

行政院原子能委員會 98 年度
政府科技計畫(期末)成果效益報告
(98.1.1 ~ 98.12.31)

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 98 年 1 月 1 日至 98 年 12 月 31 日 止

主辦單位：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)	2
三、計畫主要內容	2
四、工作進度	4
(一)全程目標及執行成果	4
(二)本年度目標及執行達成情形	6
五、計畫工作項目實施步驟及方法	8
六、計畫執行成果	10
七、計畫管理情形	13
八、重點技術或措施與國際之比較，並與本計畫目前成果作比較	14
九、目前碰到困難以及因應對策	16
十、已有重大突破及影響	16
十一、98 年度作業計畫績效評核項目達成情形	17
參、計畫經費與人力執行情形	20
一、計畫經費執行情形：	20
(一)計畫結構與經費	20
(二)經資門經費表	21
二、計畫人力運用情形：	21
(一)計畫人力(人年)	21
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上)	22
肆、計畫已獲得之主要成就與量化成果(output) (截至 12 月 31 日為止)	24
伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome) (截至 12 月 31 日為止)	28
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 30%)	28
二、技術創新(科技整合創新) (權重 25%)	29
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%)	31
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10_%)	32

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重 20%).....	32
陸、與相關計畫之配合	33
柒、後續工作構想之重點	34
捌、檢討與展望	34
附錄一、主要成就與量化成果清單	35

計畫成果效益摘要(Abstract)

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：98-2001-01-辛-09

計畫期間(全程)：98年1月1日至103年12月31日

年度經費：79,550千元 全程經費規劃：689,550千元

執行單位：核能研究所

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

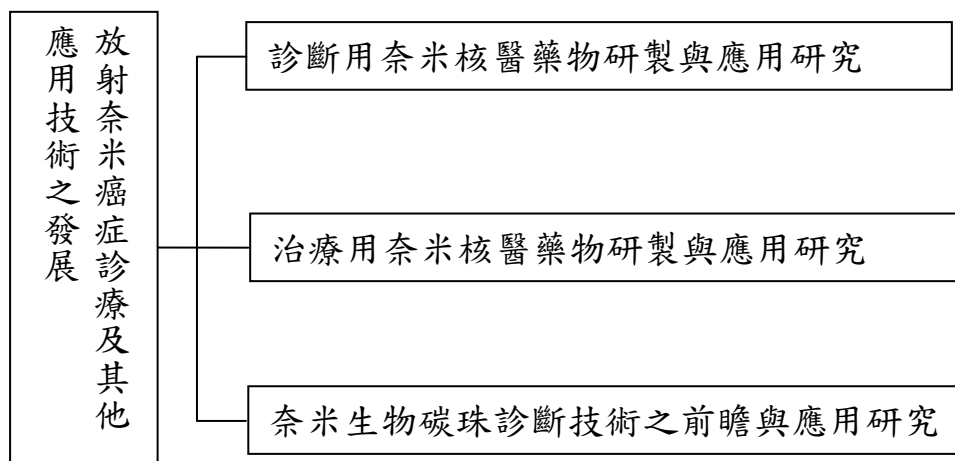
一、計畫目的

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療醫學。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應用研究：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、計畫架構(含樹狀圖)

本計畫 98 年度規劃三項工作，其工作架構如下：



三、計畫主要內容

本年度之研發目標分述如下：

(一)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- 1.利用診斷性放射性同位素(Tc-99m、In-111)建立奈米被動標靶放射藥物製程最佳化與確效：包括藥物毒理與 CMC 資料、原料藥與產品品管分析、製程最佳化規格訂定與製程標準書建立。
- 2.利用診斷性放射同位素(Tc-99m、In-111)製作奈米主動標靶放射藥物，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 receptor; EGFR)的阻斷劑，主動傳送到標靶腫瘤組織器官進行動物模式活體造影研究，並完成藥物製程最佳化與確效。
- 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：在生物體活性分析、生物體分佈及藥動學研究，以求出 C_{max} 、 T_{max} 、AUC

值等數據及輻射劑量評估，獲得藥物藥理及有效性整體評估資料。

4.開發奈米磁振與核醫雙功能造影劑。

5.推動與進行奈米標靶放射診斷藥物轉譯研究。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

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 $^{188}\text{Re-DXR-Liposome}$ 製程最佳化與確效：包括藥物毒理與CMC 資料、原料藥與產品品管分析、製程最佳化規格訂定與製程標準書建立(SOP)。

2.利用治療性放射性同位素(Re-186/Re-188)製作主動標靶組合式治療腫瘤藥物，在傳輸系統(例如微胞、微脂體等)接上新生血管抑制劑 (anti-angiogenesis inhibitors) 或上皮生長因子接受器 (anti-epidermal growth factor receptor; anti-EGFR)的阻斷劑，將化療與放療藥物主動傳送到標靶腫瘤組織器官，並完成研製藥物製程最佳化與確效。

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：在生物體活性分析、生物體分佈試驗以及藥動學研究等，以求出 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、AUC 值等數據；輻射劑量評估、療效評估等，獲得藥物藥理與有效性整體評估資料。

4.推動與進行奈米標靶放射治療藥物轉譯研究。

(三)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，以化學處理或輻射照射行造成官能基接合，改善碳珠材質。

2.建立碳珠被覆抗原之技術，完成抗原之被覆。

3.成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。

4.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。

四、工作進度

(一)全程目標及執行成果

全程目標		
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究： 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。 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。 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。 4. 推動與進行奈米標靶放射診斷藥物轉譯研究。 二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究： 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。 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。 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。 4. 推動與建立 GLP 放射毒理實驗室。 三、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，以化學處理或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碳珠表面修飾方法。 3. 建立碳珠被覆抗原之技術，完成抗體之被覆。 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。		
98 年度成果		
全程目標	執行成果	差異分析
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究 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。 2. 奈米被動標靶診斷藥物於動物腫瘤模式診斷平台建立。	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。 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-ip1/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	符合目標

3. 轉譯實驗室建構。	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。 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。	
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究 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。 2. 被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗。 3. 被動標靶治療奈米藥物臨床前毒理試驗 4. 放射毒理實驗室之建置。	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。 2. 完成 Re-188-liposome 在腹腔注射與皮下注射接種 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。 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。 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。	符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究 1. 奈米碳珠改質最佳製程與品管分析方法確立	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。 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	符合目標

	升奈米碳管未來應用上的方便性。	
--	-----------------	--

(二)本年度目標及執行達成情形

年度預期目標	達成情形	差異分析
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究		
1. 微脂體包埋 In-111 之製程最佳化及品管技術建立。	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。	符合目標
2. In-111-liposome 之 micro PET 及 microSPECT/CT 動物造影。	1. 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-ip1/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 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。 2. 完成以 In-111-liposome (100 nm) 在 C26 腫瘤小鼠之 microSPECT/CT 造影，以及 In-111-Nano-X(100 nm) 在 NCI-H292 在裸小鼠之腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 造影影像 ROI 圈選、定量。	符合目標
3. 轉譯實驗室之建立規。	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。	符合目標
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究		
1. 微脂體包埋 Re-186/Re-188 之製程最佳化及品管技術建立。	完成放射性同位素(Re-188)奈米被動標靶治療藥物研製技術與品管分析方法建立，如包括標誌效率可達 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。	符合目標

2. Re-186/Re-188-liposome 藥理研究。	1. 建立小鼠 C26 大腸癌模式、人類 LS-174 大腸癌與 4T1 乳癌小鼠動物模式，並在不同時間進行 microSPECT/CT 造影。 2. 完成 Re-188-liposome 在腹腔注射與皮下注射接種 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。 3. 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。 4. 完成 Re-188-liposome 之腹水模式療效實驗，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 800 μCi 劑量與控制組，分別為給予單一劑量，實驗結果發現 Re-188-liposome 治療組之小鼠比起控制組腹圍較小與存活率較長，證明 Re-188-liposome 為有效之治療藥物。	符合目標
3. Re-186/Re-188-liposome 毒理研究。	完成 Re-188-liposome 毒理試驗，進行 Re-188-liposome 對 BALB/c 小鼠之 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，試驗中分析給予不同放射劑量的 Re-188-liposome 後，其體重變化、食物消耗、血清生化與血球分析等。	符合目標
4 放射毒理實驗室之建置。	完成符合 GLP 放射毒理實驗室規劃與符合 GLP 之啮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。同時由張志賢博士前往美國德州大學實習 GLP 放射毒理技術，有利於未來放射毒理實驗之進行。	符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究		
1. 以 0-50 kGy 不同劑量的 Co-60 輻射照射奈米碳珠後，改質後的碳珠是否會與抗原	以較低劑量的 Co-60(0-50 kGy)進行第一次奈米碳管照射，再以較高劑量(50-500kGy)進行第二次奈米碳管照射。改質後的奈米碳管隨照射劑量增加而提	符合目標

接合。	升與抗原(蛋白質)的接合率。	
2. 以傳統化學處理方法用強酸高溫技術改變奈米碳珠材質，改質後的碳珠是否會與抗原接合。	奈米碳管隨著經酸處理的時間增加，可提升抗原(蛋白質)的接合率。	符合目標
3. 比較輻射照射與化學處理對於奈米碳珠性質改變之優缺點。	1.以輻射照射結合混酸處理的改質方式能達到奈米碳管較佳的改質效果。 2.以水熱法將磁性氧化鐵奈米顆粒成功附著在經酸處理與 Co-60 照射(劑量為 250 kGy 及 500 kGy)的奈米碳管後，形成磁性奈米碳管，有助於提升奈米碳管未來應用上的方便性。	符合目標

五、計畫工作項目實施步驟及方法

工作項目	實施步驟及方法
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究 1. 利用診斷性同位素建立奈米被動標靶診斷藥物。 2. 奈米被動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式診斷平台建立。 3. 轉譯實驗室之建立規劃。	1-1.建立被動標靶診斷奈米藥物(In-111-Liposome)製程。 1-2.被動標靶診斷奈米藥物製備：將標誌完成的 In-111-oxine 與 Liposome 之包埋反應及品管分析之建立。 1-3.In-111-Liposome 製程最佳化與確效：建立藥物 CMC (Chemical Manufacturing Control) 資料、製程最佳化訂定。 1-4.被動標靶診斷奈米藥物臨床前藥理試驗：進行生物體活性分析。 2-1.建立 C26 鼠類結腸癌細胞與 BALB/c 小鼠建立腫瘤之動物模式。 2-2.Micro-SPECT 影像分析：建立以 microSPECT/CT 影像系統評估不同劑型造影劑之效果。 3-1.建立符合 PIC/S GMP 規定之轉譯實驗室。建構實驗室之設備與設施與人員訓練。
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究 1. 利用治療性放射性同位素建立奈米被動標靶奈米藥物。	1-1.建立微脂體製備、被動標靶治療奈米藥物製備。 1-2.被動標靶治療奈米藥物製程最佳化與確效：建立藥物 CMC (Chemical Manufacturing Control) 資料、製程最佳

2. 利用治療性放射性同位素製作主動標靶奈米治療腫瘤藥物。 3. 成立符合 GLP 精神之放射毒理實驗室。	化建立。 1-3.被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗：建立細胞株及動物模式，進行生物體活性分析研究等。 1-4.Micro-SPECT/CT 分子影像分析。 2-1 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，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。第一年之計畫步驟將以製備。主動標靶奈米治療腫瘤藥物為主，建立分析方法與體外生物活性方法，並進一步分析對腫瘤細胞之結合性與吸收程度。 3-1 建構符合 GLP 規範之 SPF 小鼠動物房。 3-2 執行 GLP 實驗人員與品質保證單位人員之訓練。 3-3 建立放射毒理實驗之相關標準操作程序。 3-4 委託已獲 GLP 認證之毒理實驗室進行輔導。
三、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，以改善碳珠材質。	1-1.碳珠性質改造，以 0-50 kGy 的 Co-60 輻射照射行造成奈米碳珠的(-COOH)官能基接合，改善碳珠材質。 1-2.建立碳珠與抗原結合的技術，利用市售的標準抗原，以溫度和 pH 值建立(-COOH)官能基碳珠與抗原結合最適濃度比例。 1-3.比較以輻射照射和以酸鹼方式(傳統)處理奈米碳珠材質與抗原結合的比例。 1-4.改良輻射照射奈米碳珠方法。

六、計畫執行成果

(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、標幟效率分析等（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，做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 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。

七、計畫管理情形

1. 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及 12 月份召開期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。
2. 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。
3. 本計畫歸屬 2009 奈米國家科技計畫，對內(本所、原能會)、對外(奈

米國家型計畫辦公室、研考會施政計畫管理系統及 GRB 網路系統)，皆按時提報各項報告(如作業計畫、季報、期中報告、年報及執行成果效益表等)。

八、重點技術或措施與國際之比較，並與本計畫目前成果作比較 (詳述計畫發展之重點技術或措施與國際之比較，以圖表方式呈現)

計畫之重點技術或措施	與國際之比較	與計畫目前成果之比較
(一)診斷用奈米核醫藥物 研製與應用研究 1.微脂體造影劑專利文獻蒐集。 2.建立放射性同位素(In-111)奈米被動標靶診斷藥物研製技術。 3.奈米被動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式建立。	1.完成微脂體造影劑(如 Vescan™ 等)專利文獻蒐集，Vescan™(1991-2001)是目前已經經過臨床三期測試的微脂體造影劑，但最後仍未上市。 2-1.在已發表的文獻中，早期 liposome 與 Tc-99m 的標幟是以 surface labeling 的方式為主，但效果不佳，隨後 Vescan™ 與 In-111 是以 A23187 與 NAT-liposome 的方式標幟。目前 In-111 與 liposome 的標幟以 Aafter loading 的技術為主(Harrington et. al. 2001)。 2-2.新型式的標誌方式(Helbok A et. al. 2009)是嘗試合成 DTPA-derivatized lipid-based NP (DTPA-NP) 的方式進行標誌。 3.奈米被動標靶診斷藥物已有許多臨床試驗的經驗 3-1. Vescan™ 已針對骨癌、肺	1-1.微脂體造影劑除針對腫瘤造影外，也可考量用於血管新生(Angiogenesis)的 biomarker，或可作為針對其他腫瘤造影劑缺失的輔助型造影劑。 1-2.微脂體造影劑的生產流程應朝向簡單化。 2-1.本計畫目前 In-111 與 liposome 的標幟參考 after loading 的技術(Harrington et. al. 2001)，但 liposome 改以台灣微脂體公司生產之 Nano-X 為主，如此將有利於新藥上市的流程。 2-2.本計畫可以參考新型式的標誌方式(Helbok A et. al. 2009)進行新型微脂體造影劑的開發。 3.本計畫目前先以動物模式進行腫瘤模式的篩選，目前發現人類肺腺癌 A549 裸小

4.轉譯實驗室之建立規劃。	癌、肝癌、淋巴癌...等進行篩選，靈敏度(sensitivity)約為 85%。 3-2. In-111-liposome (Harrington et. al. 2001) 則針對頭頸癌、乳癌、AIDS-KS 等進行篩選。 4.轉譯研究是目前國際上的藥物開發之趨勢，有核醫藥物的開發經醫院的轉譯研究而加快新藥的開發	鼠動物模式、人類子宮頸癌 SKOV-ip1/luc 裸小鼠動物模式對藥物吸收極低；而人類結腸癌細胞株 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及鼠類大腸癌 C26 小鼠動物模式則對藥物有良好之吸收。 4.本計畫之轉譯實驗室的設計是專門針對放射性藥物的需求而設計，是目前國內第一座(也是唯一的一座)此類型之設計。
(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究 1.本計畫開發放射性同位素與奈米被動標靶微脂體研製技術，應用於癌症之診斷與治療，放射性同位素包覆於微脂體為其關鍵技術。	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。	1.計畫目前成果符合預期。
(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究 1.以輻射照射搭配混酸處理奈米碳管，建立奈米碳管改質技術。	1.目前國際上大多以強酸處理方式氧化奈米碳管。此氧化方式太激烈，效果不易控制，易造成奈米碳管產生過度缺陷，影響奈米碳管的完整性，使得回收率過低的情況，不利於後續處理動作。	1.以輻射照射結合酸處理進行奈米碳管改質屬於較溫和方式，較不易破壞碳管表面結構，又可使奈米碳管結構兩端產生缺口，可避免日後太多奈米氧化鐵附著在奈米碳管表面造成偵測的干擾。

九、目前碰到困難以及因應對策

1. 在奈米診斷藥物的開發部分目前存在兩個主要問題。根據目前藥物適應症之篩選結果顯示，目前 In-111-liposome 在人類肺腺癌 A549 裸小鼠動物模式、人類子宮頸癌 SKOV-ip1/luc 裸小鼠動物模式對藥物吸收極低。然而，在此兩模式下，腫瘤對 F-18-FDG 皆有吸收。此結果顯示，In-111-liposome 作為腫瘤造影劑，未必比 F-18-FDG 為佳，因應對策，後續將持續針對 F-18-FDG 在腫瘤造影上的盲點(例如 F-18-FDG 無法偵測攝護腺腫瘤)，以 In-111-liposome 偵測攝護腺腫瘤為重點。
2. GLP 放射毒理實驗室之建構需要撰寫相關 SOPs 及人員技術之訓練，包含放射毒理試驗，品質保證單位及動物房建立等，試驗人員亦同時進行研發工作，負荷頗重，需增加研發替代役生力軍加入，可解決此問題。

十、已有重大突破及影響

1. 本計畫目前先以動物模式進行腫瘤模式的篩選，目前發現人類肺腺癌 A549 裸小鼠動物模式、人類子宮頸癌 SKOV-ip1/luc 裸小鼠動物模式對藥物吸收極低；而人類結腸癌細胞株 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及人類大腸癌 C26 小鼠動物模式則對藥物有良好之吸收。此結果顯示本計畫研製之 In-111-liposome，符合藥物特性的預期：即可以作為血管新生旺盛腫瘤之造影劑，進一步的藥理測試、藥物製程之改進、藥物適應症之篩選及轉譯研究等，是後續努力的重點，如此可以加快新藥上市的流程。
2. 本計畫今年已完成放射毒理實驗室及動物房硬體設施建構，在明年運轉之後將能進行首次的 GLP 試驗，以利 Re-188-liposome 臨床試驗之

推動。

3. 輻射搭配酸處理進行奈米碳管改質屬於較溫和方式，較不易破壞碳管表面結構，可避免日後太多奈米氧化鐵附著在奈米碳管表面造成偵測的干擾。

十一、98 年度作業計畫績效評核項目達成情形

(參照 98 年度作業計畫\肆、管考基準\二、執行績效所提之個別項目說明達成情形)

績效評核項目	達成情形
(一)年度目標	
1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	1. 完成 DTPA-Liposome 研製與品管分析技術，並建立以均質機震盪方式製備粒徑約 100 nm 的均一的微脂體。 2. 完成 DTPA-Liposome 研製、品管分析技術與奈米被動標靶診斷藥物 In-111-liposome 之標誌條件測試。完成奈米被動標靶診斷藥物 In-111-liposome 之標誌條件測試，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。 3. 完成鼠類大腸癌 C26 小鼠動物模式之建立，完成人類肺腺癌 A549 裸小鼠動物模式之建立，建立種植細胞數與腫瘤生長曲線的關係，成人類子宮頸癌 SKOV-ip1/luc 裸小鼠動物模式之建立，建立腫瘤生長曲線以評估給藥進行造影等實驗時最佳時間。完成人類結腸癌細胞株 LS174T 在 SCID 小鼠之腫瘤動物模式與人類肺癌細胞株 NCI-H292 在裸小鼠之腫瘤動物模式建立。 4. 完成以 In-111-liposome (100 nm)在 C26 腫瘤小鼠之 microSPECT/CT 造影測試及生物分布實驗。 5. 完成 In-111-Nano-X 之標誌實驗，標誌效率可達 95%以上。並進行穩定度測試，於標誌後第 72 小時，仍保有 90%以上的穩定度。完成 In-111-Nano-X(100 nm)在 NCI-H292 在裸小鼠之腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 造影影像 ROI 圈選、定量。 6. 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。
2.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)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，如磷脂質濃度、粒徑等分析。 2. 完成 Re-188-liposome 毒理試驗，進行 Re-188-liposome 對 BALB/c 小鼠之 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，試驗中分析給予不同放射劑量的 liposome 後，其體重變化、食物消耗、血清生化與血球分析等。 3. 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。第一次療效試驗結果以 800μCi 與 1mCi 之劑量對 C-26 大腸直腸癌有較好之療效。 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，在不同時間進行 microSPECT /CT 造影。 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 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。 7. 完成建構符合 GLP 放射毒理實驗室輔導案，本年度由生物技術開發中心負責毒理實驗室之輔導，並由張志賢博士前往美國德州大學實習 GLP 放射毒理技術，有利於未來放射毒理實驗之進行。
3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	1. 以 Co-60 輻射照射結合混酸處理進行奈米碳管的表面改質修飾，隨著輻射劑量增加，奈米碳管表面生成的羧基(COOH)數量顯著增加，達到改質效果。 2. 以 Co-60 輻射照射結合混酸處理後的奈米碳管，其結構隨著輻射劑量增加，被破壞的情形愈是明顯，透過 SEM、TEM 觀察到奈米碳管的管壁變薄、內徑變大且兩端會被打開。有助於將奈米碳管切短，增加羧基在奈米碳管兩端開頭的生成量，可提升後續抗原吸附的比例，提升檢驗試

	劑的靈敏度。 3. 利用水熱反應法將磁性氧化鐵成功附著在經 Co-60 輻射照射結合混酸處理改質的奈米碳管，史奈米碳管具有磁性。 4. 利用蛋白質 BCA 測試來檢驗分析磁性奈米碳管生物基材與血清蛋白的定性實驗結果，奈米碳管經過改質後產生較多的羧基與奈米碳管經過改質後與蛋白質具有良好結合效果。
(二)指定指標	
1.學術成就 國外期刊 10 篇(SCI)、國內外會議論文 10 篇，研究報告 20 篇數 2.技術創新 專利申請 4 件、技術報告 3 篇 3.教育訓練辦理成效 參與 PIC/S GMP、GLP 認證之相關訓練課程等人數占受訓人數 30%以上。	1. 完成國內外期刊論文含申請及發表共 12 篇、國內外會議論文 10 篇、研究報告 18 篇。 2. 申請及獲得專利共 4 件(申請 3 件，獲得 1 件)。技術報告 17 件。 3. 規劃與推動符合 GLP 放射毒理實驗室，赴相關機構參與訓練課程並取得相關訓練證書約 <u>15</u> 張。並辦理 GLP 認證相關訓練課程 22 場次，計有分析組、同位素應用組等二百餘人次參與訓練。派員赴美國德州大學實習 GLP 放射毒理技術。(98.10.06~98.10.26，一人次)。 4. 參加 2009 台灣奈米科技展。 5. 98.11.9 於原能會召開「治療大腸直腸癌新利器」記者會，介紹本計畫於奈米癌症治療藥物之發展。

參、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	79,550				核能研究所	
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	27,850		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	35,775		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	15,925		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 98.12.31

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)	
一、經常支出					
1.人事費					
2.業務費		29,060,000 (29,060,000)		29,060,000 (28,829,941)	36.29% (99.21%)
3.差旅費					
4.管理費					
5.營業稅					
小計		29,060,000 (29,060,000)		29,060,000 (28,829,941)	36.29% (99.21%)
二、資本支出					
1.設備費		50,490,000 (50,490,000)		50,490,000 (50,435,918)	63.47% (99.89%)
小計		50,490,000 (50,490,000)		50,490,000 (50,435,918)	63.47% (99.89%)
合計	金額	79,550,000 (79,550,000)		79,550,000 (79,265,859)	100% (99.64%)
	占總經費%： (執行數÷流用後預算數)	100%		99.64 %	

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 98.12.31(全年)

計畫名稱	執行情形	總人力	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	原訂	30	0.7	2	17.3	10
	實際	30	0.7	2	17.3	10

癌症診療及其他應用技術之發展	差異	無	無	無	無	無
分項計畫 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	原訂	12.5	0.3	0.7	7.5	4
	實際	12.5	0.3	0.7	7.5	4
	差異	無	無	無	無	無
分項計畫 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	原訂	12.5	0.4	0.6	7.5	4
	實際	12.5	0.4	0.6	7.5	4
	差異	無	無	無	無	無
分項計畫 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	原訂	5	-	0.7	2.3	2
	實際	5	-	0.7	2.3	2
	差異	無	無	無	無	無

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	投入人月數 及工作重點	學、經歷及專長	
	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	
	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	

姓名	計畫職稱	投入人月數 及工作重點	學、經歷及專長	
	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	
	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	
	副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	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	
	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	
	助理工程 師	3 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	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	

與原計畫規劃差異說明： 無

肆、計畫已獲得之主要成就與量化成果(output) (截至 12 月 31 日為止)

表一 科技計畫之績效指標(請依計畫性質勾選項目，色塊區為必填)

計畫類別 績效指標	1	2	3	4	5	6	7	8	9	99
	學術研究	創新前瞻	技術發展 (開發)	系統發展 (開發)	政策、法規、制度、規範、系統之規畫 (制訂)	研發環境建構 (改善)	人才培育 (訓練)	研究計畫管理	研究調查	其他
A 論文			✓							
B 研究團隊養成			✓			✓	✓			
C 博碩士培育	✓		✓							
D 研究報告	✓		✓					✓		
G 專利			✓							
H 技術報告			✓							
I 技術活動			✓							
O 共通/檢測技術服務			✓							
T 促成與學界或產業團體合作研究			✓							
R 增加就業							✓			

表二 請依上表勾選合適計畫評估之項目填寫初級產出、效益及重大突破(填寫說明如表格內容)(截至 12 月 31 日為止)

	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於： 國外期刊(SCI)共 10 篇：發表 7 篇，審查中 3 篇。 國內期刊論文 2 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，提昇本所國際研發地位。	
	B 研究團隊養成	1.建置三項專業實驗室： (1)核醫藥物轉譯研究實驗室：建構所需之設備。 (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。 (3)分子生物基因轉殖實驗室：建構所需之設備。 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. 建構分子生物基因轉殖實驗室，建立基因轉殖相關技術。 4. 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。	

	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
技術創新(科技整合創新)	C 博碩士培育	碩士班: 5 人 博士班: 5 人	核研所與國立清華大學、陽明大學、南台科技大學等, 建立建教合作關係、來所實習, 培育人才, 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	18 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。	
	G 專利	1.發明專利獲得 1 件。 2.發明專利申請 3 件。(中華民國 2 件, 美國 1 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所寶貴之研發成果, 未來將可授權廠商, 促進產業升級, 增加就業機會。	
技術創新(科技整合創新)	H 技術報告	17 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。	
	I 技術活動	參與並發表論文於國內外研討會(6 場次): 1. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (2009)。 2. 2009- First ASGO Biennial Meeting during 47th JSGO Meeting。 3. 2009 年中華民國核醫學學會。 4. 2009 國際奈米科技研討會(2009-INSNT)。 5. 2009 台灣奈米科技展。 6. 派員赴美國德州大學實習 GLP 放射毒理技術。(98.10.06~98.10.26, 一人次)	1. 發表國際會議論文 3 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。 2. 發表國內會議論文 7 篇。與國內外研究機構進行學術交流及建立溝通管道、尋求合作機會。 3. 於 2009 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。 4. 赴國外相關單位實習 GLP 放射毒理技術, 有助於未來放射毒理試驗推動。並可與國外研究單位建立連繫管道, 尋求未來合作機會。	

		績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
		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)		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、陽明大學、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。 3. 與國家衛生研究院委託合作。	提昇放射性奈米診療藥物臨床前評估及應用。	
社會影響	民生社會發展	R 增加就業	3 人	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。	
	環境安全永續	O 共通/檢測技術服務	辦理 GLP 人員教育訓練，共 22 場次訓練課程，參與受訓達 2 百餘人次。	GLP 規範為治療性核醫藥之申請新藥查驗登記奠定臨床前至臨床試驗之法源基礎，北計畫積極進行人員訓練，以提升國內臨床試驗水準的諸多措施，以健全新藥臨床試驗體系。	
其他效益(科技政策管理及其它)		其他	1. 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。	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，同時提升台灣在奈米核醫藥物研製與應用的研究領域及水準。	

伍、評估主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome) (截至 12 月 31 日為止)

一、學術成就(科技基礎研究) (權重 30%)

1. 本計畫相關研究成果截至目前發表於國外期刊(SCI)7 篇，審查中 3 篇，並擷取較重要之論著加以精要說明如下：
 - (1) 「In vivo Examination of ^{188}Re (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。
 - (2) 「Biodistribution, Pharmacokinetics and PET Imaging of [^{18}F]FMISO, [^{18}F]FDG and [^{18}F]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。
 - (3) 「Noninvasive Bioluminescent and MicroPET Imaging for the Regulation of NF- κ B 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。
 - (4) 「Receptor-binding, Biodistribution, Dosimetry and Micro-SPECT/CT imaging of ^{111}In -[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。
 - (5) 「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。

- (6) 「 MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of ^{188}Re -(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice」. 投稿至 Anticancer Res 本文探討被動奈米藥物標誌技術、藥物動力學與分子影像，對奈米藥物之研究非常重要。(印製中)
- (7) 「Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of Nanotargeted Radiochemo-therapeutics of Re-188-DXR-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model」投稿至 Nuclear Medicine and Biology 本文探討被動奈米藥物標誌技術與療效評估，對奈米藥物之研究非常重要。

2.發表於國內期刊論文 2 篇：

- (1) 「Evaluation of 5- ^{123}I Iodo-arabino-uridine (^{123}I -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。
- (2) 「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。

二、技術創新(科技整合創新)(權重 25%)

1.專利申請：3 件。(美國 1 件、中華民國 2 件)

專利獲得：1 件。(日本 1 件)

國內會議：7 篇。

國際會議：3 篇。

技術報告：17 篇。

(1)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。

(2)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。

(3) 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。

(4) OOO，「輻射照射海藻激效方法」獲得日本專利(日本特許第 4355957 號)。專利開發輻射照射應用層面，以輻射激效及育種方法，開發快速成長纖維較多之海藻石蓴。

(5) 「New Octreotide Derivatives for 99m-Tc-Tricarbonyl Labeling to Target Somatostatin SST2 Receptor」投稿 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS18) 2009 年第 18 屆放射藥物科學國際會議。

(6) 「In vivo Examination of Tc-99m (I) tricarbonyl Labeled Hynic-D-Phe1-Octreotide as an Imaging Agent for Pancreatic Tumor.」投稿 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS18) 2009 年第 18 屆放射藥物科學國際會議，有助提升本所研究能力。

2. 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。

3. 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。

4. 開發結合放射藥物與化學治療藥物組合而成双功能與双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. 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」，將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，成為一個國家級開放式實驗室。
6. 以鈷-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。
7. 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。

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，亦提高本所技服收入。
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，除可提供本所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，亦提高本所技服收入。

- 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。
- 5.一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。有助於做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。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重 10 %)

- 1.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。
- 2.增加癌症病患之癌病診斷之效果，可做為早期發現、早期治療的依據，增加癌症病人的存活率。
- 3.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做為檢測試劑的基質。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。
- 4.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。有助於做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。
- 5.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 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。
- 2.98 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。
- 3.98 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。
- 4.98 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。
- 5.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。

陸、與相關計畫之配合

- 1.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）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。

2. 與輻射照射廠應用計畫緊密合作，建立輻射照射奈米材料改質技術，其可推廣應用於對外技術服務，增加照射廠技服收入。

柒、後續工作構想之重點

1. 建立轉譯實驗室，配合國內醫院之合作需求，提供 Re-188 奈米藥物等製劑，加速推動疾病診斷與治療臨床試驗之執行，推廣藥品臨床應用研究。
2. 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。

捌、檢討與展望

1. 利用奈米藥物所建立之相關技術，加強應用於其他計畫之執行，可達事半功倍之目標。
2. 本計畫執行之放射毒理實驗室，持續推動符合衛生署藥政處「非臨床試驗優良操作規範」之標準。以利取得 GLP 認證。
3. 建立轉譯實驗室，配合國內醫院之合作需求，提供 Re-188 奈米藥物等製劑，加速推動疾病診斷與治療臨床試驗之執行。
4. 建立輻射照射奈米碳管改質標準作業程序，以達標準化生產的目標。

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_____

附錄一、主要成就與量化成果清單

本段落屬機密性內容，故不公開