副工程師	3.6 人月 建立 ELISA 方式檢測蛋白質濃度	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理研發師	9.6 人月 開發輻射照射磁性化碳管	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理研發師	8.4 人月 建立 PCR 方法與蛋白質被覆技術	學 歷	
			經 歷	
			專 長	

與原計畫規劃差異說明：無

伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output)

一、本計畫重要成果及重大突破

(一)學術成就

本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，其成果不僅能提昇本計畫奈米相關技術學術程度，並可增加本計畫於國際間研發成果之能見度，以下為所發表之學術期刊，其摘要詳如下述：

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 本分項計畫 99 年度相關研究成果截至目前發表於國外期刊(SCI)審查中 4 篇；國內會議 1 篇。
- (2) 與國立清華大學建立建教合作關係，透過來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。
- (3) 99 年 2 月 17~19 日派員赴日本東京參加「2010 Nano Tech 奈米技術展覽會」進行參展，於 2010 日本東京奈米展中，展示放射奈米藥物的進展與願景、新成果，獲得參觀者的高度肯定。

2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 本分項計畫 99 年度相關研究成果截至目前，國外期刊(SCI)發表 5 篇，審查中 1 篇；國際會議 7 篇，國內會議 6 篇。
 - a. 「 MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Re-188-(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice 」發表於 Anticancer Research. 30(1):65-72, 2010 。
 - b. 「 Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of Nanotargeted Radiochemo-therapeutics of Re-188-DXR-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model. 」發表於 Nuclear Medicine and Biology. 37:95-104, 2010 。

- c. 「 Preliminary Evaluation of Acute Toxicity of Re-188-BMEDA-liposome in Rats.」發表於 Journal of Applied Toxicology. 30:680-687,2010。
 - d. 「Nanotargeted Radionuclides for Cancer Imaging and Internal Radiotherapy.」發表於 Journal of Biomedicine and Biotechnology, 1-17,2010。
- (2) 本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，於 2010 Journal of Control Release, 148, 2 177-186 引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高本計畫國際能見度。
- (3) 進行 Re-188-liposome 對 BALB/c 小鼠與 nude 裸鼠之 maximum tolerance dose (MTD)試驗，並依小鼠 MTD 之試驗結果，推估大鼠之 MTD，並執行毒理預試驗及毒理實驗，試驗中分析給予不同放射劑量的 liposome 後，其體重變化與食物消耗，並採血分析其血清生化與血球的各項指標等。所完成 Re-188-liposome 毒理預試驗以及 GLP 急性毒理試驗研究，目前共有三篇論文投稿，其中兩篇已獲得 SCI 期刊(Drug and Chemistry Toxicology 及 Journal of Applied Toxicology)接受刊登。
- (4) 成立新藥 IND 臨床試驗團隊，推動臨床試驗規劃申請，本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，針對臨床試驗規劃，並有助於計畫之整合與執行效益。

3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 本分項計畫 99 年度相關研究成果截至目前發表於國內期刊 1 篇；研究報告 3 篇。
- (2) 增加輻射照射應用層面，建立加馬射線照射在奈米碳管上合成磁

性奈米四氧化三鐵的方法，提昇奈米碳管後續使用的方便性。

(二)技術創新

1.診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發創新的 In-111 與 liposome 的標誌方法。此方法是將 In-111 與 DOTA-liposome 在適當條件下，直接進行標誌。此方法比起傳統以 In-111-oxine 的包埋方法，大幅的簡化其標誌流程，對於藥物的生產使用，有其便利性；同時此方法也大幅提高藥物的比活度，有助於提高藥物的靈敏度。
- (2) 建立人類腸癌 LS174T 在小鼠腫瘤動物模式；建立人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式；建立人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式。
- (3) 專利申請：OOO，「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，申請中華民國專利。本發明是一微脂體與放射性同位素標誌的新方法與其套件。其標誌後的藥物可以用於腫瘤造影診斷、治療或感染、發炎之造影應用。本發明優點：(1)使用方便 (2)操作簡單 (3)無須純化 (4)具高比活度及高靈敏度 (5)適合臨床使用。中華民國專利(申請號：099137268)

2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發放射性同位素標誌及包埋奈米微脂體研製技術，應用於癌症之診斷與治療，並完成臨床前試驗，即將進入 IND 申請，此項工作，居世界領先地位。
- (2) 完成 Re-188-liposome 毒理預試驗以及 GLP 急性毒理試驗，試驗中分析給予不同放射劑量的 liposome 後，其體重變化與食物消耗，並採血分析其血清生化與血球的各項指標等。
- (3) 給予單一劑量之 Re-188-liposome 或 5-FU 化療藥物，進行療效評估試驗。不論是在小鼠大腸癌動物模式(C26)、人類大腸癌動物模

式(LS-174)部分，當腫瘤長至一定大小後，給予 80% MTD 單一劑量，進行療效試驗後，其實驗結果顯示以 Re-188-liposome 的療效均優於化療藥物。可證明 Re-188-liposome 為有效之治療藥物。

- (4) 完成 Re-188-liposome 造影 SUV 定量分析，利用腹腔注射與皮下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice，建立腹水與原發腫瘤模式，進行 Re-188-liposome 造影 並進行 SUV 定量分析。
- (5) 完成符合 GLP 規範之放射毒理實驗室。採購多項放射毒理試驗所需的儀器設備，經廠商訓練試驗參與人員，再由生物技術開發中心負責毒理實驗之輔導。
- (6) 依公告「藥物非臨床試驗優良操作規範」，完成向衛生署辦理 GLP 放射毒理實驗室自願性查核申請。

3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 精進奈米碳管輻射混酸改質技術，可增加改質奈米碳管的產量(約可提升 40%)與縮短清洗過程與時間。
- (2) 開發游離輻射改質磁性奈米碳載體技術，具有省時的效果，整個處理方式只需傳統處理方式約二分之一的時間，可降低成本，具有提高效率的優點。
- (3) 為避免非特異性結合產生偽陽性訊號，建立磁性奈米碳管接枝 PEG(Polyethylene glyc 技術，同時並進行 PCR 實驗確定能效降低非特異性結合(測得 DNA 量為 0)比較市售 beads 則具有非特異性結合(測得 DNA 量為 18.7 和 19.6 ng/ul)，結果顯示所開發的技術能有效降低非特異性結合。
- (4) 完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術，並以 ELISA 方法進行測試，其中 EA 抗原 CV 平均值為 11.93%， $R=0.99$ ，EBNA1 抗原 CV 平均值為 7.11%， $R=1.0$ 。CV 值在一般檢驗試劑標準內，披覆技術成功建立後與奈米磁性碳管結合，可作為檢驗試劑之用

途並提升試劑之靈敏度。

- (5) 專利申請：OOO，「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」。其為以 Co-60 照射奈米碳管與奈米鐵顆粒，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，並可使奈米鐵顆粒附著於奈米碳管上，易於利用磁鐵吸附，增加後續使用上的方便性，並申請(申請號： 099127671)。

(三) 經濟效益

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

本計畫執行之轉譯實驗室如能在將來試運轉的過程中符合 PIC/S 及 GMP 的相關規範後，除可提供本計畫放射奈米藥物的開發，將來也可提供國內其他單位放射藥物之轉譯研究，放射藥物不必考慮送國外試驗，將增加國內相關新藥研究的速度，降低藥物開發成本，亦可提高本計畫技服收入。

2. 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

開發放射奈米藥物 Re-188-liposome，將可提供癌症病人多一項治療方式，減低化療藥物與標靶藥物之使用，降低病人之經濟負擔。同時計畫所執行之放射毒理實驗室如能獲得衛生署 GLP 認證，將提供國內其他單位放射藥物之臨床前毒理試驗，放射藥物不必考慮送國外試驗，將提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本，亦提高本計畫技服收入。

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

開發奈米碳管輻射混酸改質的技術，可增加改質奈米碳管的產量(約可提升 40%)與縮短清洗過程與時間，可節省能源與材料耗損。能達到省時、安全目標，加上以奈米鐵附著在奈米碳管上更增加使用上方便性，若又兼具高效能，將有利於後續把鼻咽癌抗原接在奈米碳管上作為檢測試劑的基質。有助於快速檢測與節省成本，又可作為早期

發現鼻咽癌的檢測平台。一旦開發成早期檢測鼻咽癌的平台，將可藉助此技術開發更多癌症的早期檢驗試劑。有助於作為國人健康的第一道防護線，可早期治療，減少癌症的發生率，可降低許多社會及人力時間與成本。

(四) 社會影響

1.診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 開發「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，並申請中華民國專利，此方法標誌效率極高(95%以上)，可以減少實驗過程中，各項原料的使用，有效率的原料使用，能有效節能並降低成本。
- (2) 建立 microSPECT/CT 的造影技術平台，可以長時間偵測藥物在活體內的分布(不必犧牲老鼠)，可以有效降低度實驗動物的使用量。
- (3) 增加癌症病患之癌病診斷之效果，可作為早期發現、早期治療的依據，增加癌症病人的存活率。

2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

開發開發新穎性放射奈米治療癌症核醫藥物，完成臨床前藥理及毒理安全性評估，並推動臨床試驗。未來開發可成為乳癌，肝癌及大腸直腸癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達早期診斷，有效治療的目的，可提昇大眾醫療品質及健康。

3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 所開發的奈米碳珠改質技術，能達到省時、方便、安全，若又兼具高效能，將有利於後續把鼻咽癌抗原接在奈米碳管上作為檢測試劑的基質。有助於快速檢測與節省成本，又可作為早期發現鼻咽癌的檢測平台。
- (2) 開發早期檢測鼻咽癌的平台，可藉助此技術開發更多癌症的早期檢驗試劑。有助於作為國人健康的第一道防護線。可早期治療，減少

癌症的發生率，可降低許多社會及人力成本。

(五)其它效益

1.診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

本計畫執行之轉譯實驗室如能在將來試運轉的過程中符合 PIC/S 及 GMP 的相關規範後，除可提供本計畫放射奈米藥物的開發，將來也可提供國內其他單位放射藥物之轉譯研究，放射藥物不必考慮送國外試驗，將增加國內相關新藥研究的速度，降低藥物開發成本，亦提高本計畫技服收入。

2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 跨領域合作：本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，共同討論有助於計畫之整合與執行效益。
- (2) 本計畫已加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學一指標案件諮詢服務」計畫，於 99 年 2 月 26 日，在衛生署醫藥品查驗中心進行第一次諮詢會議，合作單位包含台灣微脂體公司、生物技術開發中心，以及台北榮民總醫院等。並於 99 年 3 月 26 日完成簽約。
- (3) 99 年度與衛生署醫藥品查驗中心共進行 4 次諮詢會議，進行「Re-188-BMEDA-liposome 指標性案件」討論，對本計畫推動臨床試驗案有相當幫助。

3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 跨領域合作：與成大及三總耳鼻喉科以及核醫科協調跨領域與跨部門合作，經過成大/三總院內同意後，可提供病人檢體作為進一步測試之樣品來源，對奈米生物碳珠檢驗試劑之開發做確效之作業，並可進行跨領域之專業研習與溝通。
- (2) 節能減碳：目前數據顯示奈米碳管以輻射照射加上強酸混合的處理方式，具有省時的效果，整個處理方式只佔傳統處理方式約 1/2 的時

間。並且只需在常溫處理（奈米碳管以化學處理方式的溫度高達 140°C），具有較安全、方便與節能與回收率高的特質。

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

(一)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)。

1. 生命科技

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	本計畫相關研究成果發表： 發表 5 篇，審查中 5 篇。	將研發成果發表在國際著名 SCI 期刊及國內期刊，使本計畫研發水準與世界同步，提昇本計畫國際研發地位。	本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，於 2010 發表於 Journal of Control Release, 148, 2 177-186 論文所引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高本計畫國際能見度。

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	B 研究團隊養成	1.建置二項專業實驗室： (1)核醫藥物轉譯研究實驗室：建構所需軟體設施的建構。 (2)放射毒理實驗室：(i)進行符合 GLP 規範之 SPF 動物房的建置(ii)委託已獲得 GLP 認證之毒理實驗室進行輔導。 2.成立新藥 IND 臨床試驗團隊，推動臨床試驗規劃申請。	1. 所建構之核醫藥物轉譯研究實驗室(translational research laboratory)將可提供未來產業界及學界放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台。 2. 成立符合 GLP 規範之放射毒理實驗室，可應用於奈米藥物臨床前試驗，可得到藥物安全性與有效性整體評估資料。 3. 本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，針對臨床試驗規劃，並有助於計畫之整合與執行效益。	建立國內首座「放射奈米癌症診療藥物轉譯醫學實驗室」及「GLP 放射毒理實驗室」。
	C 博碩士培育	培育碩博士共 14 人。(碩士班: 12 人，博士班: 2 人)	核研所與國立清華大學、南台科技大學等學校，建立建教合作關係、來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	
	D 研究報告	17 篇。	整合研發過程與成果，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	1.發明專利獲得 3 件。(美國 1 件、日本 2 件) 2.發明專利申請 2 件。(中華民國 2 件)	本計畫相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級，增加就業機會。	
	H 技術報告	6 篇。	建立 GLP 放射毒理試驗之標準程序(SOP)與儀器操作標準程序高等技術報告。	

屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	I 技術活動	1. 日本「2010 Nano Tech 奈米技術展覽會」(99.02.16-20)。 2. 2010 台灣奈米科技展(99.10.7-9)。 3. 2010 世界分子影像年會。 4. 參加國內研討會(3 場次)	1. 於 2010 日本東京奈米展中，說明放射奈米藥物的進展與願景、新成果，獲得參觀者的高度肯定。 2. 於 2010 台灣奈米科技展參展，呈現本計畫研發成果。 3. 參加與 GLP 相關知研討會議，有助於未來放射毒理試驗之推動。	參加「2010 台灣奈米科技展」，獲得政府單位「最佳人氣獎」
	其他	建立國內首座「放射奈米癌症診療藥物轉譯醫學實驗室」及「GLP 放射毒理實驗室」。	可提供研發藥物進行臨床試驗使用，並且未來開放給產、學、研其他單位使用，將提升我國臨床前試驗品質，降低藥物開發成本。	
經濟效益（產業經濟發展）	N 協助提昇我國產業全球地位或產業競爭力	建立原子能科技研發之核心設施與核心技術用於新藥開發。	所發展之技術經技轉產業界可直接加速我國產業在國際市場競爭力。	
	T 促成與學界或產業團體合作研究	1. 與清華大學、交通大學、私立南台科技大學委託合作。 2. 與台北榮總醫院、台北市立婦幼醫院委託合作。	委託學、研等研究單位執行「開發奈米磁共振造影與核醫雙功能造影劑」、「診斷腦腫瘤 In-111-Liposome 造影劑製備及應用」、「診斷子宮頸癌 In-111-Chi-Cx99-liposome 之研製及應用研究」及「Re-188-EGF-Dox-Liposome 之活體外及活體內特性研究」四項計畫。其研發成果可回饋至本計畫提昇放射性奈米診療藥物臨床前評估及應用。	
	其他	開發開發新穎性放射奈米治療癌症核醫藥物	Re-188-liposome 奈米藥物開發完成，將提供癌症病人多一項治療方式，減低化療藥物與標靶藥物之使用，降低病人之經濟負擔。	

屬性		績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
社會影響	民生社會發展	R 增加就業	本計畫服務之人員，上半年增加 1 位獸醫師、6 位博士級、1 位碩士級研發替代役，共增加就業人數 8 人。	1. 進用博士級研發替代役 3 人。人力專長主要為生物技術、化工等領域，能完全配合計畫分工與執行。 2. 增加就業人口並培養核醫藥物、生化研究專才。 3. 提供就業機會，使不同專長之人員投入計畫工作，以落實計畫目標。	
		其他	1. 召開「Re-188-liposome 臨床試驗規劃諮詢會議」二場次。 2. 99 年 11 月 22 日舉行記者會，介紹本計畫於奈米癌症治療藥物發展。 3. 定期召開每月工作進度討論會、季檢討會、期中、期末檢討會。	1. 本計畫已加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，於 99 年 3 月 26 日完成簽約。 2. 於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行「Re-188-liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議二場次。透過醫師分享實際在臨床上應用的經驗，探討獲得許多對於本計畫推動臨床試驗案的寶貴意見。 3. 99 年 11 月 22 日舉行記者會，透過記者會的召開，呈現核能研究所運用奈米科技在開發放射奈米藥物相關的成果與願景，同時提昇台灣在奈米核醫藥物研製與應用的研究領域及水準。 4. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月、12 月分召開期中、期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。	
其他效益（科技政策管理及其它）					

三、98~99 年度計畫成果分年實際執行成效

98 年度

(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成臨床診斷用微脂體之臨床實驗文獻收集；完成微脂體造影劑(已進行至臨床三期之 VescanTM)之文獻蒐集，參考目前診斷用微脂體的發展現況及臨床經驗，已進行小粒徑微脂體/微胞合成之實驗。
2. 建立放射性同位素(In-111)奈米被動標靶治療藥 In-111-liposome 研製技術；完成診斷用微脂體研製技術與品管分析方法建立（其製備流程如圖 1 所示、標誌效率結果如圖 2 所示），品管資料如磷脂質濃度、粒徑、標誌效率分析等（如表 1 所示）。
3. 建立小鼠結腸癌 C26 腫瘤模式；建立人類卵巢癌 SKOV-ip1/luc 及人類肺腺癌 A549 的小鼠腫瘤模式，作為評估放射奈米診斷藥物之平台（如圖 3、4 所示）
4. 完成在人類卵巢癌 SKOV-ip1/luc 的小鼠腫瘤模式下，腫瘤對藥物(100 nm 之 In-111-liposome)吸收之 microSPECT/CT 分子影像(如圖 5(A)所示)，並與 Autoradiography 的結果相佐證（如圖 5(B)所示）。並將結果與 F-18-FDG 的 microPET 分子影像(如圖 6 所示)，加以比較。
5. 完成人類肺腺癌 A549 在裸小鼠的腫瘤模式下，腫瘤對藥物(100 nm 之 In-111-liposome)吸收之 microSPECT/CT 分子影像（如圖 7(A)所示），並與 Autoradiography 的結果相佐證(如圖 7(B)所示)。
6. 完成人類腸道癌 LS174T 在裸小鼠的腫瘤模式下，腫瘤對藥物(100 nm 之 In-111-liposome)吸收之 microSPECT/CT 分子影像（如圖 8 所示），
7. 完成人類肺腺癌 NCI-H292 在裸小鼠的腫瘤模式下，腫瘤對藥物

(100 nm 之 In-111-liposome)吸收之 microSPECT/CT 分子影像(如附圖 9(A)所示)及影像量化的結果(如圖 9(B)所示)。

8. 完成轉譯實驗室之資料收集、設備採購規格確定及完成相關申購事宜。完成轉譯實驗室整體硬體之建置，包括地板、隔間、空調系統及結構補強等工程，實驗室 grade A-D 之溫溼度、壓力、清淨度之測試平衡調整，isolator 之功能性及確效測試，實驗室儀器 3Q 測試文件。

(二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 建立放射性同位素(Re-188)奈米被動標靶治療藥物研製技術。完成治療用微脂體研製技術與品管分析方法建立(其製備流程如圖 10 所示)，品管資料如磷脂質濃度、粒徑、標誌效率等分析。(如表 2 所示)
2. 建立放射性同位素(Re-188)奈米被動標靶治療藥物在不同腫瘤之造影數據，以驗證腫瘤之血管新生情形；Re-188-liposome 在不同腫瘤之 microSPECT/CT 造影(如圖 11 所示)，結果發現 Re-188-liposome 在 C26 及 LS-174 大腸癌腫瘤有較好的藥物吸收。
3. 放射性同位素奈米被動標靶治療藥物(Re-188-liposome)在 C26 腫瘤小鼠之 microSPECT/CT 造影數據，並進行 whole body autoradiography (如圖 12 所示)，本研究已被 SCI 期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。
4. 進行 Re-188-liposome 之療效實驗，以皮下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 進行療效實驗，給予 600 μ Ci (22.2 MBq) 三次重覆劑量，進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。結果顯示 Re-188-liposome 對 C-26 大腸直腸癌有明顯之療效(如圖 13 所示)，本研究已被 SCI 期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

5. 進行 Re-188-liposome 之療效實驗，以腹腔注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 中，接種腫瘤後 7 天進行療效實驗，實驗分為低中高三種劑量與控制組，分別給予單一劑量，進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。療效試驗結果以 800 μ Ci 與 1mCi 之劑量對 C-26 大腸直腸癌有較好之療效（如圖 14 所示）。
6. 建立 Re-188-liposome 在 HT-29 大腸癌腫瘤小鼠之藥物動力學研究（如圖 15 所示），本研究已被 SCI 期刊(Anticancer Res)接受刊登。
7. 建立放射性同位素奈米被動標靶治療藥物(Re-188-liposome)在 HT-29 大腸癌腫瘤小鼠不同時間之之 microSPECT/CT 造影數據（如圖 16 所示），本研究已被 SCI 期刊(Anticancer Res)接受刊登。
8. 完成符合 GLP 放射毒理實驗室規劃，並完成 GLP 放射毒理實驗室輔導案購案，將持續進行毒理實驗相關輔導與人員訓練。同時規劃建構符合 GLP 之嚙齒類放射毒理動物房（如圖 17 所示）。
9. 完成 Re-188-liposome 對 BALB/c 小鼠之最大耐受劑量(maximum tolerance dose, MTD)試驗，將依小鼠 MTD 之試驗結果，推估大鼠之 MTD，並執行毒理預試驗（如圖 18 所示）。
10. 完成 Re-188-liposome 毒理預試驗之病理切片結果，結果顯示大鼠注射 5 mCi (185 MBq) Re-188-liposome 並未造成的器官不正常現象（如圖 19 所示）。

（三）奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 輻射照射改良奈米碳珠材質前置測試：奈米碳管隨著輻射照射劑量的增加，表面結構尺寸被破壞的更甚劇烈，如圖 20 所示。經輻射照射奈米碳管的直徑約縮小 5%，長度縮短至 1 μ m 以下。尺寸縮短後的多壁奈米碳管可增加其在水溶液中的溶解度與增加表面

積，此點將解決了奈米碳管難分散之性質，且易於應用於生物醫學工程之血清診斷研究領域。

2. 輻射照射結合一般化學強酸應用於改良奈米碳珠材質：輻射照射結合混酸進行奈米碳管表面化學修飾改質，可容易使碳管本身結構開環，降低奈米碳管的石墨化程度，製造更多表面缺陷，使得表面改質後的奈米碳管有更多的羧基生成。
3. 奈米碳珠輻射照射與評估改良狀況：以傅立葉轉換紅外線光譜儀(FTIR)評估奈米碳管經由輻射照射後是否有羧基生成(圖 21)。利用奈米碳管本身的特性吸收峰(1634 cm^{-1})與羧基的特性吸收峰(1710 cm^{-1})的相對百分比即可代表此材料所含羧基的生成量。
4. 利用水熱法所合成出來的磁性氧化鐵顆粒(顆粒大小約 5-6 nm)，顆粒大小分布均勻(如圖 22 所示)。其中具超順磁性的奈米氧化鐵顆粒為效果較佳之氧化鐵顆粒，以少量的磁性顆粒附著在奈米碳管具缺陷的結構位置上，將附著於奈米碳管後(如圖 23 所示)，使奈米碳管具有磁性，且氧化鐵顆粒不會佔據太多碳管上羧基產生的位置(如圖 24 所示)，有助於抗原與奈米碳管結合且外加磁場便可輕易的與血清蛋白質分離及收集沉澱下來。有利於表面修飾過的奈米碳管應用於生物診斷檢測。

99 年度

(一)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷藥物 In-111-immunoliposome-C225 及 In-111-immunoliposome-Avastin 研製及品管技術之建立，如磷脂質濃度、粒徑分析、插入抗體數、插入效率、標誌效率等。(如表 3 所示)。
2. 完成放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷藥物 ^{111}In -immunoliposome-Avastin 在 LS174T 人類腸癌小鼠腫瘤模式及

奈米主動藥物 In-111-immunoliposome-C225 在人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式之 microSPECT/CT 影像，顯示在給藥 24-72 小時後，腫瘤皆有明顯的吸收(如圖 25 所示)。

3. 完成 In-111-DOTA-liposome 標誌技術之開發，包含有：DOTA-PEG-DSPE 製程最佳化及品管技術建立；DOTA-liposome 合成成分及莫耳比例之最佳化及品管技術建立；In-111-DOTA-liposome 在生理食鹽水及血清中穩定度測試技術建立；In-111-DOTA-liposome 在人類腸癌 LS174T 腫瘤小鼠的 MicroSPECT/CT 造影分析(如圖 26 所示)。
4. 建立人類腸癌 LS174T 在小鼠腫瘤動物模式；建立人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式；建立人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式(如圖 27 所示)。
5. 完成轉譯實驗室軟、硬體建置相關事項，包含：完成轉譯實驗室藥物生產規格之測試及建立完成高比活度 Re1-88-liposome 之生產測試；藥物品管規格書及 QC 方法之開發建立；完成轉譯實驗室硬體設施精進規劃及廠務軟體文件之建立；持續進行廠務、生產及品管等教育訓練。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成放射性同位素(Re-188-liposome)奈米被動標靶治療藥物研製技術與品管分析方法建立，如磷脂質濃度、粒徑等分析。(如表 4 所示)。
2. 完成 Re-188-liposome 毒理預試驗以及 GLP 急性毒理試驗。進行 Re-188-liposome 對 BALB/c 小鼠與 nude 裸鼠之 maximum tolerance dose (MTD)試驗，並依小鼠 MTD 之試驗結果，推估大鼠之 MTD，並執行毒理預試驗及毒理實驗，試驗中分析給予不同放射劑量的 liposome 後，其體重變化與食物消耗，並採血分析其血清生化與血球的各項指標等。

3. 完成 Re-188-liposome 之療效實驗。在人類大腸癌細胞(LS-174T)部分，以皮下注射方式將該細胞打入裸鼠，待腫瘤長至特定大小後(50 mm^3 及 300 mm^3)，給予單一劑量 80% MTD 之化療藥物(5-FU)或放療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。實驗結果顯示，不論是大腫瘤或是小腫瘤，Re-188-liposome 的療效均優於化療藥物。(如圖 28、29、表 5 所示)。在小鼠大腸癌細胞(C26)部分，分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，同樣當腫瘤長至一定大小後進行療效試驗。給予 80% MTD 單一劑量後比較結果，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。(如圖 30、31、表 5 所示)。
4. 完成 Re-188-liposome microSPECT /CT 造影，除原有的小鼠 C26 大腸癌模式之外，並建立人類 LS-174 大腸癌與 4T1 乳癌小鼠動物模式的 microSPECT /CT 造影。結果顯示，Re-188-liposome 於大腸癌小鼠模式中，在 LS-174 大腸癌的分佈效果優於在 C26 大腸癌模式(如圖 32)。
5. 完成 Re-188-liposome 造影 SUV 定量分析，利用腹腔注射與皮下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice，建立腹水與原發腫瘤模式，進行 Re-188-liposome 造影並進行 SUV 定量分析。
6. 完成 Re-188-liposome 在腹腔注射與皮下注射接種 C26 大腸癌於 BALB/c mice，在裸鼠皮下注射人類 LS-174 大腸癌模式，與 4T1 乳癌小鼠動物模式，進行藥理藥動試驗與生物活性試驗。
7. 完成符合 GLP 規範之放射毒理實驗室。採購多項放射毒理試驗所需的儀器設備，經廠商訓練試驗參與人員，再由生物技術開發中心負責毒理實驗之輔導。
8. 依公告之「藥物非臨床試驗優良操作規範」，完成向衛生署辦理 GLP 放射毒理實驗室自願性查核申請。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成精進輻射照射奈米碳管方法。精進奈米碳管輻射混酸改質技術，可增加改質奈米碳管的產量(約可提升 40%)與縮短清洗過程與時間。
2. 完成以加馬射線照射磁性奈米顆粒製程技術，此技術以照射方式使氯化亞鐵在鹼性環境中形成四氧化三鐵沉積，以 SEM 觀察奈米鐵生成於奈米碳管表面(如圖 33)，並以 XRD 光譜。(圖 34)和 VSM 測定磁滯曲線(圖 35、表 7)比對後確認技術成功。
3. 完成磁性奈米碳管接枝 PEG(Polyethylene glyc 技術。為避免非特异性結合產生偽陽性訊號，並將磁性奈米碳管加入 PEG 混合，使 PEG 貼附在磁性奈米碳管上後，進行 PCR 實驗確定能效降低非特异性結合(測得 DNA 量為 0)比較市售 beads 則具有非特异性結合(測得 DNA 量為 18.7 和 19.6 ng/ul)，確認我們開發的技術能有效降低非特异性結合。
4. 完成鼻咽癌 ELISA 檢驗試劑被覆(coating) EBV 之 EBNA1 及 EA 抗原於 96 孔微測定盤(96 microplate)技術。覆披於 96 孔盤 EBV 的 EA 及 EBNA-1 抗原能專一地偵測到血清中對應的 IgA 抗體。此檢驗方法的精密度良好，平均的變異係數(CV)為 7.48%，且呈現良好的線性關係，其相關係數(R^2)為 0.99，(如表 8、9)。
5. 完成磁珠披覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術。並以披覆 EBV 抗原的磁珠分析標準品之 anti-EBV IgA 含量技術。(如圖 36、37，表 10)。

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在該面向成就上價值與貢獻度如：

一、學術成就(科技基礎研究) (權重 25%)

1. 本計畫全程自 98 年度起至 103 年度，為六年期程之計畫，相關研究成果截至目前投稿與發表於國外期刊(SCI) 共 20 篇；國際會議 11 篇，國內會議 14 篇，研究報告 35 篇。擷取重要之論著加以精要說明如下：

- (1) 「 MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Re-188-(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice 」發表於 Anticancer Research. 30(1):65-72, 2010。本文探討被動奈米藥物標誌技術、藥物動力學與分子影像，對奈米藥物之研究很重要。
- (2) 「 Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of Nanotargeted Radiochemotherapeutics of Re-188-DXR-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model. 」發表於 Nuclear Medicine and Biology. 37:95-104, 2010。本文探討被動奈米藥物標誌技術與療效評估，對奈米藥物之研究很重要。
- (3) 「 Preliminary Evaluation of Acute Toxicity of Re-188-BMEDA-liposome in Rats. 」發表於 Journal of Applied Toxicology. 30:680-687,2010。本文探討 Re-188-BMEDA-liposome 對於大鼠的急性毒性，對治療用奈米藥物之研發非常重要。
- (4) 「 Nanotargeted Radionuclides for Cancer Imaging and Internal Radiotherapy. 」發表於 Journal of Biomedicine and Biotechnology, 1-17,2010。本文綜述奈米藥物標誌技術與分子影像技術，對奈米藥物之研究非常重要。
- (5) 「 Acute Intravenous Injection Toxicity of BMEDA in Mice. 」發表於

Drug and Chemistry Toxicology，印製中，2010。本文探討 BMEDA 對於小鼠的急性毒性，對奈米藥物之後續應用(IND 申請)非常重要。

- (6) 「Cancer Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy」發表於 Anticancer Research. 29(10):4107-18, 2009。本文綜述被動與主動奈米藥物標誌技術與分子影像技術，對奈米藥物之研究非常重要。
- (7) 「In vivo Examination of Re-188 (I) -Tricarbonyl Labeled Trastuzumab to Target HER2-overexpressing Breast Cancer.」發表於 Nuclear Medicine and Biology 36(4): 355-61.2009。本文探討 Re-188 標誌單株抗體新技術，對主動奈米微脂體極有助益。
- (8) 「Biodistribution, Pharmacokinetics and PET Imaging of [¹⁸F]FMISO, [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FAC in a Sarcoma- and Inflammation-bearing Mouse Model.」發表於 Nuclear Medicine and Biology. 36(3) 305-312.2009。本文探討不同藥物之藥物動力學與分子影像技術，對奈米藥物之藥理學研究非常重要。
- (9) 「Noninvasive Bioluminescent and MicroPET Imaging for the Regulation of NF-κB in Human Hepatoma-bearing Mice.」發表於 Anticancer Research. 29(4) 987-994, 2009。本文探討 microPET 與 optical imaging 之 Dual-modality 分子影像技術，對奈米藥物之藥效研究非常重要。
- (10) 「Receptor-binding, Biodistribution, Dosimetry and Micro-SPECT/CT imaging of In-111-[DTPA1, Lys³, Tyr⁴]-Bombesin Analogue in Human Prostate Tumor-bearing Mice.」發表於 Cancer Biother Radiopharm. 24:435-43, 2009。本文探討 In-111-peptide 之標誌技術，輻射劑量與分子影像技術，對奈米藥物之藥理學研究非

常重要。

- (11) 「A dosimetry study of In-111/Re-188-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models」投稿 Nuclear Medicine and Biology 期刊。本文探討放射奈米物輻射劑量評估技術，對奈米藥物之藥理學研究非常重要。
- (12) 「An Extended 28-Day Acute Toxicity Study of Re-188-liposome in Female Rats」投稿 Drug and Chemical Toxicology 期刊。本文探討奈米核醫藥物對於母鼠的 28 天毒性探討，對治療用奈米藥物後續應用(IND 申請)非常重要。
- (13) 「MicroSPECT/CT Imaging and Comparison of Therapeutic Efficacy between Re-188-liposomes and Lipo-DOX in a 4T1 Murine Orthotopic Breast Cancer Model」投稿 Nuclear Medicine and Biology 期刊。本文探討奈米治療藥物於乳癌動物模式的療效、影像等評估，對治療用奈米藥物後續應用有所幫助。
- (14) 「Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of Re-188-liposome in C26 Colon Carcinoma Peritoneal Metastasis Mice Model」投稿 Radiotherapy and Oncology 期刊。本文探討奈米治療藥物於大腸直腸癌動物模式的療效評估，對治療用奈米藥物後續應用有所幫助。
- (15) 「Therapeutic efficacy evaluation of In-111-VNB-pegylated-liposomes in a C26/tk-luc colon carcinoma-bearing mouse model.」投稿於 Nuclear Medicine and Biology。本文探討奈米藥物標誌技術與療效評估，對奈米藥物之研究非常重要。
- (16) 「A Novel Method to Label Liposomes with In-111 by the 1,4,7,10-Tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-Tetraacetic acid (DOTA) Derivative.」投稿中。本文探討 In-111-DOTA-liposome

在標誌方法、穩定度及分子影像上的特性分析，並與傳統的 In-111-liposome 加以比較，其結果對於被動放射奈米診斷藥物的開發有所助益。

2.發表於國內期刊論文 3 篇：

- (1) 「輻射生物醫學研發與推廣應用之現況」，發表於中華民國科技年鑑，P1022-1025, 2010。
 - (2) 「Evaluation of 5-[¹²³I]Iodo-arabino-uridine (¹²³I-IaraU) as a Gene Probe for Tramp-C1/HSV1-sr39tk System.」發表於 Ann Nucl Med Sci 2009; 22: 25-33. 本文探討藥物標誌技術，對奈米藥物之研究有參考價值。
 - (3) 「Synthesis and Evaluation of Ga-67 and Ga-68-DOTA-glutamine」發表於 Ann Nucl Med Sci 2009; 22: 35-42. 本文探討藥物標誌技術，對奈米藥物之研究有參考價值。
3. 本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，於 2010 發表於 Journal of Control Release, 148, 2 177-186 論文所引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高本計畫國際能見度。
 4. 99 年 2 月 17~19 日派員赴日本東京參加「2010 Nano Tech 奈米技術展覽會」進行參展，於 2010 日本東京奈米展中，展示放射奈米藥物的進展與願景、新成果，獲得參觀者的高度肯定。
 5. 99 年 10 月 7-9 日於台北世貿中心「2010 台灣奈米科技展」進行參展，透過以核能研究所主題館方式呈現本計畫研發成果，在展出期間受到熱烈的迴響，使得國人了解奈米技術是如何應用在抗癌藥物上的開發；並獲得大會之「最佳人氣獎」之榮譽。
 6. 計畫總主持人於 99 年 10 月 7 日，參加由財團法人醫藥品查驗中心主辦「2010 年奈米醫藥品法規科學國際研討會」，報告：

「Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy at INER」，將核研所在放射奈米藥物研發現況予以顯現。

7. 於 98 年 10 月 7-9 日於台北世貿中心「2009 台灣奈米科技展」進行參展，展出主題為「奈米醫學—放射奈米癌症診療藥物」，在展出期間受到熱烈的迴響，使得國人了解奈米技術是如何應用在抗癌藥物上的開發。自由時報並於 98 年 10 月 9 日特別報導核能研究所應用奈米技術在開發治療腫瘤藥物上的成果相關新聞。此次的展出成功地呈現核能研究所運用奈米科技在開發放射奈米藥物相關的成果與願景，同時提升台灣在奈米核醫藥物研製與應用的研究領域及水準。

二、技術創新(科技整合創新)(權重 30%)

1. 目前世界上同時開發放射性同位素與奈米被動標靶微脂體研製技術的實驗室並不多，本計畫已完成診斷與治療用微脂體研製技術與品管分析方法建立，如磷脂質濃度、粒徑等分析，技術與世界同步。
2. 建立放射性同位素 Re-188-體內放射治療之治療模式，應用於小鼠腫瘤放射治療，此技術為國內首次建立，並與世界同步，結果獲國外 SCI 期刊接受發表，此創新技術有助於國內治療性核醫藥物之開發。
3. 開發放射性同位素標誌及包埋奈米微脂體研製技術，應用於癌症之診斷與治療，並完成臨床前試驗，即將進入 IND 申請，此項工作，居世界領先地位。
4. 開發結合放射藥物與化學治療藥物組合而成雙功能與雙效奈米靶向性免疫微脂體，其具有使用方便、操作簡單、有放射診斷與治療雙功能、具放射及化學治療加成效果特性、具有標靶治療的特性等的優點，可作為腫瘤造影診斷與治療之應用。
5. 開發創新的 In-111 與 liposome 的標誌方法。此方法是將 In-111 與

DOTA-liposome 在適當條件下，直接進行標誌。此方法比起傳統以 In-111-oxine 的包埋方法，大幅的簡化其標誌流程，對於藥物的生產使用，有其便利性；同時此方法也大幅提高藥物的比活度，有助於提高藥物的靈敏度。

6. 建立人類腸癌 LS174T 在小鼠腫瘤動物模式；建立人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式；建立人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式。
7. 給予單一劑量之 Re-188-liposome 或 5-FU 化療藥物，進行療效評估試驗。不論是在小鼠大腸癌動物模式(C26)、人類大腸癌動物模式(LS-174)部分，當腫瘤長至一定大小後，給予 80% MTD 單一劑量，進行療效試驗後，其實驗結果顯示以 Re-188-liposome 的療效均優於化療藥物。可證明 Re-188-liposome 為有效之治療藥物。
8. 以 Co-60 照射對奈米碳管之改質，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果。同時並開發酸鹼滴定方法作為定量的方式，加強確認改質效果。
9. 以 Co-60 輻射照射改質奈米碳管材質，經輻射照射奈米碳管的直徑約縮小 5%，長度縮短至 1 μ m 以下。尺寸縮短後的多壁奈米碳管可增加其在水溶液中的溶解度與增加表面積，此點將解決了奈米碳管難分散之性質，且易於應用於生物醫學工程之血清診斷研究領域。
10. 精進奈米碳管輻射混酸改質技術，可增加改質奈米碳管的產量(約可提升 40%)與縮短清洗過程與時間。
11. 開發游離輻射改質磁性奈米碳載體技術，具有省時的效果，整個處理方式只需傳統處理方式約二分之一的時間，可降低成本，具有提高效率的優點。
12. 完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術，並以 ELISA 方法進行測試，其中 EA 抗原 CV 平均值為 11.93%，R = 0.99，EBNA1

抗原 CV 平均值為 7.11%， $R=1.0$ 。CV 值在一般檢驗試劑標準內，披覆技術成功建立後與奈米磁性碳管結合，可作為檢驗試劑之用途並提升試劑之靈敏度。

13. 建立「GLP 放射毒理實驗室」，將提供研發藥物進行臨床試驗使用，可應用於奈米藥物臨床前試驗，可得到藥物安全性與有效性整體評估資料，更進一步將提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本。
14. 建立國內首座「放射奈米癌症診療藥物轉譯醫學實驗室」，並且未來開放給產、學、研其他單位使用放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台，成為一個國家級開放式實驗室。
15. 99 年 12 月 21 日，依公告之「藥物非臨床試驗優良操作規範」，完成向衛生署辦理 GLP 放射毒理實驗室自願性查核申請。
16. 專利申請 5 件 (98 年美國 1 件、中華民國 2 件，99 年中華民國 2 件)。專利獲得 3 件(98 年日本 1 件，99 年美國 1 件、99 年日本 1 件)。技術報告 24 篇。

專利申請：

- (1) OOO，「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，申請中華民國專利。本發明是一微脂體與放射性同位素標誌的新方法與其套件。其標誌後的藥物可以用於腫瘤造影診斷、治療或感染、發炎之造影應用。本發明優點：(1)使用方便 (2)操作簡單 (3)無須純化 (4)具高比活度及高靈敏度 (5)適合臨床使用。中華民國專利(申請號：099137268)。
- (2) OOO，「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」，(中華民國專利申請號：099127671)。其為以 Co-60 照射奈米碳管與奈米鐵顆粒，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，並可使奈米鐵顆粒附著於奈米碳管上，易於利用

磁鐵吸附，增加後續使用上的方便性。

- (3) OOO，「一種新穎放射藥物與化學治療藥物免疫微脂體之雙功能技術與其組合式套件配方」(中華民國專利申請號：098136306)。本專利針對放射性主動奈米微脂體的新置備方式的開發，對生產穩定的放射性主動奈米微脂體，有重要的助益。
- (4) OOO，「A new kit formulation for the preparation of immunoliposome drug in combined bimodality radiochemotherapy」，(美國專利申請號：12/606,529)。本專利針對放射性主動奈米微脂體的新置備方式的開發，對生產穩定的放射性主動奈米微脂體，有重要的助益。
- (5) OOO，「游離輻射改質磁性奈米碳載體之方法」(中華民國專利申請號：098135725)。本專利開發輻射照射應用層面，且本輻射照射技術可改善舊有技術的缺點，有助於作為提升檢驗試劑靈敏度的材料。

專利獲得：

- (1) OOO，「海藻固定方法」(Method for Cultivating Seaweed Having Adherence)獲得美國專利(US 7,712,250 B2)、日本專利(日本特許第4482894 號)為利用 Co-60 照射以利海藻固定生長的一種方式，可有效防止海藻懸浮及方便採收。
- (2) OOO：「以游離輻射照射之促進海藻生長裝置」(日本特許證4595131 號)，為利用 Co-60 照射海藻促進生長的裝置：利用輻射激效原理刺激海藻生長的一種裝置，可加速生長速度提高產能。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重 15%)

1. Re-188-liposome 奈米藥物開發完成，將提供癌症病人多一項治療方式，減低化療藥物與標靶藥物之使用，降低病人之經濟負擔。
2. 計畫執行之放射毒理實驗室如能獲得衛生署 GLP 認證，將提供國內其他單位放射藥物之臨床前毒理試驗，放射藥物不必考慮送國外

試驗，將提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本，亦可提高本計畫技服收入。

3. 計畫執行之轉譯實驗室如能在將來試運轉的過程中符合 PIC/S 及 GMP 的相關規範後，除可提供本計畫放射奈米藥物的開發，將來也可提供國內其他單位放射藥物之轉譯研究，放射藥物不必考慮送國外試驗，將增加國內相關新藥研究的速度，降低藥物開發成本，亦提高本計畫技服收入。
4. 奈米碳管以輻射照射結合強酸混合的處理方式，具有省時的效果，整個處理方式只需傳統處理方式約二分之一的時間，可降低成本，具有提高效率的優點。再者不需要高溫處理，具備較安全與方便的特質。
5. 所開發出來之磁性奈米碳管提升檢驗試劑使用的方便性，能縮短檢測時間，較快獲得結果。
6. 開發奈米碳管改質技術能達到省時、安全目標，加上以奈米鐵附著在奈米碳管上更增加使用上方便性，若又兼具高效能，將有利於後續把鼻咽癌抗原接在奈米碳管上作為檢測試劑的基質。有助於快速檢測與節省成本，又可作為早期發現鼻咽癌的檢測平台。一旦開發成早期檢測鼻咽癌的平台，將可藉助此技術開發更多癌症的早期檢驗試劑。有助於作為國人健康的第一道防護線，可早期治療，減少癌症的發生率，可降低許多社會及人力時間與成本。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%)

1. 開發「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，並申請中華民國專利，此方法標誌效率極高(95%以上)，可以減少實驗過程中，各項原料的使用，有效率的原料使用，能有效節能並降低成本。
2. 建立 microSPECT/CT 的造影技術平台，可以長時間偵測藥物在活

體內的分布(不必犧牲老鼠)，可以有效降低度實驗動物的使用量。

3. 開發新穎性放射奈米診療癌症核醫藥物，可提昇大眾醫療品質及健康。
4. 增加癌症病患之癌病診斷之效果，可作為早期發現、早期治療的依據，增加癌症病人的存活率。
5. 所開發的奈米碳珠改質技術，能達到省時、方便、安全，若又兼具高效能，將有利於後續把鼻咽癌抗原接在奈米碳管上作為檢測試劑的基質。有助於快速檢測與節省成本，又可作為早期發現鼻咽癌的檢測平台。
6. 開發早期檢測鼻咽癌的平台，可藉助此技術開發更多癌症的早期檢驗試劑。有助於作為國人健康的第一道防護線。可早期治療，減少癌症的發生率，可降低許多社會及人力成本。
7. 藉由本計畫之執行，以增加化學、輻射生物、生物技術等技術人員就業率。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重 20%)

1. 於 99 年 1 月份發函給醫藥品查驗中心，簽訂「關鍵途徑指標案件諮詢輔導協議書」，此協議內容，主要是醫藥品查驗中心組成諮詢輔導團隊，與本計畫研發團隊共同召開會議，進行諮詢輔導討論。
2. 本計畫加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，於 99 年 2 月 26 日，在衛生署醫藥品查驗中心進行第一次諮詢會議，合作單位包含台灣微脂體公司、生物技術開發中心，以及台北榮民總醫院等。並於 99 年 3 月 26 日完成簽約。
3. 於 99 年 5 月 4 日，於衛生署醫藥品查驗中心進行簽約後第一次諮詢會議，針對「Re-188-BMEDA-liposome 之應用研究」指標案，進行臨床試驗案相關討論。
4. 99 年 5 月 12 日，於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行

- 「Re-188-liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議(第二次)。透過醫師分享實際在臨床上應用的經驗，探討獲得許多對於本計畫推動臨床試驗案的寶貴意見。
5. 99 年 9 月 17 日，財團法人醫藥品查驗中心(CDE)專家梁○偉博士(Team leader, CMC 專家)、汪○五小組長(Pharm/Tox 審查員)、徐○峰審查員(PK/PD 審查員)、吳○慧醫師(臨床審查員)、李○琦專案經理等五人至本計畫參訪，並進行「Re-188-BMEDA-liposome 指標性案件」討論，對本計畫推動臨床試驗案有相當幫助。
 6. 99 年 11 月 22 日於原能會舉行記者會：「核能研究所開發癌症放射奈米診療新藥，獲最佳人氣獎」，介紹本計畫於奈米癌症治療藥物發展，會後計有九家平面媒體及一家電視媒體播出，記者反應良好。
 7. 於 99 年 11 月 23 日，於衛生署醫藥品查驗中心，針對「Re-188-BMEDA-liposome 之應用研究」指標案進行 IND 臨床試驗諮詢會議，進行臨床試驗案相關討論。
 8. 99 年 12 月 22 日，於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行「Re-188-liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議(第三次)。針對本計畫研發奈米放射診療藥物 Re-188-liposome，於 100 年申請人體臨床試驗，進行在人體臨床試驗可行性及臨床經驗之諮詢評估。
 9. 98 年 8 月 31 日，赴藥品查驗中心參加「銻-188 微脂體體內放射治療」諮詢會議，會中針對本計畫臨床試驗規劃，有詳細完整的指導與建議，對於本臨床試驗助益良多。
 10. 98 年 9 月 19 日，於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行「Re-188-liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議。透過醫師實際在臨床上應用的經驗，探討獲得許多對於本計畫推動臨床試驗案的寶貴意見。
 11. 98 年 11 月 9 日於原能會召開「治療大腸直腸癌新利器：奈米標靶

癌症治療新藥開發」記者會，介紹本計畫於奈米癌症治療藥物之發展，會後計有十家平面媒體及三家電視媒體播出，記者反應良好，多位民眾及患者亦表示自願作為臨床試驗者。

12. 本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，共同討論有助於計畫之整合與執行效益。
13. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月分召開期中檢討會議，並以參與計畫之科技人力分配每分項量化績效應提報之目標值，訂出著作名稱及預定完成日期。依據既定時程應產出之文件，定期(每月)與不定期追蹤查核，藉以掌握工作進度及執行成果。

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)。

柒、本計畫可能產生專利或可移轉之潛力技術說明

1. 完成 In-111-DOTA-liposome 標誌技術之開發。此標誌方法可以改善許多現有技術不足之處，例如：(1)傳統的 In-111-liposome 標誌過程較繁複，不利於藥物之生產，臨床使用較為不便 (2)傳統的 In-111-liposome 藥物生產過程需純化 (3)In-111-DOTA-liposome 具高比活度及高靈敏度(可降低藥物 adverse effect 的發生機率)。本發明優點：(1)使用方便 (2)操作簡單 (3)無須純化 (4)具高比活度及高靈敏度 (5)適合臨床使用。已申請中華民國專利與並於明年申請美國專利。
2. 完成專利(中華民國)申請 1 篇：OOO，「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」，其為以 Co-60 照射奈米碳管與奈米鐵顆粒，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，並可

使奈米鐵顆粒附著於奈米碳管上，易於利用磁鐵吸附，增加後續使用上的方便性。

3. 在輻射應用推廣獲得美國、日本專利各 1 篇，共計 2 篇：OOO，「海藻固定方法」(Method for Cultivating Seaweed Having Adherence) (美國：US 7,712,250 B2)(日本特許証 4482894 號)，為利用 Co-60 照射以利海藻固定生長的一種方式，可有效防止海藻懸浮及方便採收。
4. 獲得美國專利 1 篇：OOO (領證中)：「以輻射照射之海藻激效方法」(Method of Hormesis for Seaweed through Irradiation) (美國：US)，為利用 Co-60 照射海藻促進生長的方法：利用輻射激效原理刺激海藻生長的一種方式，可加速生長速度提高產能。
5. 獲得日本專利 1 篇：OOO：「以游離輻射照射之促進海藻生長裝置」(日本特許証 4595131 號)，為利用 Co-60 照射海藻促進生長的裝置：利用輻射激效原理刺激海藻生長的一種裝置，可加速生長速度提高產能。

捌、與相關計畫之配合

1. 本計畫 99 年度規劃工作為參與 99 年奈米國家型科技計畫，皆按時提報各項管考報告(季報、實施情形、成果效益、執行效益)等，並配合研考會管考系統適時將各類報告上傳至網站，同時規劃之報告執行成果與長程架構說明，配合良好。
2. 本計畫新開發之診斷用奈米核醫藥物 In-111-DOTA-liposome 的微脂體標誌方法，除提供臨床上使用便利的可能性之外，且也廣泛應用之放射性微脂體。例如 DOTA-liposome 可以標誌的放射性同位素除 In-111 外，Lu-177、Ga-67、Ga-68、Cu-64、Y-90 等也可標誌在 DOTA-liposome 上。其中，In-111-DOTA-liposome、Ga-67-DOTA-liposome，可以應用在單光子射出電腦斷層掃描(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)之造影

診斷；Ga-68-DOTA-liposome、Cu-64-DOTA-liposome 可以應用在正子射出斷層攝影(Positron Emission Tomography, PET)之造影診斷；而 Lu-177-DOTA-liposome 及 Y-90-DOTA-liposome 則可用於惡性腫瘤治療。這些技術亦應用於本所中央計畫與科專計畫之相關計畫之執行。

3. 利用奈米藥物建立之技術，以放射性同位素 Re-188 包埋在 Liposome 與 Lipo-Dox，分別建立腹水(ascites)、肺轉移(lung metastasis)與皮下腫瘤小鼠模式，進行 microSPECT/CT 造影及 Autoradiography、生物體分佈實驗、藥物動力學分析及療效評估等，以應用於小鼠腫瘤放射治療，這些技術亦應用於本所中央計畫與科專計畫之相關計畫之執行。

玖、後續工作構想之重點

1. 利用新開發之診斷用奈米核醫藥物，於不同小鼠腫瘤模式之分子影像篩選評估，以評估新開發之診斷用奈米核醫藥物在活體內(in vivo)及活體外(in vitro)的特性，並與相關造影劑做比較，以作為進一步開發診斷用奈米核醫藥物的基礎。
2. 本計畫執行之轉譯實驗室，於 2009 年在 069 館 2F 初步建置完成硬體設施。其後，為配合藥物新製程之開發及藥物自動化生產流程之精進，新增核醫藥物合成盒自動生產作業週邊系統，並為使之符合 PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) GMP 之規範需求，乃進一步進行設施、設備精進計畫。預計配合放射奈米核醫藥物製程的開發，將進行藥物之試產及生產。並將申請衛生署 GMP 藥廠之查核，以期將來能提供技術服務，讓國內其他研究單位可進行放射藥物之轉譯研究。
3. 本計畫所建構之放射毒理實驗室，持續推動符合衛生署藥政處「非臨床試驗優良操作規範(GLP)」之標準，以因應日益嚴峻的臨床前藥物毒理試驗之試驗需求，並爭取技術服務國內生技製藥界。

4. 完成輻射照射奈米碳管製程最佳化與輻射照射形成磁性奈米碳管之最佳化模式。
5. 篩選不同時期鼻咽癌診斷之抗原，以偵測不同時期的病人抗體。並積極與醫院合作以合法取得血液樣品做進一步測試。

壹拾、檢討與展望

1. 利用診斷用奈米藥物的平台技術，加強應用於其他科技計畫之執行。
2. 本計畫開發之診斷用奈米核醫藥物，需與既有診斷用奈米核醫藥物做比較，新開發的藥物要能有效改善既有藥物的某些缺點，並且不影響藥物的實用性。
3. 本計畫執行之轉譯實驗室建置工作，除要考量符合現行 PIC/S GMP 之規範需求外，也要進一步考量後續其他各種奈米核醫藥物進行轉譯研究時，藥物生產流程的效率(自動化)及合理性。以配合後續所內及國內其他研究單位委託之放射藥物之轉譯研究生產。
4. 本計畫執行之放射毒理實驗室，已向衛生署申請「非臨床試驗優良操作規範」之自願性查核，在獲得 GLP 認證後，將可提供技術服務，讓國內其他研究單位可進行放射藥物之臨床前毒理試驗。
5. 我們開發期早期鼻咽癌檢驗試劑除了將核能作為和平用途和推廣輻射照射的應用層面以外，走訪多家醫院與基礎研究單位進行實地了解，希望能更貼近使用者之實際需求也能提升後續產品開發的應用價值，並期許此一研發成果可以作為其他癌症的檢測平台造福國人。

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_

主管簽名：_____

附錄一、佐證資料表

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

本段落屬機密性內容，故不公開。

附錄二、佐證圖表

98 年度

(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

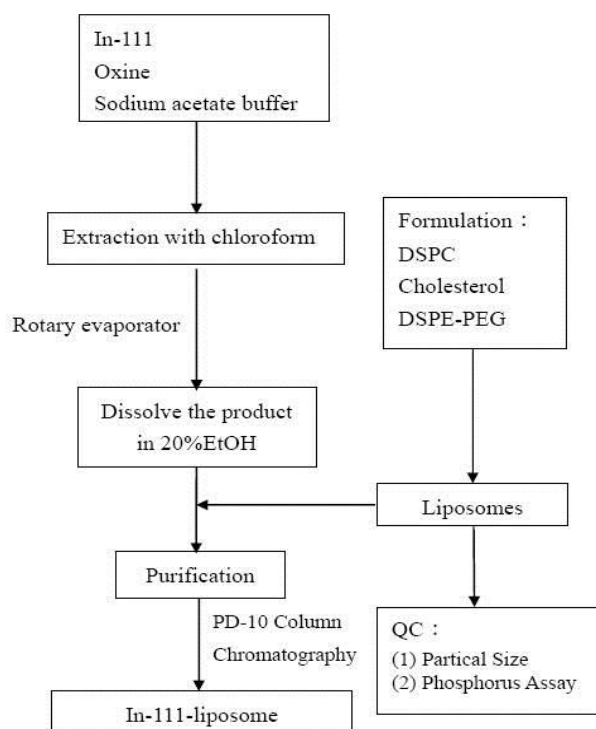


圖 1：奈米診斷藥物 In-111-liposome 製備流程圖。

(二)

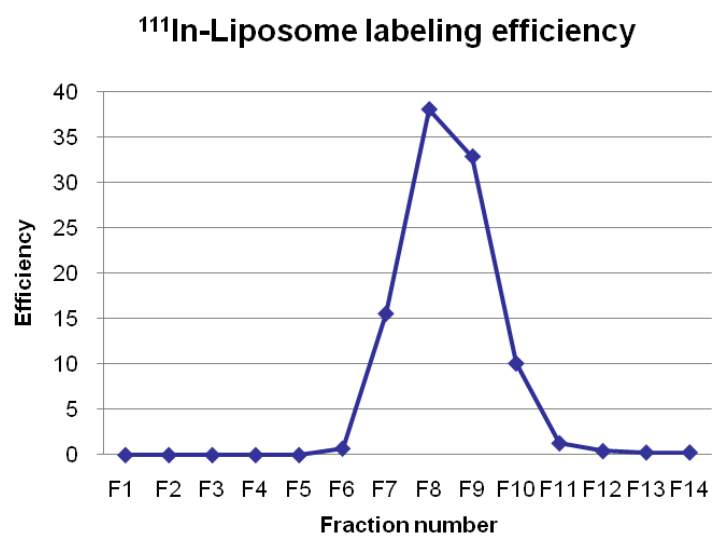


圖 2：In-111-liposome 標誌後，以 PD-10 管柱純化。Fraction 6-10 為 In-111-liposome，標誌效率大於 95%。

表 1：In-111-liposome 的品管資料表

Quality Control		
Test	Specification	
Batch number	---	---
Experiment date	---	---
Specific Activity ($\mu\text{Ci/mL}$)	---	3000 $\mu\text{Ci/mL}$
DXR encapsulate	Yes or No	No
DXR concentration (mg/mL)	2.0 ~ 2.2	---
DTPA concentration (mM)	---	5 mM
Particle Size	$100 \pm 25 \text{ nm}$	$100 \pm 20.6 \text{ nm}$
Phospholipids concentration ($\mu\text{mole/mL}$)	8.0 ~ 10.0	9.0 $\mu\text{mole/mL}$
pH	6.5 ~ 7.5	6.5
Clarity	Close to clarifying	Close to clarifying
Labeling efficiency of radio isotope with oxine (%)	> 90 %	%
Size-exclusion PD-10 column purification	5 major fraction	5 major fraction
Radio-Labeling yield of liposome (%)	Liposome : > 70 % Lipo-Dox : > 50 %	<u>76 %</u> _____
Radio-chemical purity (%)	> 95%	> 95%

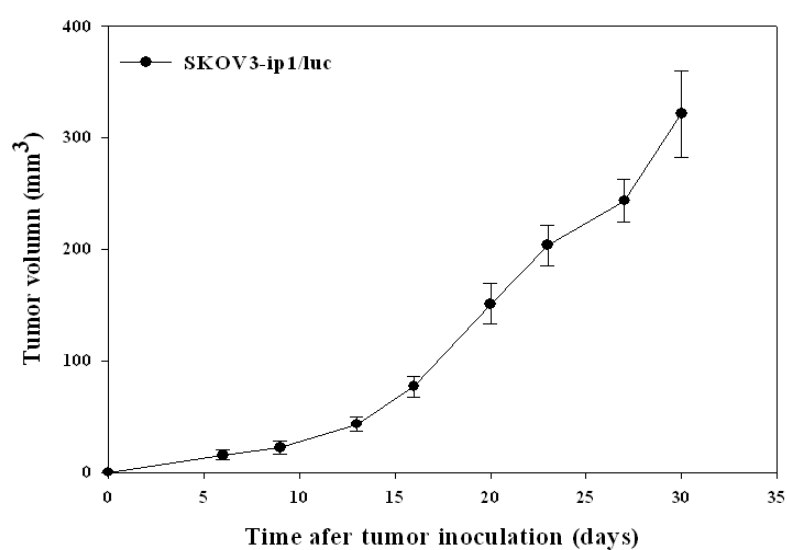


圖 3：腫瘤模式之建立之一例。SKOV3-ip1/luc 在裸小鼠的腫瘤生長取線圖。(mean $\pm$ SEM, $n=10$)

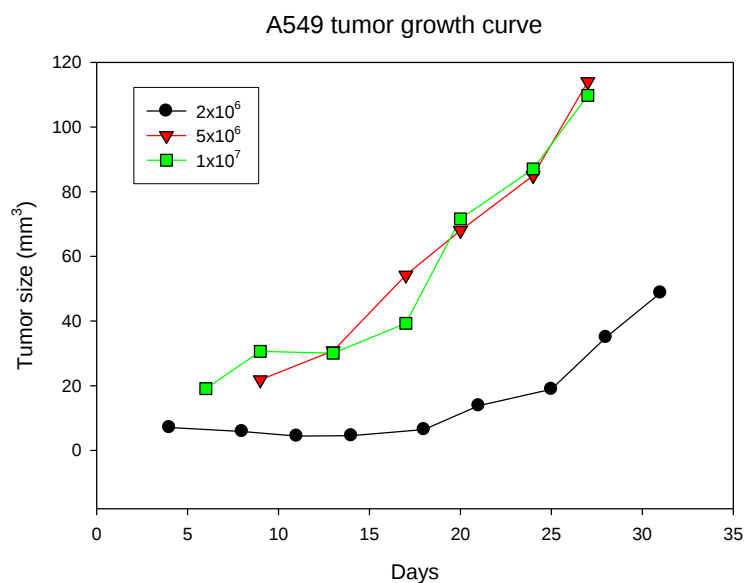
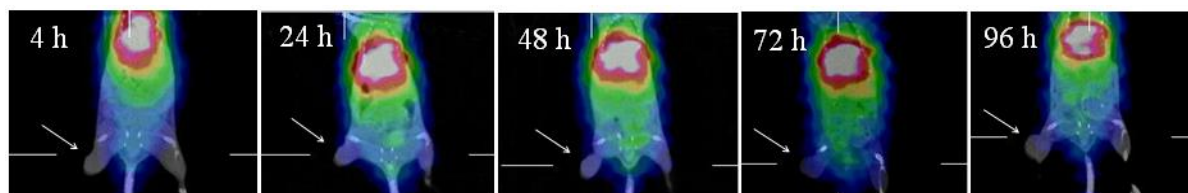


圖 4：種植不同細胞數於裸鼠大腿皮下後，A549 腫瘤生長曲線圖。腫瘤大小以量尺測量。(數據以 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 表示， $n=5$)。

A



B

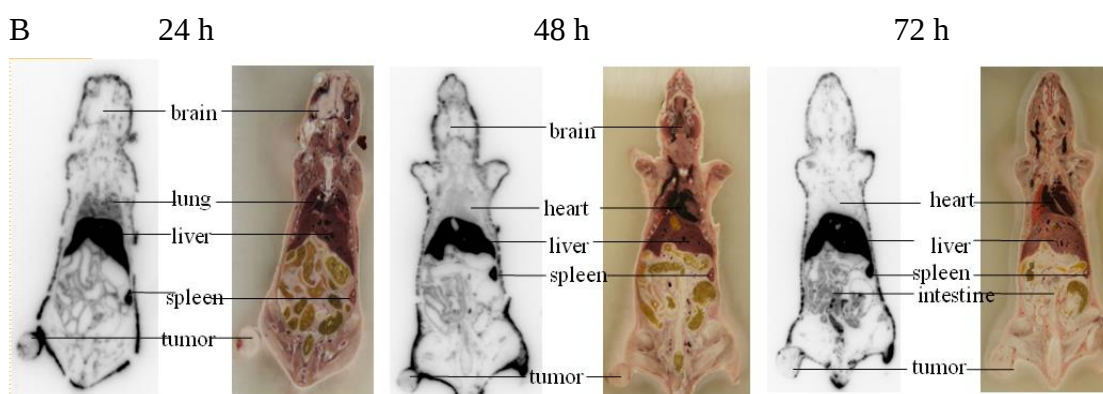


圖 5：(A) In-111-liposome 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

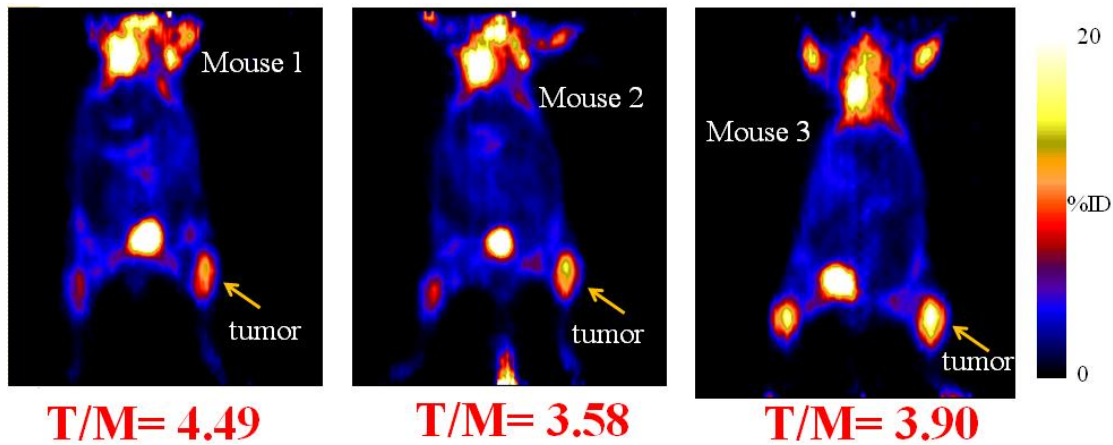
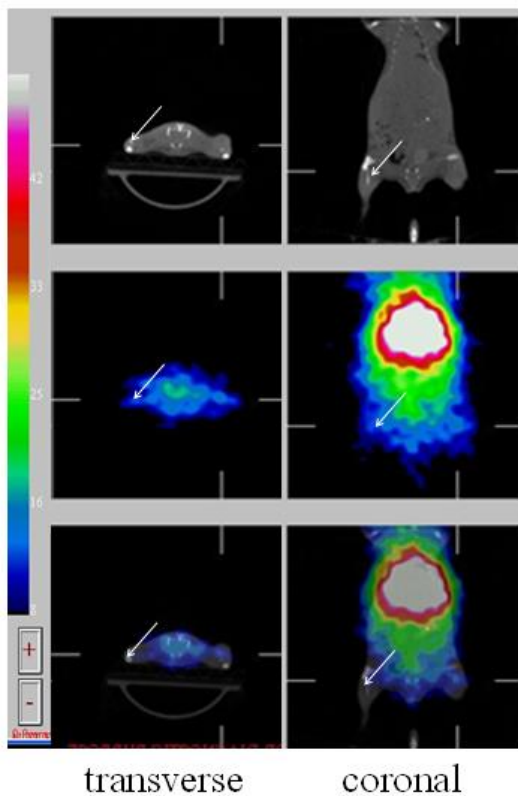


圖 6： ^{18}F -FDG 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microPET 之造影，顯示 ^{18}F -FDG 在腫瘤有明顯吸收。

(A)



(B)

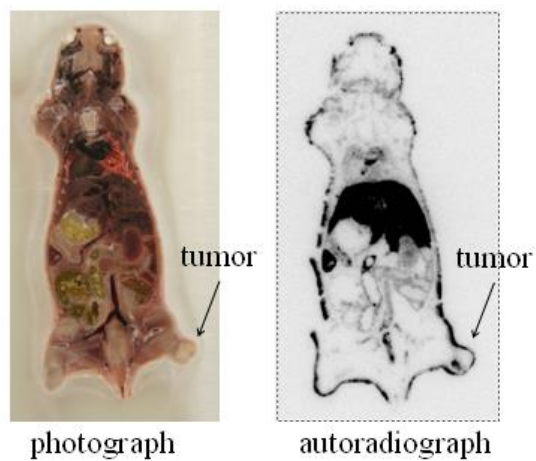


圖 7：(A) In-111-liposome 在 A549 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

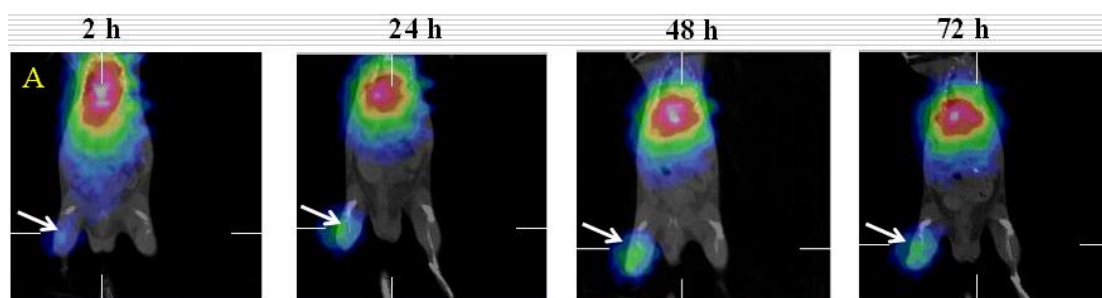


圖 8：In-111-liposome 在 LS-174T 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 LS-174T 腫瘤。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。

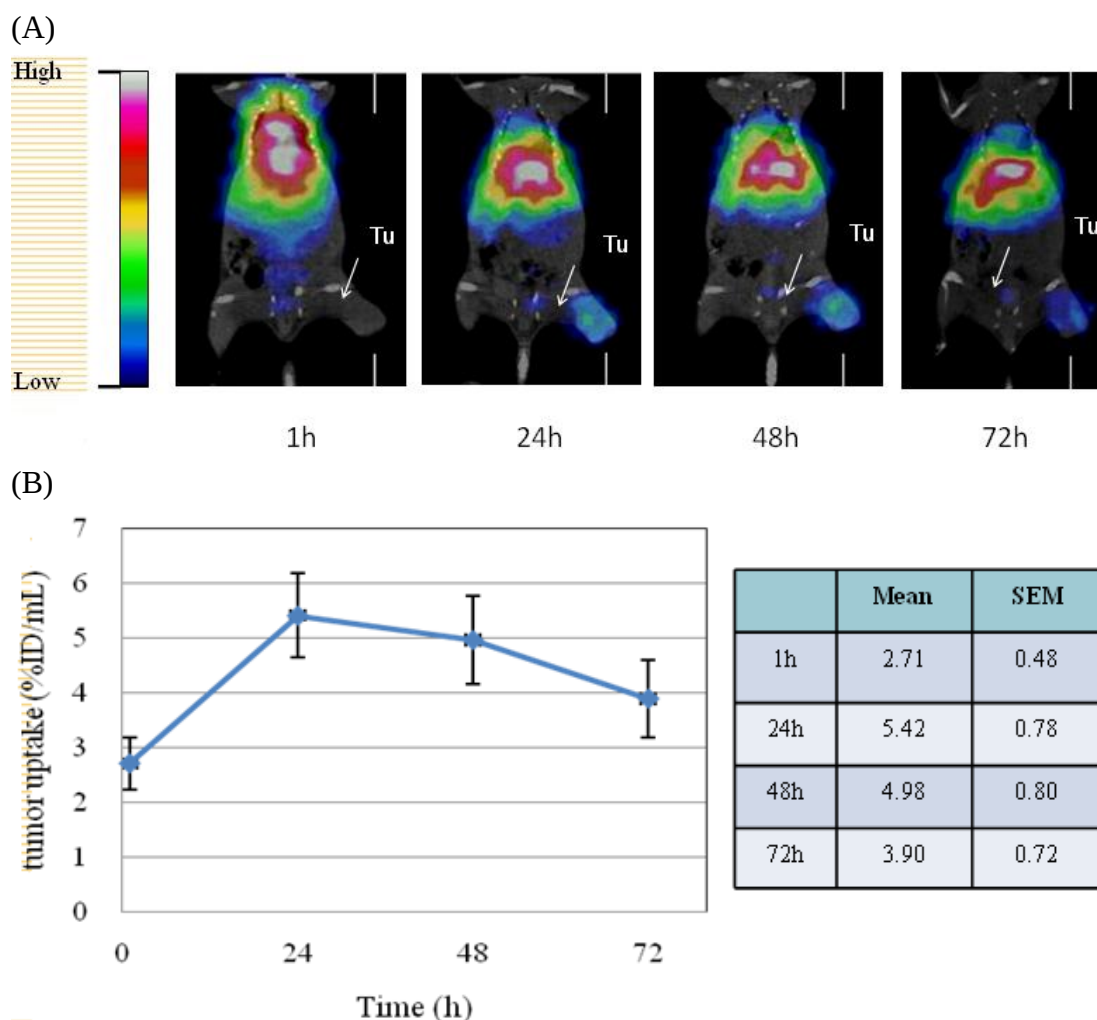


圖 9：(A) ^{111}In -liposome 在 NCI-H292 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 NCI-H292 腫瘤。結果顯示在此動物模式下， ^{111}In -liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。(B) 數據量化的結果顯示，藥物在 24-48 小時達吸收高峰。

(三)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

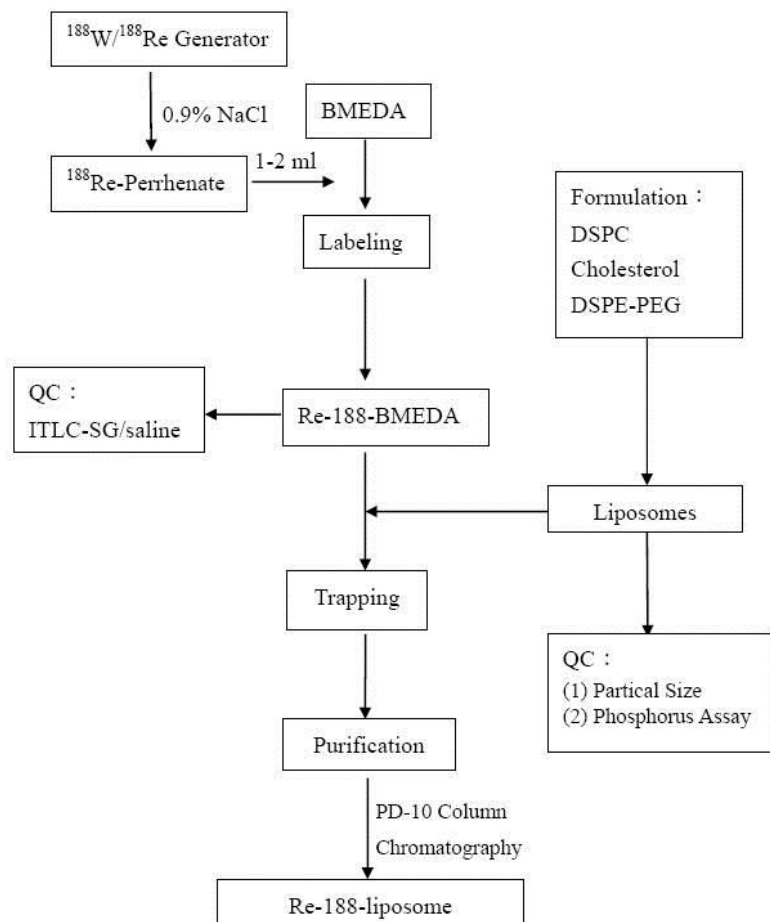


圖 10：奈米治療藥物 Re-188-liposome 製備流程圖。

表 2：Re-188-liposome 品管資料

Quality Control	
Test	Specification
Batch number	ALP_0903
Partical Size(nm)	92.04± 25.71
Phospholipids concentration (μmole/mL)	14.5
(NH ₄) ₂ SO ₄ concentration (mM)	250
pH	6.5~7.0
Clarity	Close to clarifying
Labeling efficiency of radio isotope with BMEDA (%)	> 90 %
Radio-Labeling yield of liposome (%)	Liposome : > 83 %
Radio-chemical purity (%)	> 95%

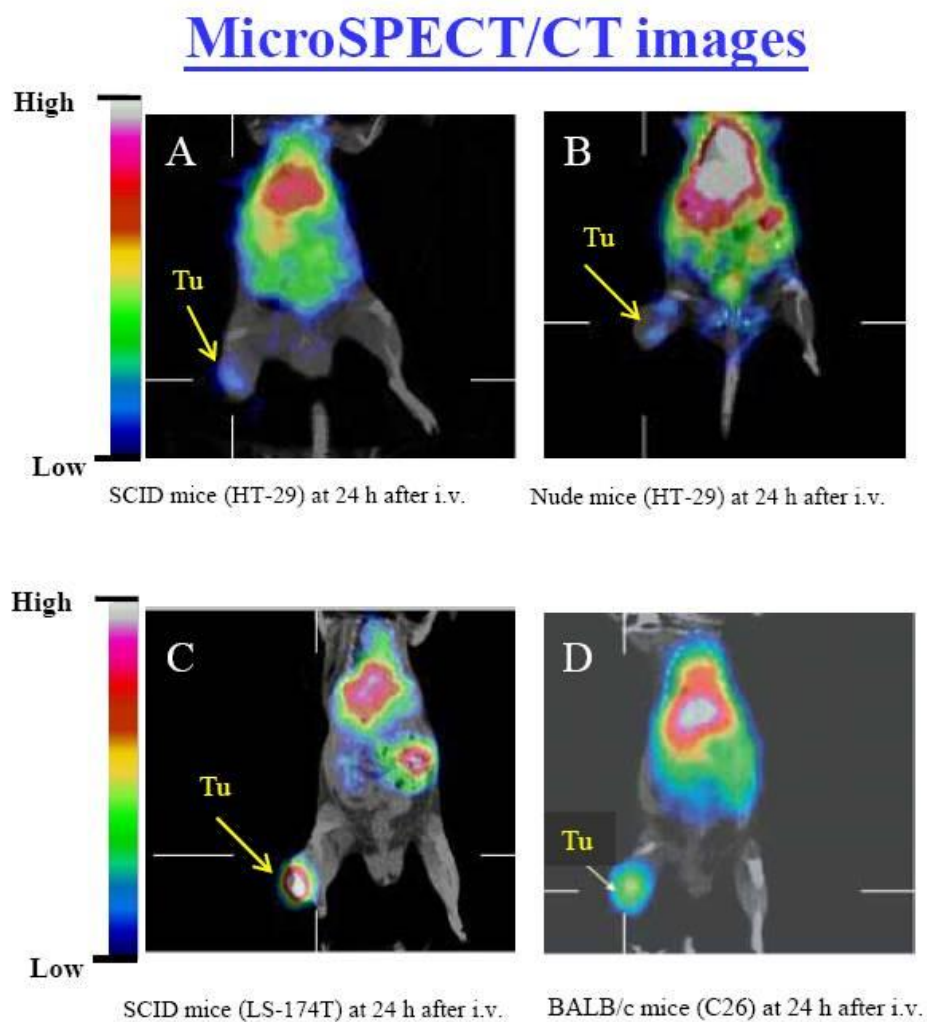


圖 11：Re-188-liposome 以不同腫瘤模式進行 microSPECT/CT 造影，發現 Re-188-liposome 在 C26 及 LS-174 大腸癌腫瘤有較好的藥物吸收。

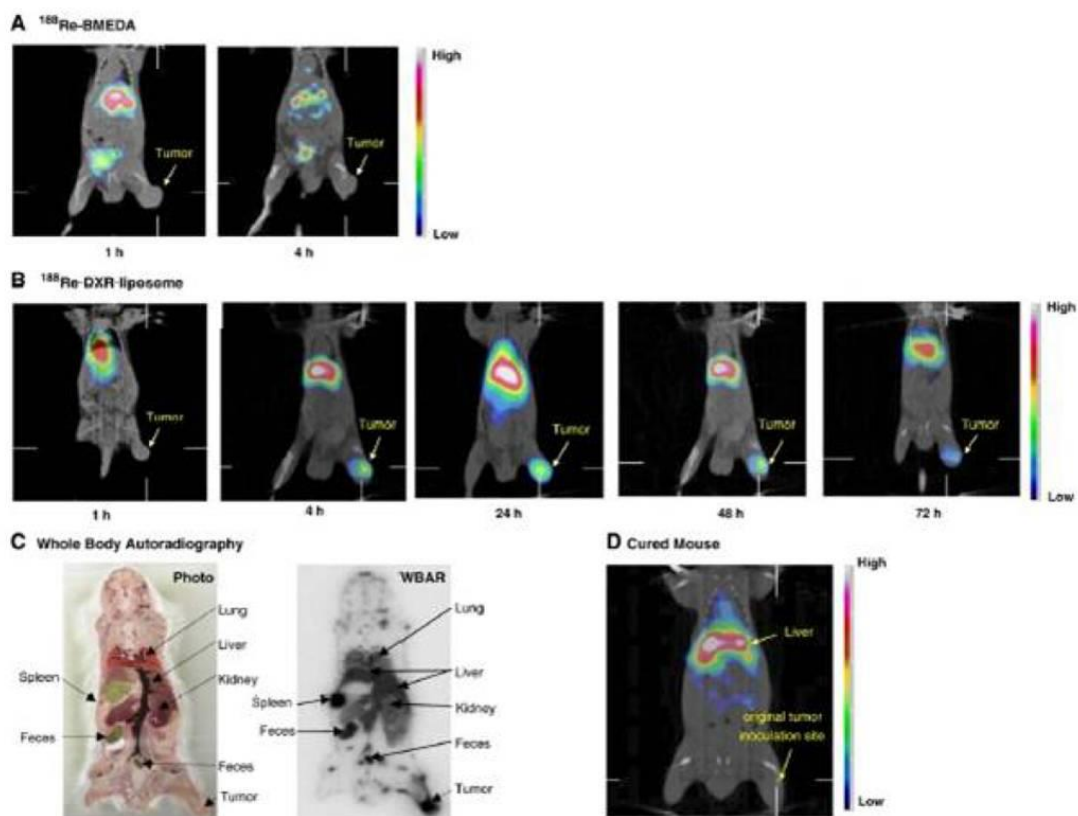


圖12：MicroSPECT/CT and WBAR images of Re-188-liposome in C26 colorectal tumor-bearing mice. 本研究已被SCI期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

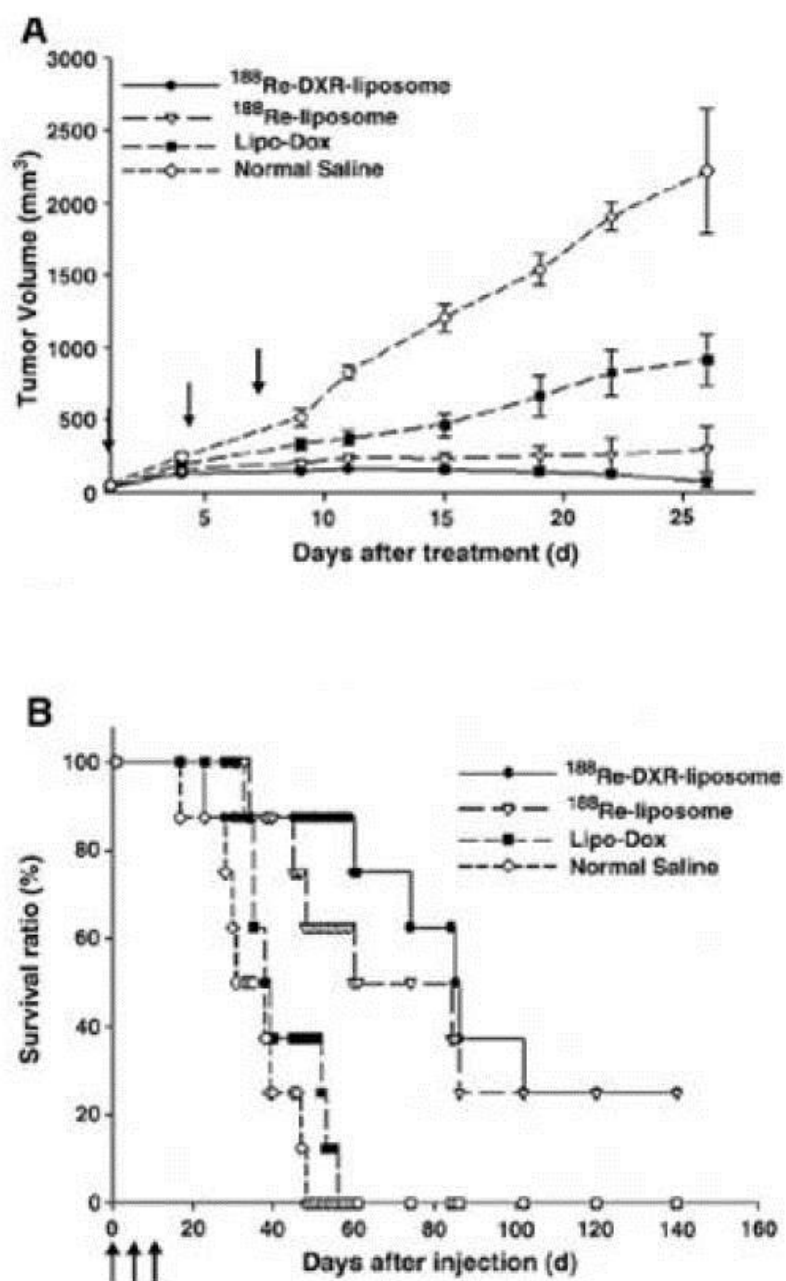


圖13： Re-188-liposome之療效評估與存活率。本研究已被SCI期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

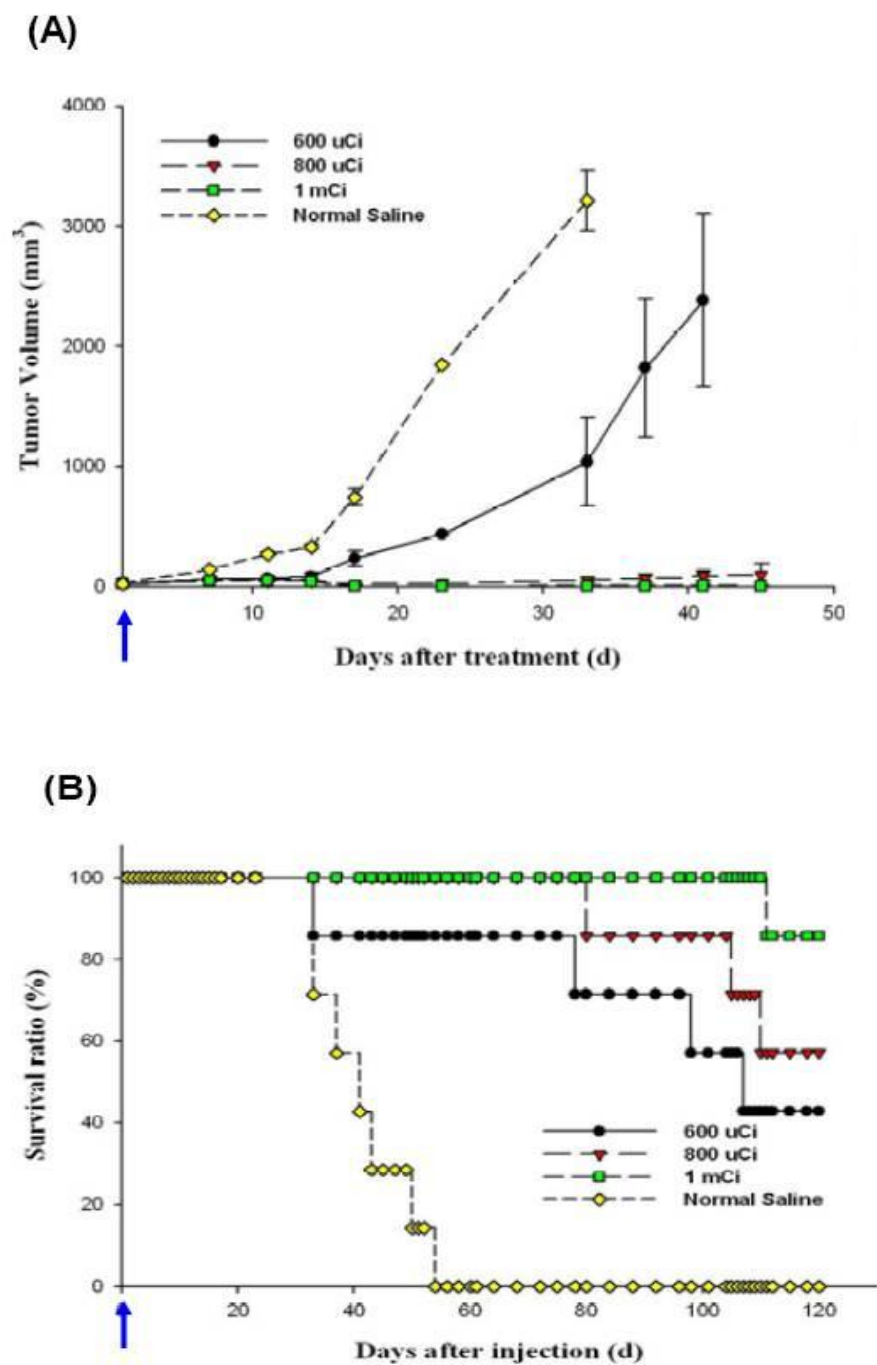


圖 14: Re-188-liposome 療效評估試驗:以腹腔注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 中,接種腫瘤後 7 天進行療效實驗,實驗分為 600 μ Ci、800 μ Ci、1mCi 三種劑量與控制組,分別給予單一劑量,進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示 800 及 1mCi 之活度對 C-26 大腸直腸癌有很好之療效。

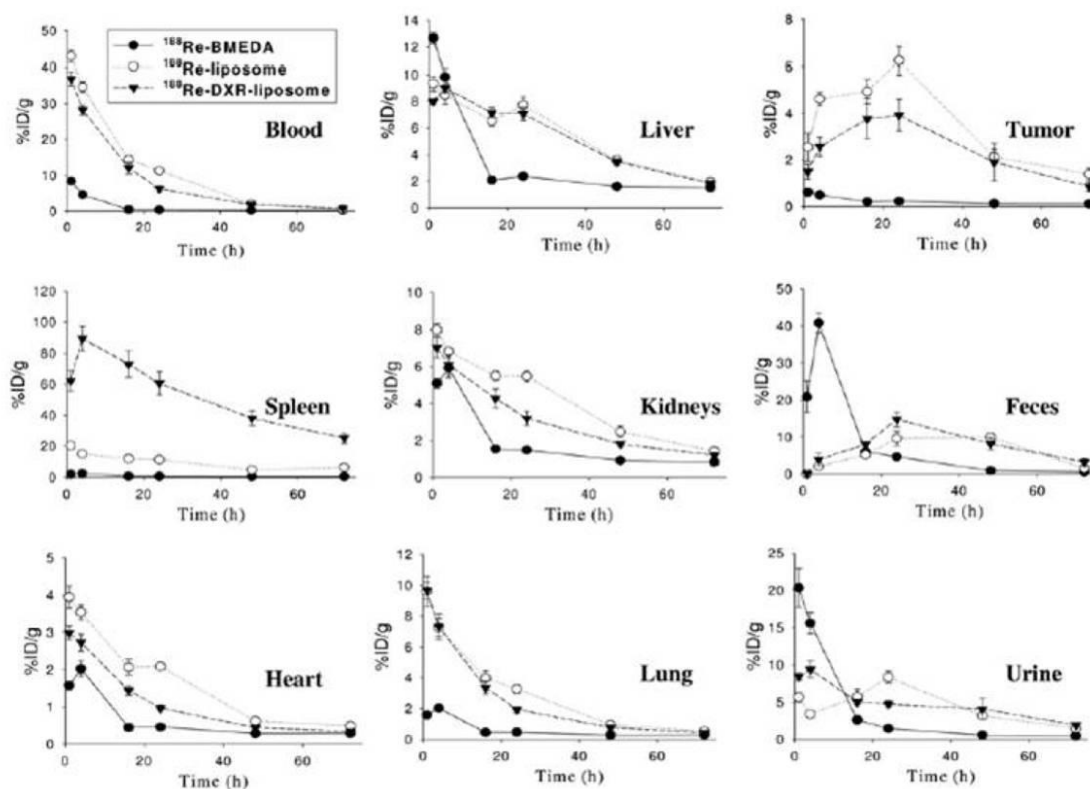


圖15：建立Re-188-liposome 在HT-29 大腸癌腫瘤小鼠之藥物動力學研究，本研究已被SCI期刊(Anticancer Res)接受刊登。

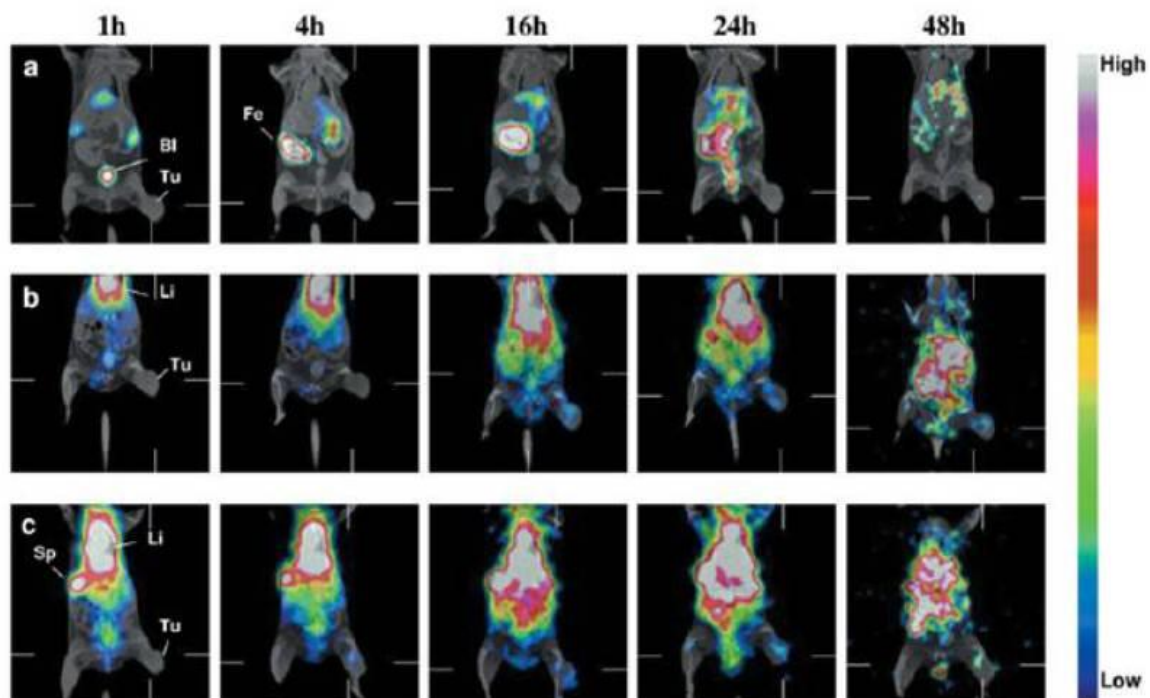


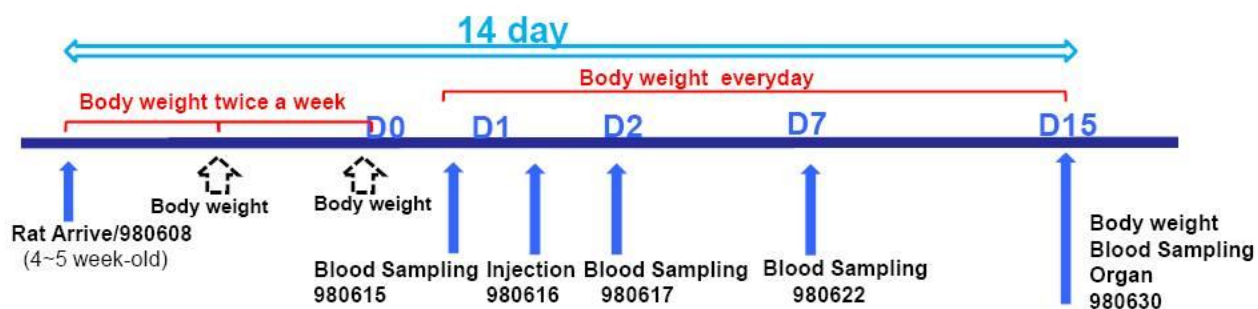
圖 16：MicroSPECT/CT images of Re-188-liposome in HT-29 colorectal tumor-bearing mice. 本研究已被SCI期刊(Anticancer Res)接受刊登。



圖 17： GLP 放射毒理實驗室之設計。

Toxicology for therapeutic radiopharmaceuticals

- Animal: Female/Male SD rats, 10 rats for each sex.
- Animal (4~5 weeks old) were obtained from BioLASCO.



Groups: (n=4 for each group ; Female × 2, Male × 2)

1. ^{188}Re -liposome (500 μCi , single dose)
2. ^{188}Re -liposome (3000 μCi , single dose)
3. Control (normal saline)

- Before experiment, Monitor **Body weight twice a week**.
 - During experiment, Monitor **Body weight everyday**.
 - **Body weights** of rats are monitored over **14 days**, the typical duration of acute toxicity study.
 - At dissection, **liver, spleen, kidneys, and intestine** were sampled.
 - The MTD of drug after intraperitoneal administration was defined as the activity dose below the lowest dose that resulted in either **the death** of any animal in groups or a body weight **loss of more than 20%**.
- (Ref: J Nucl Med 2004; 45:1224–1232; Int J Gynecol Cancer 2003, 13, 607-613; Clinical Cancer Research Vol. 8, 1172-1181, April 2002)

圖 18： Re-188-liposome 毒理預試驗之規劃與執行。

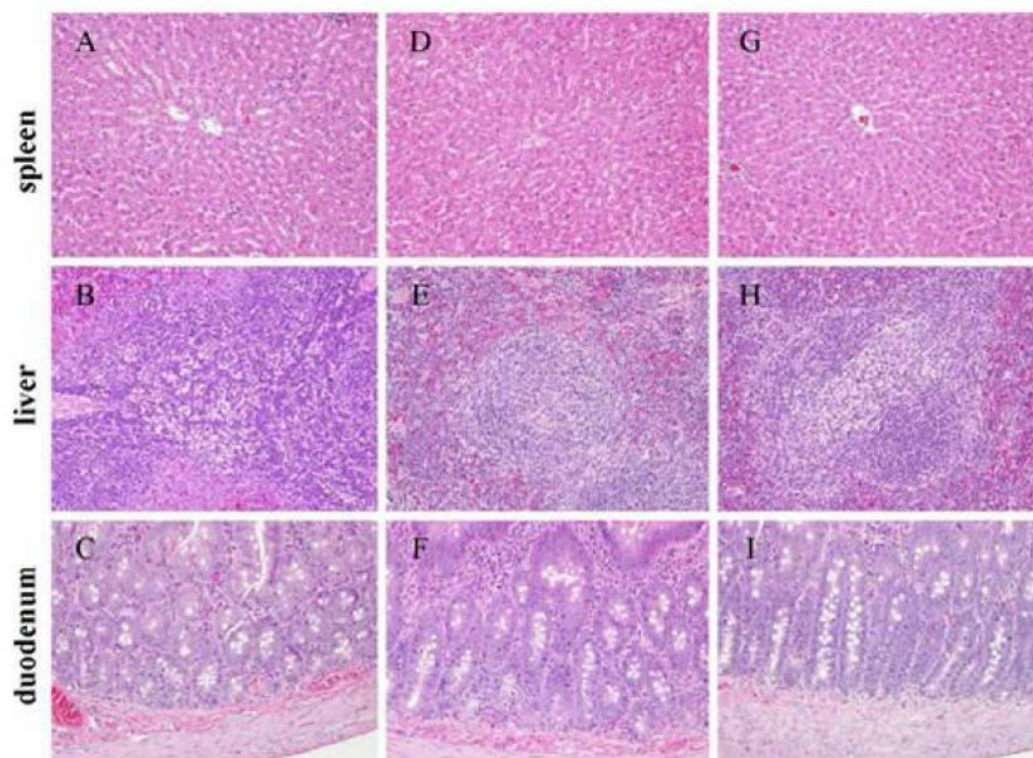


圖 19：Re-188-liposome 毒理試驗之病理切片結果，結果顯示大鼠注射 5 mCi Re-188-liposome 並未造成的器官不正常現象。

(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

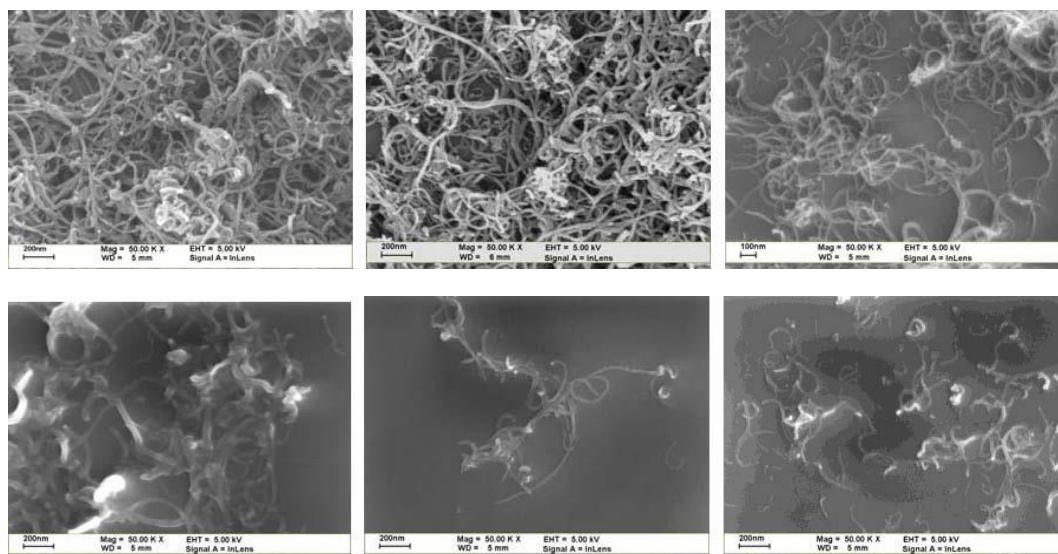


圖20：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射進行改質之 SEM圖。(a)原始多壁奈米碳管；(b) 0；(c) 50；(d) 125；(e) 250；(f) 500 kGy輻射照射劑量。

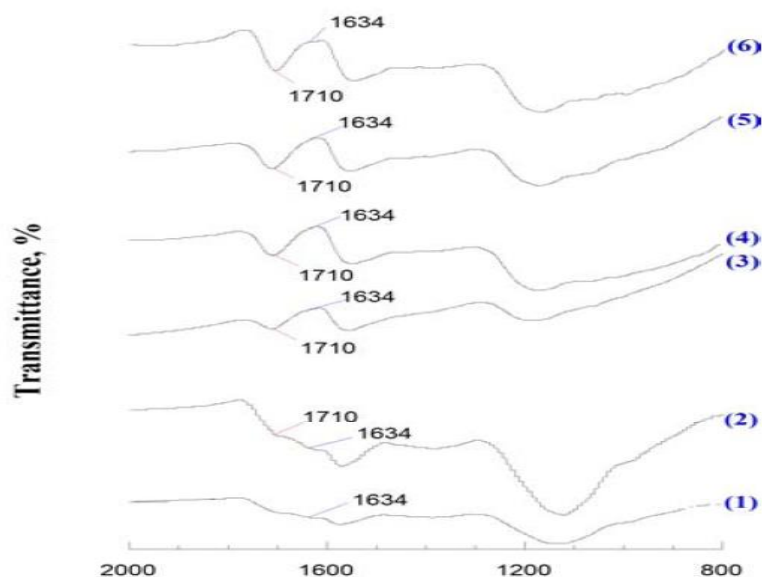


圖 21：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射表面改質之 FT-IR紅外線光譜圖。(1)未經改質奈米碳管 (2) 0kGy；(3) 50kGy；(4) 125kGy；(5) 250kGy；(6) 500kGy 結合酸處理奈米碳管。

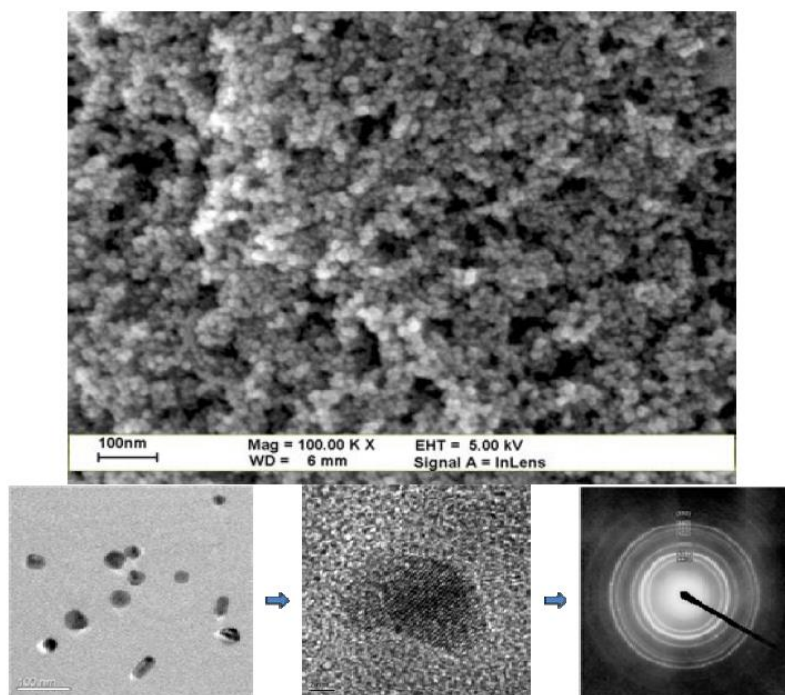


圖 22：奈米磁性氧化鐵粒子(Fe_3O_4)之 SEM及 TEM顯微觀察。

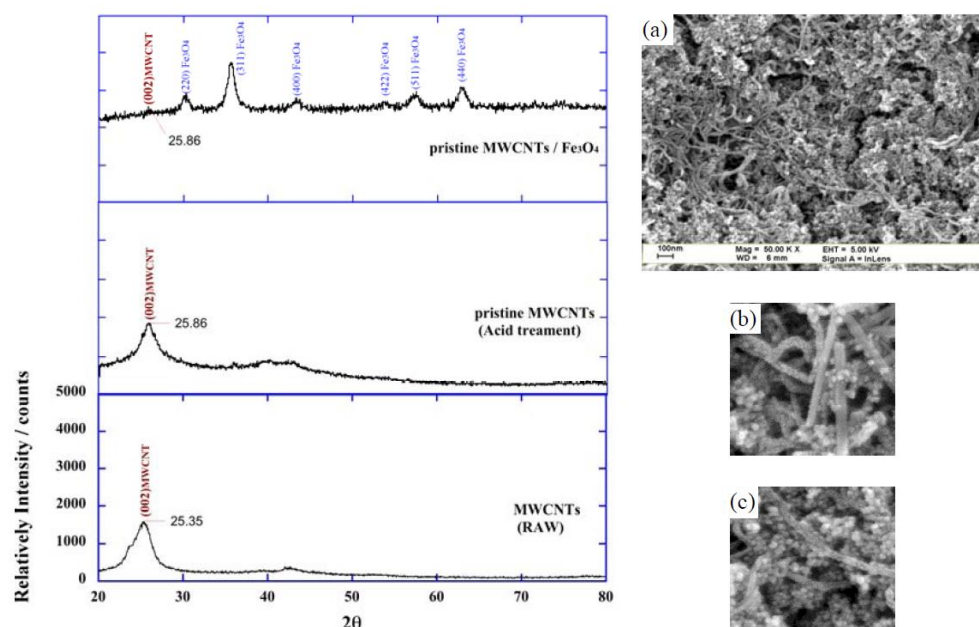


圖 23：奈米生物碳基材之 XRD分析及 SEM顯微觀察。

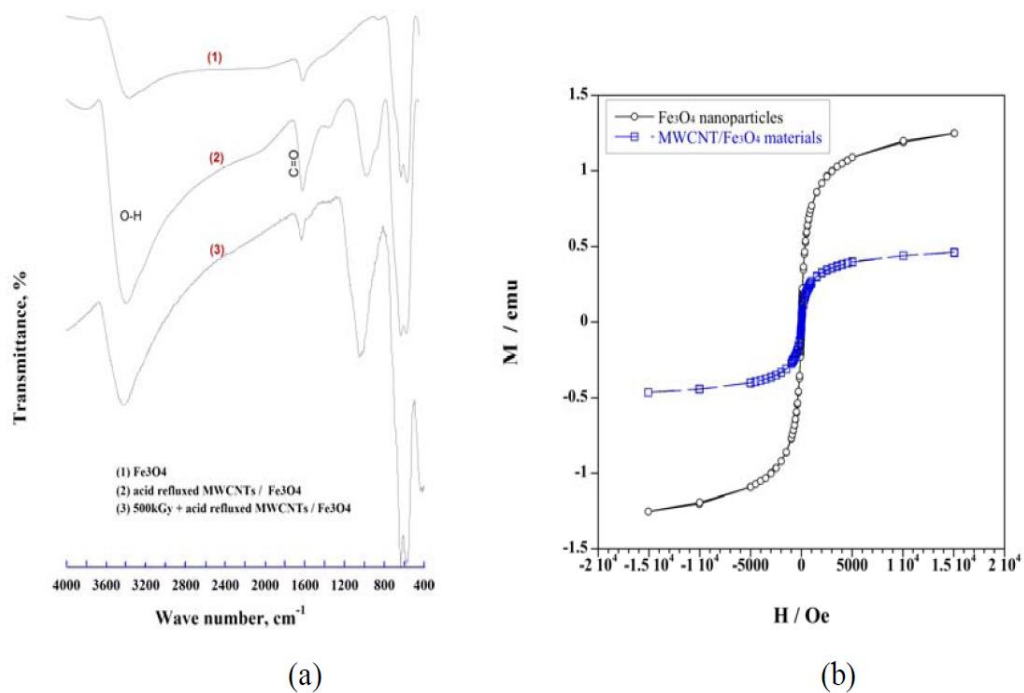


圖 24：磁性奈米氧化鐵與磁性奈米生物碳基材之(a) FT-IR紅外線光譜；(b) 磁通量-磁場強度曲線。

99 年度

(一)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

Quality Control of In-111-immunoliposome	
Test	Specification
Phospholipids concentration (μ mole/mL)	13.5
(NH ₄) ₂ SO ₄ concentration (mM)	250
Particle size of In-111-IL (nm)	90-120
Antibody insertion efficiency of IL (%)	70-90
Antibody /liposome	20-60
pH	6.5~7.0
Clarity	Close to clarifying
Labeling efficiency of In-111 with oxine (%)	> 95 %
Radio-Labeling yield of IL (%)	> 80 %
Radio-chemical purity (%)	> 95%

表 3：完成放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷藥物研製技術，建立最佳化製程及品管技術。

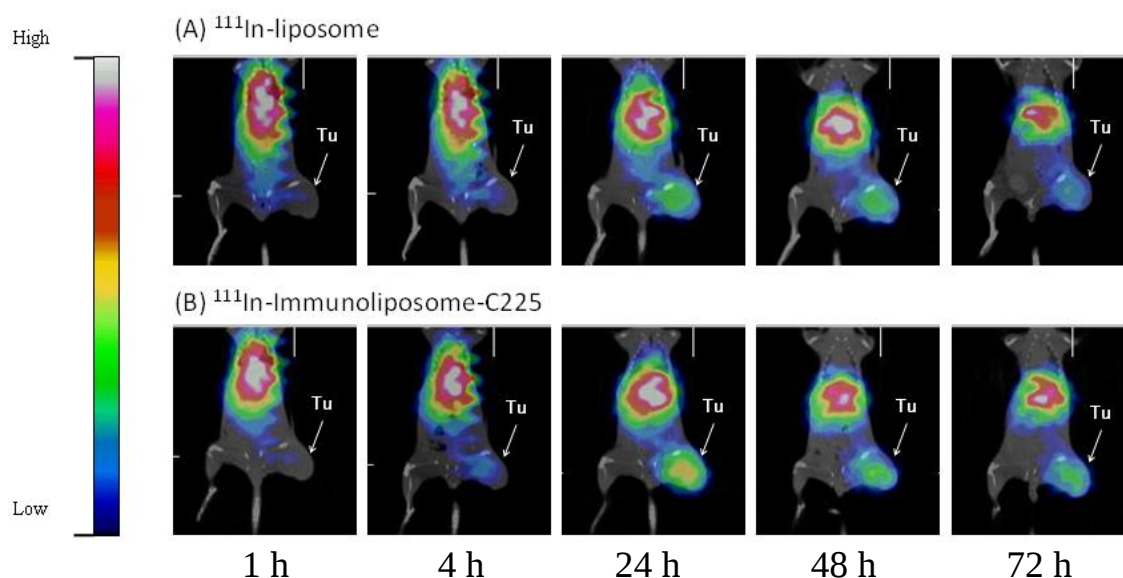


圖 25: 奈米被動藥物 In-111-liposome (A)及奈米主動藥物

In-111-immunoliposome-C225 (B)在人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式之 microSPECT/CT 影像，顯示在給藥 24-72 小時後，腫瘤皆有明顯的吸收。

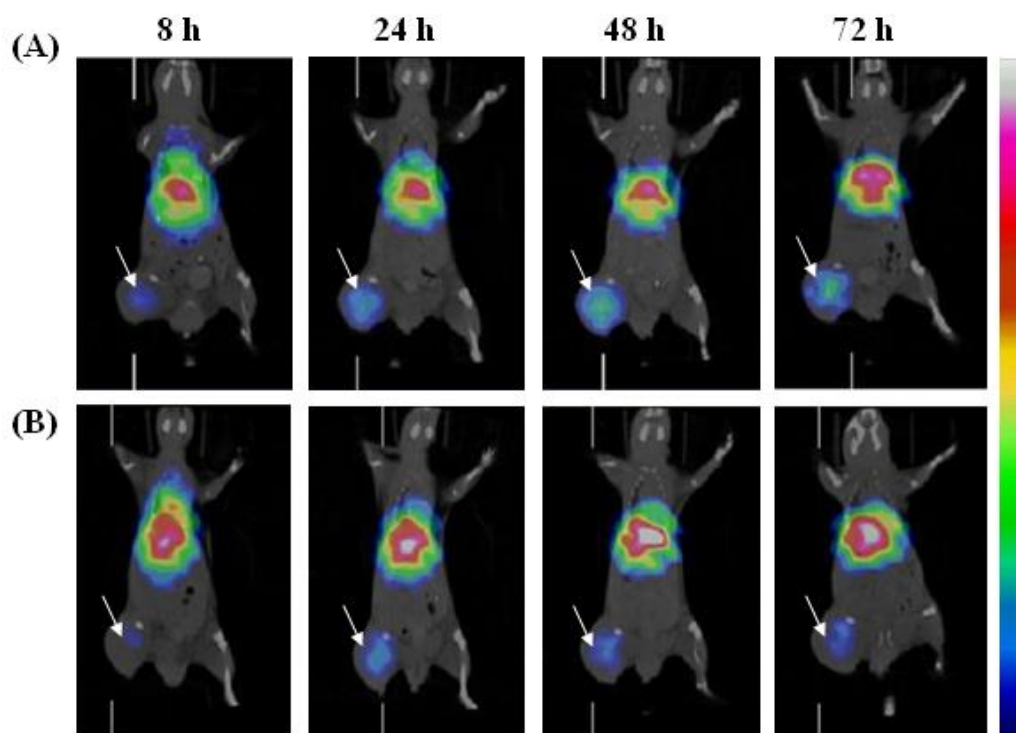


圖 26：In-111-DOTA-liposome (A)與傳統標誌方式 In-111-liposome (B) 在人類腸癌 LS174T 腫瘤小鼠的 MicroSPECT/CT 定性造影分析結果。

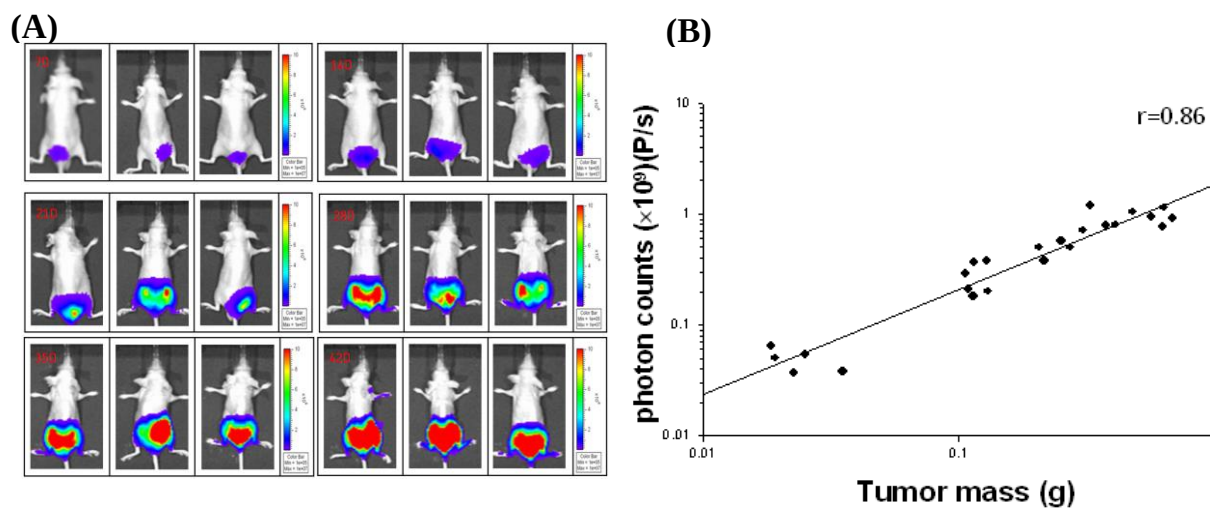


圖 27：人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式之建立。(A)以光學活體影像系統定性分析的結果，及(B)以光學活體影像系統定量分析腫瘤大小的結果。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

Quality Control of ^{188}Re -liposome	
Test	Specification
Phospholipids concentration ($\mu\text{mole/mL}$)	14.5
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ concentration (mM)	250
DXR encapsulate	No
pH	6.5~7.0
Clarity	Close to clarifying
Labeling efficiency of radio isotope with BMEDA (%)	> 90 %
Size-exclusion PD-10 column purification	5 major fraction
Radio-Labeling yield of liposome (%)	Liposome : > 83 %
Radio-chemical purity (%)	> 95%

表 4：完成放射性同位素(Re-188)奈米被動標靶治療藥物研製技術，建立最佳化製程及品管技術。

Therapeutic efficacy study(Large Tumor: $\sim 300 \text{ mm}^3$)

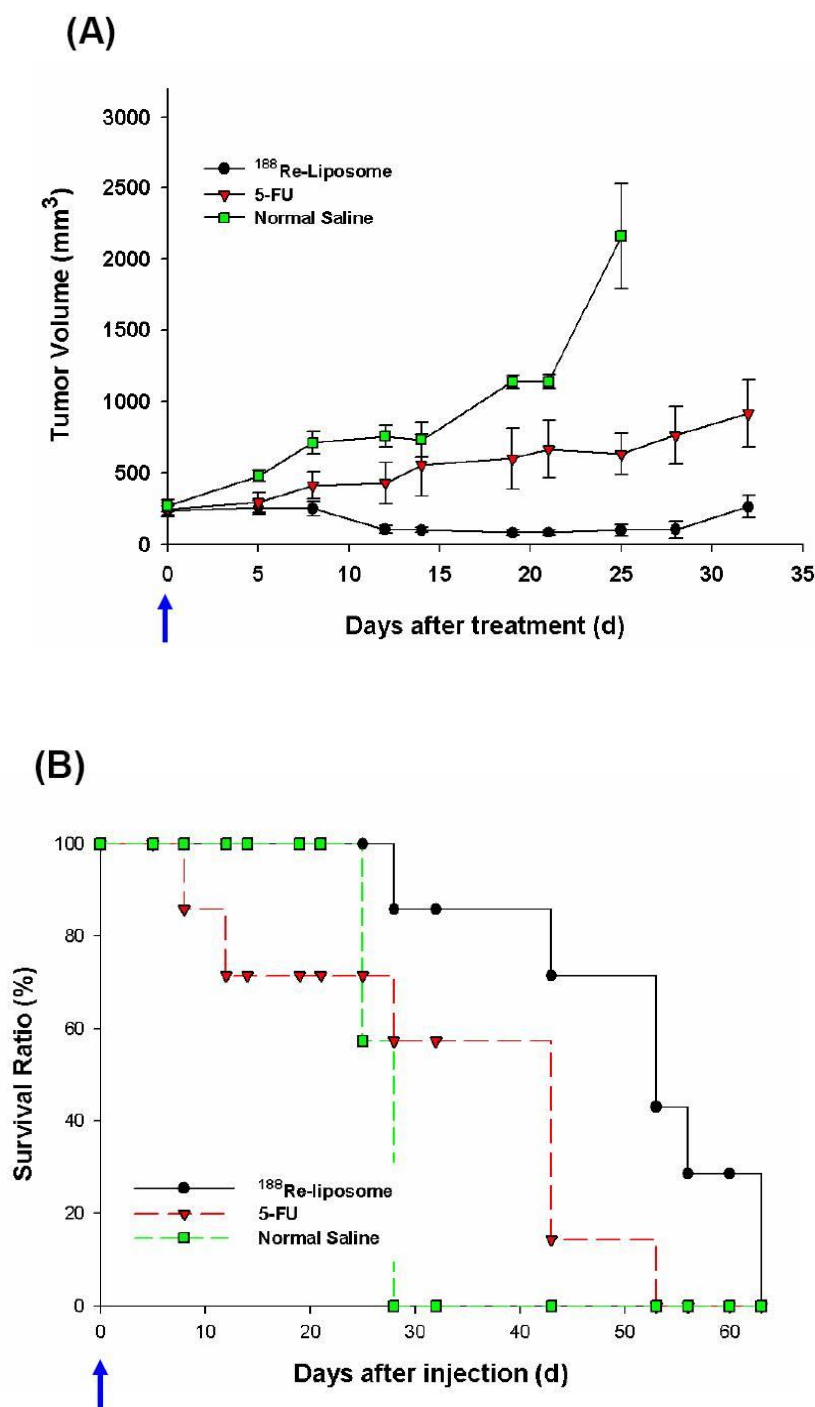


圖 28：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在人類大腸癌 LS-174T 腫瘤模式之療效試驗：以皮下注射方式將 LS-174T 細胞株打入裸鼠，待腫瘤長至 300 mm^3 ，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在大腫瘤模式下，Re-188-liposome 的療效優於化療藥物。

Therapeutic efficacy study(Small Tumor: $\sim 50 \text{ mm}^3$)

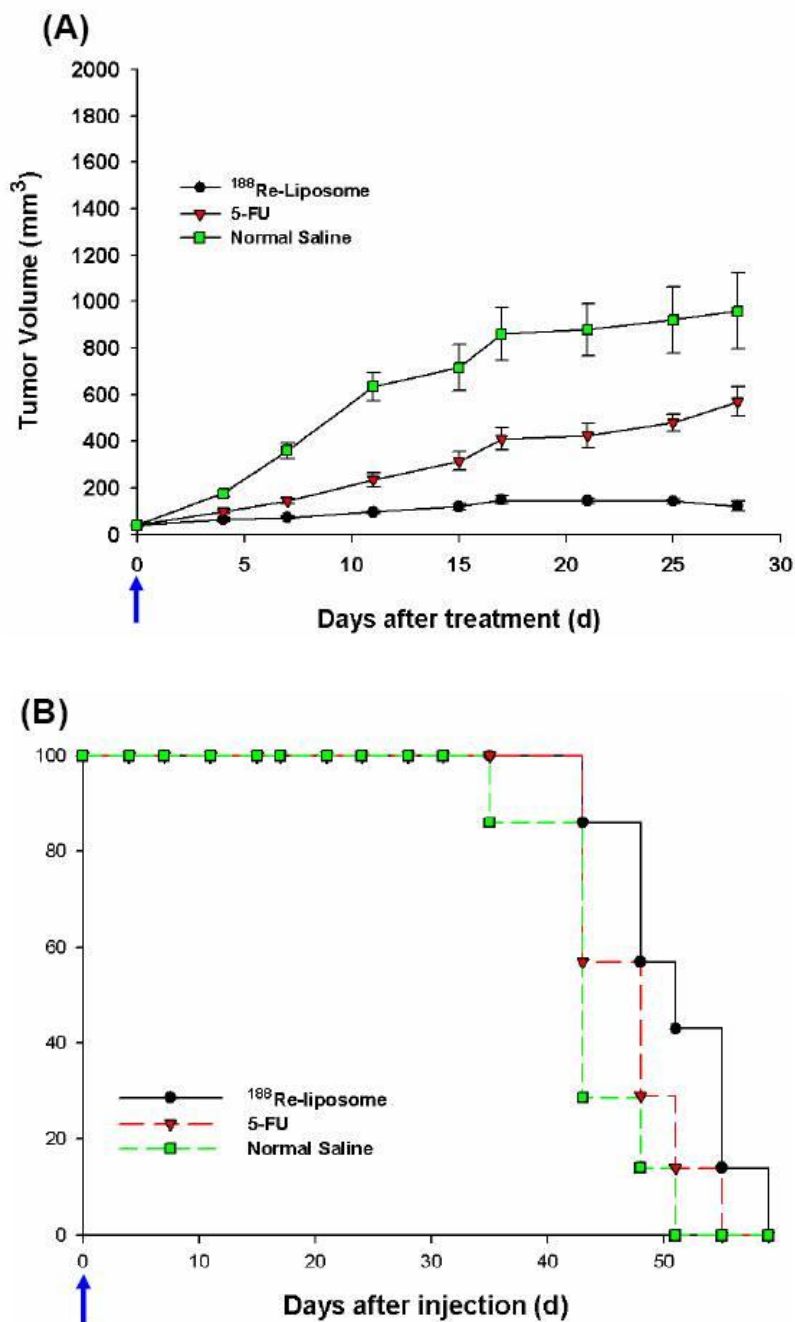


圖 29：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在人類大腸癌 LS-174T 腫瘤模式之療效試驗：以皮下注射方式將 LS-174T 細胞株打入裸鼠，待腫瘤長至 50 mm^3 ，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下，Re-188-liposome 的療效優於化療藥物。

Table Large Tumor: ~300 mm³					
Comparative therapeutic efficacy of different treatments in LS-174T human colon tumor-bearing nude mice					
Treatment	Number of mice	Dose	medium survival time	Increase in lifespan	P-value ^b
			(days)	(%) ^a	vs. control
Normal saline(control)	7	None	25.88		
¹⁸⁸ Re-liposome	7	640 µCi	53.75	108	0.001
5-FU	7	144 mg/Kg	43.17	67	0.107
^a Percentage increase in lifespan was expressed as $(T/C - 1) \times 100\%$, where T is the median survival time of treated mice and C is the median survival time of control mice.					
^b P values were estimated by log-rank test; $P < .05$ indicates significance.					
Table Small Tumor: ~50 mm³					
Comparative therapeutic efficacy of different treatments in LS-174T human colon tumor-bearing nude mice					
Treatment	Number of mice	Dose	medium survival time	Increase in lifespan	P-value ^b
			(days)	(%) ^a	vs. control
Normal saline(control)	7	None	43.63		
¹⁸⁸ Re-liposome	7	640 µCi	58.5	34	0.020
5-FU	7	144 mg/Kg	48.25	11	0.225
^a Percentage increase in lifespan was expressed as $(T/C - 1) \times 100\%$, where T is the median survival time of treated mice and C is the median survival time of control mice.					
^b P values were estimated by log-rank test; $P < .05$ indicates significance.					

表 5：放射奈米治療藥物（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(LS-174T)的療效評估。結果顯示不論是小腫瘤(約 50 mm³)或大腫瘤(約 300 mm³)，給予 80% MTD 劑量的治療效果，放射奈米治療藥物（Re-188-liposome）均優於化療藥物。

Therapeutic efficacy study(Small Tumor: $\sim 300 \text{ mm}^3$)

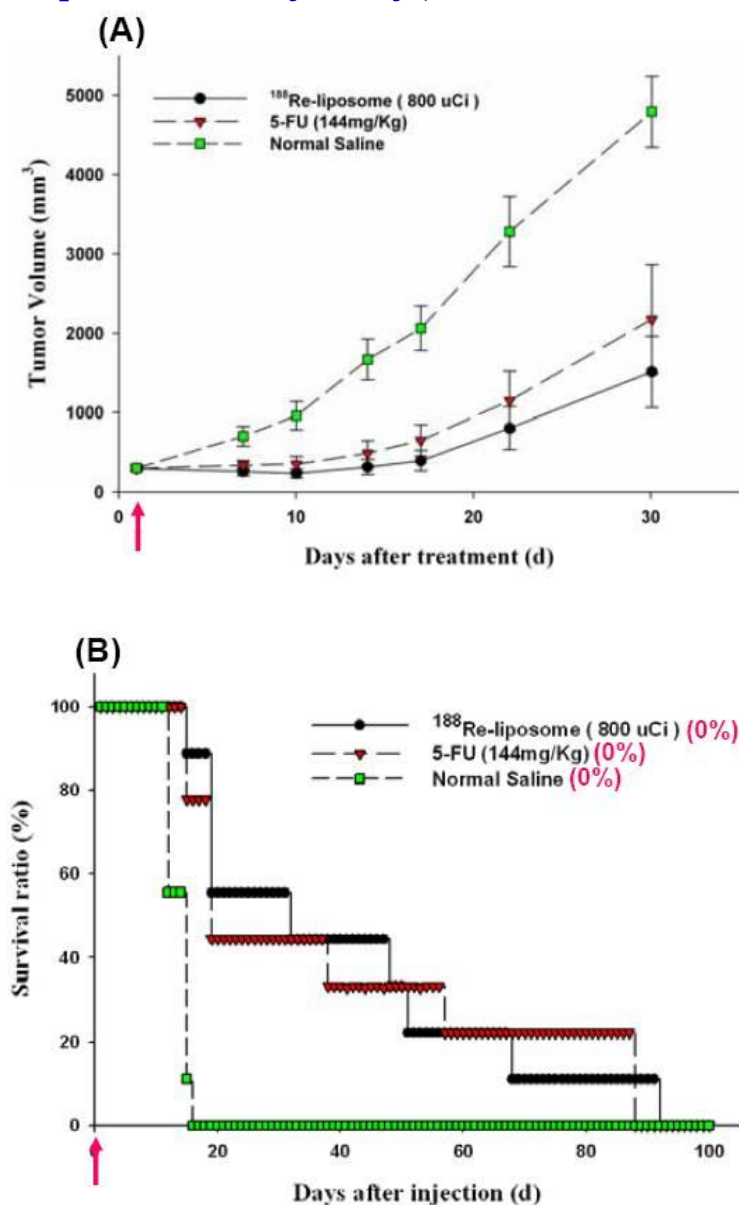


圖 30：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(C26)的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至 300 mm^3 (大腫瘤)，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在大腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

Therapeutic efficacy study(Small Tumor: $\sim 50 \text{ mm}^3$)

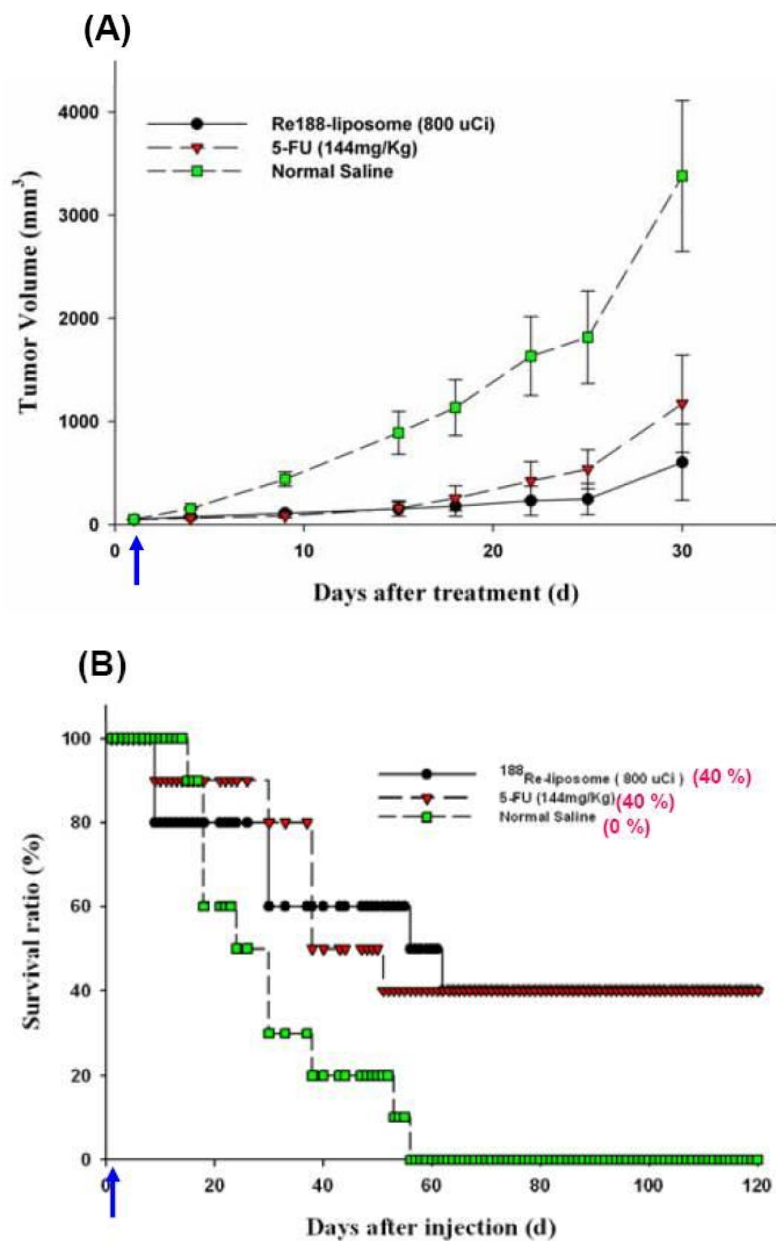


圖 31：放療 (Re-188-liposome) 與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(C26)的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至 50 mm^3 (小腫瘤)，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

Therapeutic efficacy studies: murine C26 (Large Tumor: ~300 mm³)TABLE. Therapeutic efficacy of nanotargeted ¹⁸⁸Re-liposomes on C26 colon tumor-bearing BALB/c mice.

Treatment Modality	Tumor Growth Inhibition		Survival	
	MGI ^a	median survival time (d)	P value ^d	life span (%) ^e
N.S		30		
¹⁸⁸ Re-liposomes (800 µCi)	0.135	62	0.0191	106.7 %
5-Fu	0.295	39	0.0206	30 %

^a MGI, Mean growth inhibition rate = Growth rate of treated group/Growth rate of untreated group. (at 25 days after administration)^b P values were estimated by log-rank test, $P < 0.05$ indicates significance.^c Percentage increase in life span was expressed as $(T/C - 1) \times 100\%$, where T is the median survival time of treated mice and C is the median survival time of control mice.**Therapeutic efficacy studies: murine C26 (Small Tumor: ~50 mm³)**TABLE. Therapeutic efficacy of nanotargeted ¹⁸⁸Re-liposomes on C26 colon tumor-bearing BALB/c mice.

Treatment Modality	Tumor Growth Inhibition		Survival	
	MGI ^a	median survival time (d)	P value ^d	life span (%) ^e
N.S		15.13		
¹⁸⁸ Re-liposomes (800 µCi)	0.244	32.50	0.0001	144.8 %
5-Fu	0.350	19.83	0.0004	31.1 %

^a MGI, Mean growth inhibition rate = Growth rate of treated group/Growth rate of untreated group. (at 22 days after administration)^b P values were estimated by log-rank test, $P < 0.05$ indicates significance.^c Percentage increase in life span was expressed as $(T/C - 1) \times 100\%$, where T is the median survival time of treated mice and C is the median survival time of control mice.

表 6：放射奈米治療藥物(Re-188-liposome)與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(C26)的療效評估。結果顯示不論是在大腫瘤(約 300 mm³)或是小腫瘤(約 50 mm³)的實驗條件下，給予 80% MTD 劑量的治療效果，Re-188-liposome 治療藥物均優於化療藥物(5-FU)。

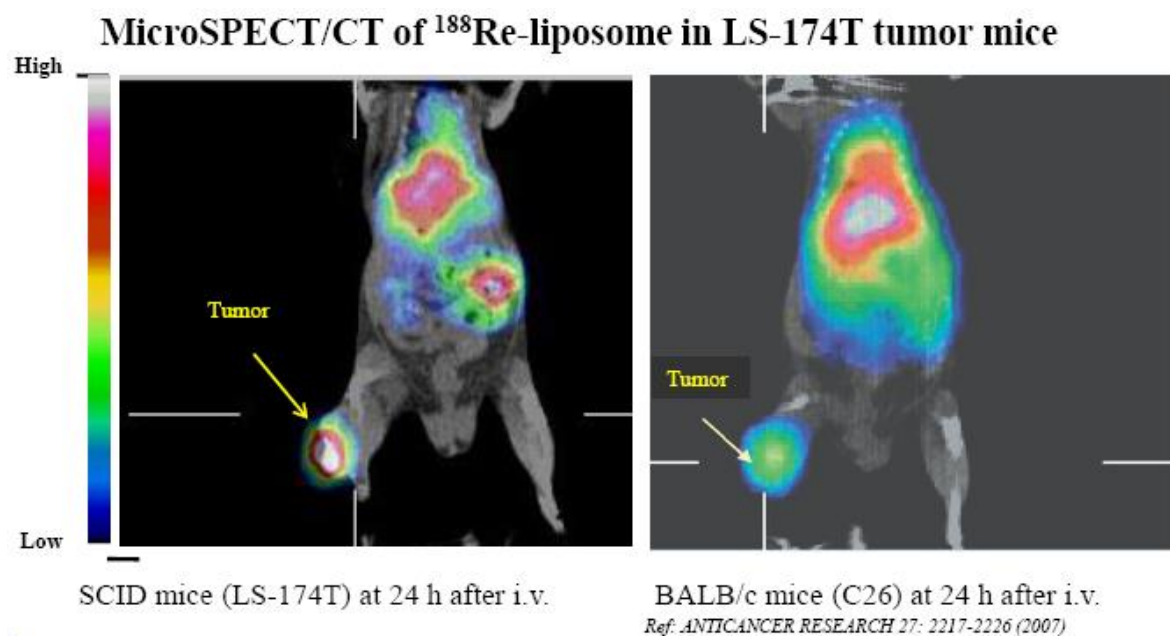


圖 32：MicroSPECT/CT of ^{188}Re -liposome in LS-174T or C26 tumor-bearing mice。結果顯示 ^{188}Re -liposome 在 LS-174T 腫瘤中的分佈效果優於 C26 腫瘤。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

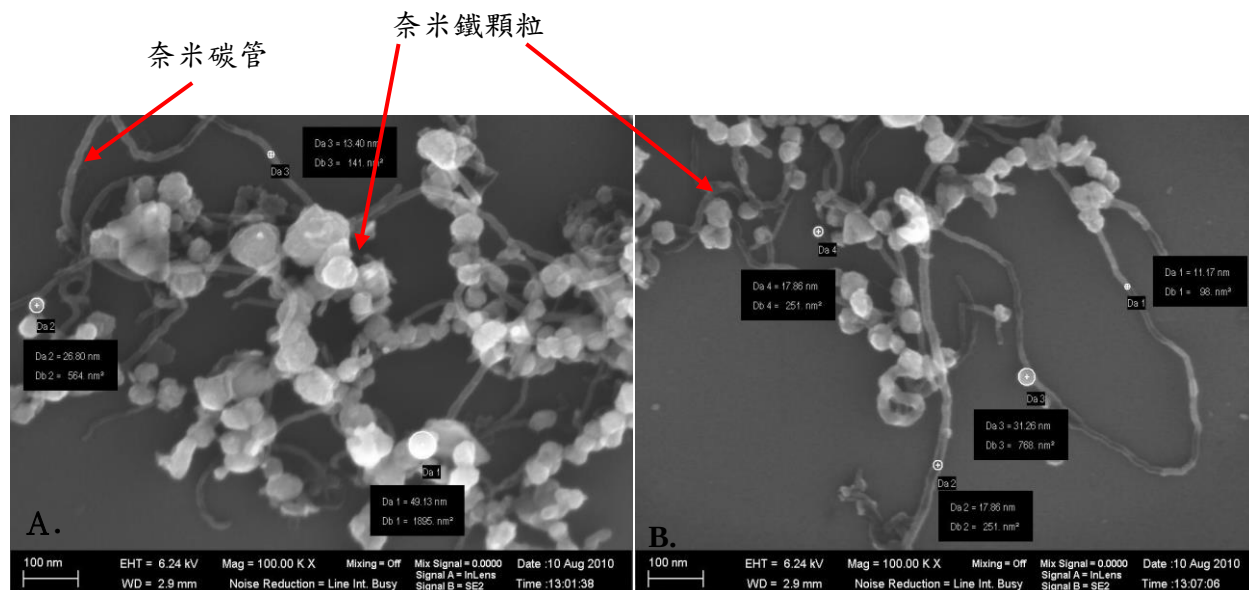
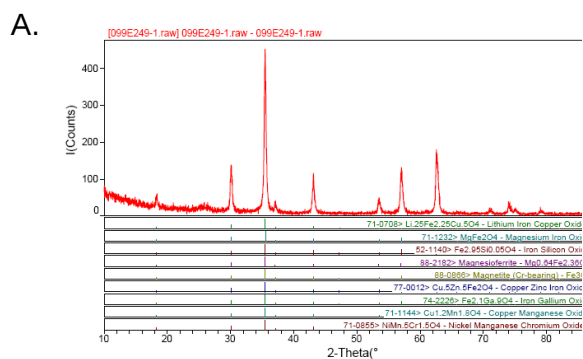


圖 33：SEM 照片：圖 A,奈米碳管以 0.1 M FeCl_2 +10 kGy 照射，奈米顆粒均勻為圓球狀，大於圖 B,0.05 M FeCl_2 所合成的顆粒。

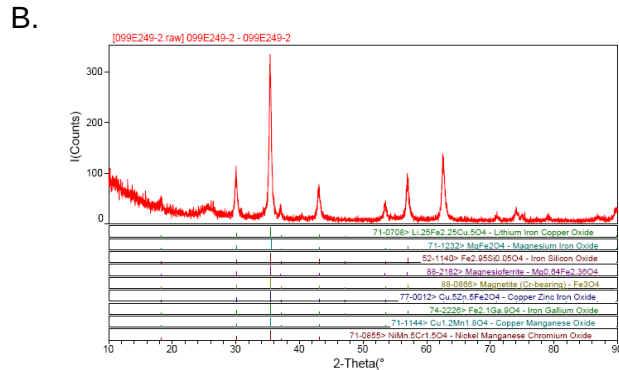
XRD 光譜圖



XRD 光譜比對結果

71-0708>Lithium Iron Copper Oxide- $\text{Li}_{0.25}\text{Fe}_{2.25}\text{Cu}_{0.5}\text{O}_4$
 71-1232>Magnesium Iron Oxide- MgFe_2O_4
 52-1140>Iron Silicic Oxide- $\text{Fe}_{2.95}\text{Si}_{0.05}\text{O}_4$
 88-2182>Magnesioferrite- $\text{Mg}_{0.64}\text{Fe}_{2.36}\text{O}_4$
88-0866>Magnetite(Cr-beaning)- Fe_3O_4
 77-0012>Copper Zinc Iron Oxide- $\text{Cu}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$
 74-2226>Iron Gallium Oxide- $\text{Fe}_{21}\text{Ga}_{0.9}\text{O}_4$
 71-1144>Copper Manganese Oxide- $\text{Cu}_{11}\text{Mn}_{1.8}\text{O}_4$
 71-0855>Nickel Manganese Chromium Oxide- $\text{NiMn}_{0.5}\text{Cr}_{1.5}\text{O}_4$

XRD 光譜圖



XRD 光譜比對結果

71-0708>Lithium Iron Copper Oxide- $\text{Li}_{0.25}\text{Fe}_{2.25}\text{Cu}_{0.5}\text{O}_4$
 71-1232>Magnesium Iron Oxide- MgFe_2O_4
 52-1140>Iron Silicic Oxide- $\text{Fe}_{2.95}\text{Si}_{0.05}\text{O}_4$
 88-2182>Magnesioferrite- $\text{Mg}_{0.64}\text{Fe}_{2.36}\text{O}_4$
88-0866>Magnetite(Cr-beaning)- Fe_3O_4
 77-0012>Copper Zinc Iron Oxide- $\text{Cu}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$
 74-2226>Iron Gallium Oxide- $\text{Fe}_{21}\text{Ga}_{0.9}\text{O}_4$
 71-1144>Copper Manganese Oxide- $\text{Cu}_{11}\text{Mn}_{1.8}\text{O}_4$
 71-0855>Nickel Manganese Chromium Oxide- $\text{NiMn}_{0.5}\text{Cr}_{1.5}\text{O}_4$

圖 34：XRD 分析結果：奈米碳管+0.1M(圖 A)或 0.05M(圖 B)氯化亞鐵照射後所產生的顆粒為 Fe_3O_4 。

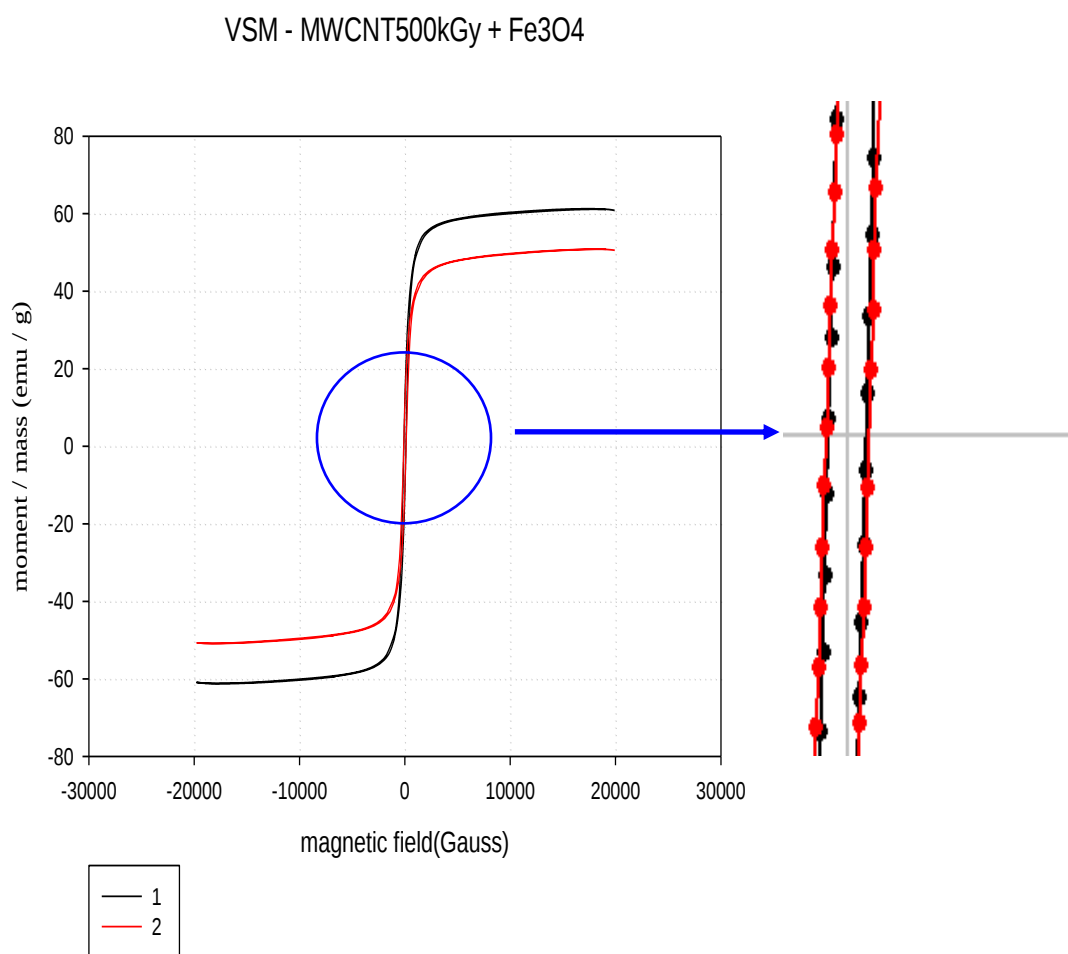


圖 35：磁滯曲線顯示奈米碳管已磁性化：圖左黑線奈米碳管+0.1M 氯化亞鐵照射 10 kGy；紅線，奈米碳管+ 0.05M 氯化亞鐵照射 10 kGy 黑。圖右兩條線皆未通過原點。

表 7：奈米碳管+0.1 M 或 0.05 M 氯化亞鐵照射 10 kGy，奈米碳管分別磁性化後經 VSM 測量後數據。以 0.1 M 組別磁性較佳。

樣 品	0.1M	0.05M
剩磁Mr (emu/g)	11.75	10.65
矯頑力 Hc (G)	97.73	110.37
飽和磁化量 Ms (emu/g)磁力強	61.26	50.85

表 8：anti-EBV IgA ELISA Kit 研製技術：Anti-EBV IgA 結合 HRP 進行檢測技術：建立 coating 抗原技術，進行 blocking 後再進行免疫反應，偵測結果符合檢驗試劑規格。 平均的變異係數(CV)為 7.48%。

Standard	Mean	SD	CV (%)
N	0.063	0.00608	9.61%
A	0.599	0.03966	6.62%
A/10	0.077	0.00316	4.11%
A/100	0.060	0.00705	11.84%
B	0.266	0.04136	15.58%
B/10	0.067	0.00359	5.38%
B/100	0.059	0.00753	12.76%
C	0.126	0.01069	8.51%
C/10	0.056	0.00141	2.53%
C/100	0.052	0.00200	3.85%
Backgroun	0.047	0.00071	1.51%
Average CV			7.48%

表 9：anti-EBV IgA ELISA Kit 研製技術：Anti-EBV IgA 結合 HRP 進行檢測技術：建立 coating 抗原技術，進行 blocking 後再進行免疫反應，偵測結果符合檢驗試劑規格，呈現良好的線性關係，其相關係數 R 為 0.99。

Standard	Conc	OD45
Standard	128	0.552
Standard	32	0.219
Standard	8	0.079
Negative Control	2	0.017
Slope		0.004
Intercept		0.045
R		0.990

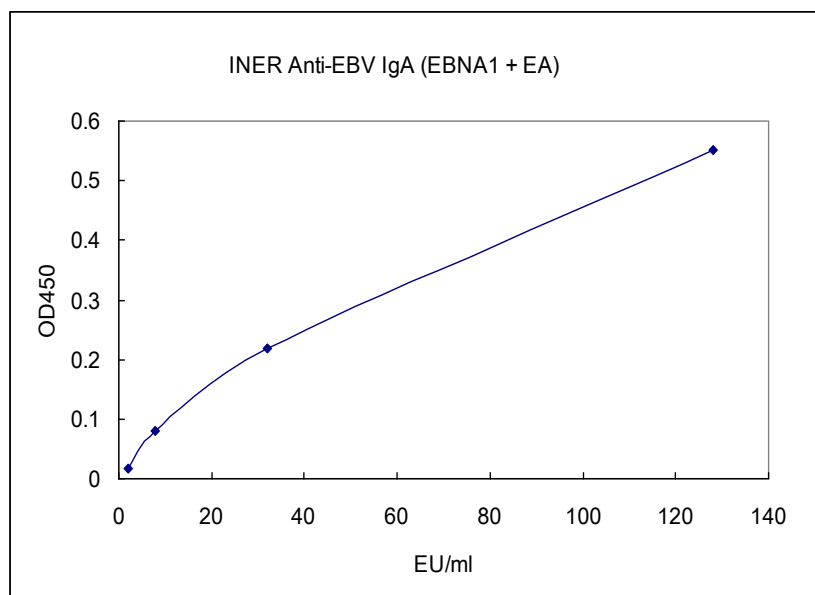


圖 36：被覆於 96 孔盤之伊畢氏病毒的 EA 及 EBNA-1 抗原能專一地偵測到血清中對應的 IgA 抗體。此檢驗方法的精密度良好，平均的變異係數(CV)為 7.48%，且呈現良好的線性關係，其相關係數 R 為 0.99。

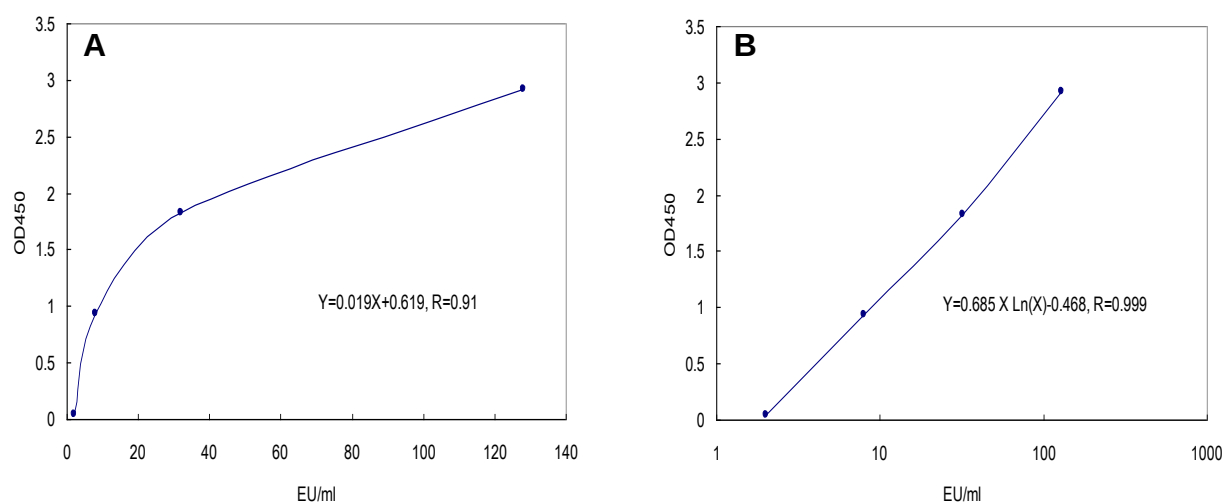


圖 37：將抗原 coating 在磁珠上進行 ELISA 實驗數據：比較圖 A.台塑生醫 Medi Pro kit 與圖 B.核研磁珠 coating 抗原方法，圖 B 呈現較佳的線性趨勢。

表 10：利用 O.D.讀值測得 8 EU/ ml 的 Cut-off 值為 0.936，整組測試的平均 CV%為 6.17%。

Standard	Conc (EU/ml)	OD450
Control A	128	2.916
Control B	32	1.825
Control C	8	0.936
Negative Control	2	0.048
Averaged CV (%)		6.17%

