

# 政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展  
(4/6)

---

---

( 群組 ) ( 領域 )

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



## 目 錄

壹、基本資料.....	1
貳、計畫目的、計畫架構與主要內容.....	1
一、計畫目的.....	1
二、計畫架構(含樹狀圖).....	3
三、計畫主要內容.....	3
四、本年度預期目標及實際達成情形.....	6
(一)全程目標及執行目標.....	6
(二)98~101年計畫成果分年實際執行成效.....	12
參、計畫已獲得之主要成果與重大突破(含質化與量化成果 outputs).....	25
一、本計畫重要成果及重大突破.....	25
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破.....	31
肆、主要成就及成果所產生之價值與貢獻度(outcomes).....	37
一、學術成就(科技基礎研究)(權重_30%).....	37
二、技術創新(科技整合創新)(權重_30%).....	42
三、經濟效益(產業經濟發展)(權重_15%).....	46
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_10%).....	47
五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_15%).....	48
伍、本年度計畫經費與人力執行情形.....	51
一、計畫經費執行情形.....	51
(一)計畫結構與經費.....	51
(二)經資門經費表.....	52
二、計畫人力運用情形.....	54
(一)計畫人力.....	54
(二)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.....	55
陸、本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術(knowhow)說明.....	60
柒、與相關計畫之配合.....	62
捌、後續工作構想之重點.....	63
玖、檢討與展望.....	64
附錄一、佐證資料表.....	65
附錄二、佐證圖表.....	66



## 第二部分：政府科技計畫成果效益報告

### 壹、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：101-2001-01-辛-10

全程期間：98年1月1日至103年12月31日

本年度期間：101年1月1日至101年12月31日

年度經費：71,966千元 全程經費規劃：44,1507千元

執行單位：核能研究所

### 貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

註：請依原綱要(細部)計畫書上所列計畫目的、架構、主要內容填寫

#### 一、計畫目的

##### (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) 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。
- (4) 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。

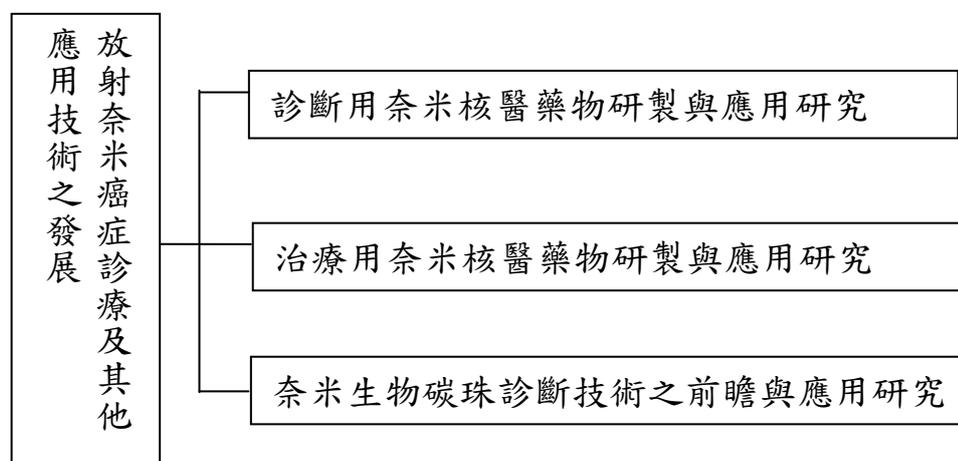
**3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究**

- (1) 建立奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑中，碳珠性質改造，以 Co-60 輻射照射行造成官能基接合，改善碳珠材質。
- (2) 建立 Co-60 輻射照射產生奈米碳珠磁性結構與表面修飾方法。
- (3) 建立碳珠被覆 EBV 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，並確認奈米碳珠放射免疫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) 完成奈米碳珠放射免疫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) 進行奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑技術轉移或申請產品上市。

## 二、計畫架構(含樹狀圖)

本計畫 101 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，101 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臨床前有效性試驗，並開發新型診斷用放射性奈米被動標靶奈米藥物，同時也將進行轉譯研究實驗室之 GMP/PIC S 試產與運轉。101 年度工作重點如下：

1. 利用診斷性放射性同位素 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物。

(1) 建立放射性同位素 (In-111) 奈米主動標靶診斷藥 In-111-immunoliposome-peptide 研製技術。

2. 開發新型診斷用放射性奈米被動標靶奈米藥物。

(1) 建立高比活度放射性同位素 (In-111) 奈米被動標靶治療藥 In-111-DOTA-liposome 研製技術。

(2) 開發高比活度 In-111-DOTA-liposome 之製備套組，完成製備套組之研製技術。

3. 奈米主/被動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台建立。

(1) 完成以 In-111-DOTA-liposome 在 NCI-H292 人類肺腺癌小鼠腫瘤模式及 LS174T 人類腸癌小鼠腫瘤模式的 microSPECT/CT 動物造影。

(2) 完成以 In-111-liposome-peptide 在小鼠腫瘤模式的 microSPECT/CT 動物造影。

#### 4.放射藥物生產設施運轉。

- (1)持續進行放射藥物生產設施廠務、生產及品管等教育訓練。
- (2)高比活度 Re-188-liposome 之生產。
- (3)完成生產放射藥物之品管規格書、QC 方法及廠務軟體文件。

#### (二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

本年度主要進行被動治療奈米藥物的不同腫瘤模式的藥理試驗，得到藥物安全性與有效性整體評估資料；GLP 放射毒理實驗室獲衛生署認證後，完成設備與人員訓練，執行對其他計畫與產業服務；完成 eIND 臨床試驗。101 年度工作重點如下：

##### 1.利用治療性放射性同位素(Re-188)建立奈米被動標靶奈米藥物。

###### (1)被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗：

- a.建立細胞株及動物模式(如乳癌、人類轉移性大腸癌等)，Re-188-liposome 結合其他化療藥物，進行組合性治療研究，包含生物體活性分析、藥動學及臨床前腫瘤療效試驗等。
- b. 治療用奈米被動標靶核醫藥物之輻射劑量評估研究。

##### 2. GLP 放射毒理實驗室。

- (1) 完成設備校正與新進人員訓練。
- (2) 執行對其他計畫與產業服務啮齒類放射毒理試驗。

##### 3.完成 eIND 臨床試驗。

##### 4.申請 IND 學術臨床試驗。

- (1)被動治療奈米藥物三批次生產。
- (2)被動治療奈米藥物 IND 文件準備。
- (3)成立醫院合作團隊，進行奈米被動藥物臨床試驗事宜。
- (4)編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書。
- (5)奈米被動治療藥物申請衛生署 IND 審查。

#### (三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

本年度著重於篩選數種所需之 EB 病毒抗原，並製備奈米生物碳管試劑中的碳管與抗原結合力，以及確立抗原的結合濃度。另一方面，延續 100 年度 IRB 核可後進行人體外臨床實驗，繼續修正相關技術之開發參數，以達最佳化之目標。101 年度工作重點如下：

1. 建立奈米碳珠鼻咽癌篩檢試劑中，碳珠材料改質和技術。
  - (1) 篩檢最佳 EB 病毒抗原種類。
  - (2) 建立放射-免疫法技術。
  - (3) 精進奈米生物碳管-放射免疫分析法。
  - (4) 精進奈米生物碳管穩定性分析方法。
  - (5) 持續建立奈米生物碳管檢測試劑的品管、確效和製程 SOP。
2. 人體試驗與血液樣品取得。
  - (1) 奈米生物碳管於放射免疫鼻咽癌檢測之初步臨床試驗確認試劑組 performance — 20 組測試血液。

#### 四、本年度預期目標及實際達成情形

##### (一) 全程目標及執行目標

全程目標
<p>一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 利用診斷性放射性同位素建立奈米被動標靶放射藥物製程最佳化與確效。</li> <li>2. 利用診斷性放射同位素製作奈米主動標靶放射藥物並完成藥物製程最佳化與確效。</li> <li>3. 建立奈米主動標靶與被動標靶放射藥物臨床前藥理試驗。</li> <li>4. 推動與進行奈米標靶放射診斷藥物轉譯研究。</li> </ol> <p>二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 利用治療性放射性同位素建立奈米被動標靶奈米藥物及製程最佳化與確效。</li> <li>2. 利用治療性放射性同位素製作主動標靶組合式治療腫瘤藥物並完成研製藥物製程最佳化與確效。</li> <li>3. 建立主動標靶與被動標靶治療奈米藥物(結合放射治療及化療)臨床前藥理試驗。</li> <li>4. 推動與建立 GLP 放射毒理實驗室。</li> </ol> <p>三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑中，碳珠性質改造，以化學處理或輻射</li> </ol>

<p>照射行造成官能基接合，改善碳珠材質。</p> <p>2. 建立奈米碳珠磁性結構與碳珠表面修飾方法。</p> <p>3. 建立碳珠被覆抗原之技術，完成抗體之被覆。</p> <p>4. 完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。</p> <p>5. 建立偵測鼻咽癌的方法，並確認奈米碳珠 Immuno-PCR 鼻咽癌篩檢試劑的專一性與靈敏度。</p>		
<b>98 年度成果</b>		
年度預期目標(查核點)	實際達成情形	差異分析
<p><b>一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究</b></p> <p>1. 診斷用奈米被動藥物開發最佳製程與品管分析方法確立。</p> <p>2. 奈米被動標靶診斷藥物於動物腫瘤模式診斷平台建立。</p> <p>3. 轉譯實驗室建構。</p>	<p>1. 完成放射性同位素 In-111 標誌條件最佳化及品管規格之建立，包括標誌效率可達 100%，並建立品管技術，凡藥物磷脂質濃度、粒徑、標誌效率、比活度等達最佳化之實驗條件。</p> <p>2. 完成鼠類大腸癌 C26 小鼠動物模式、人類肺腺癌 A549 裸小鼠動物模式、人類子宮頸癌 SKOV-ipl/luc 裸小鼠動物模式、人類結腸癌細胞株 LS174T 在 SCID 小鼠之腫瘤動物模式、人類肺癌細胞株 NCI-H292 在裸小鼠之腫瘤動物模式之建立，透過腫瘤生長曲線以評估給藥進行造影等實驗時最佳時間。</p> <p>3. 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。</p>	符合目標
<p><b>二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究</b></p> <p>1. 治療用被動奈米核醫藥物開發最佳製程與品管分析方法確立。</p> <p>2. 被動標靶治療奈米藥</p>	<p>1. 完成治療用微脂體研製技術與品管分析方法建立，品管資料如磷脂質濃度、粒徑、標誌效率等分析。</p> <p>2. 完成 Re-188-liposome 在腹腔注射與皮</p>	符合目標

<p>物臨床前藥理試驗。</p> <p>3. 被動標靶治療奈米藥物臨床前毒理試驗</p> <p>4. 放射毒理實驗室之建置。</p>	<p>下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice, 人類 LS-174 大腸癌與 4T1 乳癌小鼠動物模式, 進行藥理藥動試驗與生物活性試驗。</p> <p>3. 完成 Re-188-liposome 對裸小鼠之 maximum tolerance dose (MTD) 試驗, 5-FU 對 BALB/c 小鼠之 MTD 試驗, 及 Lipo-Dox 對 BALB/c 及 C57BL/6 小鼠之 MTD 試驗, 完成這些 MTD 之資料以利後續療效實驗進行之比較。</p> <p>4. 完成符合 GLP 放射毒理實驗室規劃與符合 GLP 之嚙齒類放射毒理動物房, 並持續進行毒理實驗相關輔導與人員訓練。</p>	
<p><b>三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究</b></p> <p>1. 奈米碳珠改質最佳製程與品管分析方法確立</p>	<p>1. 完成以 Co-60 輻射照射結合混酸進行奈米碳管改質技術建立。</p> <p>2. 利用水熱法將磁性氧化鐵奈米顆粒成功附著上改質後的奈米碳管後, 製作磁性奈米碳管, 有助提升奈米碳管未來應用上的方便性。</p>	符合目標
<b>99 年度成果</b>		
<p><b>一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究</b></p> <p>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。</p> <p>2. 建立奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台。</p>	<p>1-1 完成免疫微脂體-C225、免疫微脂體-Avastin 的藥物製程最佳化, 並建立品管技術, 凡藥物磷脂質濃度、粒徑、抗體濃度、抗體結合效率等。</p> <p>1-2 完成 In-111-DOTA-liposome 標幟條件測試, 含藥物成分莫爾比、緩衝液、反應時間溫度等。並建立品管技術: 凡藥物磷脂質濃度、粒徑、比活度、標誌效率等。</p> <p>2. 完成 In-111-liposome 在人類肺腺癌 NCI-H292 裸小鼠腫瘤模式之 microSPECT/CT 動物造影。完成奈米被動標靶診斷藥物 In-111-liposome 在</p>	符合目標

<p>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。</p>	<p>人類卵巢癌 SKOV3 小鼠動物模式動物模式之 microSPECT/CT 動物造影實驗。</p> <p>3. 完成轉譯實驗室硬體精進規畫及完成藥物生產規格之測試及建立、藥物品管規格書及 QC 方法之開發建立、廠務軟體文件之建立。</p>	
<p><b>二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>1-1 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。</p> <p>1-2 完成 Re-188-liposome 在人類大腸癌 (LS-174T, HT-29)及小鼠大腸癌(C26) 腫瘤於小鼠動物模式中之藥理、藥動與療效試驗。</p> <p>1-3 進行 Re-188-liposome 大鼠 GLP 毒理試驗，彙整試驗結果並撰寫試驗報告書，以利後續 IND 送件申請。</p> <p>2. 完成 GLP 放射毒理實驗室之建置，並已相衛生署申請 GLP 自願性查核。</p>	<p>符合目標</p>
<p><b>三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究</b></p> <p>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。</p> <p>2. 建立奈米碳管被覆 EB 抗原之技術，完成抗原</p>	<p>1. 完成 anti-EBV IgA ELISA Kit 研製技術。覆披於 96 孔盤之 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<sup>2</sup>)為 0.98。</p> <p>2. 完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術，並以 ELISA 方法進行測試，其</p>	<p>符合目標</p>

被覆於碳管表面的技術。	中 EBNA1 抗原 CV 平均值為 7.11%，R=1.0，EA 抗原 CV 平均值為 11.93%，R=0.99。	
<b>100 年度</b>		
<b>一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究</b> 1. In-111-liposome-RGD 製程最佳化及品管技術建立。 2. In-111-DOTA-Liposome 在腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 造影及動物實驗。 3. In-111-Liposome-RGD 細胞實驗。 4. 轉譯實驗室 PIC/S GMP 硬體精進、GMP 文件建立、人員訓練及藥物生產	1.完成 Liposome-RGD 製程最佳化及批次生產，並建立品管規格及測試穩定度。 2.完成 In-111-DOTA-liposome 在 LS174T 小鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 動物造影實驗。 3.完成 Liposome-RGD 之細胞黏著實驗、免疫細胞吞噬實驗。 4.完成轉譯實驗室藥物製造、品管分析及廠務維護等 GMP 教育訓練及輔導，並完成藥物的三批次生產。	符合目標
<b>二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究</b> 1. 被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗。 2. 被動治療奈米藥物三批次生產。 3. 編寫主持人手冊及編寫(eIND)臨床試驗計畫書。 4. 獲得衛生署 GLP 認證之自願性查核。	1.完成被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗，試驗資料送衛生署進行臨床試驗申請。 2.完成被動治療奈米藥物三批次生產。 3.完成編寫主持人手冊及編寫(eIND)臨床試驗計畫書。 4.完成「放射毒理實驗室」獲得衛生署 GLP 認證之自願性查核	符合目標
<b>三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究</b> 1. 篩選 EB 病毒抗原種類。 2. 建立放射免疫法技術。	1.完成篩選 EB 病毒抗原種類。並提出馬偕醫院 IRB 申請，通過審核，開始進入體外試驗階段。 2.完成放射免疫法技術。完成 I-125 標誌抗體關鍵技術，放化純度 97%。	符合目標

3. 建立奈米生物碳管放射免疫分析法。	3. 完成奈米生物碳管放射免疫分析法。將奈米碳管做為基材結合放射免疫法進行檢測，提升檢測靈敏度。	
<b>101 年度</b>		
<b>一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究</b> 1. In-111-liposome 活體內藥理、輻射劑量或毒理特性分析。 2. 免疫微脂體製程最佳化及品管技術建立。 3. 建立奈米藥物在活體外活性評估平台。 4. In-111-liposome-RGD 活體內藥理特性分析及分子影像分析。 5. 放射藥物生產設施廠區維護、環境及系統之確效，並進行放射藥物生產。	1. 完成 In-111-liposome 活體內藥理、輻射劑量，並完成相關報告。 2. 完成 liposome-EGF 及 liposome-RGD 製程最佳化及品管技術建立。 3. 完成奈米藥物在活體外活性評估平台之建立。 4. 完成 In-111-liposome-RGD 活體內藥理特性分析及 nanoSPECT/CT 分子影像分析。 5. 完成放射藥物生產設施廠區維護、環境及系統之確效，並進行放射藥物生產，以提供臨床試驗所需。	符合目標
<b>二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究</b> 1. 被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗。 2. 持續進行 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗。 3. 編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書。 4. Re-188-Liposome 核醫藥物申請衛生署 IND 審查。	1. 完成被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗。 2. 完成 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗共 8 例。於給藥後不同時間點進行 Planar 造影、SPECT 造影及抽集血液尿液樣品進行分析。 3. 完成主持人手冊及臨床試驗(IND)計畫書與 IND 文件資料。 4. 完成向衛生署食品藥物管理局(TFDA)提出「銻-188 微脂體」之 Phase I 人體臨床試驗案申請(案號: 1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請案(案號:	符合目標

	2013-02-003A)。	
<p><b>三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究</b></p> <p>1. 收集體外試驗 20 個樣品並以不同分析方法進行測試。</p> <p>2. 依據體外試驗分析結果，精進奈米生物碳管改質技術，以達製程最佳化。</p> <p>3. 精進奈米磁性生物碳管分析方法。</p> <p>4. 建立奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法 (Radioimmunoassay, RIA)。</p>	<p>1. 完成收集體外試驗 40 個樣品，並以不同分析方法（市售保吉生試劑與本計劃開發之奈米生物碳管）進行測試，進行體外臨床試驗收案-檢驗方法的效能，實驗結果證實所開發的試劑與市售產品同樣具有相同的效能。</p> <p>2. 完成精進奈米生物碳管改質技術，與確立最佳化製程。</p> <p>3. 完成奈米生物碳管穩定分析法，包含使用：FTIR、VSM、SEM(EDS)、XRD、XPS、TGA 和分散性試驗等進行碳管定性和半定量分析。</p> <p>4. 完成奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法(Radioimmunoassay, RIA)之標準曲線(<math>R^2=0.96</math>)建立，並進行穩定性測試，目前已可維持十一週的穩定度，同時完成測定偵測低限值並與傳統 ELISA 方法進行偵測低限比較，可偵測較低濃度抗體。</p>	<p>符合目標</p>

## (二)98~101 年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 Vescan<sup>TM</sup>)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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。同時規畫建構符合 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 $\mu$ 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  $\text{cm}^{-1}$ )與羧基的特性吸收峰(1710  $\text{cm}^{-1}$ ) 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  $^{111}\text{In}$ -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。

### (一)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<sup>3</sup> 及 300 mm<sup>3</sup>)，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)，確認我們開發的技術能有效降低非特異性結合。

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)。

## 100 年度

### (一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成 In-111-DOTA-Liposome 在人類腸癌 LS174T 小鼠腫瘤模式之 microSPECT 影像定量分析結果。顯示 In-111-DOTA-Liposome 可以達成與 In-111-Liposome 相同的腫瘤吸收( $P>0.05$ )，如表 11 所示。
2. 完成 In-111-DOTA-Liposome 於 37°C 下，分別在生理食鹽水、大鼠血清及人類血清的體外(*in vitro*)穩定度測試，結果顯示：在 37°C 下反應 72 小時後，In-111-DOTA-Liposome 無論在生理食鹽水、大鼠血清及人類血清，穩定度皆在 85% 以上。(如表 12 所示)。
3. 完成 Liposome-RGD 之製程最佳化開發。RGD 與 NHS-DSPE-PEG 進行反應後形成 RGD-DSPE-PEG，RGD-DSPE-PEG 再插入 liposome 後形成 Liposome-RGD。(如圖 38 所示)，建立 Liposome-RGD 的磷脂質濃度、粒徑分析 pH 測試等品管分析(如表 13 所示)。
4. 完成奈米主動藥物 Liposome-RGD 之活體外(*in vitro*)活性測試。實

驗結果顯示 Liposome-RGD 能干擾接合蛋白質(Integrin alphaV beta3)所媒介之細胞黏著作用(如圖 39 所示)。此結果表示 liposome-RGD 保有與 RGD 相同的生物活性。

5. 完成奈米主動藥物 Liposome-RGD 活體外(*in vitro*)對免疫細胞的功能影響測試。實驗結果顯示 Liposome-RGD 不會抑制人類 (HL-60 cell)或是小鼠 (RAW264.7 cell)吞噬細胞株吞噬螢光標誌細菌的能力。(如圖 40 所示)。此結果表示 Liposome-RGD 在活體外不會影響免疫細胞的正常功能。

## (二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成 Re-188-Liposome 在大腸直腸癌肺轉移腫瘤模式之輻射劑量評估，並發表於 SCI 雜誌 Nucl Med Biol 2011(In press)。(如表 14 所示)。
2. 完成 Re-188-Liposome 在大腸直腸癌肺轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。實驗結果可觀察到在 C26 大腸直腸癌細胞肺轉移動物模式中，Re-188-Liposome 之療效略優於臨床化學治療用藥 5-FU (圖 41)。
3. 完成 Re-188-Liposome 在腹腔轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。實驗結果可觀察到在 C26 大腸直腸癌細胞腹腔轉移模式動物中，Re-188-Liposome 在延長小鼠生命以及抑制腫瘤、腹水生長的作用上顯著優於臨床化學治療用藥 5-FU。(圖 42)。
4. 完成 Re-188-Liposome 在乳癌腫瘤模式之療效評估。結果顯示 Re-188-Liposome 比起未治療的對照組，在延長乳癌腫瘤小鼠壽命上具有顯著療效(圖 43)。
5. 完成執行 Re-188-Liposome 大鼠 GLP 28 天毒性試驗，同時向衛生署申請「GLP 自願性查核」，並已獲行政院衛生署食品藥物管理局通過，符合「藥物非臨床試驗優良操作」規範 (圖 44)。

6. 建立放射性同位素(Re-188)奈米被動標靶治療藥物研製技術，進行藥物三批次生產 (表 15)。
7. 完成編寫主持人手冊及試驗計畫書，IND 文件資料等放射奈米藥物 Re-188-Liposome 臨床試驗申請所需資料，送審 TFDA 申請臨床試驗(案號：1005037298)。並獲得衛生署審查通過(圖 45)。
8. 「Re-188-Liposome 奈米標靶藥物」之人體臨床試驗案，於 100 年 8 月 1 日向台北榮民總醫院人體試驗委員會申請，並於 100 年 9 月 7 日獲台北榮民總醫院人體試驗委員會(IRB)審查通過(案號：2011-09-001MA)(圖 46)。
9. 完成 BMEDA 非嚙齒類 GLP 毒理預試驗報告與稽核。

### (三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術後的冷光檢測技術。經 Inter-assay 以及 Intra-assay 進行確效，結果: Inter-assay 平均的誤差值 11.76% (圖 47)。Intra-assay 三天的實驗誤差值分別為 9.38%、6.96%、7.39% (圖 48)。誤差值皆小於 15%，確效結果符合檢驗試劑所需標準，符合一般檢驗試劑所要求標準。
2. 建立 RIA 檢測方式中之 I-125 標誌二級抗體關鍵技術，以 TLC 分析其放化純度 97.28% (圖 49)。進行第一、二階段伊畢氏病毒血清抗體 IgA 之磁性奈米碳管 RIA 檢測技術，並比較磁珠與奈米碳管對伊畢氏病毒血清抗體 IgA 篩檢的效果 (圖 50)。
3. 完成醫院 IRB 所需之品管資料與文件，包含輻射照射碳管技術、磁珠被覆抗原、以及冷光檢測等技術。並與馬偕醫院簽署合作意願書。
4. 伊畢氏病毒血清抗體 IgA 檢驗試劑申請 IRB(案號：11MMHIS089) 完成申請醫院 IRB 之補件資料，並已送馬偕醫院，於 100 年 8 月 6 日獲得核可。後續可進行放射免疫鼻咽癌檢測之臨床試驗，獲得試劑靈敏度、準確度與偵測極限等相關資訊 (圖 51)。

## 101 年度

### (一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成免疫微脂體 Liposome-EGF 生產製程(以 lipid film hydration method 進行)之確立(如圖 52)。
2. 完成 PIC/S GMP ANNEX1 教育訓練及常見缺失建議事項之規劃 (如圖 53)。
3. 完成主動標靶診斷藥物 Liposome-RGD 體外細胞黏著試驗之建立，用以評估奈米藥物 Liposome-RGD 之生物活性。
4. 完成人類黑色素瘤細胞皮下接種之裸鼠腫瘤模式之建立。
5. 完成放射藥物生產設施廠區清潔及環境之確效(如圖 54)、危險評估規劃，並進行放射藥物 Re-188-liposome 生產。
6. 完成免疫微脂體 Liposome-EGF，磷脂質濃度、粒徑大小等品管規格之建立。
7. 完成主動標靶診斷藥物 Liposome-RGD 之免疫細胞吞噬試驗、免疫細胞自由基生成分析試驗 (如圖 55)，用以評估奈米藥物對細胞免疫功能之影響。
8. 完成 In-111-Liposome-RGD 在人類黑色素瘤細胞皮下接種之裸鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 分子影像分析，完成影像定性及定量分析 (如圖 56)。

### (二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成奈米標靶治療藥物標準化製程，並完成 Re-188-liposome 與 Lipo-Dox 在大腸直腸癌腫瘤模式之藥物動力學及 NanoSPECT/CT 試驗(圖 57、58)。實驗結果可觀察到在 C26 大腸直腸癌細胞動物模式中，Re-188-Liposome 與 Lipo-Dox 之組合性給藥方式優於 Re-188-liposome 及臨床化學治療用藥 Lipo-Dox。

2. 完成 GLP 放射毒理實驗室之非齧齒類毒理試驗輔導案執行，建立非齧齒類毒理試驗之能力。
3. 完成小鼠大腸癌之肝轉移腫瘤模式。使用 Luc 基因進行監控，可於接種後立即觀察其轉移情形，並可用於後續實驗之療效評估分析使用(圖 59)
4. 完成 8 例 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗供藥及生物分布、藥動學、SPECT/CT 及 Dosimetry 等相關試驗 (表 16)。
5. 完成以 C26 大腸直腸癌腹腔轉移動物模式，進行放療藥物 Re-188-liposome 與化療藥物 5-FU 組合性治療之評估。實驗結果顯示，先給予 5-FU，再給予 Re-188-liposome 的組合性治療可有效延長存活率，證明將化療與放療藥物組合使用，可達到更好的治療效果。(圖 60)
6. 成功建立 C26-luc 腫瘤肝轉移 BALB/c 小鼠動物模式建立，成功率為 60 % - 80 %。進行初步 Re-188-liposome 於 C26-luc 肝轉移腫瘤模式療效評估試驗。實驗結果顯示切除脾臟(splenectomy)乃比較適合進行肝轉移腫瘤治療的動物模式，Re-188-liposome 具有顯著的肝轉移腫瘤治療效果(圖 61)。
7. 完成編寫主持人手冊及試驗計畫書，IND 文件資料等放射奈米藥物 Re-188-Liposome 臨床試驗申請所需資料，並向衛生署食品藥物管理局(TFDA)申請臨床試驗(案號：1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請(案號: 2013-02-003A)。

### (三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成收集體外試驗 40 個樣品，並以不同分析方法（市售保吉生試劑與本計劃開發之奈米生物碳管）進行測試，進行體外臨床試驗收案-檢驗方法的效能，實驗結果證實所開發的試劑與市售產品具有相同的分析效能(圖 62)。

2. 完成臨床試驗報告並送馬偕醫院 IRB 進行審核，報告提出擬擴大收集正常人血液，已取得 IRB 展延許可，可收集更多樣品以供測試及分析(圖 63)。
3. 依據體外試驗分析結果，完成奈米生物碳管改質技術，以達製程最佳化後作為檢驗試劑之基材，另精進奈米磁性生物碳管分析方法，進行偵測高稀釋倍率樣品。包含使用：FTIR(圖 64)、XPS(圖 65)、VSM、SEM(EDS) (圖 66)、XRD、TGA 和分散性試驗(圖 67)等進行碳管定性和半定量分析。
4. 完成奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法(Radioimmunoassay, RIA)之標準曲線( $R^2=0.96$ )建立，並進行穩定性測試(圖 68)，目前至少可維持十一週的穩定度(表 17)，另完成測定偵測低限值並與傳統 ELISA 方法進行偵測低限比較，可偵測較低濃度抗體(圖 69)。

## 參、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含質化與量化成果 outputs)

### 一、本計畫重要成果及重大突破

學術成就：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 研究論文發表於國際學術期刊與會議。	1. 本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，所發表之論文及技術建立，可提供核醫藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估、藥物安全性評估、藥物動力學研究及輻射劑量研究。於 101 年度所發表之學術期刊篇數，國外期刊(SCI)發表 8 篇，審查中 2 篇；國際會議 10 篇，國內會議 5 篇。	符合目標
2. 成立非嚙齒類毒理實驗團隊。	2. 透過專業技術輔導，建立非嚙齒類放射毒理相關技術，將有助於提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本。	符合目標
3. 組成新藥 IND 臨床試驗團隊。	3. 101 年度以推動新藥 IND 臨床試驗(Phase I)為工作重點，透過跨單位、領域組成新藥臨床試驗團隊，對臨床試驗規劃與進行之整合與執行具有其效益。	符合目標
4. 碩博士培育。	4. 核研所與國立清華大學、陽明大學等學校，	符合目標

5.專業訓練	<p>建立研究合作關係，並培育博士 2 人，碩士 1 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，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。</p> <p>5. 辦理專業訓練演講共計 11 場次，增加研發人員專業能力與知識。同時也辦理非嚙齒類毒理動物房操作與檢測之相關技術訓練 55 小時。</p>	符合目標
--------	---	------

## 技術創新：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 開發 Re-188-Liposome 奈米治療藥物。	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，與通過衛生署 eIND 審查，目前正進行人體臨床試驗。此目標達成有助於國內治療性核醫藥物之開發。	符合目標
2. 開發主動標靶診斷藥物。	2. 完成 In-111-Liposome-RGD 標誌條件最佳化，標誌效率可達 95% 以上，並進行 Liposome-RGD 之體外細胞黏著試驗之建立、免疫細胞吞噬試	符合目標

3. 建立轉移性腫瘤動物模式。	驗、免疫細胞自由基生成分析試驗。 3. 建立小鼠大腸癌之肝轉移腫瘤模式。使用 Luc 基因進行監控，可於接種後立即觀察其轉移情形，並可用於後續實驗之療效評估分析使用。	符合目標
4. 建立放射免疫法技術。	4. 完成提昇奈米生物碳管放射免疫法效率之穩定性測試，抗體標誌 I-125 後的放化純度 95% 以上，並可維持超過二個月的穩定性（市售 AFP kit 效期一個月）。	符合目標
5. 專利申請。	5. 101 年度申請之專利共 3 件，分別為「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法」，申請中華民國專利（申請號：101119650）、美國專利（申請號：13/527,212）。 「哺乳類細胞株」，申請美國專利（申請號：13/555,495）。	符合目標

## 經濟效益：

預期成果	實際成果	差異分析
促成與學界或產業團體合作研究	與台北榮總醫院委託合作 2 件。委託學、研等研究單位執行「轉移性腫瘤動物模型建立及體內放射治療應用研究」、「Re-188-BMEDA-Liposome 奈米標靶藥物第	符合目標

	一期臨床試驗」二項計畫。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。	
--	--	--

## 社會影響：

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，並於 101 年度進行臨床試驗。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。	符合目標
--------------------	---	------

## 其他效益：

預期成果	實際成果	差異分析
1.新藥開發	1.「銻-188 微脂體」體內放射治療藥物參加財團法人國家生技醫療產業策進會(生策會)舉辦「第九屆國家新創獎—學研組」，經評審團三階段審查，評鑑「銻-188 微脂體」具備創新價值，核定獲獎。證明核研所的藥物研發團隊在放射奈米藥物上的研發成果獲得肯定。	符合目標
2.新藥推動	2.本計畫 101 年亦已加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，合作單位包含台灣微脂體公司以及台北榮民總醫	符合目標

<p>3. 「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase 0)。</p>	<p>院等，促進參加奈米國家型計畫單位的橫向整合與聯繫。</p> <p>3. 完成進行「銻-188 微脂體」之，eIND 供藥及臨床試驗。101 年度完成共 8 例 Phase 0 人體臨床試驗，以癌症轉移性病患為主要試驗對象(癌症種類包括乳癌、食道癌、肺癌、腎臟癌、舌癌、大腸癌等轉移，詳如附件二，表 16)，於給藥後不同時點進行 Planar 造影、SPECT 造影及抽集血液尿液樣品進行分析。為世界上第一個進入人體臨床試驗的體內放射奈米癌症治療藥物。</p>	<p>符合目標</p>
<p>4. 申請「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase I)。</p>	<p>4. 完成主持人手冊及臨床試驗(IND)計畫書等相關 IND 申請文件資料。並向衛生署食品藥物管理局(TFDA)提出「銻-188 微脂體」之 Phase I 人體臨床試驗案申請(案號: 1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請案(案號: 2013-02-003A)。</p>	<p>符合目標</p>
<p>5. 奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗體外臨床試驗。</p>	<p>5. 101 年度已收集臨床體外試驗病患血液樣品 40 例。並持續以不同分析方法(市售保吉生試劑與本計劃開發之奈米生物碳</p>	<p>符合目標</p>

<p>6.跨領域合作</p>	<p>管) 進行測試。實驗結果證實所開發的試劑與市售產品具有相同的分析效能。</p> <p>6.與馬偕醫院耳鼻喉科、病理科和血液腫瘤科醫師合作合作，進行血液檢體進行測試，以印證臨床上檢測方法的效能，有利於日後推廣相關技術的證明。</p>	<p>符合目標</p>
<p>7.計畫管理</p>	<p>7.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月份別、9月份、12月份召開期中檢討、第三季、期末檢討會議，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。</p>	<p>符合目標</p>

## 二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

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
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	10	1.SCI 期刊論文： 發表 8 篇，審查中 2 篇。 2.會議論文： 國際會議論文 10 篇，國內會議論文 5 篇。	1.研發成果發表國際上學術期刊，探討放射奈米藥物在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。 2.「Dose response and toxicological evaluation of Re-188 liposome in CT26-luc lung metastatic mice model」論文，投稿2012年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會，獲得壁報論文基礎組-競賽論文第二名。	
	B 研究團隊養成	2	1.組成新藥臨床試驗團隊。 2.成立非嚙齒類放射毒理試驗室與團隊。	1.本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為工作重點，透過跨單位、領域組成新藥臨床試驗團隊，對臨床試驗規劃與進行之整合與執行具有其效益。 2.透過專業技術輔導，建立非嚙齒類放射毒理相關技術，將有助於提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本。	

	C 博碩士培育	2	培育碩博士共3人。(碩士班:1人,博士班:2人)	核研所與國立清華大學、陽明大學等學校,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	15	15 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	3	發明專利申請3件。(中華民國1件、美國專利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	5	5 篇。	建立標準程序(SOP)與儀器操作標準程序高等技術報告。	
	I 技術活動	2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.參與並發表論文於國內外研討會(4場次) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 2012 美國核醫學會年會(SNM)。</li> <li>b. 2012 醫學影像暨放射科學國際研討會。</li> <li>c. 2012 世界分子影像年會(WMIC)。</li> <li>d. 2012 年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會。</li> </ol> </li> <li>2.參加 2012 台灣奈米科技展</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.發表國際會議論文 10 篇與國內會議 5 篇。並收集會議資料了解國際奈米藥物發展最新資訊及趨勢。</li> <li>2.於 2012 台灣奈米科技展中,說明放射奈米藥物的進展與願景、新成果,獲得民眾的高度肯定</li> </ol>	

經濟效益 (產業經濟發展)	T 促成與學界或產業團體合作研究	2	與台北榮總醫院委託合作。	委託學、研等研究單位執行「轉移性腫瘤動物模型建立及體內放射治療應用研究」、 「Re-188-BMEDA-Liposome 奈米標靶藥物第一期臨床試驗」二項計畫。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。	
其他效益 (科技政策管理及其它)	其他	「銻-188 微脂體」人體臨床試驗案	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 進行「銻-188 微脂體」人體臨床試驗 (Phase 0)。</li> <li>2. 申請「銻-188 微脂體」人體臨床試驗 (Phase I)。</li> <li>3. 召開「銻-188 微脂體臨床試驗規劃諮詢會議」一場次。</li> <li>4. 定期召開每月工作進度討論會、季檢討會、期中、期末檢討會。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 於 101 年 6 月 5 日進行首例人體臨床試驗。101 年度已完成 8 例。</li> <li>2. 向衛生署食品藥物管理局(TFDA)提出「銻-188 微脂體」之 Phase I 人體臨床試驗案申請 (案號: 1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請案(案號: 2013-02-003A)。</li> <li>3. 於台北榮總癌病中心與臨床醫師、CRO 公司進行「銻-188 微脂體臨床試驗規劃諮詢」會議。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。</li> <li>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 月份、9 月分、12 月分別召開期中、第三季、期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。</li> </ol>	「銻-188 微脂體」為世界上第一個進入人體臨床試驗的體內放射奈米癌症治療藥物

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
總計畫一 放射奈米 癌症診療 及其他應 用技術之 發展	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 開發新穎性奈米放射診斷藥物，並完成臨床前藥理試驗。</li> <li>2. 進行 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗。</li> <li>3. Re-188-Liposome 核醫藥物申請衛生署 IND 審查。</li> <li>4. 建立奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法 (Radioimmunoassay, RIA)。</li> <li>5. 建立奈米磁性生物碳管分析方法。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 預定目標：期刊 10 篇 (SCI)、國內外會議論文 10 篇，研究報告 15 篇數。</li> <li>(2) 碩博士培育 2 位。</li> <li>(3) 研究團隊養成 2 件</li> <li>(4) 專利申請或獲得 3 件與技術報告 5 篇。</li> <li>(5) 技術活動 2 件。</li> <li>(6) 促成與學界或產業團體合作研究 2 件。</li> <li>(7) 臨床試驗。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 實際達成情形：國內外期刊論文：發表 8 篇、審查中 2 篇。國內會議 4 篇、國外會議論文：10 篇。研究報告 15 篇。</li> <li>(2) 培育碩士 1 位、博士 2 位。</li> <li>(3) 組成新藥臨床試驗團隊與非嚙齒類放射毒理試驗室與團隊。</li> <li>(4) 完成專利申請 3 件與技術報告 5 篇。</li> <li>(5) 參與並發表論文於國內外研討會共 4 場次。並於 2012 台灣奈米科技展展出研發成果。</li> <li>(6) 與台北榮總醫院委託合作 2 件。</li> <li>(7) 於 101 年 6 月 5 日進行首例人體臨床試驗。101 年度已完成 8 例。</li> </ol>
分項一 (診斷用 奈米核醫 藥物研製 與應用研 究)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 開發被動診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome，進行臨床前試驗。</li> <li>2. 開發主動診斷藥物 In-111-liposome-peptide 進行臨床前試驗。</li> <li>3. 進行放射藥物生產設施運轉，提供臨床試驗用藥。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 完成 In-111-liposome 活體內藥理、輻射劑量或毒理特性分析並完成發表論文 1 篇、研究報告 2 篇。</li> <li>(2) 成免疫微脂體製程最佳化及品管技術建立並完成研究報告 1 篇。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 完成 In-111-liposome 活體內藥理、輻射劑量或毒理特性分析並完成發表論文 1 篇。</li> <li>(2) 完成 liposome-EGF 製程與品管技術建立並完成發表會議論文 1 篇、研究報</li> </ol>

		<p>(3)完成奈米藥物在活體外活性評估平台並完成發表論文 1 篇、專利申請 1 篇。</p> <p>(4)完成 In-111-liposome-RGD 活體內藥理特性分析及分子影像分析並完成研究報告 2 篇。</p> <p>(5)完成放射藥物生產設施廠區維護、環境及系統之確效，並進行放射藥物生產。並完成技術報告 1 篇。</p>	<p>告 1 篇。</p> <p>(3)完成 liposome-RGD 活體外活性及免疫特性評估。並完成發表論文 1 篇與技術報告 1 篇。</p> <p>(4) 完 成 In-111-liposome-RGD 於人類黑色素瘤小鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 分子影像分析並完成研究報告 2 篇。</p> <p>(5)完成 101 年度 1-4 季廠區環測，及 8 次臨床藥物生產，提供醫院進行臨床試驗。並完成技術報告 4 篇。</p>
<p><b>分項二</b> (治療用奈米核醫藥物研製與應用研究)</p>	<p>1. 建立奈米標靶治療藥物標準化製程，在不同腫瘤模式進行臨床前藥理試驗。</p> <p>2. 持 續 進 行 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗。</p> <p>3. Re-188-Liposome 核醫藥物申請衛生署 IND 審查。</p>	<p>(1)完成被動治療奈米藥物臨床前藥理試驗並完成研究報告 2 篇，論文 5 篇，專利申請 1 篇。</p> <p>(2)完成 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗並完成論文 2 篇，研究報告 2 篇。</p> <p>(3)完成編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書並完成研究報告 1 篇。</p> <p>(4)完成衛生署 IND 申請並完成研究報告</p>	<p>(1)完成被動治療奈米藥物臨床前藥理試驗並完成研究報告 6 篇，發表論文 7 篇，審核 1 篇，專利申請 1 篇，與國內外會議論文發表 11 篇。</p> <p>(2)於 101 年 6 月 5 日進行首例人體臨床試驗(Phase 0)。101 年度已完成 8 例。</p> <p>(3)完成主持人手冊及(IND)臨床試驗計畫書。</p> <p>(4)完成衛生署 IND 申請。</p>

<p><b>分項三</b> (奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立 Co-60 輻射照射改質奈米碳管的最佳化製程與品管技術，並完成抗原與抗體作用的最佳化試驗。</li> <li>2. 建立奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法 (Radioimmunoassay, RIA)。</li> <li>3. 建立奈米磁性生物碳管分析方法。</li> </ol>	<p>1 篇。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)完成體外試驗血液樣品蒐集，並以不同檢驗方法進行效率比較分析並完成論文 1 篇。</li> <li>(2)完成奈米生物碳管的製程精，以達最佳化試驗並完成研究報告 1 篇。</li> <li>(3)完成建立奈米磁性生物碳管分析方法並完成研究報告 1 篇。</li> <li>(4)完成奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法 (Radioimmunoassay, RIA)並完成研究報告 1 篇，專利申請 1 篇。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1)完成體外試驗血液樣品蒐集 40 例，並以不同檢驗方法進行效率比較分析並完成報告 1 篇送馬偕醫院 IRB 已通過審核。並發表於國內會議論 1 篇(2012 醫學影像暨放射科學國際研討會)。</li> <li>(2)完成奈米生物碳管的製程精進，以達最佳化技術並完成研究報告 1 篇。</li> <li>(3)完成奈米磁性生物碳管分析方法，包括 FTIR、VSM、SEM(EDS)、XRD、XPS、TGA 和 dispersion test 等進行碳管定性和半定量分析。並完成研究報告 1 篇。</li> <li>(4)完成奈米生物碳管放射免疫製程技術與檢測法 (Radioimmunoassay, RIA)並完成研究報告 1 篇，專利申請 2 篇。</li> </ol>
--	---	--	--

## 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30%)

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

1. 成果截至目前發表於國外期刊(SCI)共 22 篇，審查中 2 篇(98 年 5 篇、99 年 4 篇、100 年 5 篇、101 年度發表 8 篇，審查中 2 篇)，國內期刊 4 篇(98 年 2 篇、99 年 1 篇、100 年 1 篇)；國際會議 23 篇(98 年 3 篇、99 年 8 篇、100 年 11 篇、101 年度發表 10 篇)，國內會議 23 篇(98 年 7 篇、99 年 7 篇、100 年 8 篇、101 年度發表 5 篇)，研究報告 56 篇(98 年 18 篇、99 年 17 篇、100 年 21 篇、101 年度發表 15 篇)。擷取重要之論著加以精要說明如下：

- (1) 「Therapeutic Efficacy of Re-188-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model.」發表於 *Investigational New Drugs*, 2012 (DOI 10.1007/s10637-012-9906-7,online first)。本文探討 Re-188-liposome 在鼠類大腸癌腫瘤模式之療效試驗，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (2) 「A comparative study of primary and recurrent human glioblastoma multiforme using the small animal imaging.」發表於 *Molecular Imaging and Biology*, 2012 (DOI: 10.1007/s11307-012-0591-x, online first)。本文探討以不同的影像工具探討原發與復發腦瘤動物模式的特性，對未來 Re-188-liposome 應用於腦瘤動物模式非常重要。
- (3) 「MicroSPECT/CT imaging and Therapeutic Efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in LS-174T human Colon Carcinoma Solid Tumor Xenografts.」發表於 *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2012, 27(8) 481-489。本文探討 Re-188-liposome 與 5-FU 在人類大腸癌腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非

常重要。

- (4) 「 In vivo examination of In-111-bis-5HT-DTPA to target myeloperoxidase in atherosclerotic ApoE knockout mice. 」發表於 Journal of Drug Targeting ,2012, 20(7):605-14 。本研究開發 In-111-bis-5HT-DTPA 並針對 apoE 基因剔除小鼠之粥狀動脈硬化模式進行之生物分佈與影像偵測骨髓之過氧化酶。其結果可以作為開發新型奈米診斷藥物之參考。
- (5) 「 Dosimetric Evaluation of Nanotargeted Re-188-liposomes with the MIRDOSE3 and OLINDA/EXM Programs 」發表於 Annals of Nuclear Medicine, 2012, 26(5):419-425 。本文比較以 MIRDOSE3 and OLINDA/EXM 軟體分析比較 Re-188-liposomes 輻射吸收劑量。
- (6) 「 An Extended Acute Toxicity Study of Re-188-liposomes in Rats. 」發表於 Journal of Applied Toxicology, 2012 (DOI: 10.1002/jat.2751,Online First). 本文探討 Re-188-liposomes 之安全性，對臨床試驗之申請與應用非常重要。
- (7) 「 A comparison of the therapeutic efficacy of Re-188-liposomes and liposomal doxorubicin, for the 4T1 murine orthotopic breast cancer model. 」發表於 Oncology Reports 2012, 27(3):678-84. 本文探討 Re-188-liposomes 與 5-FU 在乳癌腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (8) 「 Correlations between radioactivity and radio-chemo-therapeutics In-111-VNB-Liposome in pharmacokinetics and biodistribution in rats. 」發表於 International Journal of Nanomedicine 2012;7:683-92. 本文探討 In-111 radioactivity 與 Vinorelbine 化療藥之藥動學關係，對組合治療之開發非常重要。
- (9) 「 Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of

- Re-188-liposome and 5-FU in a CT26-luc lung-metastatic mice model.」發表於 *Nuclear Medicine and Biology*, 2012,39:35–43。本文探討小鼠大腸癌肺轉移模式之放療(Re-188-Liposome)與化療(5-FU)之療效比較，對未來臨床試驗應用非常重要。
- (10) 「Biodistribution and pharmacokinetics of Re-188-liposomes and their comparative therapeutic efficacy with 5-fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice.」發表於 *International Journal of Nanomedicine*, 2011;6:2607-19 本文探討 Re-188-Liposome 與 5-FU 在腹水腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (11) 「Acute intravenous injection toxicity of BMEDA in mice.」發表於 *Drug and Chemical Toxicology* 2011 Jan;34(1):20-4。本文研究 BMEDA 之小鼠急毒性試驗，對 Re-188-Liposome 之臨床試驗申請非常重要
- (12) 「Pharmacokinetics and dosimetry of In-111/Re-188-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models.」發表於 *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2011, 26:373-380。本文研究 In-111/Re-188-labeled PEGylated liposome 之小鼠輻射劑量評估，對 Re-188-liposome 與 In-111-liposome 之臨床應用非常重要。
- (13) 「Biodistribution, pharmacokinetics and imaging of Re-188-labeled pegylated nanoliposome in orthotopic glioma bearing rat model.」發表於 *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2011, 26(6):717-25. 本文探討 Re-188-Liposome 在腦瘤之應用與分析
- (14) 「MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Re-188-(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice」發表於 *Anticancer Research*, 2010, 30(1):65-72。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。

- (15) 「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, 2010, 37:95-104。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。
- (16) 「Preliminary Evaluation of Acute Toxicity of Re-188-BMEDA-liposome in Rats.」發表於 Journal of Applied Toxicology, 2010, 30:680-687。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。
- (17) 「Nanotargeted Radionuclides for Cancer Imaging and Internal Radiotherapy.」發表於 Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010, 1-17。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。
- (18) 「Cancer Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy」發表於 Anticancer Research, 2009, 29(10):4107-18。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。
- (19) 「In vivo Examination of Re-188 (I) -Tricarbonyl Labeled Trastuzumab to Target HER2-overexpressing Breast Cancer.」發表於 Nuclear Medicine and Biology, 2009, 36(4): 355-61。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。
- (20) 「Biodistribution, Pharmacokinetics and PET Imaging of [<sup>18</sup>F]FMISO, [<sup>18</sup>F]FDG and [<sup>18</sup>F]FAc in a Sarcoma- and Inflammation-bearing Mouse Model.」發表於 Nuclear Medicine and Biology, 2009, 36(3) 305-312。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。

- (21) 「Noninvasive Bioluminescent and MicroPET Imaging for the Regulation of NF- $\kappa$ B in Human Hepatoma-bearing Mice.」發表於 Anticancer Research, 2009, 29(4) 987-994。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。
- (22) 「Receptor-binding, Biodistribution, Dosimetry and Micro-SPECT/CT imaging of In-111-[DTPA<sup>1</sup>, Lys<sup>3</sup>, Tyr<sup>4</sup>]-Bombesin Analogue in Human Prostate Tumor-bearing Mice.」發表於 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2009, 24:435-43。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。
2. 研發成果發表國際上學術期刊，探討放射奈米藥物在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。
  3. 發表之論文及技術建立，可提供核醫藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估、藥物安全性評估、藥物動力學研究及輻射劑量研究。
  4. 「Dose response and toxicological evaluation of Re-188 liposome in CT26-luc lung metastatic mice model」論文，投稿 2012 年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會，獲得壁報論文基礎組-競賽論文第二名。
  5. 成立專業實驗室與研究團隊：成立符合 GLP 規範之放射毒理實驗室，並於 100 年度通過衛生署審查，獲得 GLP 認證，後續可應用於放射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。
  6. 成立非嚙齒類毒理實驗團隊—透過專業技術輔導，建立非嚙齒類放射毒理相關技術，將有助於提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本。

7. 成立新藥臨床試驗團隊，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。
8. 專業訓練：98-101 年度辦理 GMP 與 GLP 相關訓練課程 53 場次，針對 GMP 無菌操作與檢測、非嚙齒類毒理動物房操作與檢測之相關技術訓練 55 小時，以滿足相關規範之需求。同時並辦理專業訓練演講 32 場次，增加研發人員專業能力與知識。
9. 核研所與國立清華大學、南台科技大學等學校，建立研究合作關係，自 98 年執行計畫至今，已培育博士 11 人，碩士 19 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，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。

## 二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)

1. 本計畫至 98 年執行計畫以來，累計至目前為止已有中華民國專利 7 件、美國專利 7 件、歐盟專利 1 件。透過將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。
  - (1) OOO，「哺乳類細胞株」，本發明係在肝癌細胞株 HepG2 中先轉殖帶有 *NF-κB/luc* 之探針，而後再進行轉殖另一探針 *NF-κB/sr39tk*，使得所得之 HepG2 細胞可同時表現 NF-κB/Luc 及 NF-κB/sr39tk，如此細胞將可同時進行生物冷光及核醫影像 SPECT/CT 造影等，達到多面性監測之成效。而此細胞將可用於許多生物醫學研究，如 Re-188-liposome 藥物發展、研發及癌症機制等許多研究之基本素材，申請美國專利(申請號：13/555,495)。
  - (2) OOO，「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之

- 方法」，本發明為一種應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法，係利用奈米科技之技術，研發一種體外之診斷試劑，使用磁珠來披覆 EBV 核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA1) 或早期抗原 (Early Antigen, EA) 兩種抗原，並且利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行放大偵測；研究結果顯示不同濃度之陽性對照品，在經由 PCR 放大之後，其亮度以及濃度也會隨之改變，顯示磁珠上之 EBV 抗原能夠專一性地偵測到血清中之 IgA 抗體。申請中華民國專利(申請號：101119650)、美國專利(申請號：13/527,212)。
- (3) OOO，「A kit for preparing a radiolabeled liposome and a method using the same」，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：使用方便、操作簡單、無須純化、具高比活度及高靈敏度、適合臨床使用。申請美國專利(申請號：13/169,268)。
- (4) OOO，「固體材料表面官能基定量方法」，本方法有降低樣本採樣量，高靈敏度，節省時間，可處理大量樣本的特點。申請中華民國(申請號：100128735)、美國(申請號：13/217,366)和歐盟(申請號：EP11181166.7)專利
- (5) OOO，「將 96 孔盤格式運用於放射免疫分析的方法」，本專利將改進放射免疫分析方法從使用試管進行改成為 96 孔盤進行，可增加效率、降低成本。申請中華民國(申請號：100128738)、美國(申請號：13/232,928)專利。
- (6) OOO，「分子影像精確定量輔助系統及其方法」，本專利包括以下特點：  
(i)提供器官/解剖選取區域範本(ii)依據活體大小/體重自動提供建議區域大小(iii)依據活體脊椎骨曲折方向與位置提供建議選取區域調整(iv)進行材質分析協助模糊地帶的圈選(v)提供多項選取區域群組(vi)提供

範本/群組扭曲/旋轉/縮放。申請美國專利(申請號：13/283,762)。

- (7) 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。申請中華民國專利(申請號：099137268)。
  - (8) 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, 申請中華民國專利(申請號：099127671)。
  - (9) 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」。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, 申請中華民國專利(申請號：098136306)。
  - (10) OOO, 「A new kit formulation for the preparation of immunoliposome drug in combined bimodality radiochemotherapy」。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, 申請美國專利(申請號：12/606,529)。
  - (11) OOO, 「游離輻射改質磁性奈米碳載體之方法」。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, 申請中華民國專利(申請號：098135725)。
2. 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, 並通過衛生署 eIND 審查, 於 101 年 6 月開始人體臨床試驗, 目前已完成 8 例, 並進行生物分布、藥動學、

SPECT/CT 及 Dosimetry 等相關試驗。此項目標達成有助於國內治療性核醫藥物之開發。

3. 「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」申請 IRB(案號：11MMHIS089)，已完成申請馬偕醫院 IRB 並獲得通過，並持續進行血液採集與檢測，後續將可應用在鼻咽癌早期診斷或治療後定期追蹤。
4. 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，此創新技術有助於國內治療性核醫藥物之開發。
5. 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。
6. Liposome-RGD 製程開發，並將與 In-111 進行標誌，以開發成具新穎性的主動型腫瘤診斷藥物 In-111-Liposome-RGD，此 In-111-Liposome-RGD 將開發成為新型的腫瘤診斷藥物套組(kit)。
7. 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。
8. 以 Co-60 照射奈米碳管進行碳管表面改質，有助於奈米碳管表面形成羧酸基，後續以 PEG 進行奈米碳管表面修飾，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，有助於提昇試劑的準確度與靈敏度。
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  $\mu\text{m}$  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.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。
- 11.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。
- 12.完成 In-111-Liposome-RGD 標誌條件最佳化，標誌效率可達 95% 以上，並進行 Liposome-RGD 之體外細胞黏著試驗之建立、免疫細胞吞噬試驗、免疫細胞自由基生成分析試驗。
- 13.建立小鼠大腸癌之肝轉移腫瘤模式。使用 Luc 基因進行監控，可於接種後立即觀察其轉移情形，並可用於後續實驗之療效評估分析使用。
- 14.本計畫所檢驗試劑結合放射免疫、生醫、材料等不同領域的專業特點，目前市面上尚無放射免疫的 EBV/鼻咽癌檢測試劑，且本方式比傳統免疫檢測偵測極限低百倍以上，有別於一般傳統的 ELISA 檢驗試劑，本試劑具有靈敏度高、準確度高的優勢。
- 15.奈米生物碳管放射免疫法效率之穩定性測試，抗體標誌 I-125 後的放化純度大於 95%，並可維持超過 13 週的穩定性結果優於市售 AFP kit 效期一個月。

### 三、經濟效益(產業經濟發展)(權重 15%)

- 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，完成臨床前試驗，並通過衛生署 TFDA 審查准允進行 IND 臨床試驗，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。

- 2.建立放射毒理實驗室，於 100 年度通過衛生署自願性查核，並獲得 GLP 認證，提供國內產、學、研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，降低藥物開發成本，並可提升我國放射藥物在臨床前毒理試驗品質及水準。
- 3.建立符合 PIC/S 及 GMP 生產放射性藥物轉譯實驗室，以提供臨床試驗使用，除本計畫外，更開放給國內產、學、研單位使用，提昇我國放射製藥產業水準。
- 4.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.開發體內放射治療大腸直腸癌藥物，對罹患大腸直腸癌病人，多了一項放射治療藥物選擇，對國人 Health Care 貢獻乙份力量。
- 2.開發腫瘤診斷藥物(如奈米被動腫瘤診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome 及奈米主動腫瘤診斷藥物 In-111-Liposome-RGD 及 In-111-Liposome-EGF)，可以嘉惠廣大癌症病人在腫瘤診斷上的更多選擇，以達早期診斷早期治療的目標。
- 3.建立 nanoSPECT/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。
- 4.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。

- 5.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。
- 6.推動原子能民生應用是本所目標之一，執行本計畫其研發成果以落實原子能科技於社會民生福祉與永續發展目標。

## 五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重15%)

- 1.本計畫於 101 年度以「銻-188 微脂體體內放射治療藥物」參加社團法人國家生技醫療產業策進會(生策會)舉辦「第九屆國家新創獎」，經評審團三階段審查，評鑑「銻-188 微脂體」具備創新價值，核定獲獎。證明本計畫的藥物研發團隊在放射奈米藥物上的研發成果獲得肯定。
- 2.持續進行「銻-188 微脂體」之 eIND 供藥及臨床試驗。101 年年度已完成共 8 例「銻-188-微脂體」Phase 0 人體臨床試驗，於給藥後不同時點進行 Planar 造影、SPECT 造影及抽集血液尿液樣品進行分析。為世界上第一個進入人體臨床試驗的體內放射奈米癌症治療藥物。
- 3.持續進行奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗體外臨床試驗，101 年年度已收集臨床體外試驗病患血液樣品 40 例。並持續以不同分析方法(市售保吉生試劑與本計劃開發之奈米生物碳管)進行測試。結果證實所開發的方法已具有檢驗試劑的效能，並完成臨床試驗報告與送交至馬偕醫院 IRB 審查。
- 4.101 年度完成編寫主持人手冊及試驗計畫書，IND 文件資料等放射奈米藥物「銻-188 微脂體」試驗申請所需資料，並向衛生署食品藥物管理局(TFDA)提出「銻-188 微脂體」之 Phase I 人體臨床試驗案申請(案號: 1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請(案號: 2013-02-003A)。
- 5.本計畫自 99 年度迄今皆加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，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，促進參加奈米國家型計畫單位的橫向整合與聯繫。

- 6.跨領域合作：與馬偕醫院耳鼻喉科、病理科和血液腫瘤科醫師合作，有助基礎醫學和臨床醫學之專長交流，並通過馬偕醫院內人體試驗委員會(IRB)核可，順利取得血液檢體進行測試，印證臨床上奈米生物碳珠檢驗試劑檢測方法的效能，有利於日後推廣相關技術的證明。並已獲得馬偕醫院內人體試驗委員會(IRB)核可展延，可搜集更多數量樣品進行檢測有助於提升其可信度。
- 7.98-101 年度共辦理 8 場次「Re-188-Liposome 臨床試驗規劃諮詢會議」、「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」臨床試驗討論諮詢會議 2 場次，參加諮詢會議包含核研所、臨床醫師及產業界，會中針對本計畫臨床試驗規劃，有詳細完整的指導與建議，以及透過醫師實際在臨床上應用的經驗，對於本臨床試驗助益良多。
- 8.98-101 年度計畫執行期間召開記者會二次，於記者會中介紹本計畫於奈米癌症治療藥物之發展，會後反應良好。另自 98 年起參加「台灣奈米科技展」，展出本計畫主運用奈米科技在開發放射奈米藥物相關的成果與願景，有助於推廣奈米與輻射技術應用加強原子能科技在醫學診療應用安全與效益之教育宣導及透明化。
- 9.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 份召開期中、期末檢討會議，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**)。

## 伍、本年度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	71,966				核能研究所	(註1)
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	28,010		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	38,420		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	7,697		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 101.12.31

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						
		51,204,000 (49,479,965)		49,479,965 (47,597,101)	68.75% (96.19%)	業務費流出： 1,724,035
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計						
		51,204,000 (49,479,965)		49,479,965 (47,597,101)	68.75% (96.19%)	
二、資本支出						
1.設備費						
		20,762,000 (22,486,035)		22,486,035 (22,486,035)	31.25% (100%)	業務費流入： 1,724,035
小計						
		20,762,000 (22,486,035)		22,486,035 (22,486,035)	31.25% (100%)	
合計	金額	71,966,000 (71,966,000)		71,966,000 (70,083,136)	100% (97.38%)	
	占總經費% =分配數÷預算數 (執行率=執行數÷ 流用後預算數)	100%		97.38%		

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：

1. 本計畫因 101 年度預定進行人體臨床試驗(Phase 0)共 10 例，因衛生署核准可進行試驗時間為 4 月 16 日，故本年度只完成 8 例，因此將保留此案並預定於 102 年 3 月 31 日前完成與結報(金額為 1,737,600 元)。

**(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	98	氨基酸微波胜肽(Peptide)合成系統	5,403
2	98	轉譯研究實驗室核醫藥物處理作業系統	18,450
3	99	動物用微型單光子(SPECT)及 X 射源斷層(CT)掃描儀	37,581
4	99	全自動雷射酵素動物血球及網狀血球分析儀	3,294
5	99	高濃度雷射奈米粒徑、Zeta 電位及分子量儀	1,983
6	99	轉譯實驗室系統設施精進	5,365
7	100	非齧齒類動物放射毒理設施	13,320
8	100	多功能生理信號截取分析系統	1,143
9	100	拉曼螢光光譜儀	1,537
10	100	轉譯實驗室溫控系統複備及改善	1,657
11	100	銻 188 高比活度射源濃縮機	1,842
12	101	微米粒徑分析儀	3,370
	合計		97,945

## 二、計畫人力運用情形

### (一)計畫人力

人力統計截止日期 101.12.31

說明：

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
98 年	原訂	360	7.2	24	208.8	120
	實際	360	7.2	24	208.8	120
	差異	0	0	0	0	0
99 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0
100 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0
101 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0

**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。

**與原計畫規劃差異說明**：無

## (二)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

(列出主要人員清單，如副研究員以上、計畫主持人等)

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		
98		計畫主持人	6 人月 放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	學歷		
				經歷		
				專長		
98		協同主持人	4 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		
98		協同主持人	4 人月 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	學歷		
				經歷		
				專長		
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開發與轉譯研究室建立	學歷		
				經歷		
				專長		
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開發	學歷		
				經歷		
				專長		
98		助理工程師	3 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		
98		副研發師	3 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		
98		助理工程師	3 人月 奈米碳管改質研究	學歷		
				經歷		
				專長		
98		副工程師	3 人月	學歷		

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長		
				經歷	專長	
			建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	經歷		
				專長		
99		計畫 主持人	7.2 人月 計畫總主持人	學歷		
				經歷		
				專長		
99		協同 主持人	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		
99		協同 主持人	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		
99		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		
99		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開 發	學歷		
				經歷		
				專長		
99		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		
99		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		
99		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		
99		副研發師	6 人月	學歷		

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
				經歷	專長
			診斷癌症藥物開發	經歷	
				專長	
99		副研發師	6 人月 治療癌症藥物開發	學歷	
				經歷	
				專長	
99		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學歷	
				經歷	
				專長	
99		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	
99		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	
99		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	
100		計畫 主持人	7.2 人月 放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	學歷	
				經歷	
				專長	
100		協同 主持人	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	
100		協同 主持人	8 人月 治療用奈米核醫 藥物研製與應用 研究	學歷	
				經歷	
				專長	
100		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學歷	
				經歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
			發與轉譯研究室建立	專長	
100		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學歷	
				經歷	
				專長	
100		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	
100		副研發師	6 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	
100		副研發師	8 人月 治療癌症藥物開發與 nanoSPECT/CT 技術建立	學歷	
				經歷	
				專長	
100		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學歷	
				經歷	
				專長	
100		副工程師	3 人月 建立 ELISA 方式檢測蛋白質濃度	學歷	
				經歷	
				專長	
101		計畫主持人	6 人月 放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	學歷	
				經歷	
				專長	
101		協同主持人	8 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	8 人月 診斷癌症藥物開發	學歷	
				經歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
			發與轉譯研究室 建立	專 長	
101		副工程師	8 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		助理工程師	8 人月 治療癌症藥物開發與 GLP 毒理試驗執行	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 治療癌症藥物開發與 nanoSPECT/CT 技術建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	10 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	

與原計畫規劃差異說明：無

## 陸、本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術(knowhow)說明

本計畫開發創新技術並申請多項專利，展現應用研發實力，所獲得之專利可提供技術授權之基礎。98-101 年度各項專利說明如下：

1. 「哺乳類細胞株」，本發明係在肝癌細胞株 HepG2 中先轉殖帶有 *NF-κB/luc* 之探針，而後再進行轉殖另一探針 *NF-κB/sr39tk*，使得所得之 HepG2 細胞可同時表現 *NF-κB/Luc* 及 *NF-κB/sr39tk*，如此細胞將可同時進行生物冷光及核醫影像 SPECT/CT 造影等，達到多面性監測之成效。而此細胞將可用於許多生物醫學研究，如 Re-188-liposome 藥物發展、研發及癌症機制許多研究之基本素材，已申請美國專利(申請號：13/555,495)。
2. 「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法」，本發明為一種應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法，係利用奈米科技之技術，研發一種體外之診斷試劑，使用磁珠來披覆 EBV 核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA1) 或早期抗原 (Early Antigen, EA) 兩種抗原，並且利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行放大偵測；研究結果顯示不同濃度之陽性對照品，在經由 PCR 放大之後，其亮度以及濃度也會隨之改變，顯示磁珠上之 EBV 抗原能夠專一性地偵測到血清中之 IgA 抗體。已申請中華民國專利(申請號：101119650)、美國專利(申請號：13/527,212)。
3. 「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法」，本發明為一種應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法，係利用奈米科技之技術，研發一種體外之診斷試劑，使用磁珠來披覆 EBV 核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA1) 或早期抗原 (Early Antigen, EA) 兩種抗原，並且利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行放大偵測；研究結果顯示不同濃度之陽性對照品，在

- 經由 PCR 放大之後，其亮度以及濃度也會隨之改變，顯示磁珠上之 EBV 抗原能夠專一性地偵測到血清中之 IgA 抗體。已申請中華民國專利(申請號：101119650)。
4. 「分子影像精確定量輔助系統及其方法」，本專利包括以下特點：(i)提供器官/解剖選取區域範本(ii)依據活體大小/體重自動提供建議區域大小(iii)依據活體脊椎骨曲折方向與位置提供建議選取區域調整(iv)進行材質分析協助模糊地帶的圈選(v)提供多項選取區域群組(vi)提供範本/群組扭曲/旋轉/縮放。已申請美國專利(申請號：13/283,762)。
  5. 「將 96 孔盤格式運用於放射免疫分析的方法」，本方法是一種改進放射免疫分析的方法，在操作的過程中，從傳統的單一試管，改成使用 96 孔盤，可提昇樣本的處理數量，提高操作過程中的自動化程度，使成本下降。申請中華民國專利(申請號：100128738)、美國專利(申請號：13/232,928)。
  6. 「固體材料表面官能基定量方法」專利，本發明為一種固體材料表面官能基定量的方法，本方法有降低樣本採樣量，高靈敏度，節省時間，可處理大量樣本的特點。已申請中華民國專利(申請號：10012873)、美國專利(申請號：13/217,366)、歐盟專利(申請號：EP11181166.7)。
  7. 「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」，其為以鈷-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。已申請中華民國專利(申請號：099127671)。
  8. 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(申請號：099137268)與美國專利(申請號：13/169,268)。

9. 「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。已申請中華民國專利(申請號：099127671)。
10. 「製造雙功能與雙效奈米靶向性免疫微脂體之套組及微脂體之製造方法」，微脂體是一脂質雙層的藥物傳輸系統，此一藥物傳輸系統已證實可以明顯改變藥物動力學、降低藥物毒性進而提高藥物的療效。微脂體的劑型、成分經不斷的研究改進，已逐漸增加其可用性，免疫微脂體的發展，使得微脂體被動性的累積在腫瘤組織內的特性，進一步的成為主動性 (actively targeting) 的累積。本發明套組即在製作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，此可作為腫瘤造影診斷與治療之應用。已申請中華民國專利(申請號：098136306)與美國專利(申請號：12/606,529)。
11. 「游離輻射改質磁性奈米碳載體之方法」，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，有助於作為提昇檢驗試劑靈敏度的材料。已申請中華民國專利(申請號：098135725)。

## 柒、與相關計畫之配合

1. 本計畫自 99 年起加入衛生署「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，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，對本計畫推動臨床試驗案有相當助益，同時可促進參加奈米國家型計劃單位的橫向整合與聯繫。
2. 本計畫所建構之放射毒理實驗室，符合衛生署「非臨床試驗優良操作規範 (GLP)」之標準，已通過衛生署自願性正式查核並取得證書，未來將配合本

所中央計畫與經濟部科專計畫執行相關核醫藥物臨床前放射毒理試驗。

3. 與馬偕醫院耳鼻喉科、病理科和血液腫瘤科醫師合作並簽訂合作意願書，有助基礎醫學和臨床醫學之專長交流，經由合作方式通過馬偕院內人體試驗委員會(IRB)核可，順利取得血液檢體進行測試，驗證臨床上檢測方法的效能，有利於日後推廣相關技術的證明。
4. 利用奈米藥物(Re-188-Liposome)建立之技術，分別建立乳癌、肺癌、卵巢癌、大腸癌之腹水(ascites)、肺轉移(lung metastasis)、肝轉移(liver 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，這些技術亦可應用於本所中央計畫與科專計畫之相關計畫之執行。

### 捌、後續工作構想之重點

1. 無論在腫瘤的診斷或治療，發展標靶藥物皆是目前的趨勢之一。本計畫中除發展放射奈米被動診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome 外，亦嘗試在 liposome 外接上小環化胜肽 RGDfK 及大分子的 EGF 蛋白，在計畫後續的發展中希望發展 In-111-Liposome-RGDfK 及 In-111-Liposome-EGF 作為主動型放射奈米診斷藥物。
2. 依據 101 年進行 Re-188-Liposome 核醫藥物之 Phase 0 人體臨床試驗之結果，於 102 年度持續進行 Phase 0 人體臨床試驗。
3. 本計畫所建構之放射毒理實驗室，符合衛生署藥政處「非臨床試驗優良操作規範(GLP)」之標準，已通過衛生署自願性正式查核並取得證書，101 年度持續建立非啮齒類動物試驗之能力，以完整整合毒理試驗之法規需求，並爭取技術服務國內生技製藥界。
4. 與馬偕醫院討論，「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」於試驗中期規劃取得一般人血液，檢測後的數值較有利於判定檢驗試劑的靈敏度和專一性。同時規畫於下一階段體外試驗將臨床血液樣品利用放射免疫偵測法做診斷測試。

## 玖、檢討與展望

1. 本計畫開發放射奈米藥物是從實驗室到臨床(from bench to bedside)為目標，所以首先建立核心設施、核心技術及研發團隊等，接著將從臨床試驗結果再回饋到實驗室，做為實驗室研發藥物參考依據，故 101~102 年陸續將有人體臨床試驗結果，可作為後續研究重要參考資料。

填表人：\_\_\_ 聯絡電話：\_ 傳真電話：\_\_\_

E-mail：\_

主管或主持人簽名： \_\_\_\_\_

## 附錄一、佐證資料表

(就下述指標填報佐證資料，若該指標無成果請刪除該表，標題粗體為必填欄位)

### 一、學術成就表

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

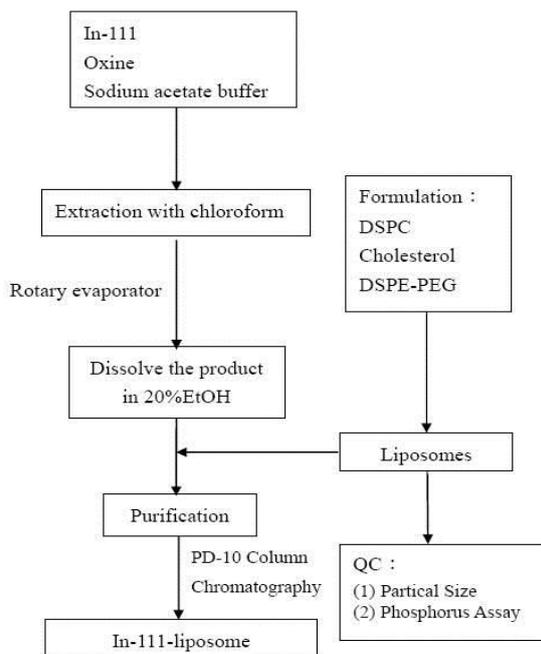


圖 1：奈米診斷藥物 In-111-liposome 製備流程圖。

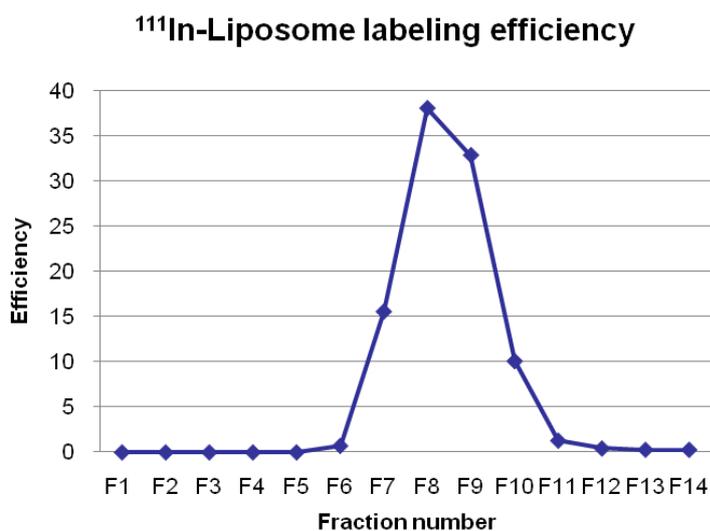


圖 2：In-111-liposome 標誌後，以 PD-10 管柱純化。Fraction 6-10 為 In-111-liposome，標誌效率大於 95%。

表 1：In-111-liposome 的品管資料表

Quality Control		
Test	Specification	
Batch number	---	ALP_0603 2009/06/03
Experiment date	---	
Specific Activity ( $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ )	---	3000 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$
DXR encapsulate	Yes or No	No
DXR concentration ( $\text{mg}/\text{mL}$ )	2.0 ~ 2.2	---
DTPA concentration ( $\text{mM}$ )	---	5 $\text{mM}$
Particle Size	$100 \pm 25 \text{ nm}$	$100 \pm 20.6 \text{ nm}$
Phospholipids concentration ( $\mu\text{mole}/\text{mL}$ )	8.0 ~ 10.0	9.0 $\mu\text{mole}/\text{mL}$
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%

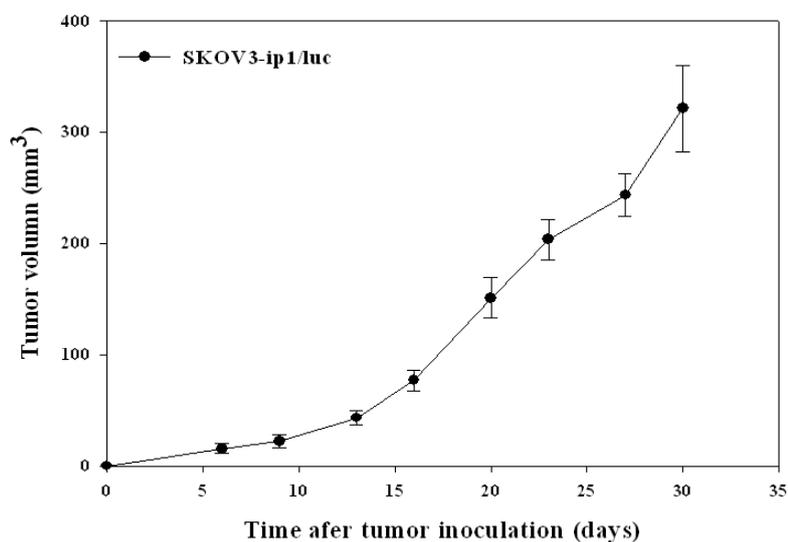


圖 3：腫瘤模式之建立之一例。SKOV3-ip1/luc 在裸小鼠的腫瘤生長曲線圖。(mean  $\pm$  SEM, n=10)

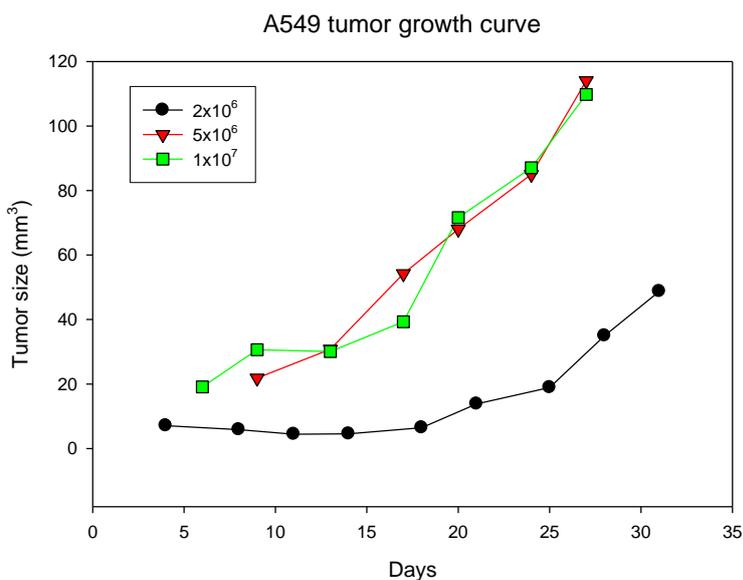
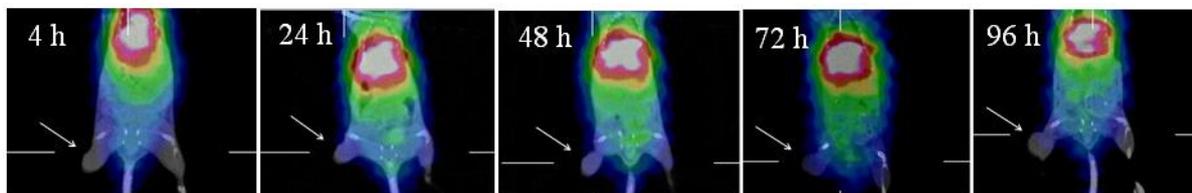


圖 4：種植不同細胞數於裸鼠大腿皮下後，A549 腫瘤生長曲線圖。腫瘤大小以量尺測量。(數據以 meam± SEM 表示，n=5)。

A



B

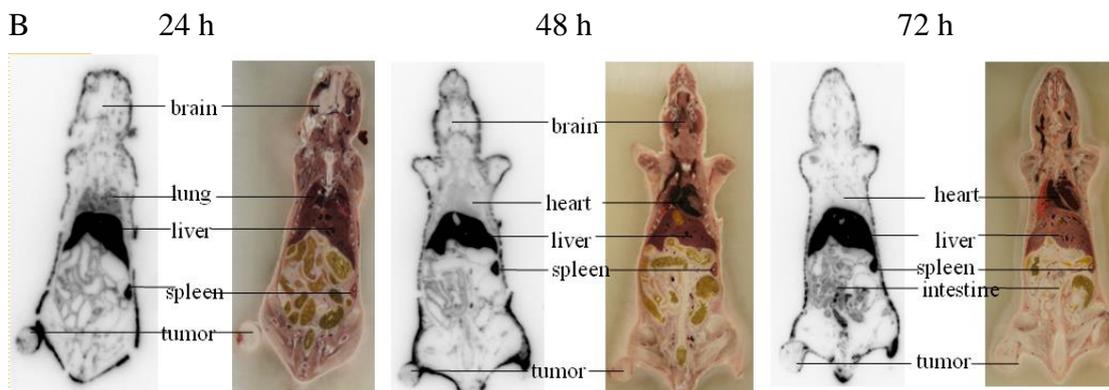


圖 5：(A) In-111-liposome 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

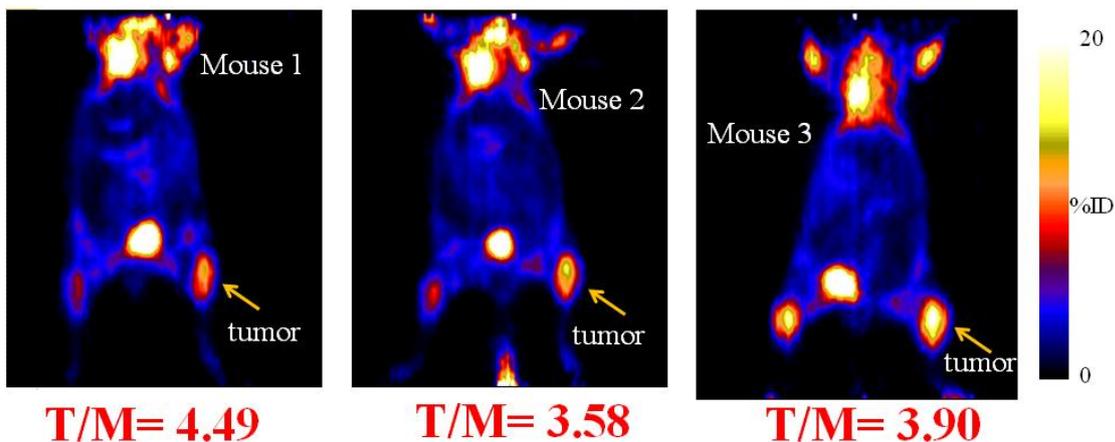
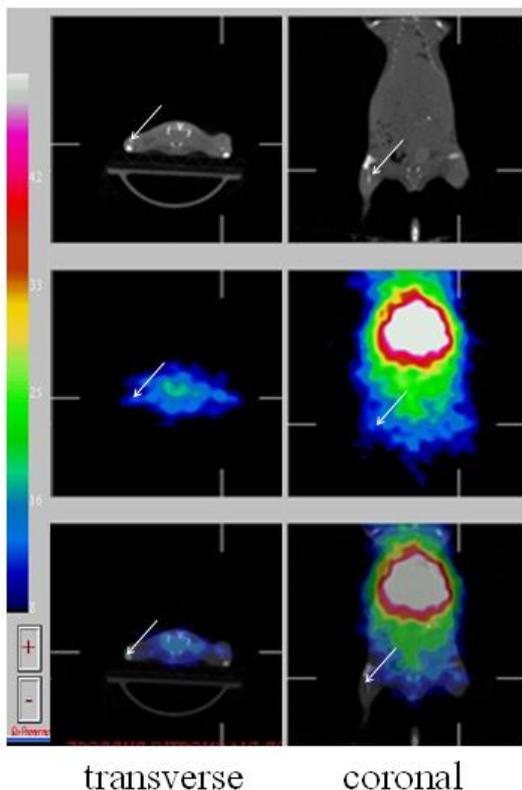


圖 6：F-18-FDG 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microPET 之造影，顯示 F-18-FDG 在腫瘤有明顯吸收。

(A)



(B)

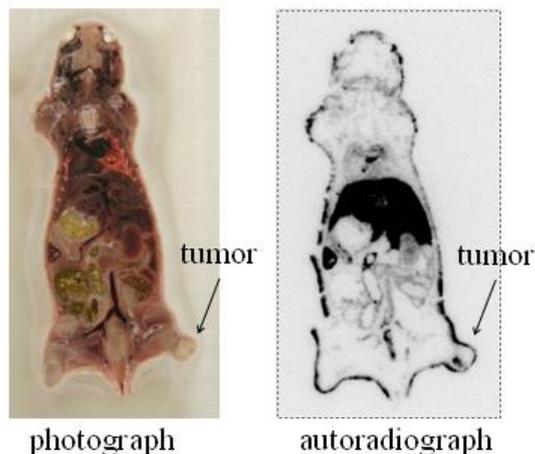


圖 7：(A) In-111-liposome 在 A549 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

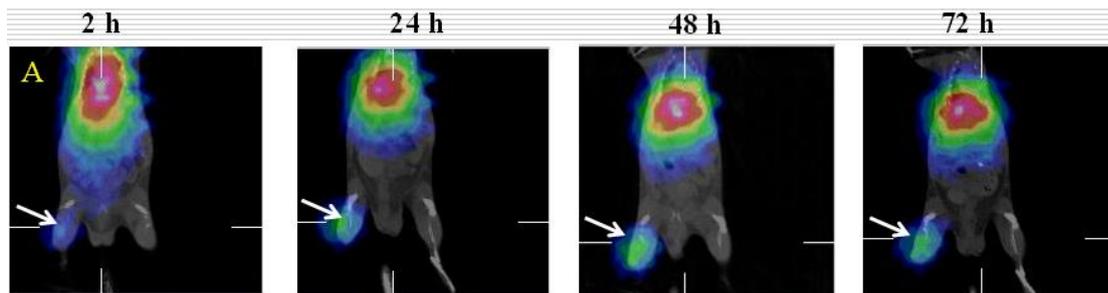


圖 8：In-111-liposome 在 LS-174T 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 LS-174T 腫瘤。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。

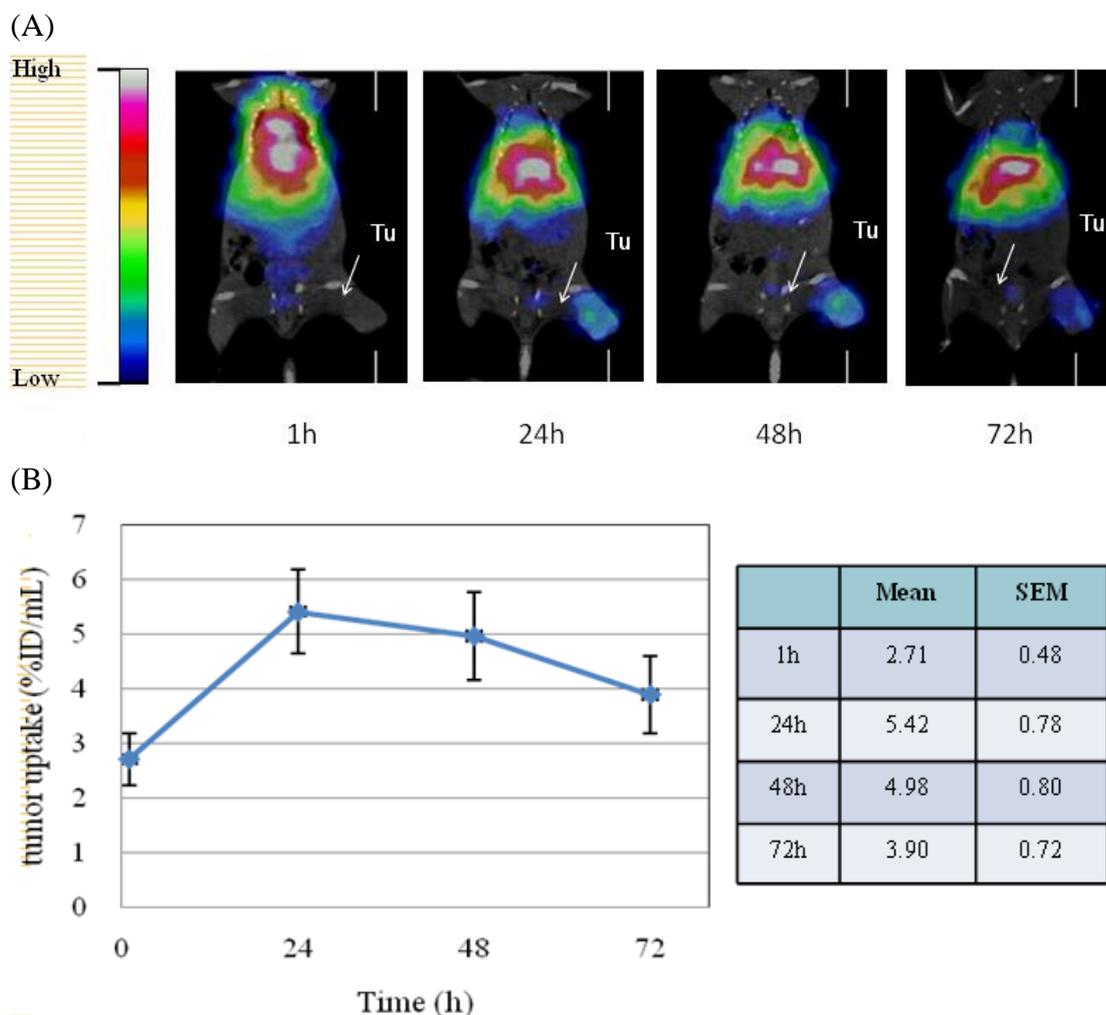


圖 9：(A) In-111-liposome 在 NCI-H292 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 NCI-H292 腫瘤。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。(B) 數據量化的結果顯示，藥物在 24-48 小時達吸收高峰。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

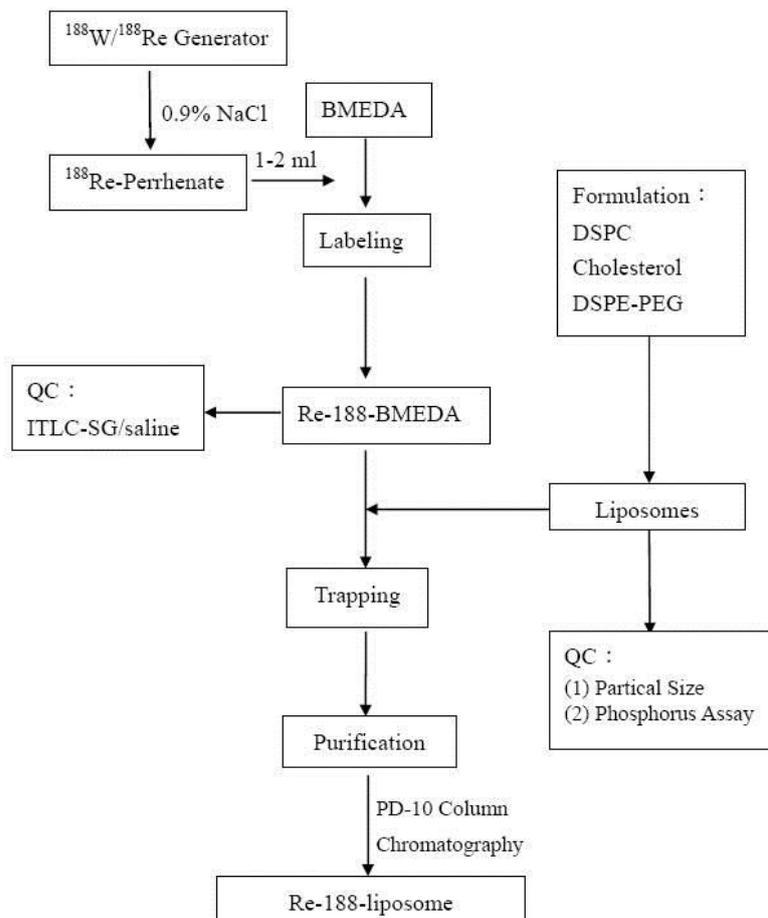


圖 10：奈米治療藥物 Re-188-liposome 製備流程圖。

表 2：Re-188-liposome 品管資料

<b>Quality Control</b>	
<b>Test</b>	<b>Specification</b>
Batch number	ALP_0903
Partical Size(nm)	92.04± 25.71
Phospholipids concentration (μmole/mL)	14.5
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 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%

### MicroSPECT/CT images

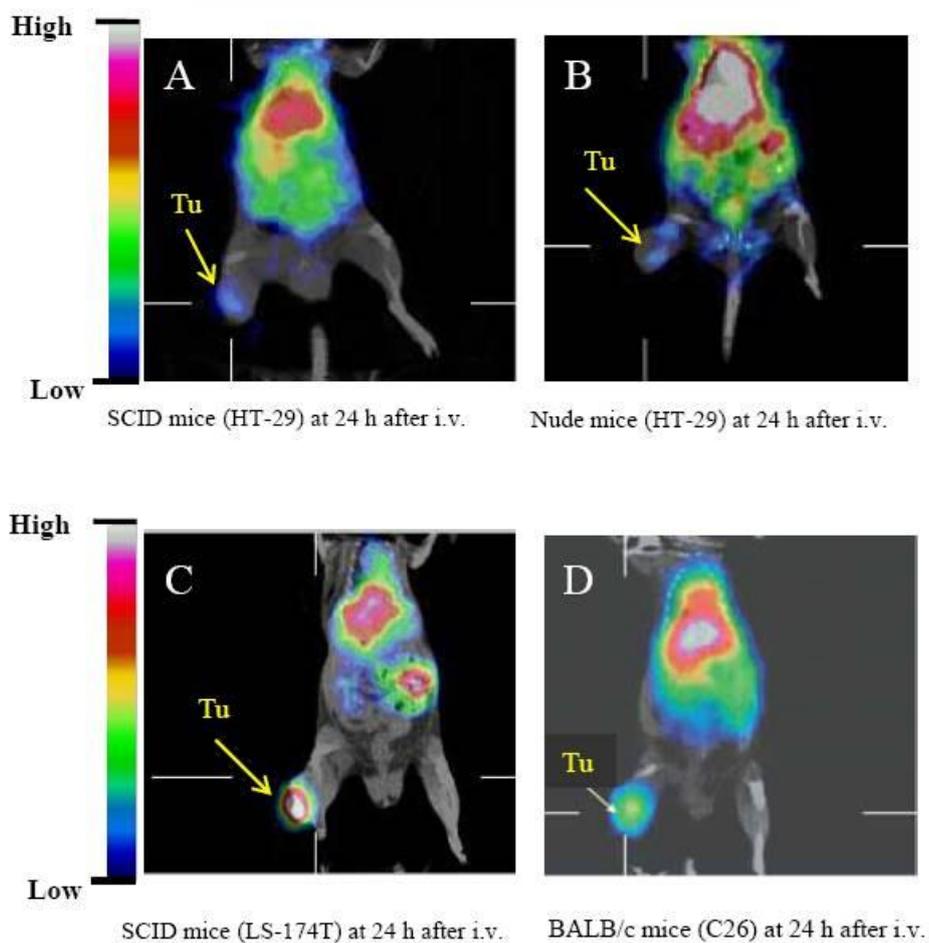


圖 11：Re-188-liposome 以不同腫瘤模式進行 microSPECT/CT 造影，發現 Re-188-liposome 在 C26 及 LS-174 大腸癌腫瘤有較好的藥物吸收。

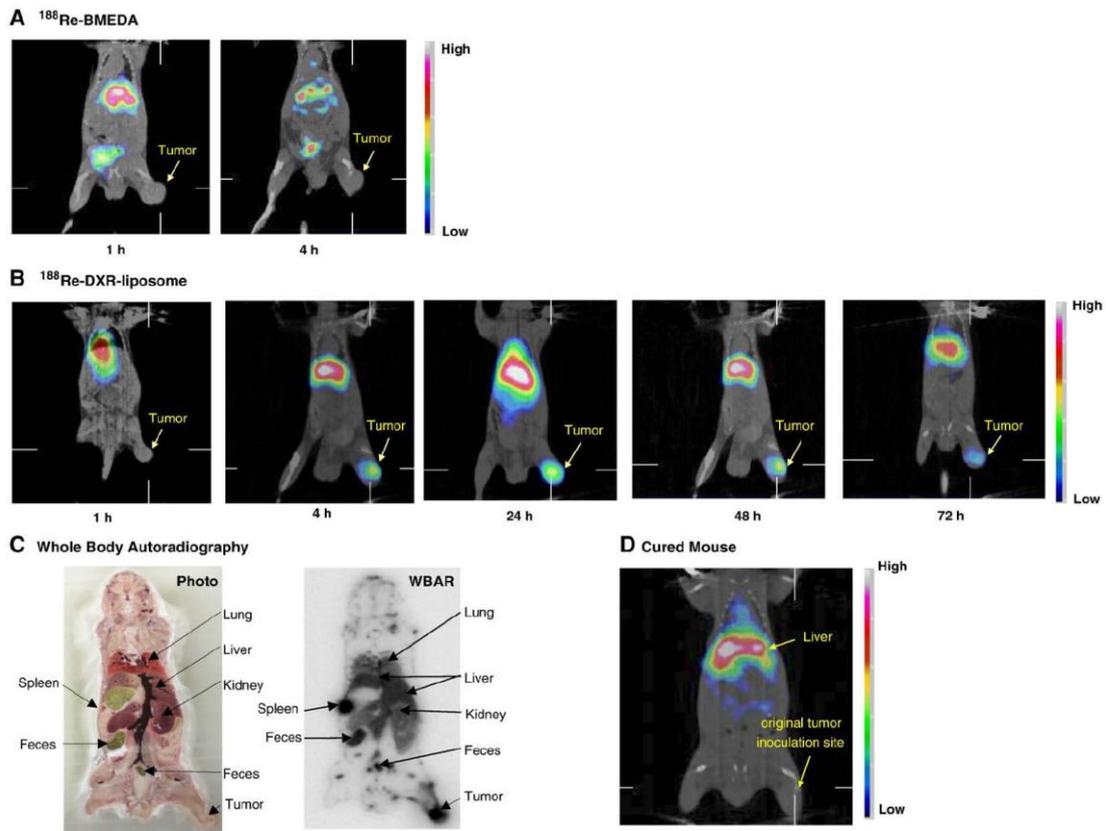


圖 12 : MicroSPECT/CT and WBAR images of Re-188-liposome in C26 colorectal tumor-bearing mice. 發現 Re-188-liposome 在 C26 大腸癌腫瘤有良好的藥物吸收。本研究已被 SCI 期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

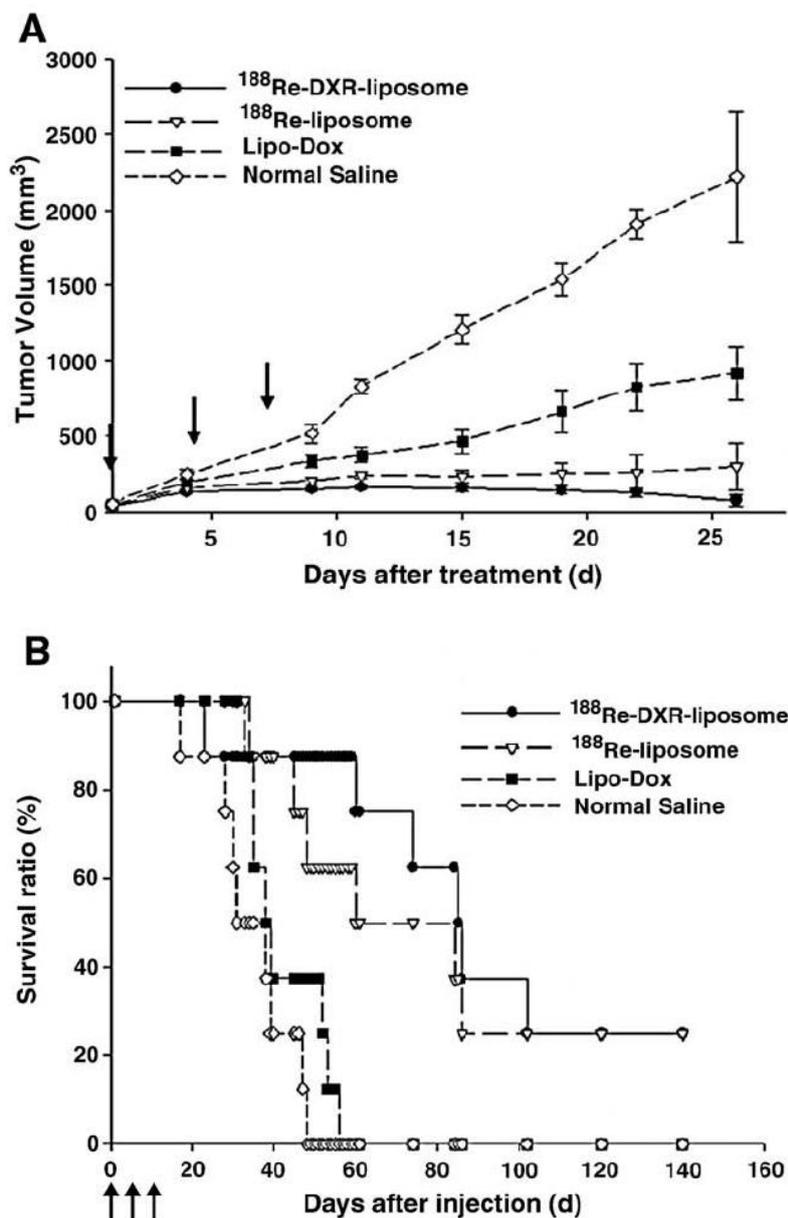


圖13：Re-188-liposome之療效評估與存活率。結果顯示Re-188-liposome與Re-188-DXR-liposome具有較佳的腫瘤抑制率及存活率(增加存活時間分別為94%及139%)。本研究已被SCI期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

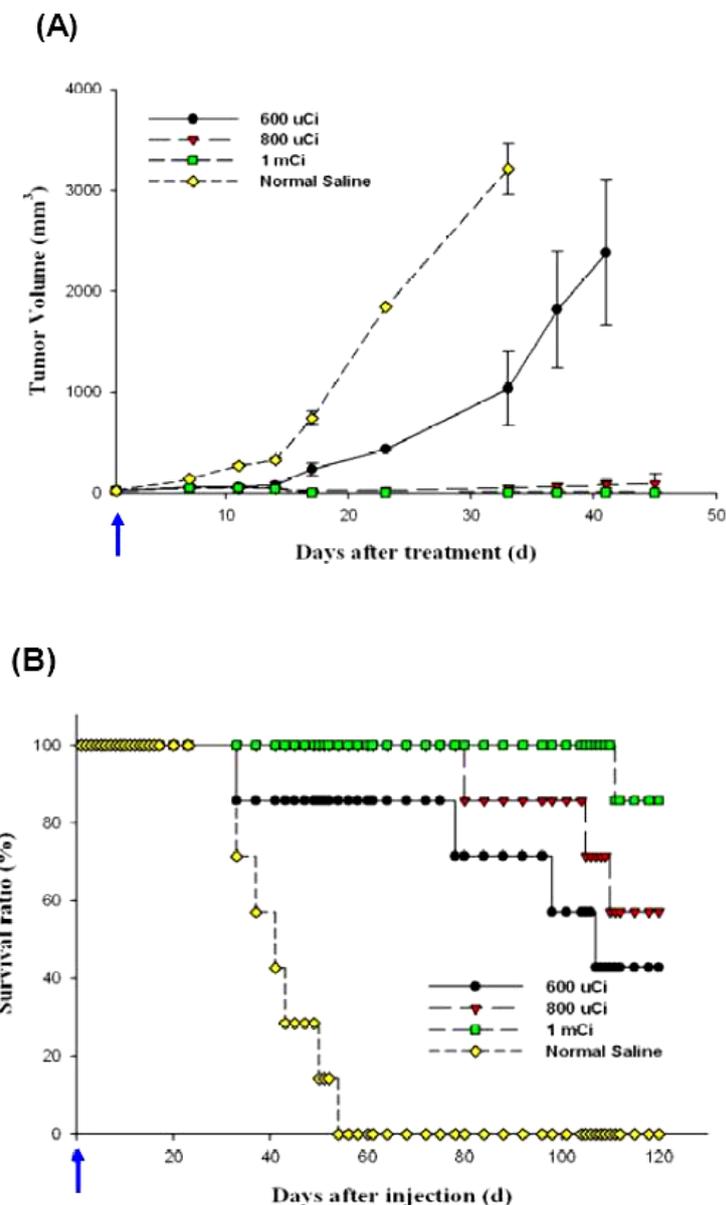


圖 14: Re-188-liposome 療效評估試驗:以皮下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 中,接種腫瘤後 7 天進行療效實驗,實驗分為 600  $\mu$ Ci、800  $\mu$ Ci、1mCi 三種劑量與控制組,分別給予單一劑量,進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示 800  $\mu$ Ci 及 1 mCi 之活度對 C26 大腸直腸癌有很好之療效。

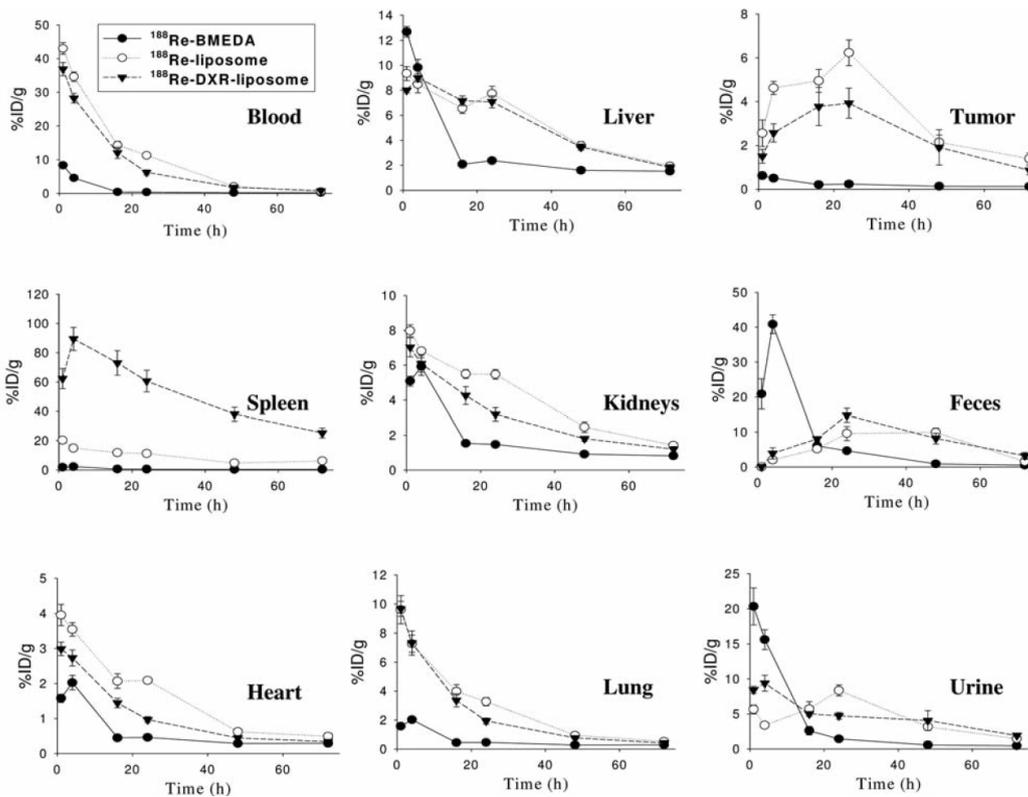


圖15：建立Re-188-liposome 在HT-29 大腸癌腫瘤小鼠之藥物動力學研究。結果可得知Re-188-liposome為長效循環之藥物及在腫瘤處具有良好的蓄積量。本研究已被SCI期刊(Anticancer Res)接受刊登。

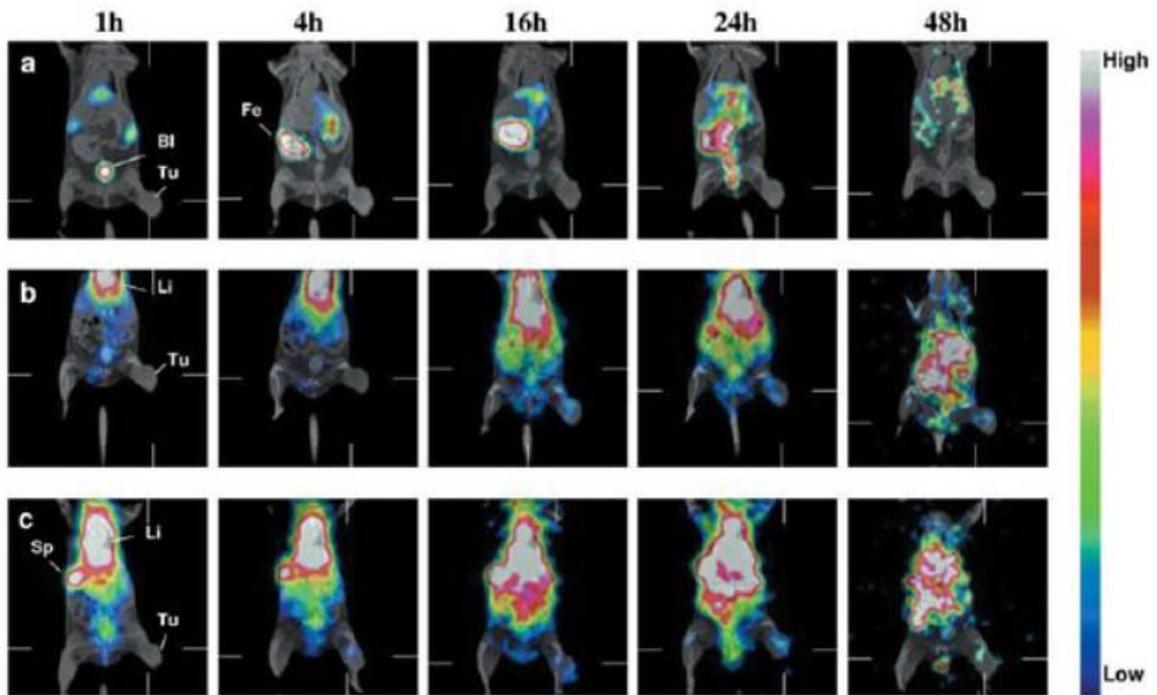


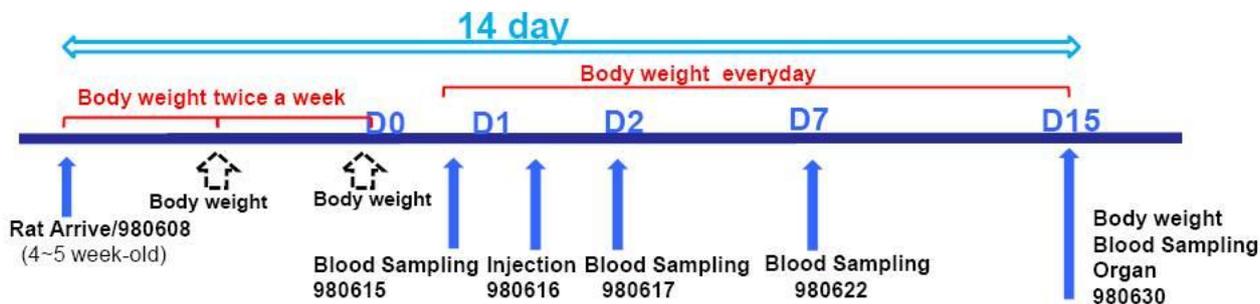
圖 16：MicroSPECT/CT images of Re-188-liposome in HT-29 colorectal tumor-bearing mice。 (a) Re-188-BMEDA (b) Re-188-liposome (c) Re-188-DXR-liposome。研究顯示Re-188-liposome與Re-188-DXR-liposome在腫瘤處具有良好的蓄積量。本研究已被SCI期刊(Anticancer Res)接受刊登。



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. <sup>188</sup>Re-liposome (500 μCi, single dose)
2. <sup>188</sup>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。

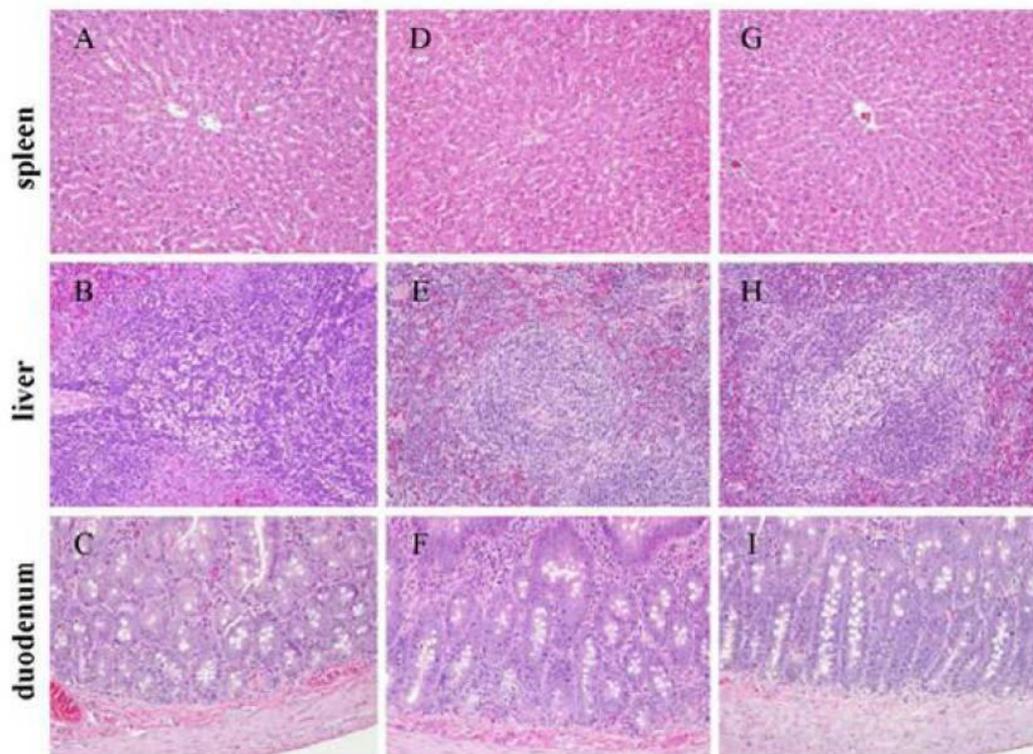


圖 19： Re-188-liposome 毒理試驗之病理切片結果，結果顯示大鼠注射 5 mCi Re-188-liposome 並未造成的器官不正常現象。

### (三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

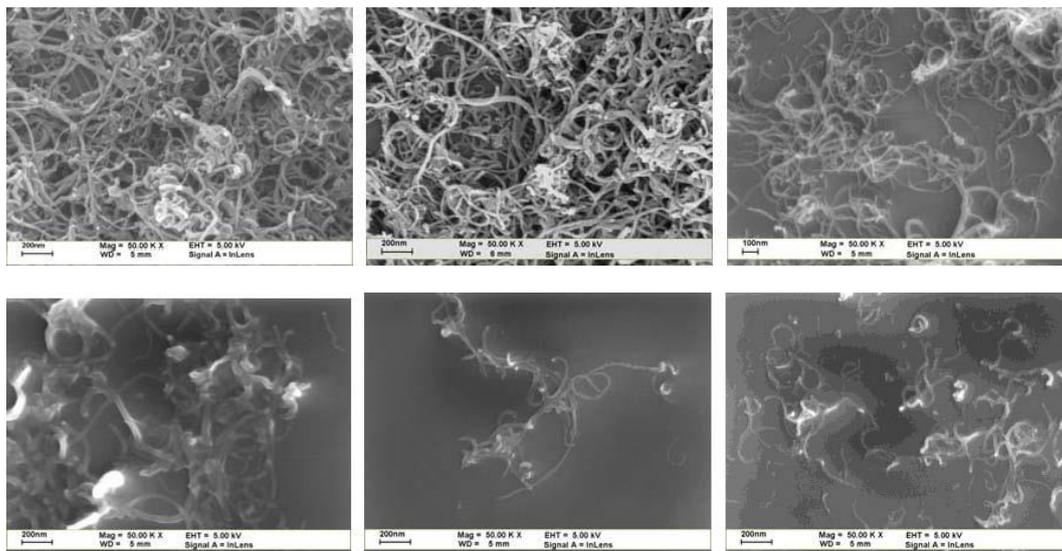


圖20：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射進行改質之 SEM圖。(a)原始多壁奈米碳管；(b) 0；(c) 50；(d) 125；(e) 250；(f) 500 kGy輻射照射劑量。

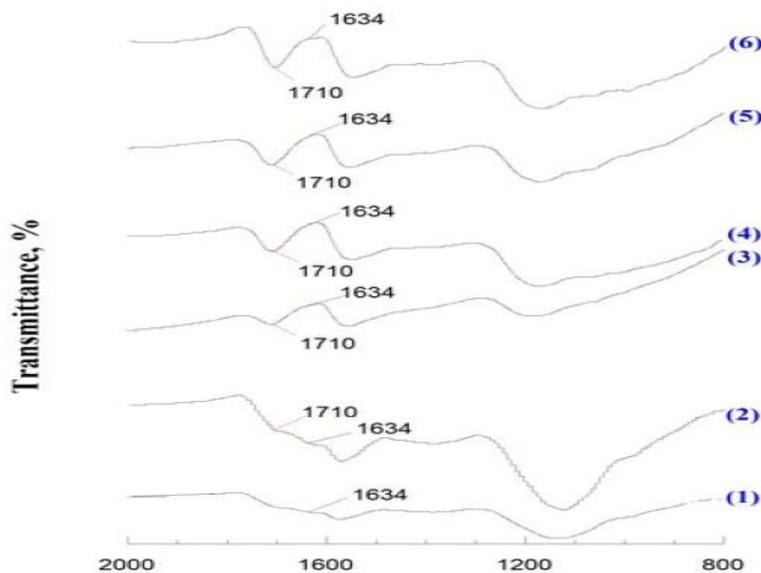


圖21：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射表面改質之 FT-IR紅外線光譜圖。(1)未經改質奈米碳管 (2) 0kGy；(3) 50kGy；(4) 125kGy；(5) 250kGy；(6) 500kGy 結合酸處理奈米碳管。

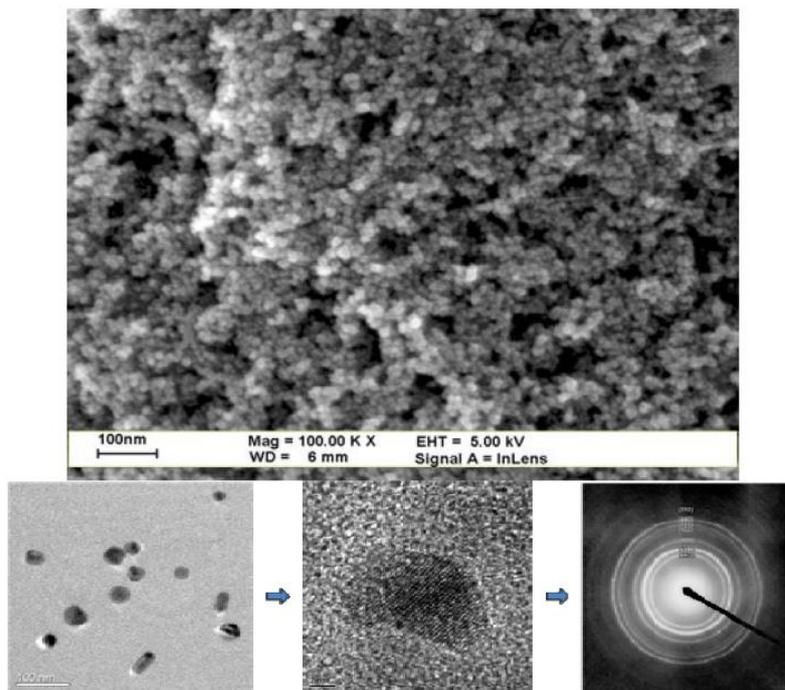


圖22：奈米磁性氧化鐵粒子( $Fe_3O_4$ )之 SEM及TEM顯微觀察。

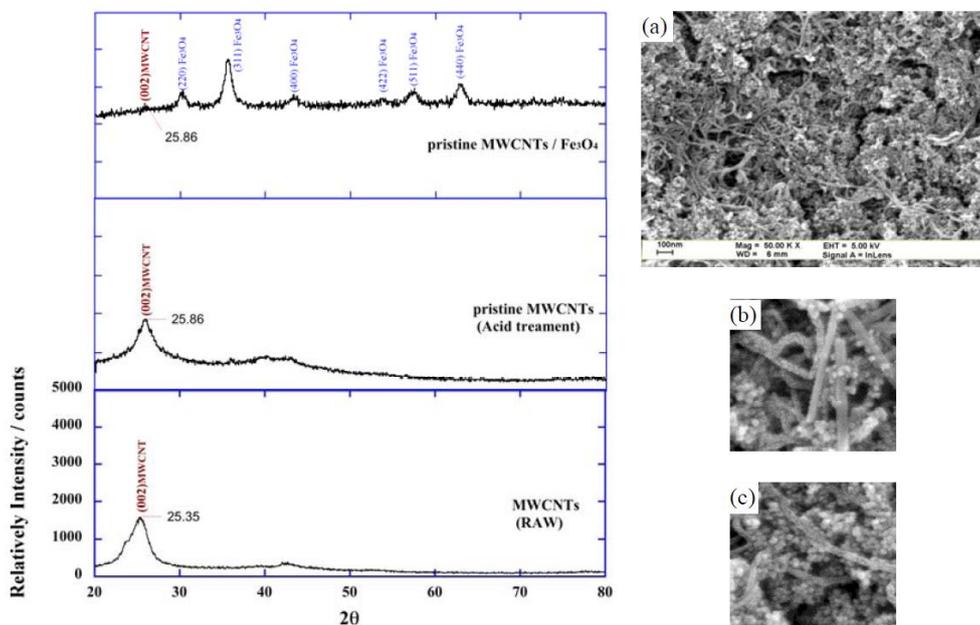
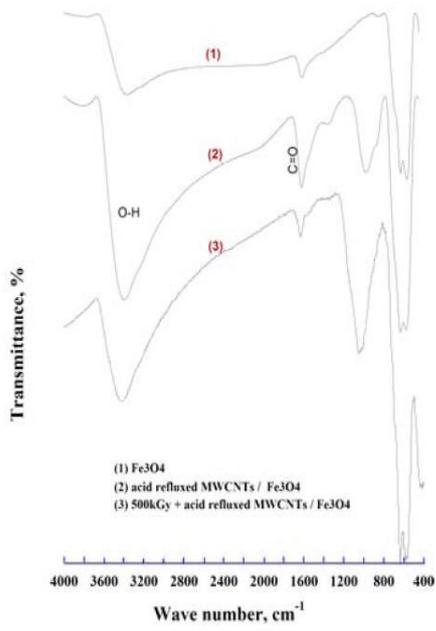
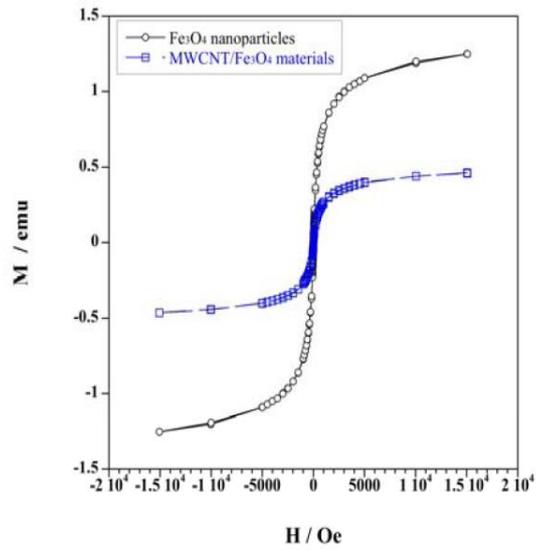


圖23：奈米生物碳基材之XRD分析及SEM顯微觀察。



(a)



(b)

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 ( $\mu$ mole/mL)	13.5
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 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。

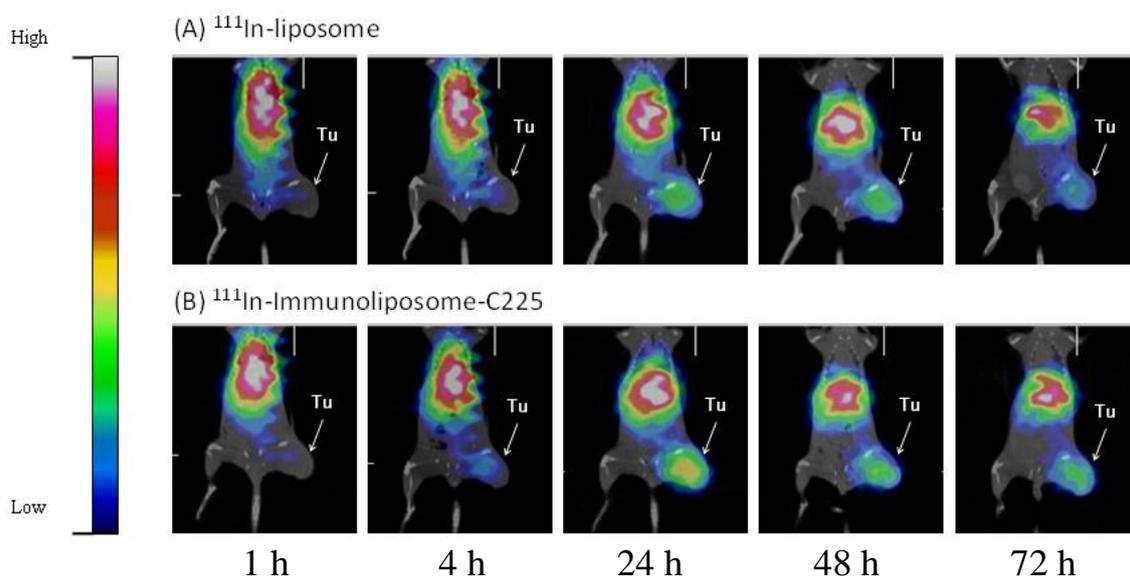


圖 25: 奈米被動藥物 In-111-liposome (A) 及奈米主動藥物 In-111-immunoliposome-C225 (B)在人類肺癌細胞株 NCI-H292 的小鼠腫瘤模式之 microSPECT/CT 影像，顯示在給藥 24-72 小時後，腫瘤皆有明顯的吸收。

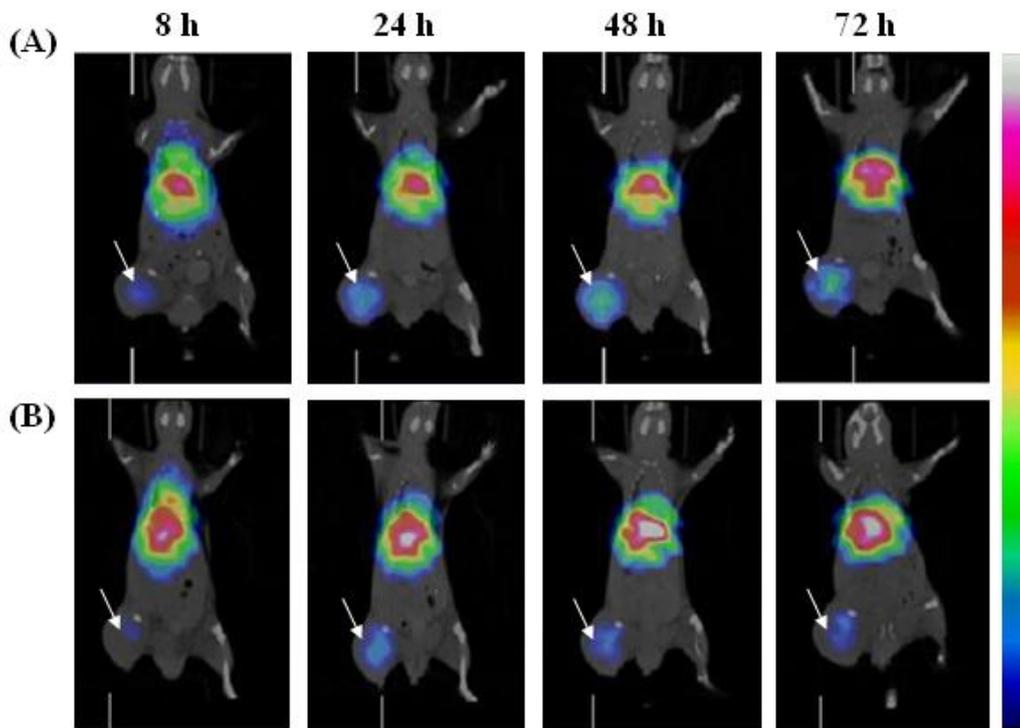


圖 26: In-111-DOTA-liposome (A)與傳統標誌方式 In-111-liposome (B) 在人類腸癌 LS174T 腫瘤小鼠的 MicroSPECT/CT 定性造影分析結果。

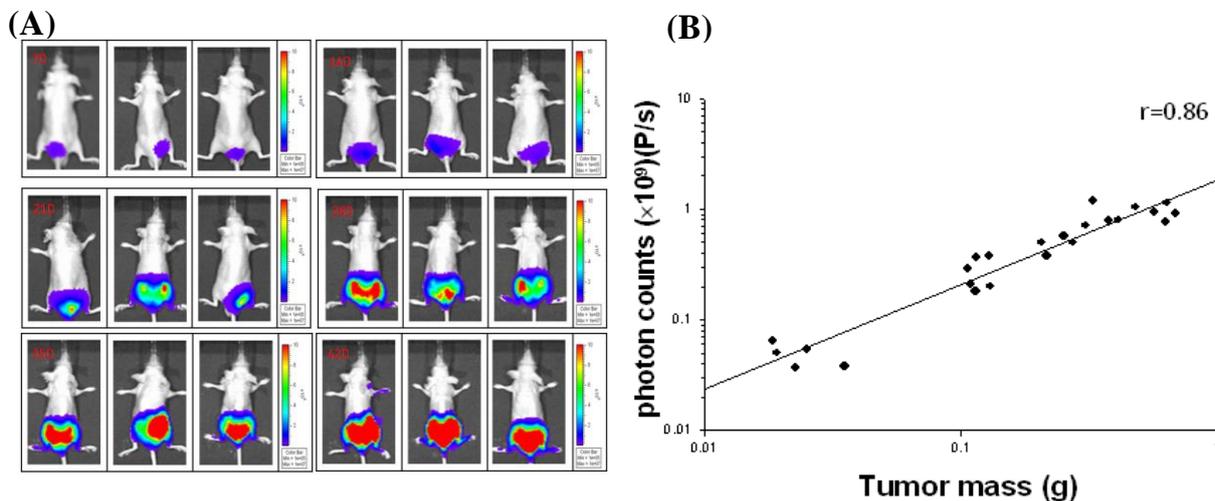


圖 27：人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式之建立。(A)以光學活體影像系統定性分析的結果，及(B)以光學活體影像系統定量分析腫瘤大小的結果。

## (二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

表 4：完成放射性同位素( $^{188}\text{Re}$ )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。

Quality Control of $^{188}\text{Re}$ -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%

Therapeutic efficacy study(Large Tumor: ~300 mm<sup>3</sup>)

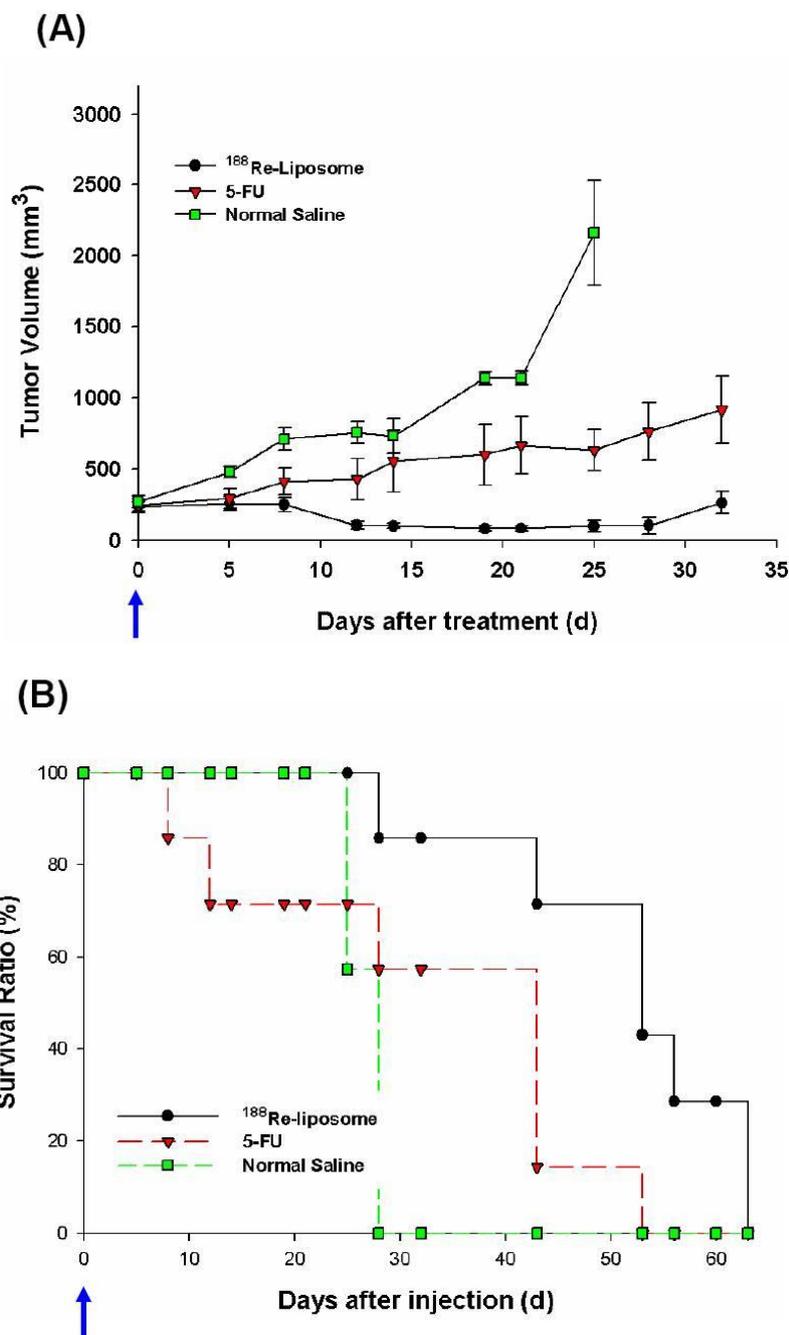


圖 28：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在人類大腸癌 LS-174T 腫瘤模式之療效試驗：以皮下注射方式將 LS-174T 細胞株打入裸鼠，待腫瘤長至 300 mm<sup>3</sup>，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在大腫瘤模式下，Re-188-liposome 的療效優於化療藥物。

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

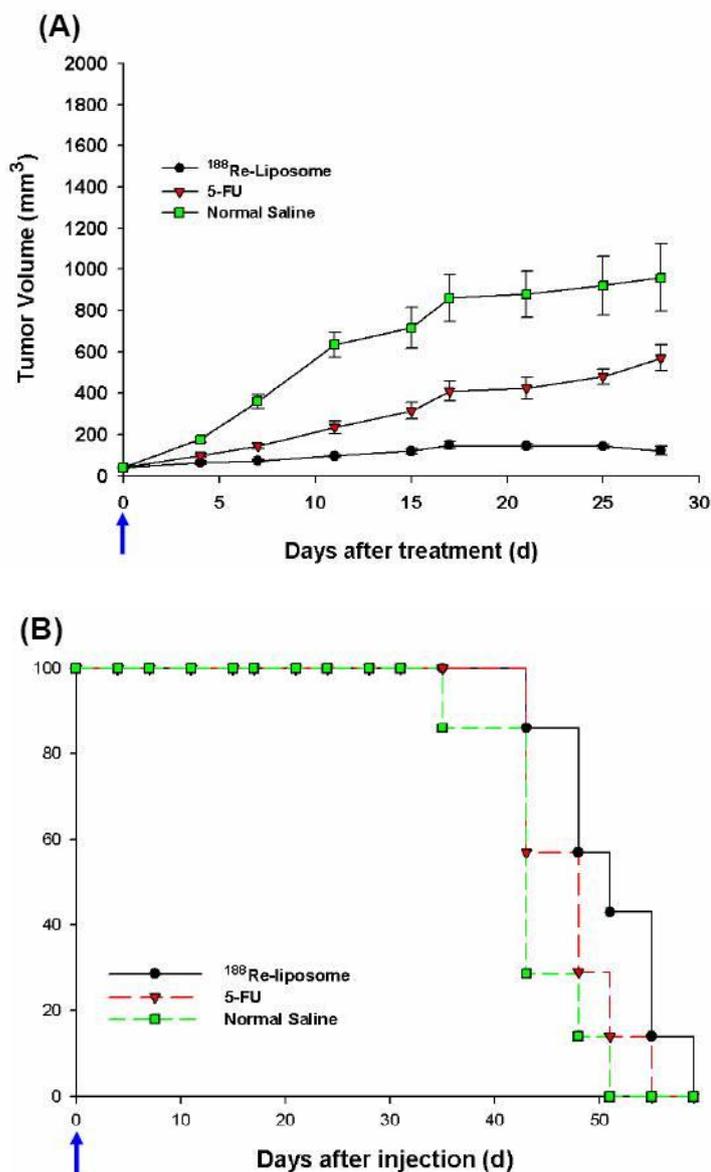


圖 29：放療（ $^{188}\text{Re}$ -liposome）與化療藥物(5-FU)在人類大腸癌 LS-174T 腫瘤模式之療效試驗：以皮下注射方式將 LS-174T 細胞株打入裸鼠，待腫瘤長至  $50 \text{ mm}^3$ ，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下， $^{188}\text{Re}$ -liposome 的療效優於化療藥物。

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 mm<sup>3</sup>)或大腫瘤(約 300 mm<sup>3</sup>)，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。

Table <b>Large Tumor: ~300 mm<sup>3</sup></b>					
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 <sup>b</sup>
			(days)	(%) <sup>a</sup>	vs. control
Normal saline(control)	7	None	25.88		
<sup>188</sup> Re-liposome	7	640 μCi	53.75	108	0.001
5-FU	7	144 mg/Kg	43.17	67	0.107

<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup>  $P$  values were estimated by log-rank test;  $P < .05$  indicates significance.

Table <b>Small Tumor: ~50 mm<sup>3</sup></b>					
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 <sup>b</sup>
			(days)	(%) <sup>a</sup>	vs. control
Normal saline(control)	7	None	43.63		
<sup>188</sup> Re-liposome	7	640 μCi	58.5	34	0.020
5-FU	7	144 mg/Kg	48.25	11	0.225

<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup>  $P$  values were estimated by log-rank test;  $P < .05$  indicates significance.

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

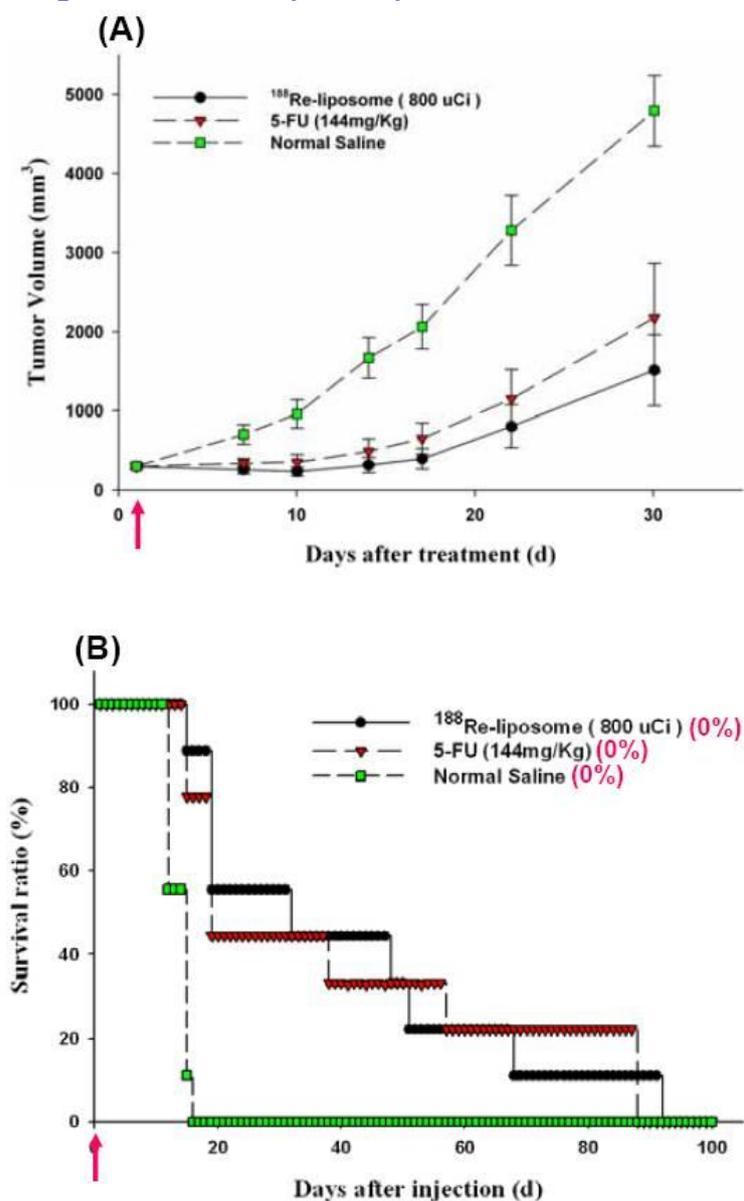


圖 30：放療 (Re-188-liposome) 與化療藥物 (5-FU) 在小鼠大腸癌腫瘤模式 (C26) 的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至  $300 \text{ mm}^3$  (大腫瘤)，給予單一劑量 (80% MTD) 之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A) 藥物治療後腫瘤大小變化。(B) 藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在大腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

### Therapeutic efficacy study(Small Tumor: ~50 mm<sup>3</sup>)

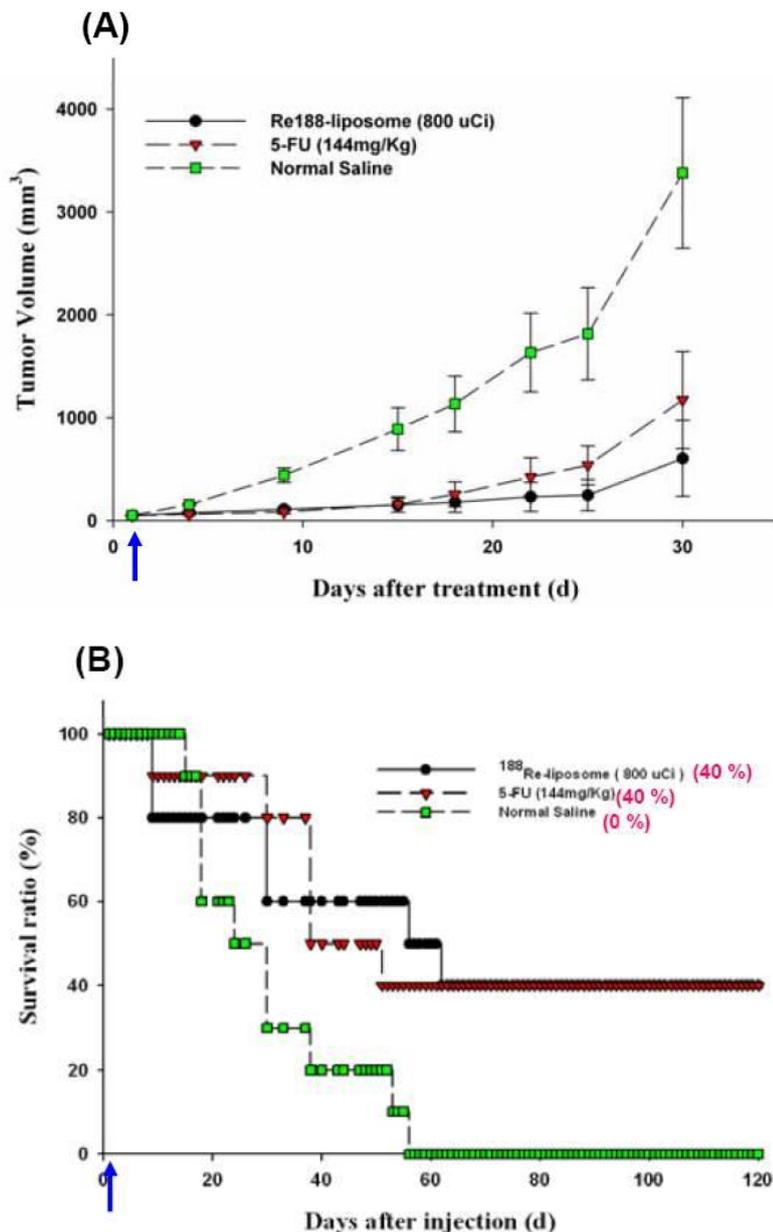


圖 31：放療 (Re-188-liposome) 與化療藥物 (5-FU) 在小鼠大腸癌腫瘤模式 (C26) 的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至 50 mm<sup>3</sup> (小腫瘤)，給予單一劑量 (80% MTD) 之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A) 藥物治療後腫瘤大小變化。(B) 藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

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 mm<sup>3</sup>)或是小腫瘤(約 50 mm<sup>3</sup>)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)。

### **Therapeutic efficacy studies: murine C26 (Large Tumor: ~300 mm<sup>3</sup>)**

TABLE. Therapeutic efficacy of nanotargeted <sup>188</sup>Re-liposomes on C26 colon tumor-bearing BALB/c mice.

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

<sup>a</sup> MGI, Mean growth inhibition rate = Growth rate of treated group/Growth rate of untreated group. (at 25 days after administration)

<sup>b</sup> P values were estimated by log-rank test,  $P < 0.05$  indicates significance.

<sup>c</sup> 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 mm<sup>3</sup>)**

TABLE. Therapeutic efficacy of nanotargeted <sup>188</sup>Re-liposomes on C26 colon tumor-bearing BALB/c mice.

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

<sup>a</sup> MGI, Mean growth inhibition rate = Growth rate of treated group/Growth rate of untreated group. (at 22 days after administration)

<sup>b</sup> P values were estimated by log-rank test,  $P < 0.05$  indicates significance. .

<sup>c</sup> 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.

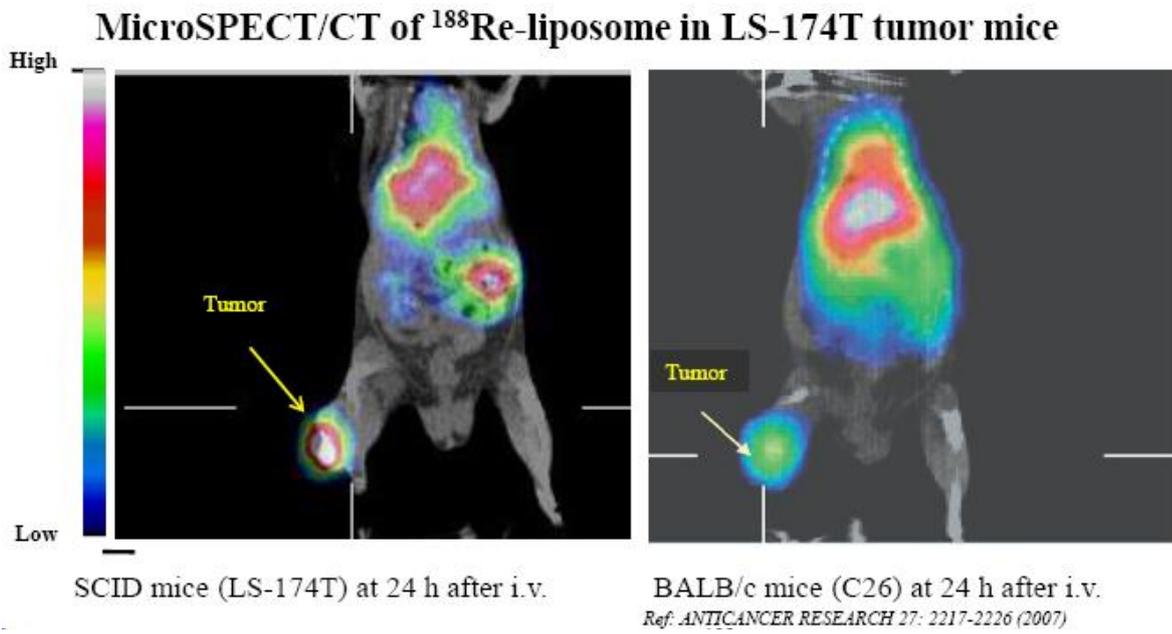


圖 32 : MicroSPECT/CT of  $^{188}\text{Re}$ -liposome in LS-174T or C26 tumor-bearing mice。結果顯示  $^{188}\text{Re}$ -liposome 在 LS-174T 腫瘤中的分佈效果優於 C26 腫瘤。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

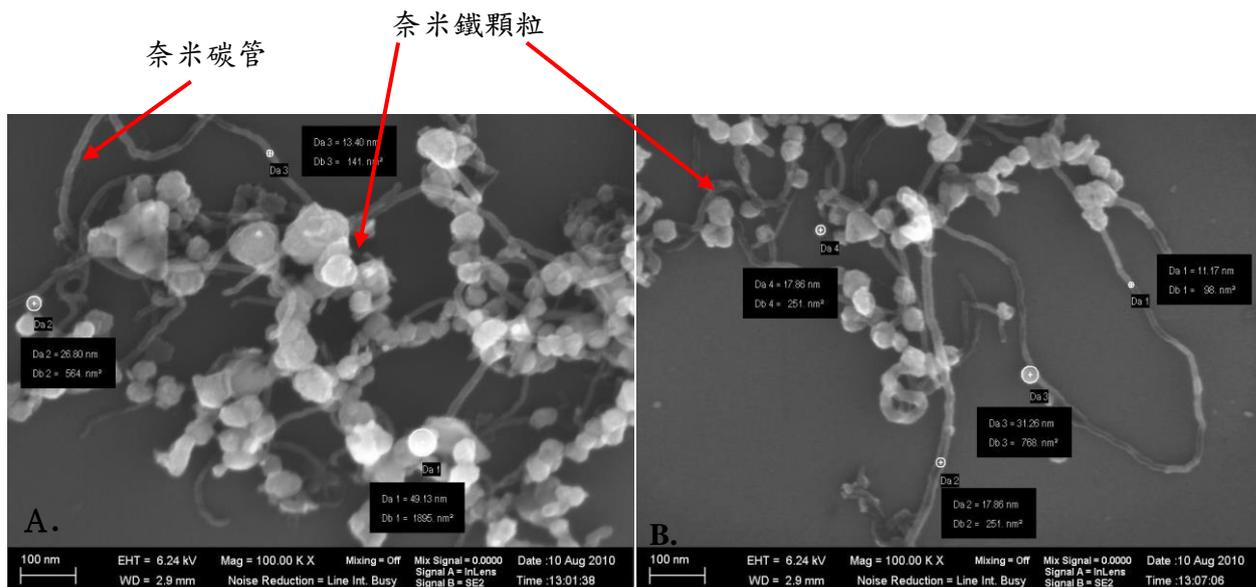


圖 33：SEM 照片：圖 A,奈米碳管以 0.1 M FeCl<sub>2</sub> +10 kGy 照射，奈米顆粒均勻為圓球狀，大於圖 B,0.05 M FeCl<sub>2</sub> 所合成的顆粒。

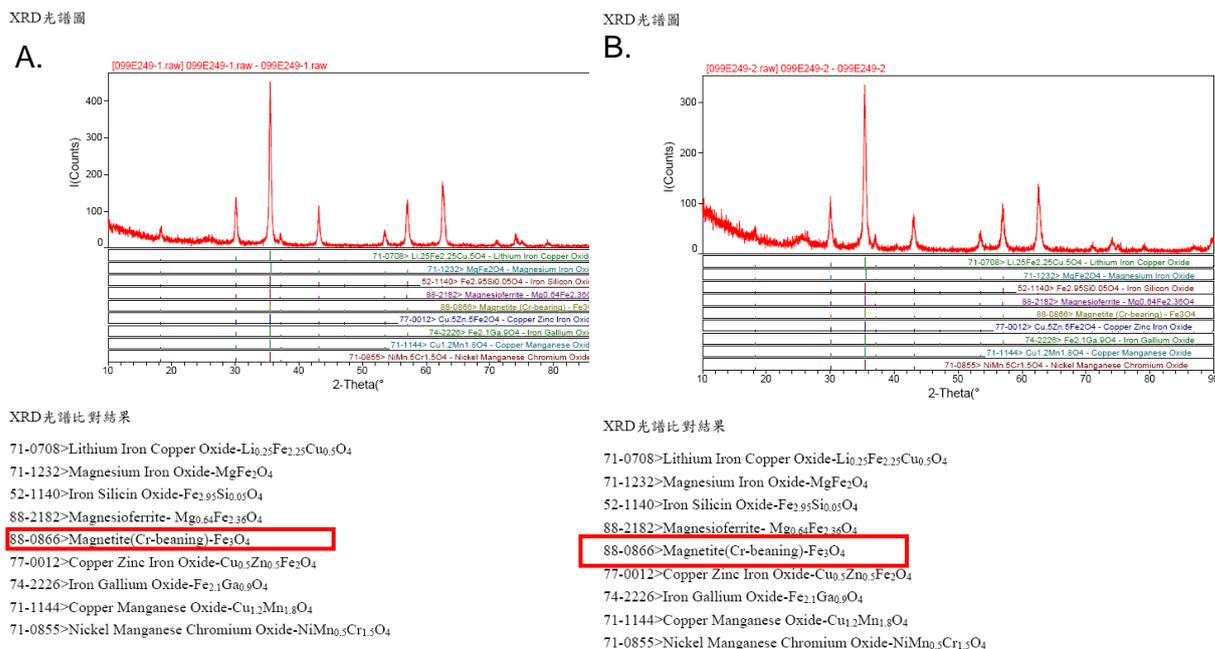


圖 34：XRD 分析結果：奈米碳管 +0.1M(圖 A)或 0.05M(圖 B)氯化亞鐵照射後所產生的顆粒為 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>。

VSM - MWCNT500kGy + Fe3O4

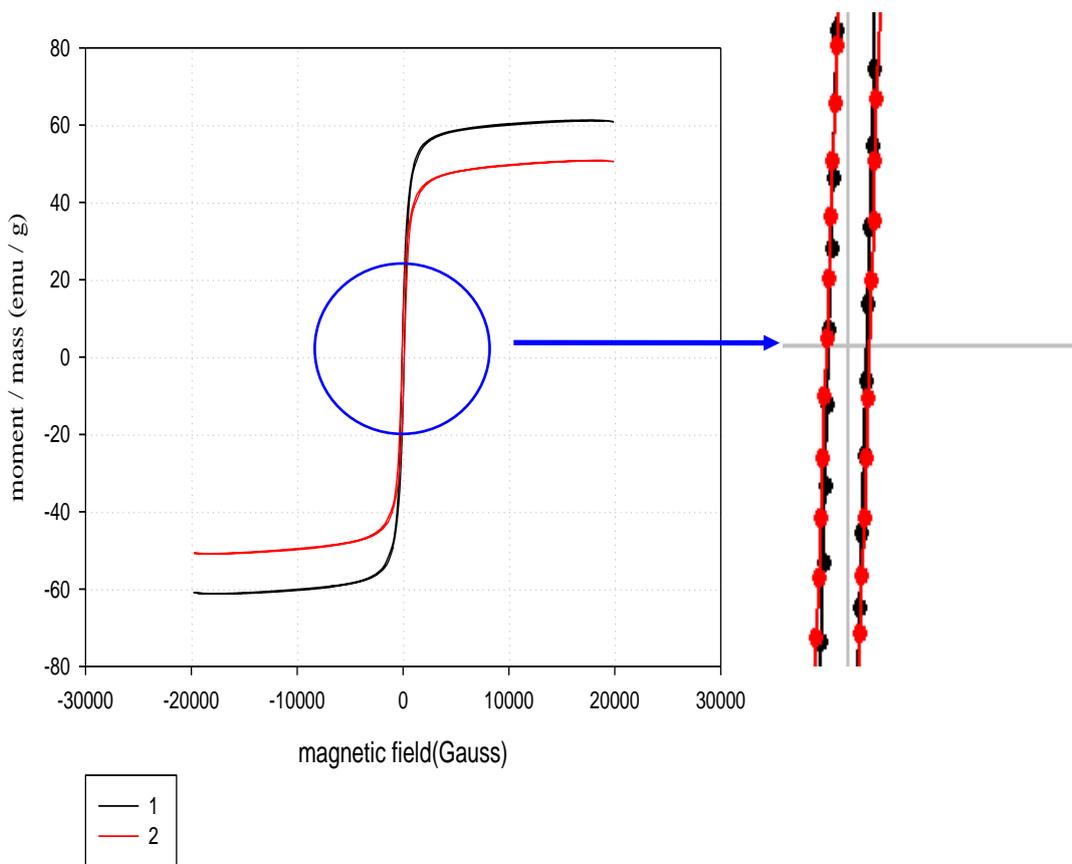


圖 35：磁滯曲線顯示奈米碳管已磁性化：圖左黑線奈米碳管+0.1M 氯化亞鐵照射 10 kGy；紅線，奈米碳管+ 0.05M 氯化亞鐵照射 10 kGy 黑。圖右兩條線皆未通過原點。

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 (%)
<b>N</b>	<b>0.063</b>	<b>0.00608</b>	<b>9.61%</b>
<b>A</b>	<b>0.599</b>	<b>0.03966</b>	<b>6.62%</b>
A/10	0.077	0.00316	4.11%
A/100	0.060	0.00705	11.84%
<b>B</b>	<b>0.266</b>	<b>0.04136</b>	<b>15.58%</b>
B/10	0.067	0.00359	5.38%
B/100	0.059	0.00753	12.76%
<b>C</b>	<b>0.126</b>	<b>0.01069</b>	<b>8.51%</b>
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			<b>7.48%</b>

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		<b>0.990</b>

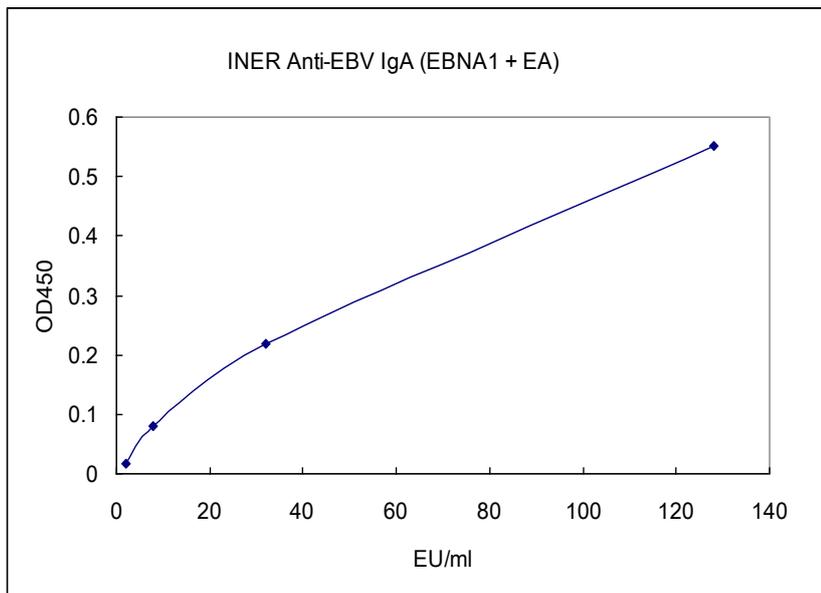


圖 36：被覆於 96 孔盤之伊畢氏病毒的 EA 及 EBNA-1 抗原能專一地偵測到血清中對應的 IgA 抗體。此檢驗方法的精密度良好，平均的變異係數(CV)為 7.48%，且呈現良好的線性關係，其相關係數 R 為 0.99。

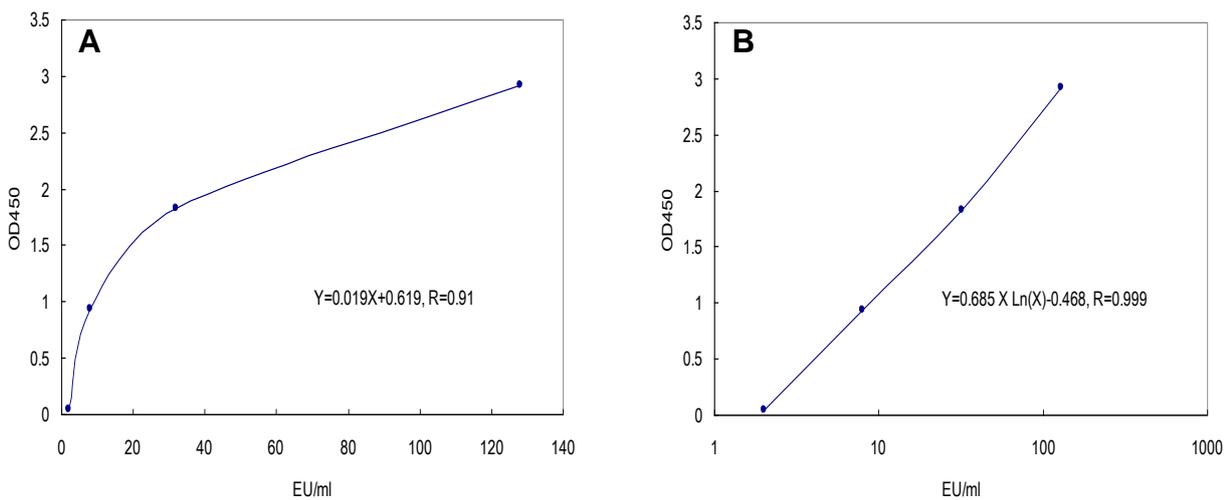


圖 37：將抗原 coating 在磁珠上進行 ELISA 實驗數據：比較圖 A.台塑生醫 Medi Pro kit 與圖 B.核研磁珠 coating 抗原方法，圖 B 呈現較佳的線性趨勢。

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%。

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

**100 年度****(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究**

表 11：In-111-DOTA-liposome 在人類腸癌 LS174T 小鼠腫瘤模式之 microSPECT 影像定量分析結果。顯示 In-111-DOTA-liposome 可以達成與 In-111-liposome 相同的腫瘤吸收( $P>0.05$ )。

放射奈米診斷藥物	腫瘤平均重量	%ID	%ID/g
In-111-DOTA-liposome (n=3)	1.56 ± 0.05	16.6 ± 1.95	10.6 ± 0.91
In-111-liposome (n=3)	1.17 ± 0.73	13.0 ± 0.45	11.1 ± 0.33

表 12：In-111-DOTA-liposome 於 37°C 下，分別在生理食鹽水、大鼠血清及人類血清的體外(*in vitro*)穩定度結果(mean±SD, n=3)。

Incubation time (hr)	Normal saline (%)	Rat plasma (%)	Human plasma (%)
1	94.07±0.54	94.37±0.79	91.14±0.94
4	92.85±0.84	96.30±0.70	92.38±1.03
8	92.45±1.15	95.87±0.52	93.57±2.11
24	95.50±0.57	93.45±2.23	90.23±1.81
48	94.18±0.64	89.08±2.63	84.46±4.27
72	94.85±0.85	87.98±1.02	85.26±3.02

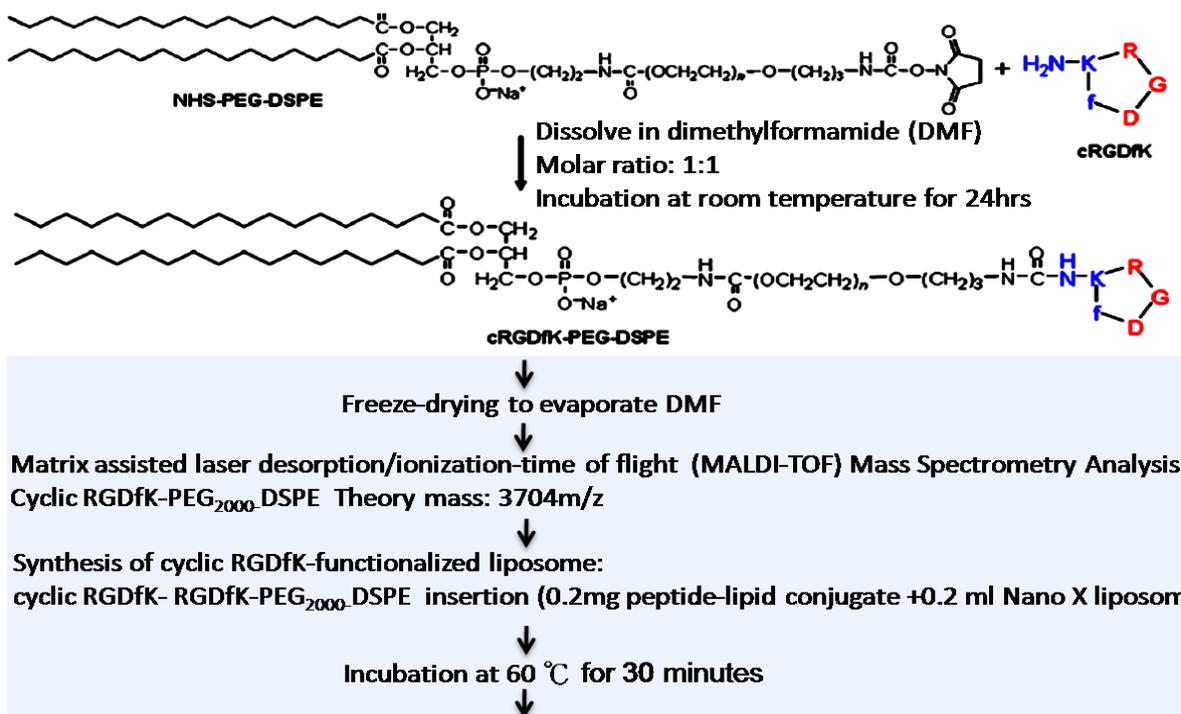


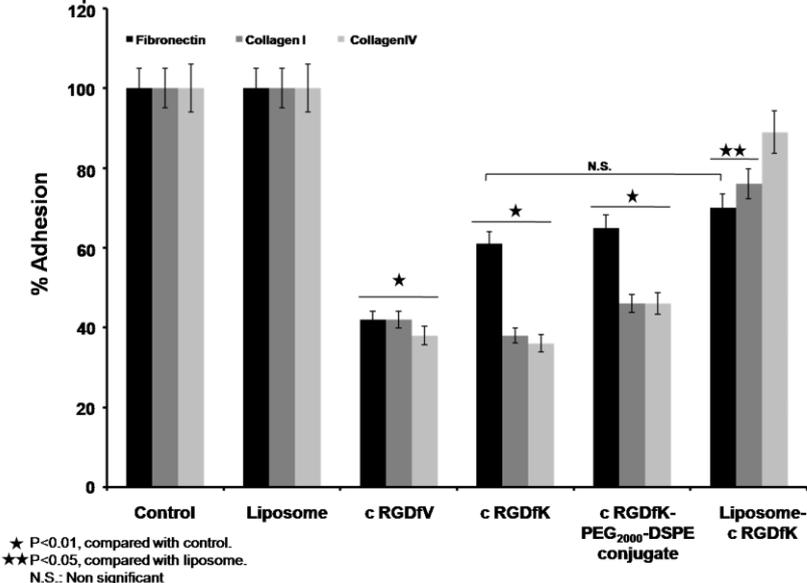
圖 38：Liposome-RGD 製程建立示意圖。

表 13：完成奈米主動標靶治療藥物 Liposome-RGD 研製技術，建立最佳化製程及品管技術。

Quality Control		
Test	Specification	Results
Experiment date	----	2011/05/02
Batch number	----	20110502RGD-1
Particle Size (nm)	80~110	99.89± 26.8
Phospholipids concentration ( <u>umole/mL</u> )	10~18	14.5
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> concentration ( <u>mM</u> )	250	250
pH	6.5~7.0	6.5
Clarity	Close to clarifying	Close to clarifying



(A) The liposome-cRGDfK inhibited the adhesion of A375.S2 cell to extracellular matrix proteins.



(B) The expression level of alphaVbeta3 integrin on tested A375.S2 cell was similar.

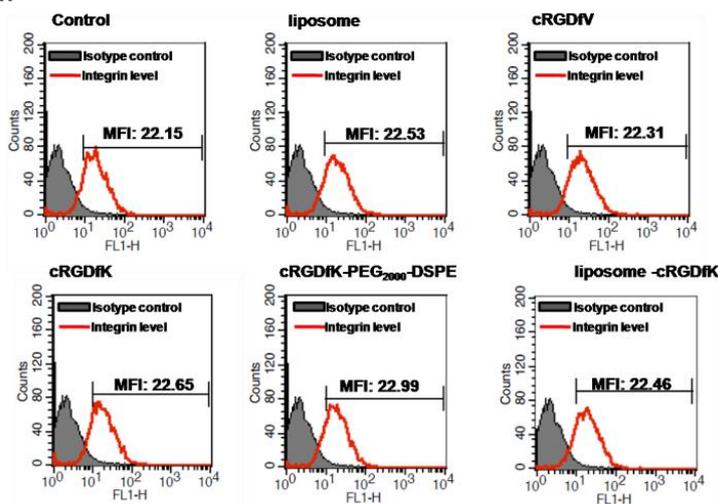
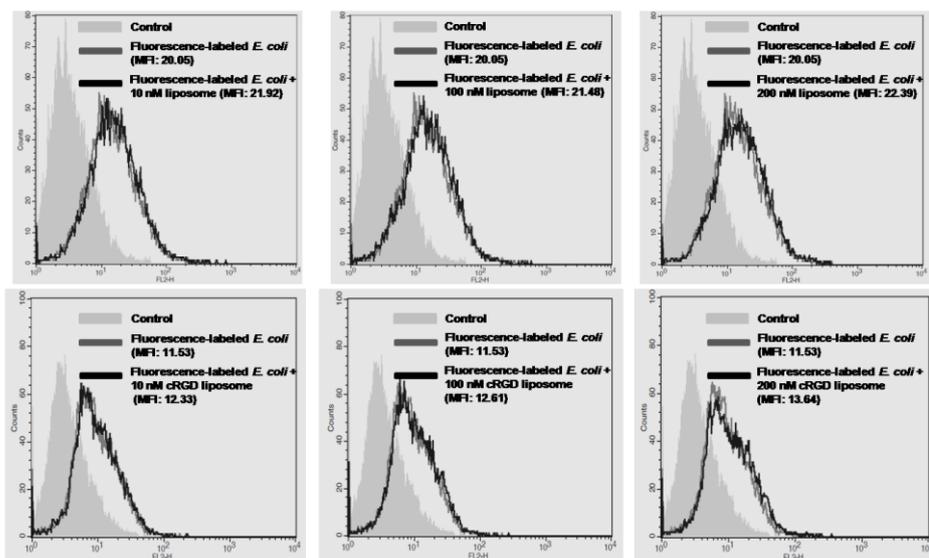


圖 39：靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)能干擾接合蛋白質(Integrin alphaV beta3)所媒介之細胞黏著作用。(A)人類黑色素癌細胞株(A375.S2 cell)分別先與微脂體 (liposome)、胜肽片段 (cRGDfV 與 cRGDfK)、胜肽磷脂接合物 (cRGDfK-PEG<sub>2000</sub>-DSPE conjugate)或靶向型微脂體 (liposome-cRGDfK)反應後，續與細胞外基質蛋白質(fibronectin、collagen I、collagen IV)反應以進行細胞黏著作用。(B) 以流式細胞儀測量人類黑色素癌細胞株(A375.S2 cell)表面接合蛋白質(Integrin alphaV beta3)之表現量。

(A)

Analyzing the effect of liposome-cRGDfK on phagocytosis  
(DMSO-differentiated HL-60 cells)



(B)

Analyzing the effect of liposome-cRGDfK on phagocytosis  
(RAW 264.7 cells)

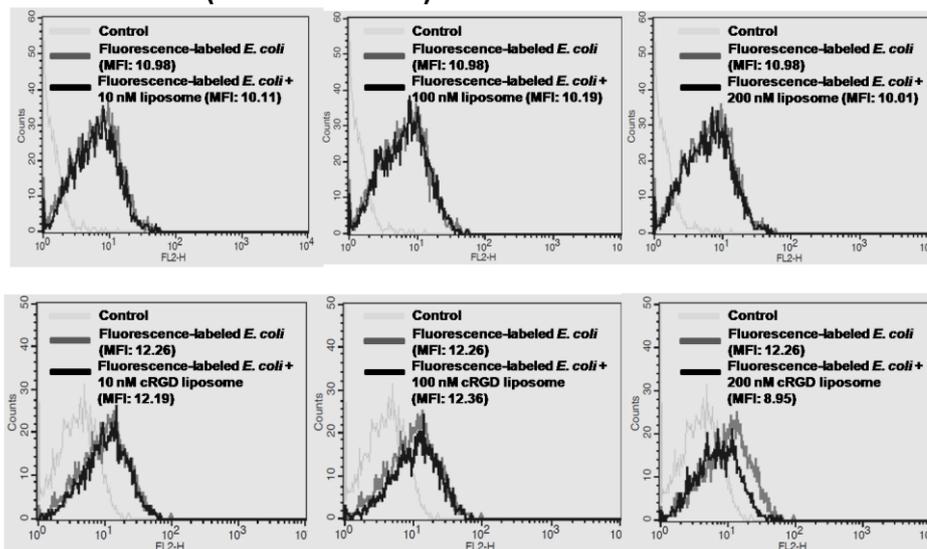


圖 40：靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)不會抑制人類 HL-60 細胞(A)或是小鼠 RAW264.7 細胞(B)吞噬細胞株吞噬螢光標誌細菌的能力。

## (二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

表 14：Re-188-liposome 在肺轉移腫瘤模式之輻射劑量評估。

Calculated organ radiation-dose estimates of  $^{188}\text{Re}$ -liposome for humans

Organ	Estimated dose (mSv/MBq)
Adrenals	1.20E-01
Brain	1.82E-02
Breasts	4.74E-02
Gallbladder wall	4.10E-01
LLI wall	6.44E-00
Small intestine	1.16E-00
Stomach wall	7.69E-02
ULI wall	4.29E-00
Heart wall	4.80E-01
Kidneys	2.03E-01
Liver	3.13E-01
Lungs	1.66E-01
Muscle	1.87E-02
Ovaries	6.37E-02
Pancreas	4.33E-02
Red marrow	8.04E-02
Osteogenic cells	1.54E-01
Skin	4.72E-02
Spleen	2.89E-01
Testes	2.02E-02
Thymus	1.30E-01
Thyroid	4.73E-02
Urinary bladder wall	2.26E-01
Uterus	5.63E-02
Total body	1.11E-01
Effective dose	8.90E-01

Dosimetry was analyzed by the OLINDA/EXM software. Extrapolated radiation dose for a 70-kg male adult. LLI, Lower large intestine; ULI, upper large intestine.

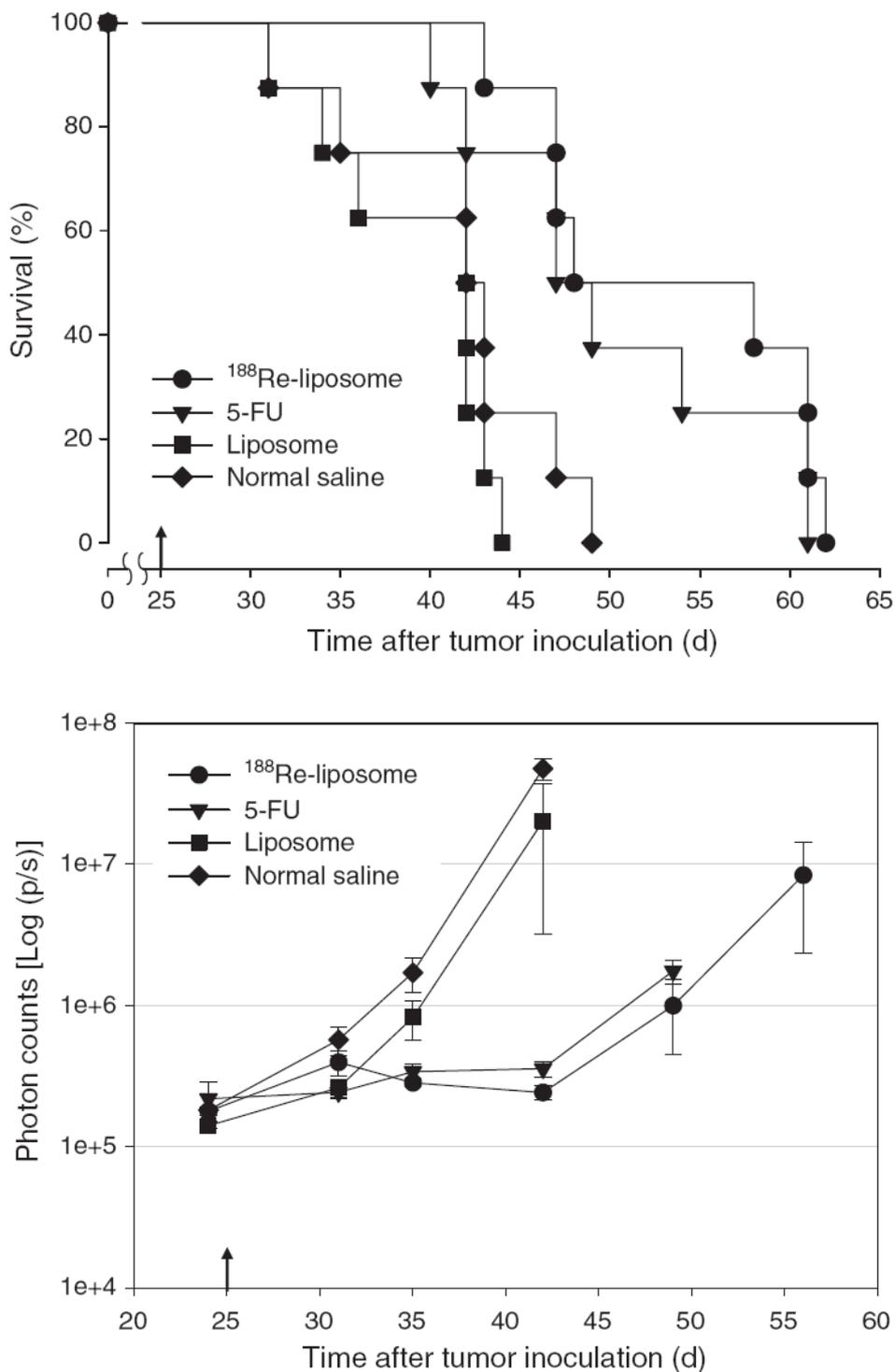


圖 41：Re-188-liposome 在肺轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。結果看出在 C26 大腸直腸癌細胞肺轉移模式動物中，Re-188-liposome 之療效略優於臨床化學治療用藥 5-FU。

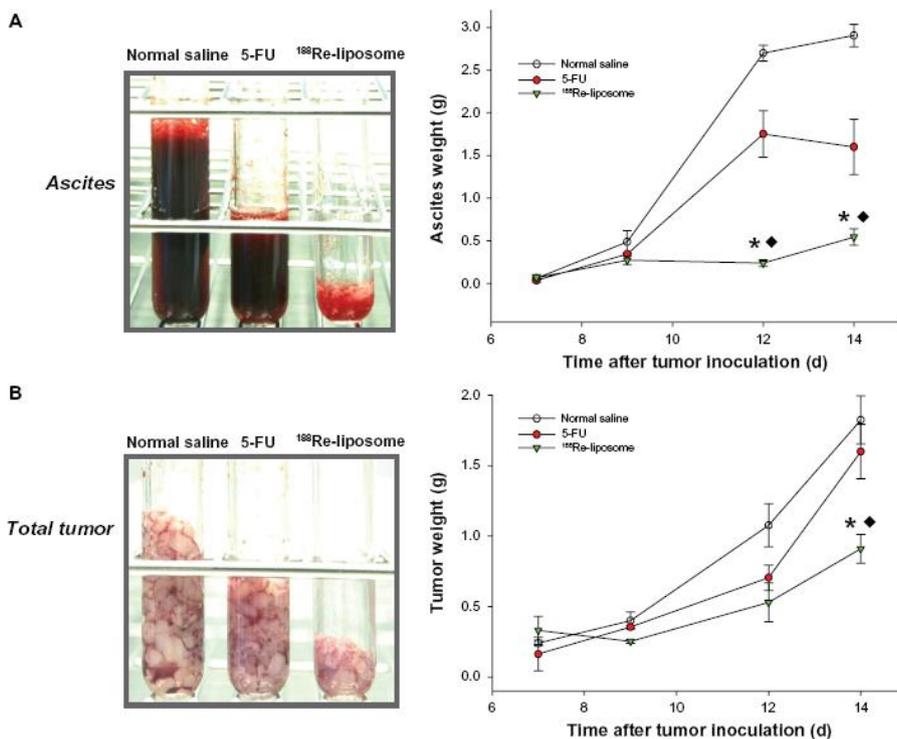
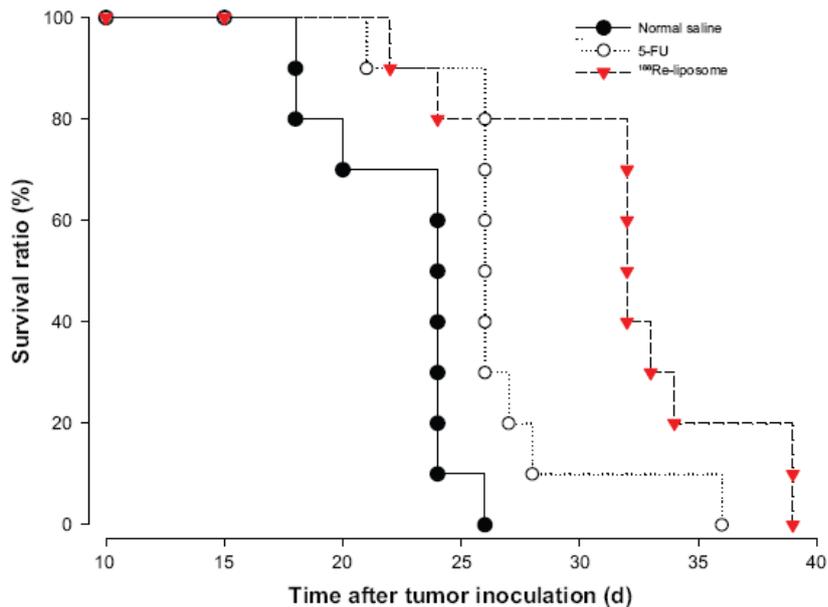


圖 42：Re-188-liposome 在腹腔轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。結果看出在 C26 大腸直腸癌細胞腹腔轉移模式動物中，Re-188-liposome 在延長小鼠生命以及抑制腫瘤、腹水生長的的作用上顯著優於臨床化學治療用藥 5-FU。

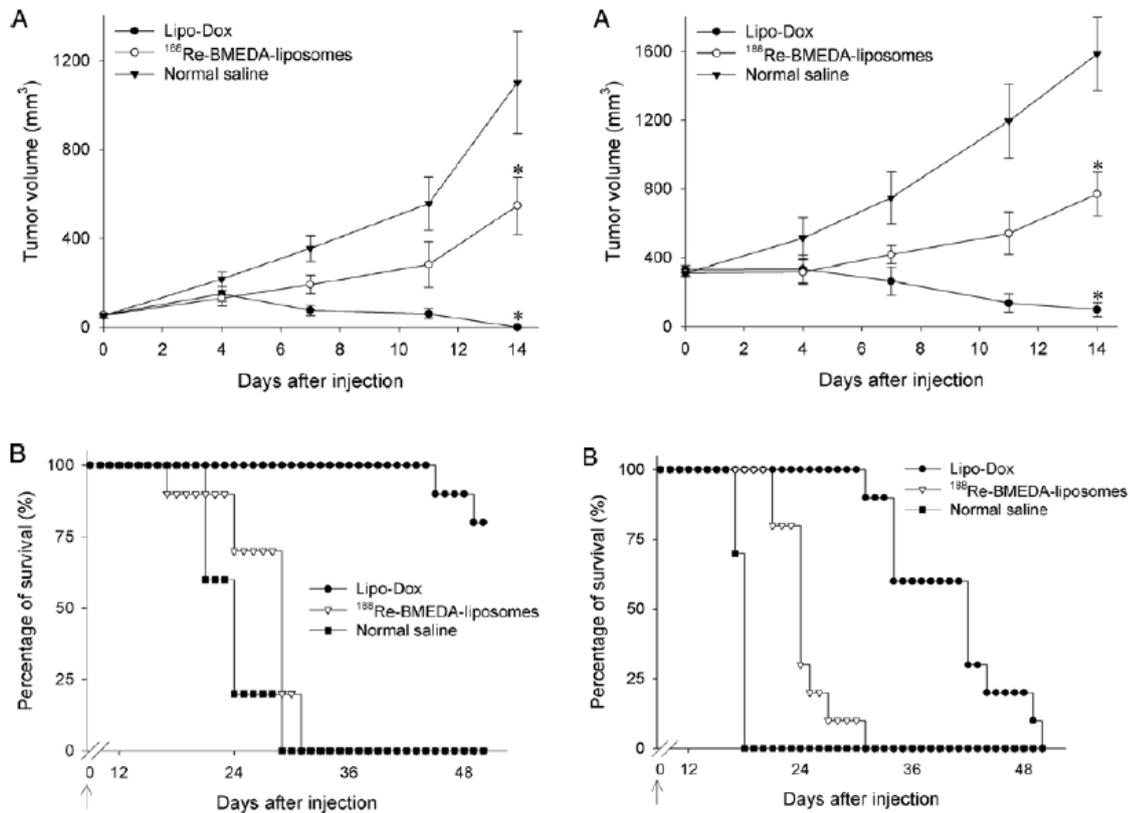


圖 43: Re-188-liposome 在乳癌腫瘤模式之療效評估，結果顯示 Re-188-liposome 比起未治療的對照組，在延長乳癌腫瘤小鼠壽命上具有顯著療效。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 44：獲得國內首座符合優良實驗室操作規範(GLP)之放射毒理實驗室認證。

表 15：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，並完成三批次生產。

Quality Control of $^{188}\text{Re}$ -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%

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 45：放射奈米藥物 Re-188-liposome 臨床試驗獲衛生署食品藥物管理局審查通過。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 46：放射奈米藥物 Re-188-liposome 臨床試驗通過台北榮民總醫院人體試驗委員會 (IRB) 審查通過。(案號: 2011-09-001MA)。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

Sample (EU/ml)	相對吸光值 Relative light unit (RLU)	
	Average	CV (%)
12.8	3,610,331	1.62
1.28	584,025	3.02
0.128	91,061	10.47
0.0128	35,329	23.63
1.28E-03	4,655	21.92
1.28E-04	1,318	23.72
1.28E-05	867	1.91
0	984	7.77
Background	299	12.37
Average CV		11.76

(每次實驗6重複)

Test by Synergy™ 2 Microplate Reader

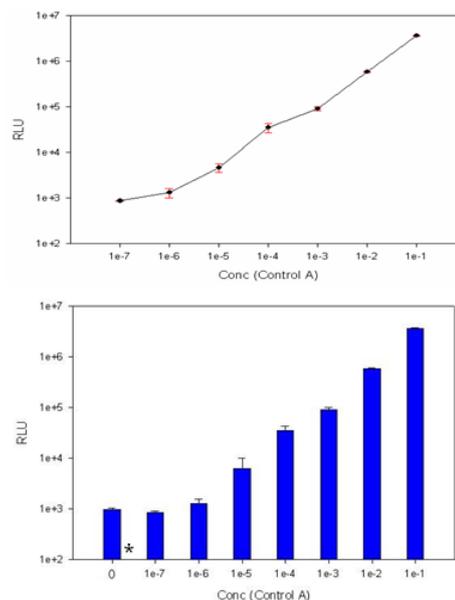


圖 47：磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術後的冷光檢測技術。經 Inter-assay 進行確效結果。

EU/ml	Day1 (2011/5/20)		Day2 (2011/5/23)		Day2 (2011/5/27)	
	RLU	CV	RLU	CV	RLU	CV
12.8	3,805,770	5.80%	3,747,373	0.90%	3,846,825	1.34%
1.28	617,306	4.51%	617,842	0.99%	617,061	1.58%
0.128	106,235	6.02%	100,108	8.83%	88,260	4.66%
0.0128	65,939	12.98%	62,650	7.23%	34,054	15.52%
1.28E-03	5,846	3.06%	7,446	14.21%	7,523	8.97%
1.28E-04	1,150	18.27%	1,381	10.38%	1,412	14.66%
1.28E-05	728	19.60%	893	8.75%	999	9.75%
0	842	4.83%	803	4.37%	1,012	2.69%
Average CV		9.38%		6.96%		7.39%

(每次實驗3重複)

Test by Synergy™ 2 Microplate Reader

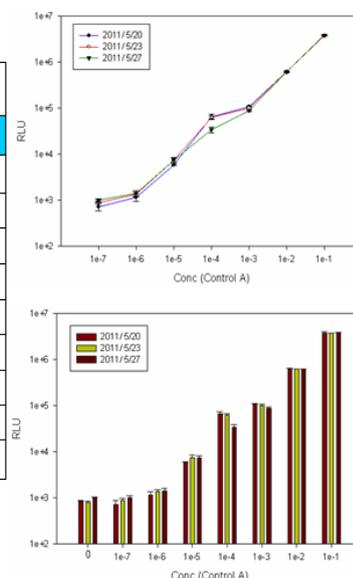


圖 48：磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術後的冷光檢測技術。經 Intra-assay 進行確效結果。

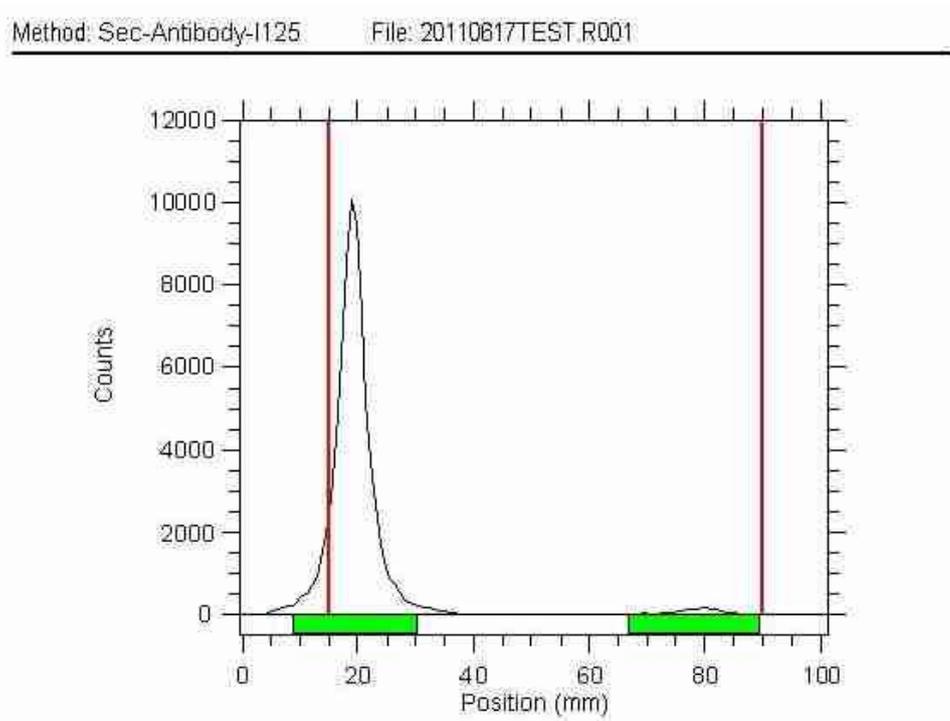
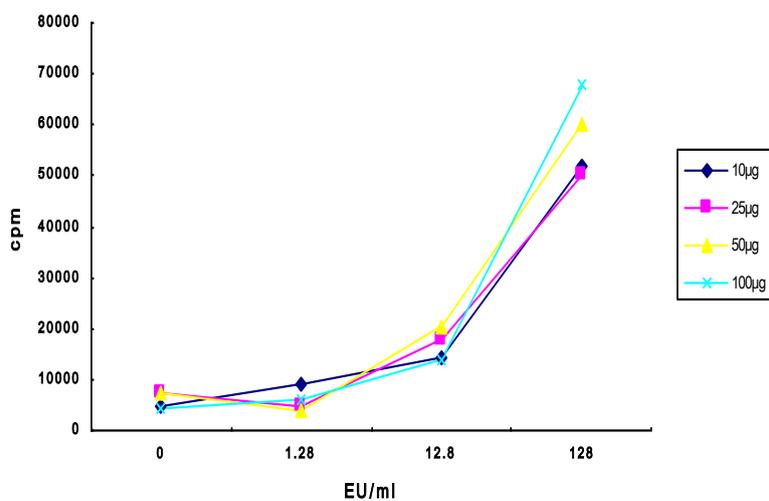


圖 49：建立 RIA 檢測方式中之 I-125 標誌二級抗體關鍵技術，以 TLC 分析其放化純度為 97.28%。

### A. 不同濃度抗體進行標誌



### B. 比較磁珠與奈米碳管的差異

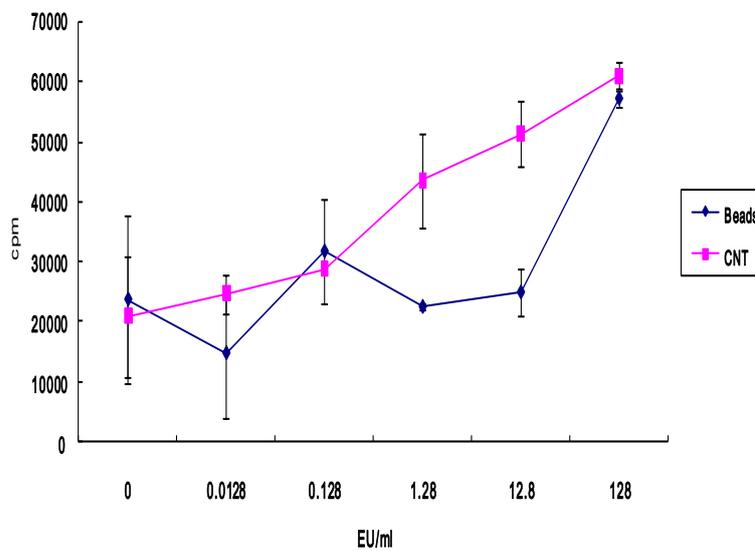


圖 50：以不同濃度 IgA 之進行放射性 I-125 標誌，並進行磁珠與奈米碳管對伊畢氏病毒血清抗體 IgA 篩檢的效果，結果顯示奈米碳管為基材的檢驗方式穩定性較高。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 51：「使用磁性奈米碳管/磁珠開發鼻咽癌檢驗試劑」申請馬偕醫院 IRB 獲得核可(案號：11MMHIS089)。

**101 年度**

**(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究**

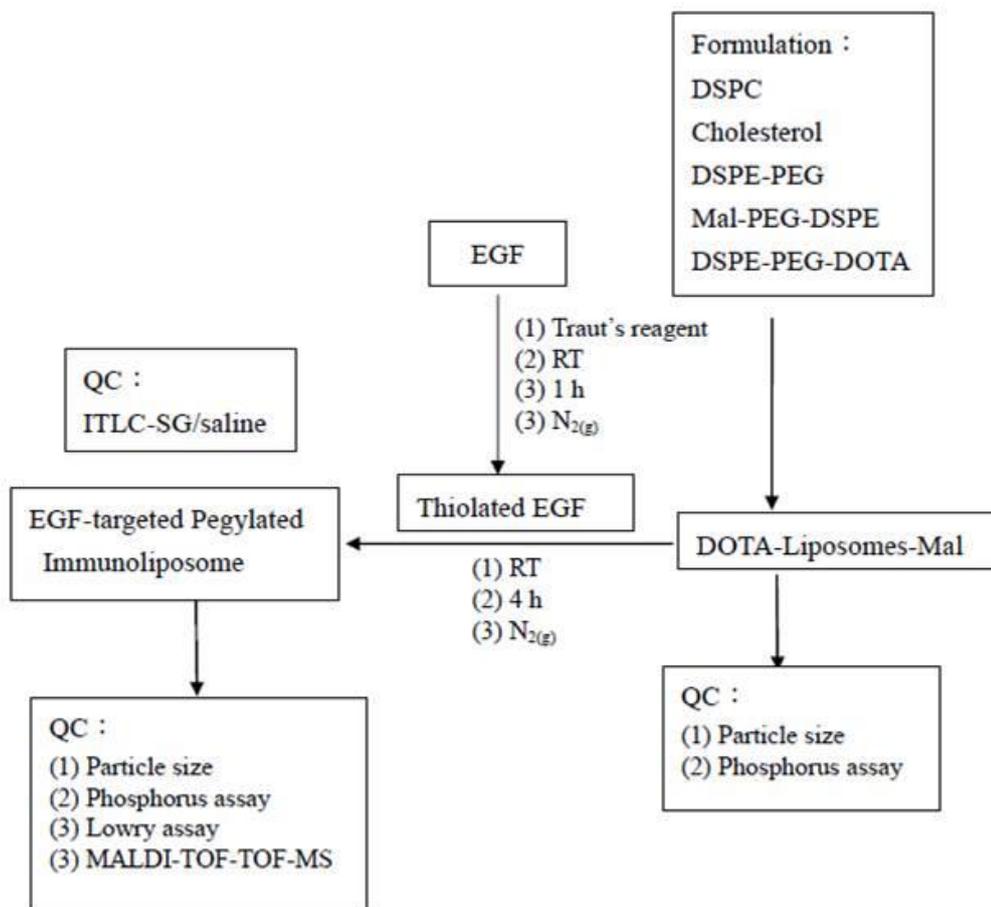


圖 52：liposome-EGF 之合成流程，合成的成分中含有 DSPE-PEG-DOTA，可與 In-111 直接進行標誌。

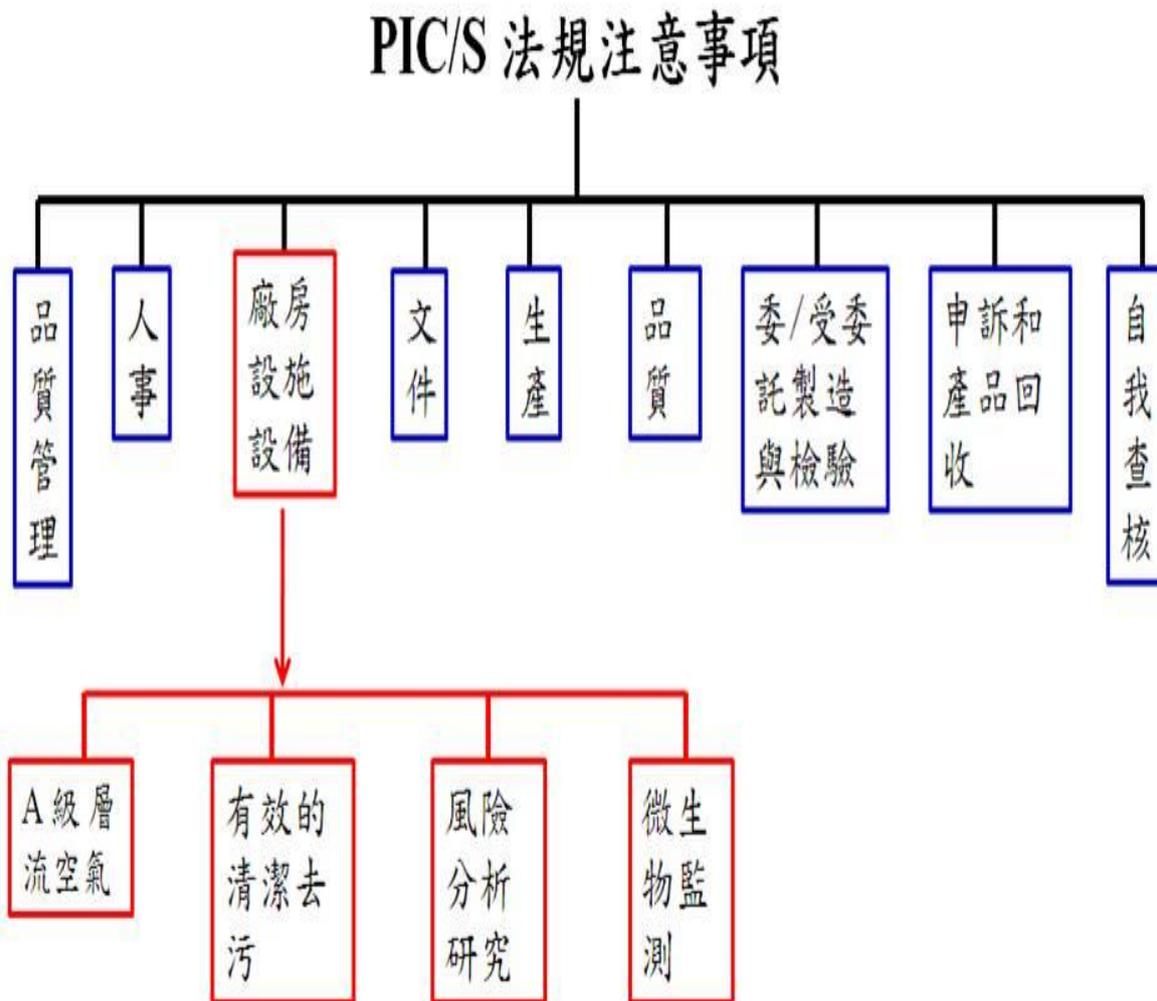
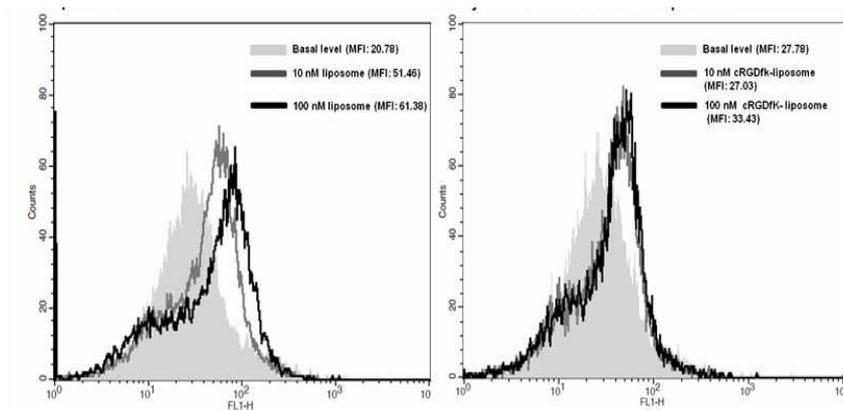


圖 53：進行放射奈米藥物製程轉譯實驗室之運轉，合成 Re-188-liposome 供人體臨床試驗，同時根據 PIC/S GMP 的要求，進行精進規畫。

測定點 序號	潔淨室 分級	測定位置	空氣懸浮微粒數					
			靜態			動態		
			0.5µm	5µm	合格 不合格	0.5µm	5µm	合格 不合格
1	D	一更緩衝室	780	120	■ □	620	110	■ □
2	C	一次更衣室	1570	210	■ □	3391	460	■ □
3	C	一次更衣室(air lock)	150	40	■ □	470	100	■ □
4	C	一次更衣室(air lock)	140	10	■ □	270	20	■ □
5	C	天平台	960	200	■ □	880	170	■ □
6	C	秤量室	2520	240	■ □	2091	130	■ □
7	C	秤量室P/B	200	0	■ □	280	10	■ □
8	C	調配室層流台	0	0	■ □	0	0	■ □
9	C	調配室	130	0	■ □	560	70	■ □
10	C	藥物前處理室一層流台	0	0	■ □	0	0	■ □
11	C	藥物前處理室一	530	120	■ □	1660	280	■ □
12	C	藥物前處理室二Bench	610	40	■ □	470	50	■ □
13	C	藥物前處理室二	100	10	■ □	220	0	■ □
14	C	鉛手套箱			□ □			□ □
15	D	秤量室出口緩衝室	960	100	■ □	1731	280	■ □

圖 54：進行放射奈米藥物製程轉譯實驗室之風險評估及環境監測（落塵、微生物），上表顯示不同級區之落塵監測一例。

(A) Analyzing the effect of cyclic RGDfK-functionalized liposome on reactive oxygen species generation in DMSO-differentiated HL60 cell



(B) Analyzing the effect of cyclic RGDfK-functionalized liposome on reactive oxygen species generation in the presence of lipopolysaccharide in DMSO-differentiated HL60 cell

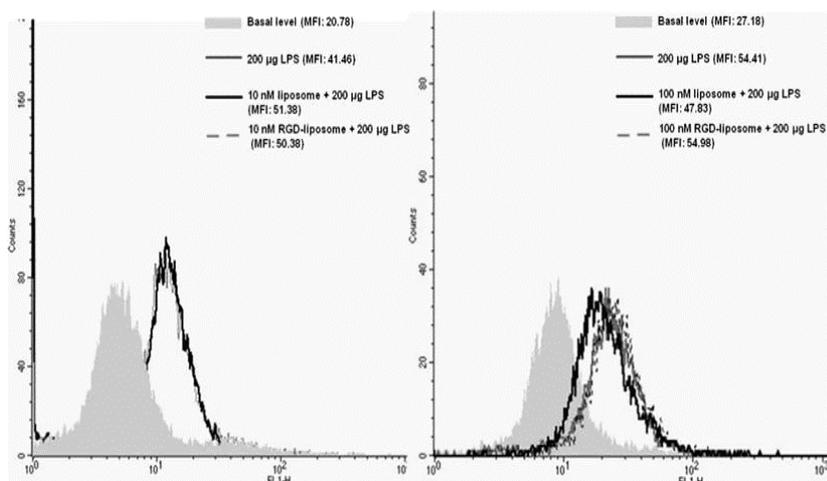
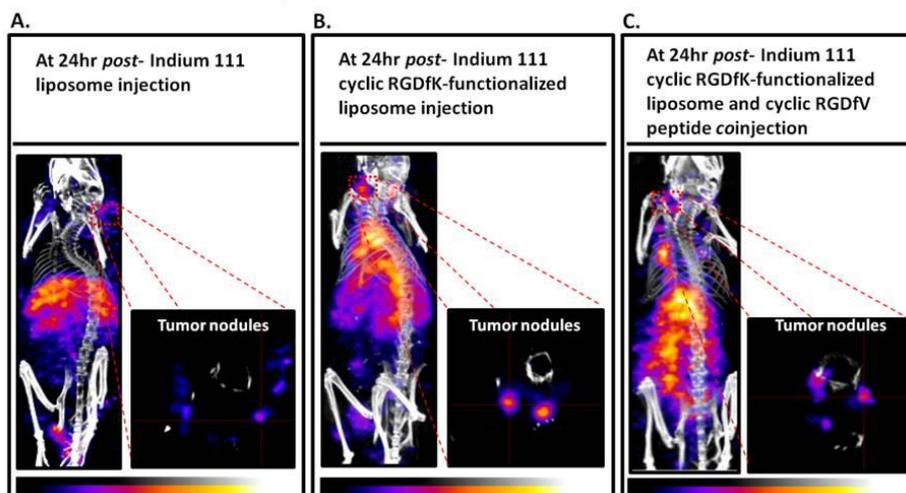


圖 55：靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)不會抑制人類 HL-60 細胞基生成氧自由基的能力。(A)細胞分別與不同濃度(10 與 100 nM)之微脂體或靶向型微脂體反應，靶向型微脂體並不會抑制細胞基本生成氧自由基之能力。(B)在細菌內毒素的存在下，細胞分別與不同濃度(10 與 100 nM)之微脂體或靶向型微脂體反應，靶向型微脂體並不會抑制細胞在接受細菌內毒素刺激後生成氧自由基之能力。

(A)

Representative single photon emission computed tomography (SPECT)/CT imaging of tumor-bearing mice after an injection of <sup>111</sup>In-liposome or <sup>111</sup>In-cyclic RGDfK-functionalized liposome



Scale bar for indium111 is 0 —100% for maximum intensity projection and tumor slices (minimum -maximum: 0 —7.66 x10e<sup>-5</sup> injection dose).

(B)

Regions of interest (ROIs) analysis of tumor nodules in tumor-bearing nude mice at 24hr after injecting with <sup>111</sup>In-liposome or <sup>111</sup>In-cyclic RGDfK-functionalized liposome

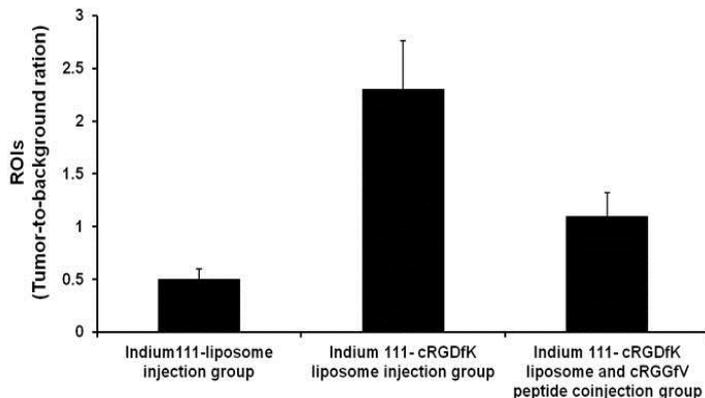


圖 56：(A)完成 In-111-Liposome-RGD 在人類黑色素瘤細胞皮下接種之裸鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 分子影像分析，並與 In-111-Liposome 做為對照組比較分析。(B) 完成 In-111-Liposome-RGD 在人類黑色素瘤細胞皮下接種之裸鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 分子影像之腫瘤團塊之定量分析，並與 In-111-Liposome 做為對照組比較分析。

(二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

☑ 利用 Pretreating drug 應用於延長  $^{188}\text{Re}$ -Liposome 於體內循環-Pharmacokinetics

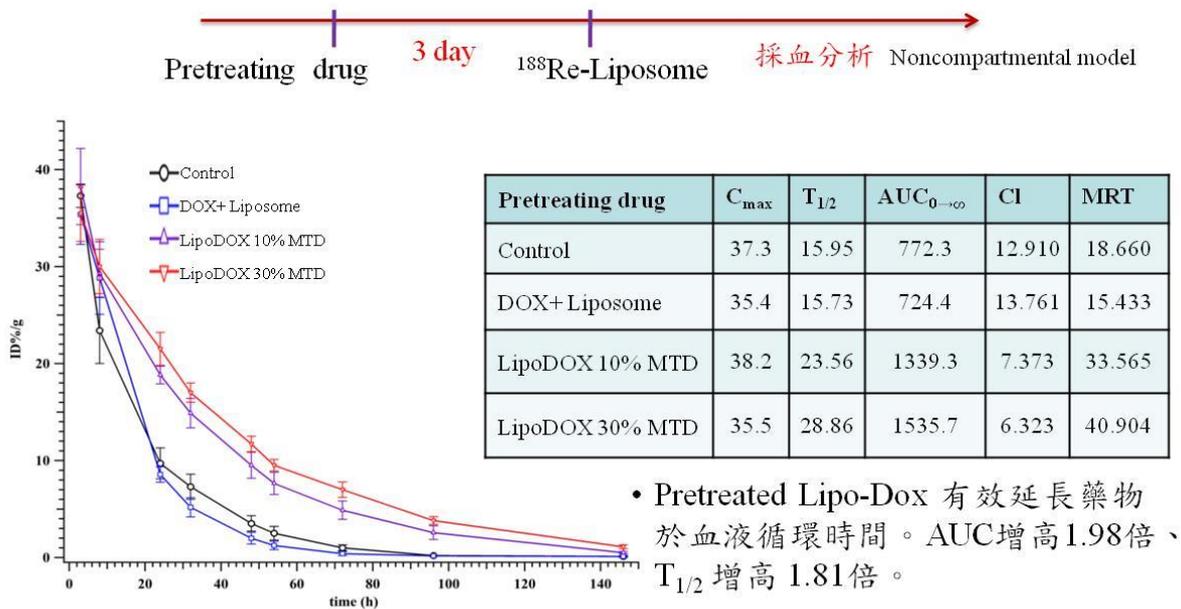


圖 57: 利用不同組合之 pretreating drug 應用於延長  $^{188}\text{Re}$ -Liposome 於體內循環之藥物動力學。

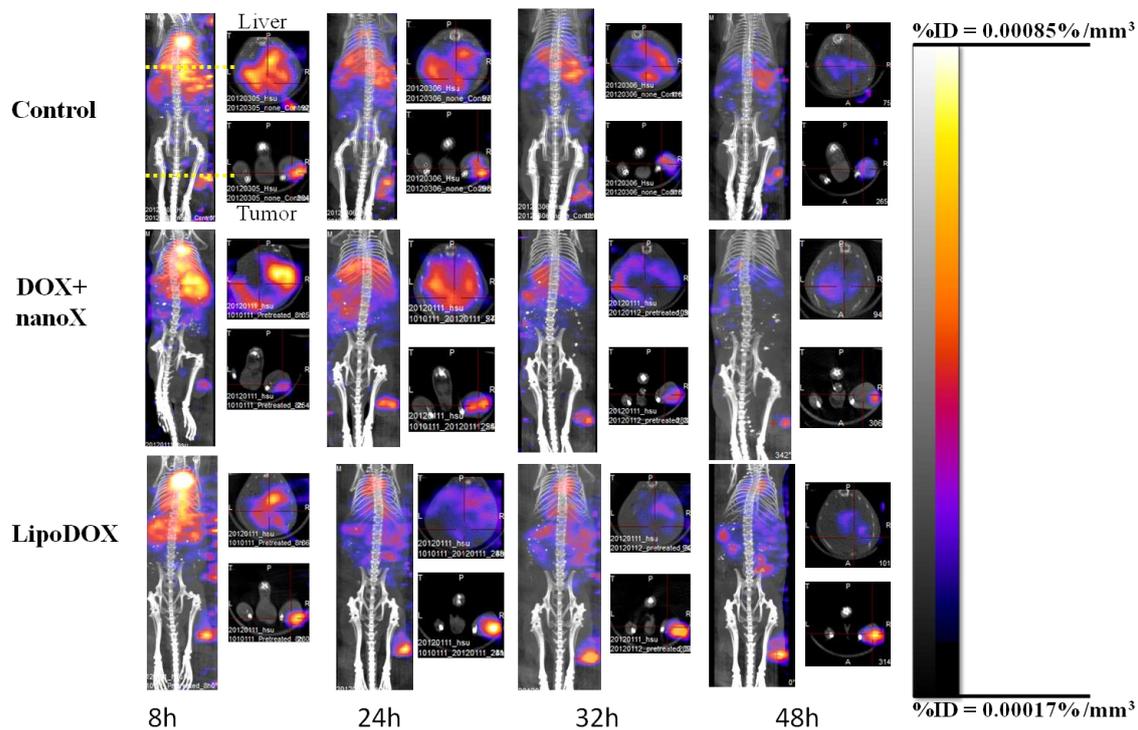
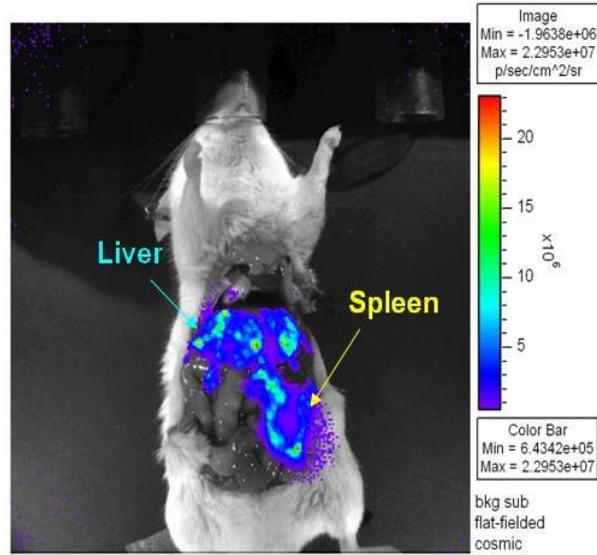
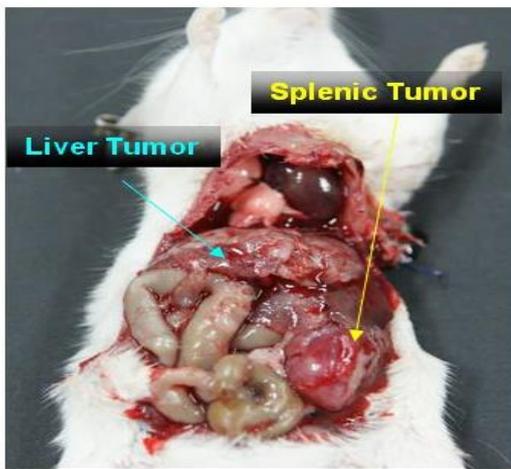


圖 58: 利用不同組合之 Pretreating drug 應用於延長 <sup>188</sup>Re-Liposome 於體內循環之 NanoSPECT/CT 造影圖。

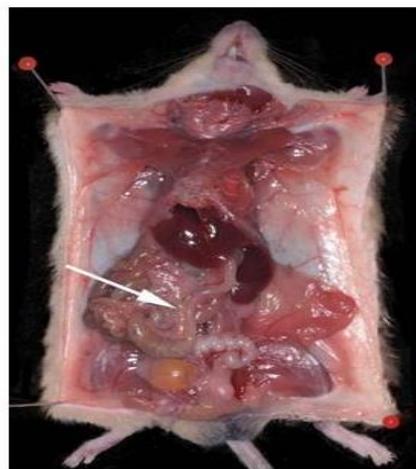


活體冷光影像 (In-Vivo Luminescent Imaging)

(腫瘤細胞接種後11天)



解剖照片  
(肝臟及脾臟均有腫瘤)

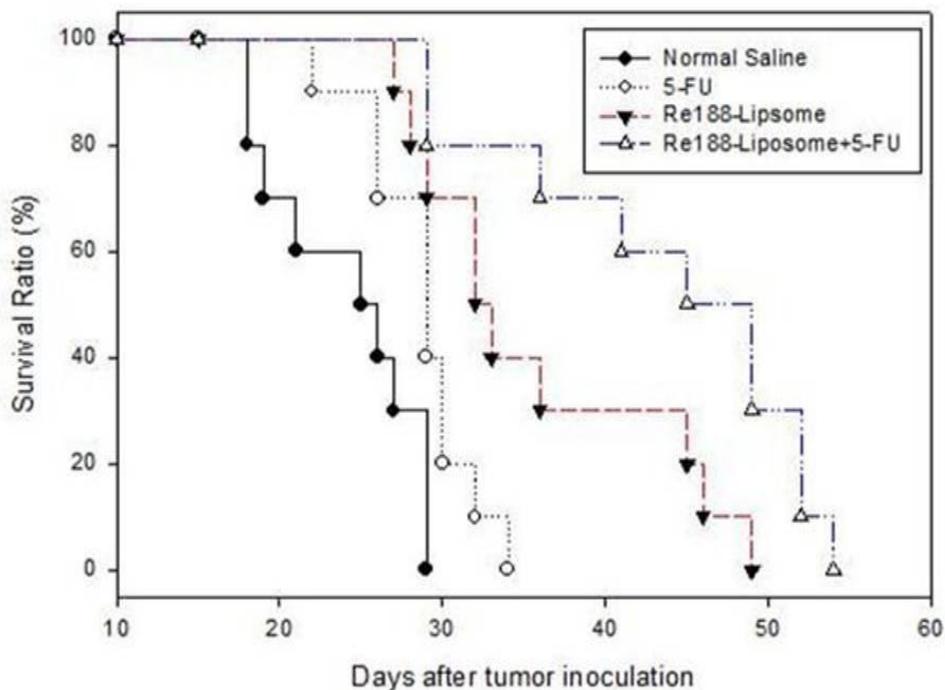


正常BALB/c小鼠  
解剖照片

圖 59：CT26-Luc 脾臟接種轉移性肝臟模式建立。

表 16：Re-188-liposome Phase 0 臨床試驗已完成 8 例，分析血液放射性活度以獲得藥物動力學資訊，並利用單光子電腦斷層造影評估 Re-188-liposome 於人體體內分佈情形。

編號	試驗起始日期	癌症種類
No. 1	101.06.05	Breast , bone meta
No. 2	101.07.10	Esophagus, bone meta
No. 3	101.08.07	Liver, lung meta
No. 4	101.09.04	Kidney, bone meta
No. 5	101.10.05	Lung, liver meta
No. 6	101.10.16	Tongue, left axillary meta
No. 7	101.11.20	Colon, liver meta
No.8	101.12.18	Sarcoma, lung meta



Group	Median survival time (d)	Significance P value
<sup>188</sup> Re-liposome + 5-FU	49.00	<0.0001 <sup>b</sup> , 0.0017 <sup>c</sup>
<sup>188</sup> Re-liposome	33.00	0.0006 <sup>b</sup> ,
5-FU	29.67	0.001 <sup>b</sup>
Normal saline	24.33	—

<sup>b</sup> P values versus control were determined by use of log-rank test (significant variation, p<0.01)

<sup>c</sup> P values versus <sup>188</sup>Re-liposome were determined by use of log-rank test (significant variation, p<0.05)

圖 60：C26 大腸直腸癌腹腔轉移動物模式，進行放療藥物 Re-188-liposome 與化療藥物 5-FU 組合性治療之評估。

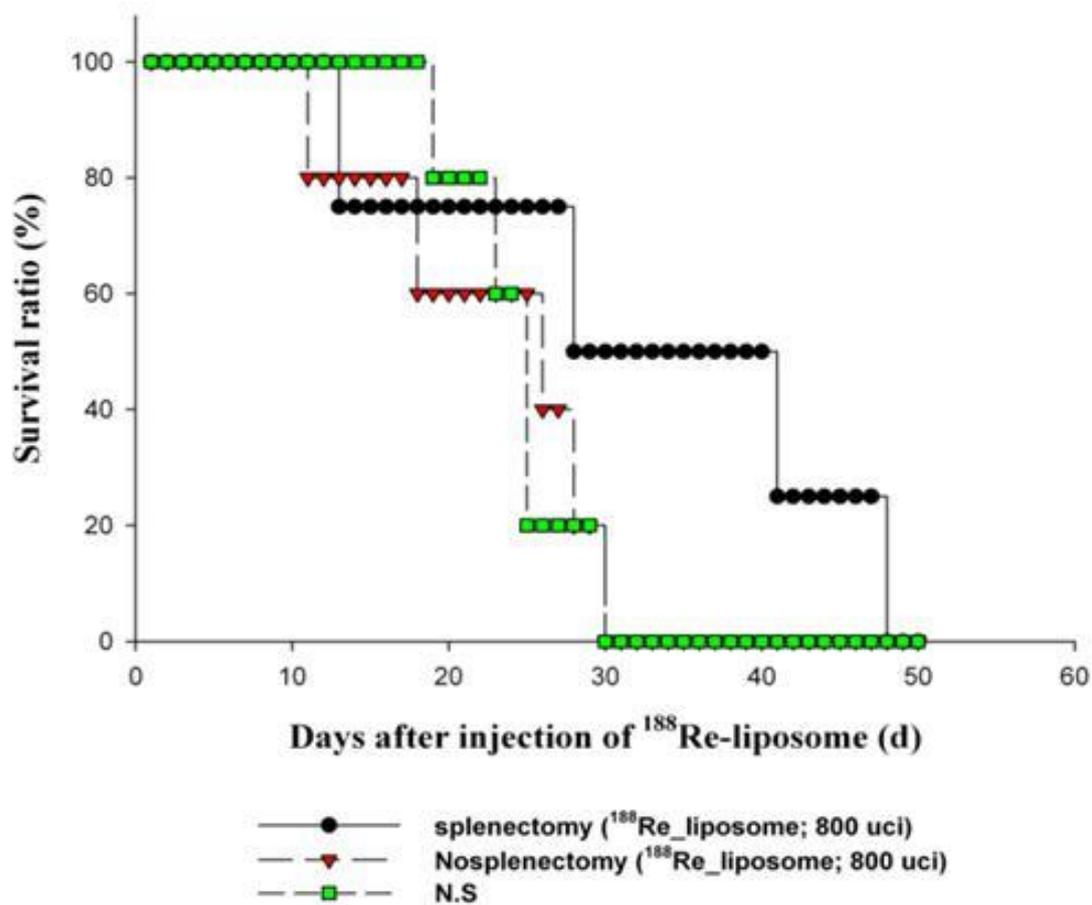


圖 61：進行初步 Re-188-liposome 於 C26-luc 肝轉移腫瘤模式療效評估試驗，實驗共分成兩組：Re-188-liposome 治療組及 N.S 控制組)，分別以 i.v. 方注射單一劑量 Re-188-liposome (800 $\mu$ Ci) 及 normal saline，注射後每週進行 IVIS 造影以監測腫瘤生長並紀錄實驗鼠存活率。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

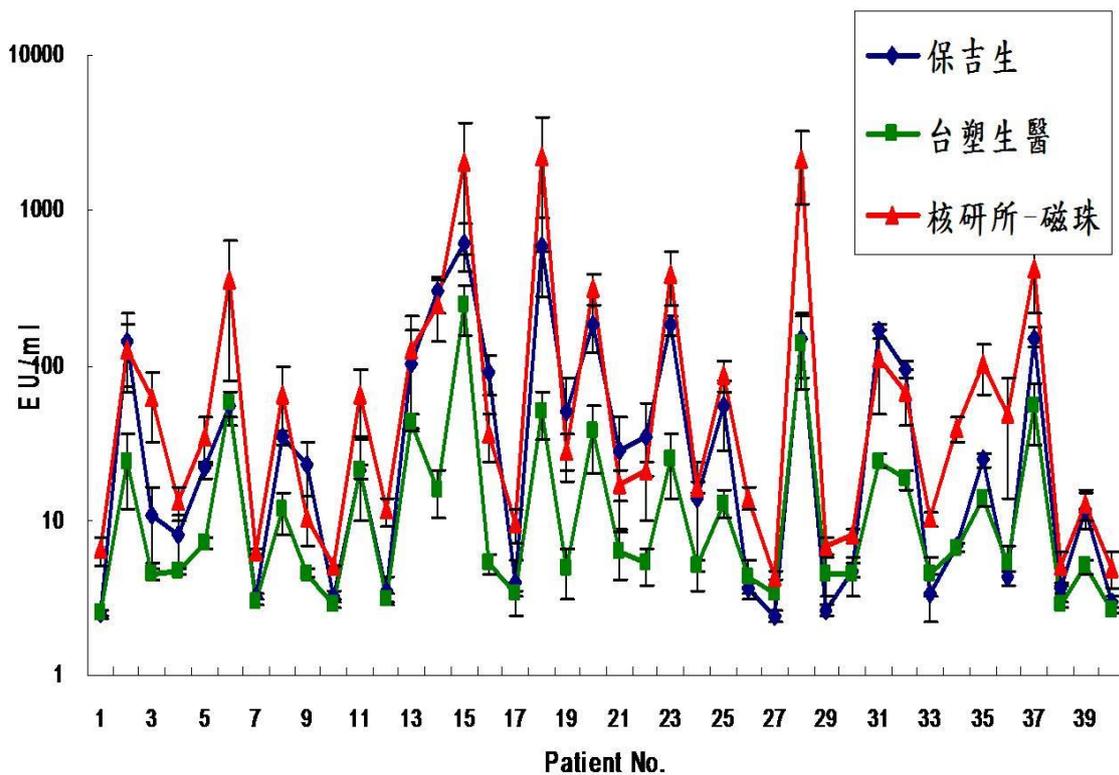
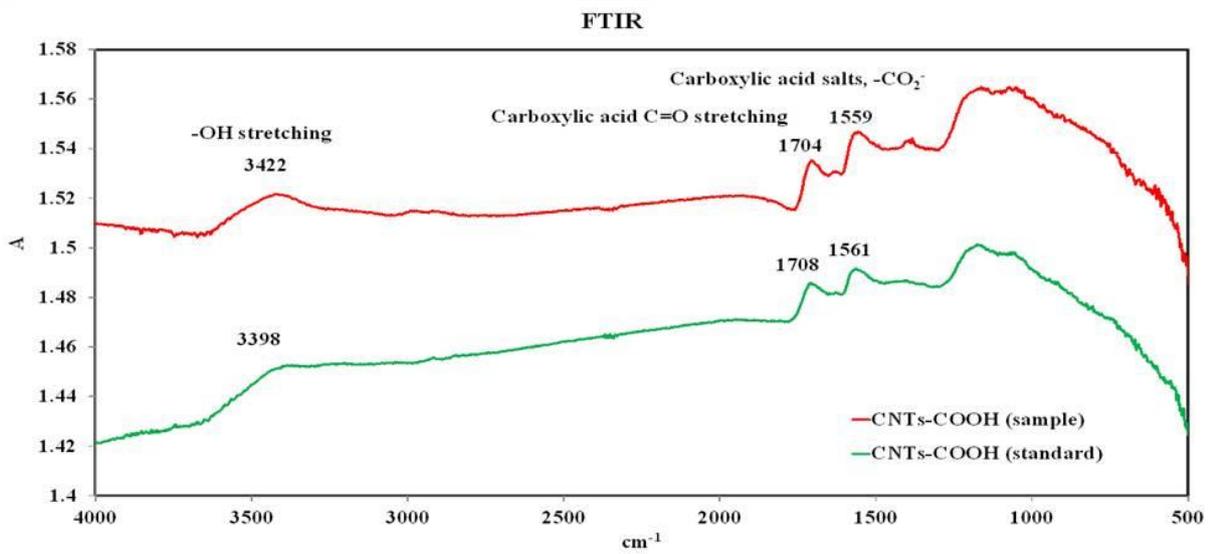


圖62：利用所開發的磁珠進行血液樣品分析並與馬偕醫院結果進行比較，兩者具有相同趨勢。結果顯示所開發的磁珠呈色法曲線趨勢與馬偕類似，證實所開發的檢驗方法具有區分檢測樣品的效能。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 63：本計劃與馬偕醫院協調跨領域與跨部門合作，本年度已完成結案報告送馬偕院內人體試驗委員會(IRB)審核，審核通過並獲得展延核可，有助於拓展樣品取得，印證本檢測方法臨床上的效能，有利於日後推廣相關技術的證明。



CNTs-COOH (standard)		CNTs-COOH (sample)	
Correct area	-COOH (wt%)	Correct area	-COOH (wt%)
0.52	3.5	0.6917	4.66

圖 64：奈米碳管改質後以 FTIR 半定量測試，輻射照射改質後的奈米碳管有助於羧基的產生。

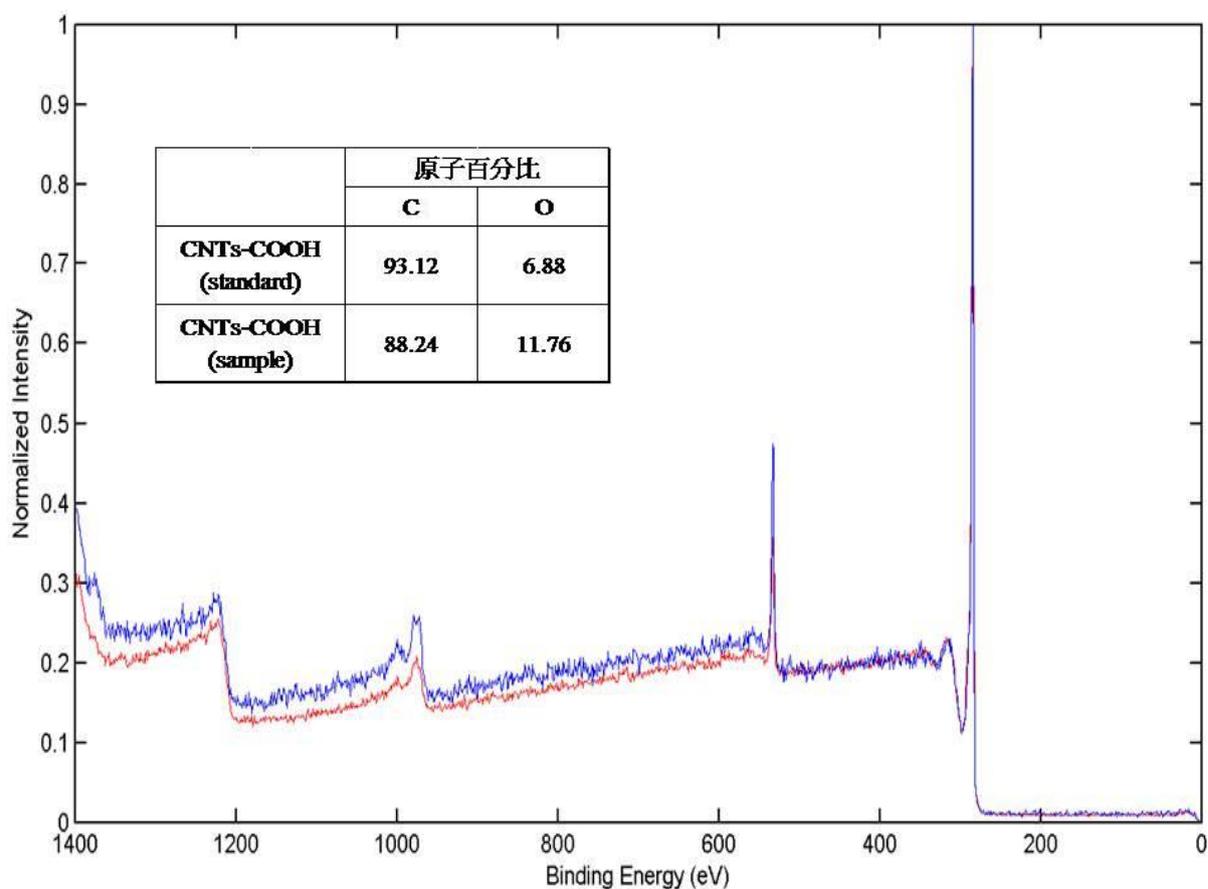


圖 65：奈米碳管改質後以 XPS 半定量測試，輻射照射改質後的奈米碳管有助於羧基的產生。

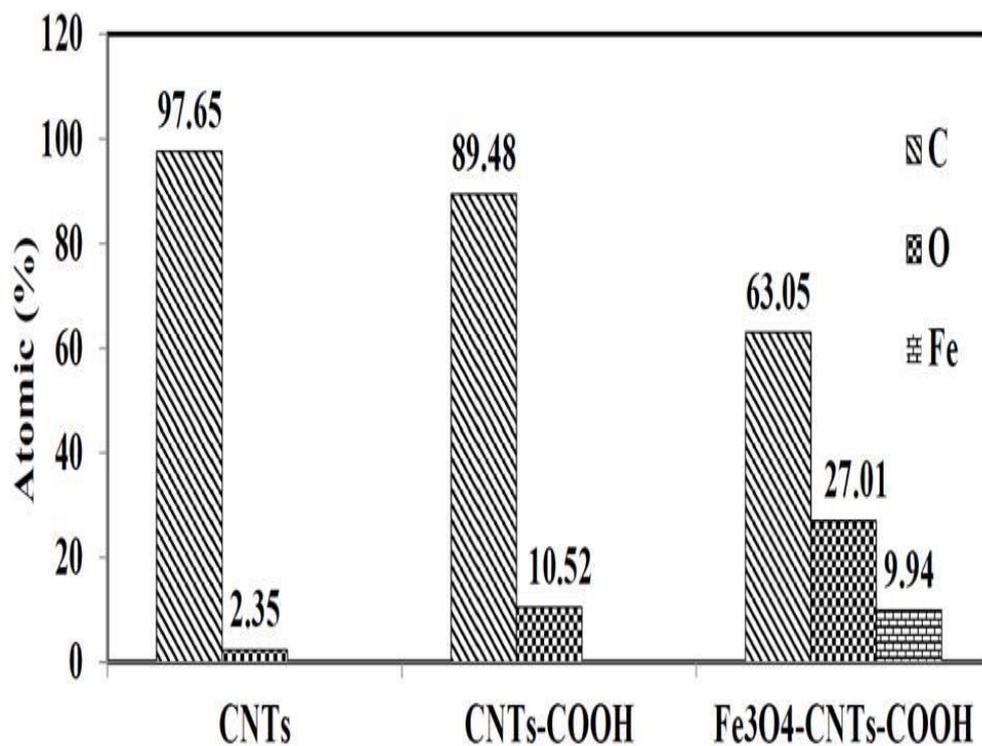


圖 66：奈米碳管改質後以 SEM(EDS)半定量測試，輻射照射後有助於產生磁性化的奈米碳管。

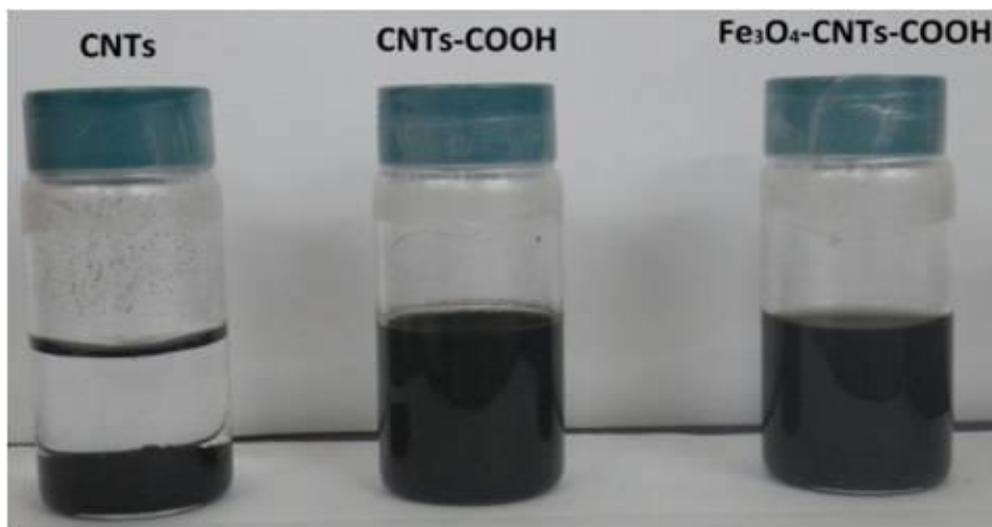


圖 67：奈米碳管改質後以分散性測試，輻射照射後有羧基或是磁性化的奈米碳管分散性都比原始奈米碳管佳(放置兩個月)。

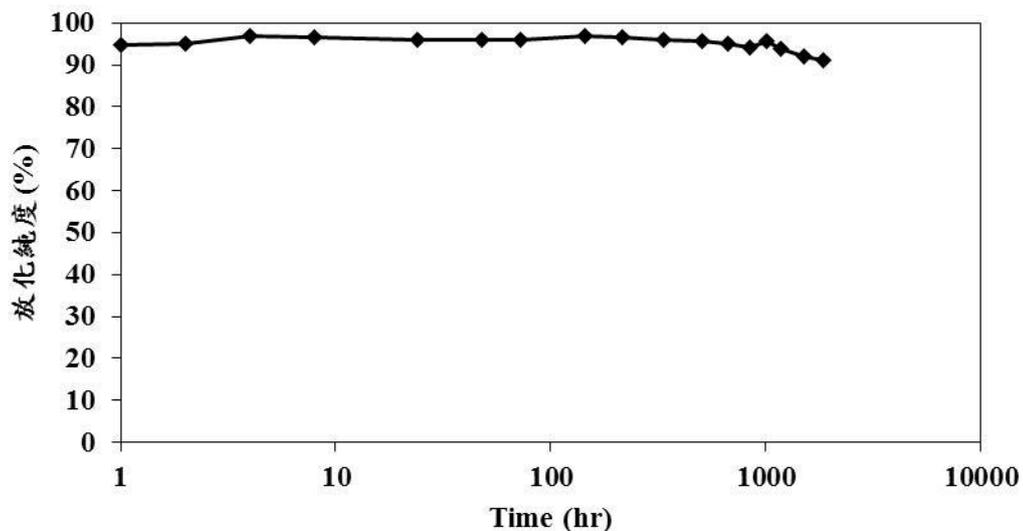


圖 68：二級抗體標誌 I-125 穩定性測試。

表 17：二級抗體標誌 I-125 穩定性測試數據，進行 RIA 抗體標誌穩定性測試，目前數據至少維持十一週的穩定度，放化純度>91%。

時間 (hr)	放化純度 (%)
1	94.88
2	95.02
4	96.97
8	96.54
24	95.83
48	96.06
72	96.02
144	96.96
216	96.45
336	95.85
504	95.61
672	95.02
840	94.11
1008	95.61
1176	93.92
1512	91.95
1848	91.02

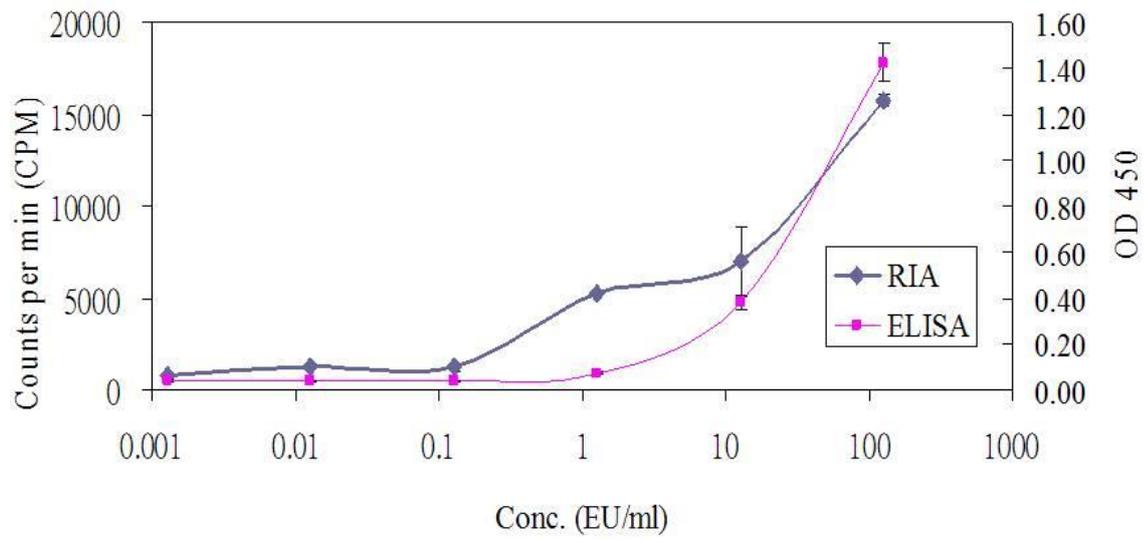


圖 69: RIA 和 ELISA 方法檢測 EBV IgA 抗體的偵測極限。標準樣品 A: 128 EU/ml 稀釋 10X, 100X, 1,000X 10,000X and 100,000X。RIA 測得抗體力價濃度 (偵測極限) 為 0.128EU/ml, 較 ELISA 低。

