

行政院原子能委員會 100 年度
政府科技計畫(期末)成果效益報告
(100.1.1 ~ 100.12.31)

計畫名稱：奈米國家型科技計畫-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 100 年 1 月 1 日至 100 年 12 月 31 日止

執行單位：核能研究所

目 錄

壹、科技施政重點架構圖：	1
貳、基本資料	2
參、計畫目的、計畫架構與主要內容	2
一、計畫目的與預期成效	2
二、計畫架構(含樹狀圖)	5
三、計畫主要內容	5
四、計畫執行情形及績效成果	8
(一)全程目標及執行成果	8
(二)工作進度—本年度預期目標及達成情形	13
(三)98~100 年度計畫成果分年實際執行成效	14
肆、計畫經費與人力執行情形	23
一、計畫經費執行情形：	23
(一)計畫結構與經費	23
(二)經資門經費表	24
二、計畫人力運用情形：	25
(一)計畫人力(人年)	25
(二)主要人力投入情形(副研究員級以上)	26
伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output)	28
一、本計畫主要成果及重大突破	28
二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破	35
陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)	39
一、學術成就(科技基礎研究) (權重 30%)	39
二、技術創新(科技整合創新) (權重 30%)	43
三、經濟效益(產業經濟發展) (權重 15%)	47
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續) (權重 10%)	48
五、其它效益(科技政策管理及其它) (權重 15%)	49
柒、與相關計畫之配合	54
捌、後續工作構想之重點	54
玖、檢討與展望	55
附錄一、佐證資料表	56

附錄二、佐證圖表	57
----------------	----

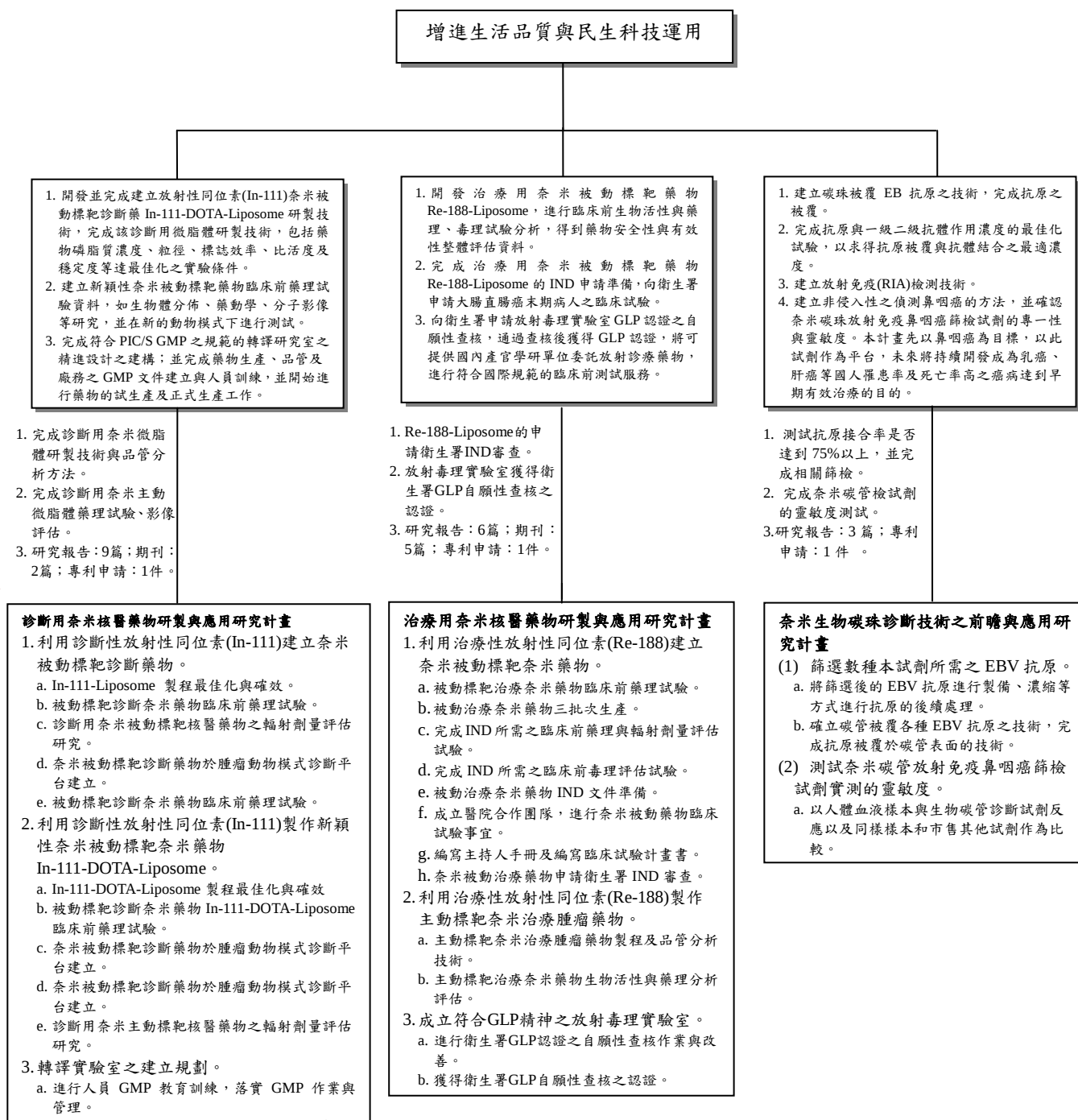
第二部分：政府科技計畫成果效益報告

壹、科技施政重點架構圖：

策略績效目標

績效衡量指標

執行措施（綱要計畫）



貳、基本資料

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

主 持 人：

審議編號：100-2001-01-辛-11

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

年度經費：76,000 千元 全程經費規劃：516,987 千元

執行單位：核能研究所

參、計畫目的、計畫架構與主要內容

(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、計畫目的與預期成效

(一) 計畫目的

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

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

(二) 整體預期效益

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

- (1) 奈米被動標靶與主動標靶放射診斷藥物之製程之最佳化及品管分

析方法建立。

- (2) 開發奈米放射診斷藥物，同時建立四項核心技術，包括奈米標靶藥物傳輸技術、活體分子影像藥物研究技術、生物分子標靶技術及輻射劑量評估技術。
- (3) 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；並建立體內分布、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。

(三) 100 年度預期效益

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

(1) 開發並完成建立放射性同位素 (In-111) 奈米被動標靶診斷藥 In-111-DOTA-Liposome 研製技術，完成該診斷用微脂體研製技術，包括藥物磷脂質濃度、粒徑、標誌效率、比活度及穩定度等達最佳化之實驗條件。

(2) 建立新穎性奈米被動標靶藥物臨床前藥理試驗資料，如生物體分布、藥動學、分子影像等研究，並在新的動物模式下進行測試。

(3) 完成符合 PIC/S GMP 之規範的轉譯研究室之精進設計之建構；並完成藥物生產、品管及廠務之 GMP 文件建立與人員訓練，並開始進行藥物的試生產及正式生產工作。

2. 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

(1) 開發治療用奈米被動標靶藥物 Re-188-Liposome，進行臨床前生物活性與藥理、毒理試驗分析，得到藥物安全性與有效性整體評估資料。

(2) 完成治療用奈米被動標靶藥物 Re-188-Liposome 的 IND 申請準備，向衛生署申請大腸直腸癌末期病人之臨床試驗。

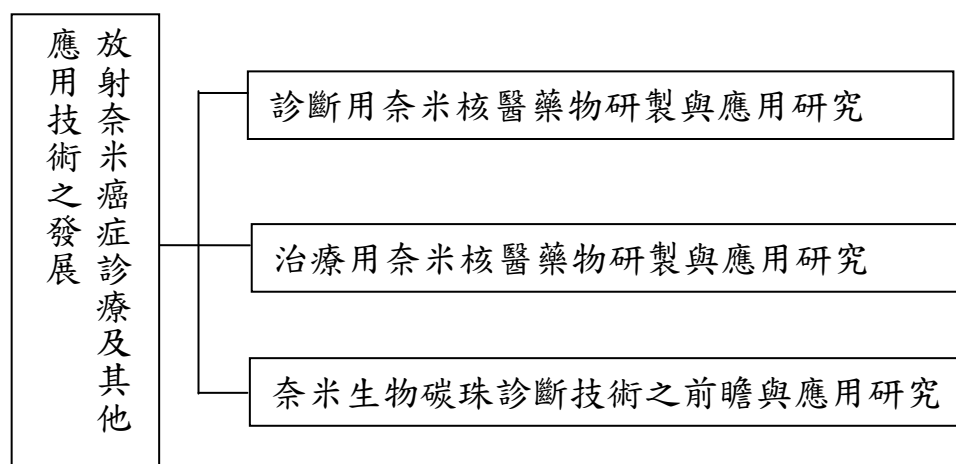
(3) 向衛生署申請放射毒理實驗室 GLP 認證之自願性查核，通過查核後獲得 GLP 認證，將可提供國內產官學研單位委託放射診療藥物，進行符合國際規範的臨床前測試服務。

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 建立碳珠被覆 EB 抗原之技術，完成抗原之被覆。
- (2) 完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗，以求得抗原被覆與抗體結合之最適濃度。
- (3) 建立放射免疫(RIA)檢測技術。
- (4) 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。

二、計畫架構(含樹狀圖)

本計畫 100 年度規劃三項工作，其工作架構如下：



三、計畫主要內容

本計畫主要為診斷及治療用奈米核醫藥物研製與應用的研究，這是 21 世紀的一個新領域，將放射性同位素載入於載體(carrier)內，透過合適的標靶，藉此將它們帶到病灶處，以達診療之效果，此為國內自行研發的放射性診療藥物，可對台灣特有癌症之診療有實質績效與造福國民，也可藉此機會提昇我國研究領域水準。同時本計畫利用核能

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所建立的基礎與績效，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，100 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，同時也將進行轉譯研究實驗室之 GMP/PIC S 試運轉。本年度工作重點如下：

1.利用診斷性放射性同位素 In-111 建立奈米被動標靶奈米藥物。

(1)診斷用奈米藥物製程最佳化與確效。

(2)建立被動標靶診斷奈米藥物臨床前藥理試驗。

(3)被動標靶治療奈米藥物單一劑量毒理試驗

(4)診斷用被動標靶診斷奈米藥物與 F-18-FDG 在腫瘤造影之差異性評估。

(5)建立 microSPECT/CT 奈米被動標靶奈米藥物之篩選平台及影像定量評估。

2.利用診斷性放射性同位素 In-111 製作奈米主動標靶奈米藥物。

(1)診斷性主動標靶奈米治療腫瘤藥物製程及品管分析技術。

(2)診斷性主動標靶診斷奈米藥物臨床前藥理試驗。

(3)診斷性奈米主動標靶奈米藥物之篩選平台及影像定量評估。

3.轉譯實驗室之建立規劃

(1)轉譯實驗室之 GMP/PIC S 試運轉。

(2)轉譯實驗室之運轉維護、系統確效。

(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、IND 申請準備以及治療用主動奈米藥物之臨床前生物活性與藥理試驗分析，得到藥物安全性與有效性整體評估資料。同時在完成建構符合 GLP 的放射毒理實驗室之設施、設備與人員訓練後，100 年度規劃進行 GLP 認證之自願性查核。本年度工作重點如下：

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)，進行生物體活性分析、藥動學及臨床前腫瘤療效試驗研究。
- b. 被動標靶治療奈米藥物單一劑量毒理試驗。
- c. 治療用奈米被動標靶核醫藥物之輻射劑量評估研究。

(2)被動治療奈米藥物三批次生產。

(3)被動治療奈米藥物 IND 文件準備。

(4)成立醫院合作團隊，進行奈米被動藥物臨床試驗事宜。

(5)編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書。

(6)奈米被動治療藥物申請衛生署 IND 審查。

2.利用治療性放射性同位素(Re-188)製作主動標靶奈米治療腫瘤藥物。

(1)主動標靶奈米治療腫瘤藥物製程及品管分析技術。

(2)主動標靶治療奈米藥物生物活性與藥理分析評估。

3.成立符合 GLP 精神之放射毒理實驗室。

(1)進行衛生署 GLP 認證之自願性查核作業與改善。

(2)獲得衛生署 GLP 認證之自願性查核。

(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

本年度著重於篩選數種所需之 EBV 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 99 年下半年提出醫院的人體試驗審查委員會申請，將進行文件之修改與再送件，以期本年度所需要的血液樣本可順利取得，便於進行人體外實驗。本年度工作重點如下：

1. 篩選數種本試劑所需之 EBV 抗原，以因應不同階段病人產生的不同抗體，並建立 EBV 抗原被覆於奈米碳珠的技術。

(1) 將篩選後的 EBV 抗原進行製備、濃縮。

(2) 並確立碳管被覆各種 EBV 抗原之技術，完成抗原被覆於碳管表面的技術。

2. 試奈米碳管放射免疫鼻咽癌篩檢試劑實測的靈敏度：以人體血液樣本與生物碳管診斷試劑反應以及同樣樣本和市售其他試劑作為比較。

四、計畫執行情形及績效成果

(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

9

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。	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。	符合目標 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，有助提升奈米碳管未來應用上的方便性。	符合目標
99 年度		
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. 免疫微脂體與放射性同位素 In-111 標誌及品管技術。 2. In-111-DOTA-liposome 製程最佳化及品管技術建立。 3. 完成 In-111-免疫微脂體之 microSPECT /CT 動物造影。 4. 完成 In-111-liposome 之 microPET 及 micro SPECT /CT 動物造影。	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。 2. 完成 In-111-DOTA-liposome 標誌條件測試，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。 3. 完成放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷藥物 In-111-immunoliposome-Avastin 在 LS174T 人類腸癌小鼠腫瘤模式的 microSPECT/CT 動物造影。 4. 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	符合目標 符合目標 符合目標 符合目標

5.轉譯實驗室 PIC/S GMP 空調系統、監視系統之確效、GMP 文件建立、人員訓練。	In-111-liposome 在人類卵巢癌 SKOV3 小鼠動物模式動物模式之 microSPECT/CT 動物造影實驗。 5.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。	符合目標
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究 1.Re-188 微脂體之標誌製程最佳化及品管技術建立。 2.完成 Re-188- liposome 在不同小鼠之療效與藥理研究。 3.完成 Re-188-liposome 在大鼠之 28 天 GLP 毒理研究。 4.完成 GLP 放射毒理實驗室之建置。	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。 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。 3.完成 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。 4.完成 GLP 放射毒理實驗室之建置，後續將進行稽核認證。	符合目標 符合目標 符合目標 符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究 1.建立奈米碳管磁性化技術。 2.建立磁性奈米碳管接枝 PEG(Polyethylene glycol)技術。 3.建立鼻咽癌 ELISA 檢驗試劑被覆(coating) EBV EBNA1 及 EA 抗原於 96 孔微測定盤(96 microplate)技術。 4.建立磁珠披覆 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。	1.完成磁性奈米顆粒製程技術。以 10kGy 使氯化亞鐵在鹼性環境中形成四氧化三鐵，此生成物沉澱在奈米碳管上，以形成磁性奈米顆粒。 2.完成磁性奈米顆粒-PEG 技術。為避免非特異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。 3.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。 4.完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術，並以 ELISA 方法進行測試，其中 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。	符合目標 符合目標 符合目標 符合目標

100 年度		
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究 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 符合目標 符合目標 符合目標
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究 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 符合目標 符合目標 符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究 1. 篩選 EB 病毒抗原種類。 2. 建立放射免疫法技術。 3. 建立奈米生物碳管放射免疫分析法。	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%。 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。	符合目標 符合目標 符合目標

(二)工作進度—本年度預期目標及達成情形

(說明年度預期目標及達成情形、目前計畫之實際執行與預期工作之差異)

年度預期目標(查核點)	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.In-111-Liposome-RGD 製程最佳化及品管技術建立。	完成 Liposome-RGD 之製程最佳化開發及二批次藥物生產；並完成之品管規格建立。	符合目標
2.In-111-DOTA-Liposome 在腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 造影及動物實驗。	完成 In-111-DOTA-Liposome 之 microSPECT 影像定量分析並與控制組 In-111-Liposome 進行影像定量比較。	符合目標
3.In-111-Liposome-RGD 細胞實驗。	完成 Liposome-RGD 細胞實驗，確認 RGD 功能的完整性。	符合目標
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。	完成轉譯實驗室軟體建置：生產、品管及廠務之 SOP, 4Q 及 VMP 等文件建立；進行轉譯實驗室無菌製藥、品管分析及廠務維護等 GMP 教育訓練及輔導。	符合目標
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究		
1.被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理試驗。	完成 Re-188-Liposome 在大腸直腸癌肺轉移腫瘤模式、腹水轉移模式、皮下模式之藥理試驗與療效評估。	符合目標
2.被動治療奈米藥物三批次生產。	完成被動治療奈米藥物三批次生產。	符合目標
3.編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書。	完成編寫主持人手冊及編寫(IND)臨床試驗計畫書	符合目標
4.獲得衛生署 GLP 認證之自願性查核。	獲得衛生署 GLP 自願性查核之認證。	符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究		
1.篩選 EB 病毒抗原種類。	完成篩選兩種 EB 病毒抗原並 coating 在碳管上，完成奈米生物碳管之製備。	符合目標
2.建立放射免疫法技術。	完成放射免疫法技術，將放射免疫法建立在奈米碳管上。	符合目標
3.建立奈米生物碳管放射免疫分析法。	完成奈米生物碳管放射免疫分析法技術之建立，使用市售標準品 128 EU/ml 進行 10 倍序列稀釋之後進行實驗，目前得到之實驗結果指出偵測極限約為 0.128	符合目標

	EU/ml。	
--	--------	--

(三)98~100 年度計畫成果分年實際執行成效

98 年度

(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

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

所示)，

7. 完成人類肺腺癌 NCI-H292 在裸小鼠的腫瘤模式下，腫瘤對藥物 (100 nm 之 In-111-Liposome) 吸收之 microSPECT/CT 分子影像(如附圖 9(A)所示)及影像量化的結果(如圖 9(B)所示)。
8. 完成轉譯實驗室之資料收集、設備採購規格確定及完成相關申購事宜。完成轉譯實驗室整體硬體之建置，包括地板、隔間、空調系統及結構補強等工程，實驗室 grade A-D 之溫溼度、壓力、清淨度之測試平衡調整，isolator 之功能性及確效測試，實驗室儀器 3Q 測試文件。

(二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

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

Re-188-Liposome 對 C-26 大腸直腸癌有明顯之療效（如圖 13 所示），本研究已被 SCI 期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

5. 進行 Re-188-Liposome 之療效實驗，以腹腔注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 中，接種腫瘤後 7 天進行療效實驗，實驗分為低中高三種劑量與控制組，分別給予單一劑量，進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。療效試驗結果以 800 μ Ci 與 1mCi 之劑量對 C-26 大腸直腸癌有較好之療效（如圖 14 所示）。
6. 建立 Re-188-Liposome 在 HT-29 大腸癌腫瘤小鼠之藥物動力學研究（如圖 15 所示），本研究已被 SCI 期刊(Anticancer Res)接受刊登。
7. 建立放射性同位素奈米被動標靶治療藥物(Re-188-Liposome)在 HT-29 大腸癌腫瘤小鼠不同時間之之 microSPECT/CT 造影數據（如圖 16 所示），本研究已被 SCI 期刊(Anticancer Res)接受刊登。
8. 完成符合 GLP 放射毒理實驗室規劃，並完成 GLP 放射毒理實驗室輔導案購案，將持續進行毒理實驗相關輔導與人員訓練。同時規畫建構符合 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。

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

¹¹¹In-immunoliposome-Avastin 在 LS174T 人類腸癌小鼠腫瘤模式及奈米主動藥物 ¹¹¹In-¹¹¹immunoliposome-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 ¹¹¹In-¹¹¹DOTA-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；
¹¹¹In-¹¹¹DOTA-Liposome 在生理食鹽水及血清中穩定度測試技術建立；
¹¹¹In-¹¹¹DOTA-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 ¹⁸⁸Re-¹⁸⁸Liposome 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(¹⁸⁸Re-¹⁸⁸Liposome)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 ¹⁸⁸Re-¹⁸⁸Liposome 毒理預試驗以及 GLP 急性毒理試驗。進行 ¹⁸⁸Re-¹⁸⁸Liposome 對 BALB/c 小鼠與 nude 裸鼠之 maximum tolerance dose (MTD)試驗，並依小鼠 MTD 之試驗結果，推估大鼠之 MTD，並執行毒理預試驗及毒理實驗，試驗中分析給予不同放射劑量的

liposome 後，其體重變化與食物消耗，並採血分析其血清生化與血球的各項指標等。

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

8. 依公告之「藥物非臨床試驗優良操作規範」，完成向衛生署辦理 GLP 放射毒理實驗室自願性查核申請。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成精進輻射照射奈米碳管方法。精進奈米碳管輻射混酸改質技術，可增加改質奈米碳管的產量(約可提升 40%)與縮短清洗過程與時間。
2. 完成以加馬射線照射磁性奈米顆粒製程技術。此技術以照射方式使氯化亞鐵在鹼性環境中形成四氧化三鐵沉積，以 SEM 觀察奈米鐵生成於奈米碳管表面(如圖 33)，並以 XRD 光譜。(圖 34)和 VSM 測定磁滯曲線(圖 35、表 7)比對後確認技術成功。
3. 完成磁性奈米碳管接枝 PEG(Polyethylene glyc 技術。為避免非特異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 $\alpha V \beta 3$)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 非齧齒類 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)。

肆、計畫經費與人力執行情形

一、計畫經費執行情形：

(一)計畫結構與經費

細部計畫 (分支計畫)		研究計畫 (分項計畫)		主持人	執行機關	備註
名稱	經費(千元)	名稱	經費(千元)			
放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	76,000				核能研究所	(註1) 國家型 1,000 萬元 以上計畫
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	24,719		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	39,571		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	11,710		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期：100.12.31

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		44,557,000 (44,557,000)		44,557,000 (42,387,396)	58.63% (95.13%)
3.差旅費					
4.管理費					
5.營業稅					
小計		44,557,000 (44,557,000)		44,557,000 (42,387,396)	58.63% (95.13%)
二、資本支出					
1.設備費		31,443,000 (31,443,000)		31,443,000 (31,443,000)	41.37% (100%)
小計		31,443,000 (31,443,000)		31,443,000 (31,443,000)	41.37% (100%)
合計	金額	76,000,000 (76,000,000)		76,000,000 (73,830,356)	100% (97.15%)
	占總經費%= 分配數÷預算數	100%		(97.15%)	
	(執行率=執行數÷ 流用後預算數)				

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. 本計畫經常門因配合實驗與射源提供時程，相關購案之預算將保留至 101 年結報(保留預算金額為 2,160,600 元)。

二、計畫人力運用情形：

(一)計畫人力(人年) 人力統計截止日期：100.12.31

計畫名稱	執行情形	總人力(人年)	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
分支計畫 放射奈米 癌症診療 及其他應 用技術之 發展	原訂(全年)	30	0.6	8	10	11.4
	實際	30	0.6	8	10	11.4
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 診斷用奈 米核醫藥 物研製與 應用研究	原訂(全年)	12	0.2	3.2	4.5	4.1
	實際	12	0.2	3.2	4.5	4.1
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 治療用奈 米核醫藥 物研製與 應用研究	原訂(全年)	13	0.3	3.8	3.5	5.4
	實際	13	0.3	3.8	3.5	5.4
	差異	0	0	0	0	0
分項計畫 奈米生物 碳珠診斷 技術之前 瞻與應用 研究	原訂(全年)	5	0.1	1.0	2	1.9
	實際	5	0.1	1.0	2	1.9
	差異	0	0	0	0	0

說明：

研究員級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正、若非以上職稱則相當於博士滿三年、或碩士滿六年、或學士滿九年之研究經驗者。

副研究員級：副研究員、副教授、總醫師、薦任技正、若非以上職稱則相當於博士、碩士滿三年、學士滿六年以上之研究經驗者。

助理研究員級：助理研究員、講師、住院醫師、技士、若非以上職稱則相當於碩士、或學士滿三年以上之研究經驗者。

助理：研究助理、助教、實習醫師、若非以上職稱則相當於學士、或專科滿三年以上之研究經驗者。

(二)主要人力投入情形(副研究員級以上)

姓名	計畫職稱	投入人月數 及工作重點	學、經歷及專長	
	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	
	協同 主持人	6 人月 奈米生物破珠診斷技 術之前瞻與應用研究	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	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 診斷癌症藥物開發與 轉譯研究室建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	助理工程 師	8 人月 治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	學 歷	
			經 歷	
			專 長	
	副研發師	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	
	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	
	助理工程 師	12 人月 奈米破管改質研究	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	
	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

伍、計畫已獲得之主要成果與重大突破 (含量化成果 output)

一、本計畫主要成果及重大突破

請就本計畫涉及之(1)學術成就或(2)技術創新或(3)經濟效益或(4)社會影響(5)其它效益方面說明重要之成果及重大之突破，以文字方式分列說明。

(一)學術成就

1. 本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，其成果不僅能提昇本計畫奈米相關技術學術程度，並可增加本計畫於國際間研發成果之能見度，以下為 100 年度所發表之學術期刊，國外期刊(SCI)發表 7 篇，審查中 3 篇；國內期刊發表 1 篇；國際會議 11 篇，國內會議 8 篇；研究報告 21 篇，擷取重要之論著加以精要說明如下：
 - (1) 「Biodistribution and pharmacokinetics of Re-188-Liposomes and their comparative therapeutic efficacy with 5-fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice.」發表於 Int J Nanomed 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。
 - (2) 「Acute intravenous injection toxicity of BMEDA in mice. Drug Chem Toxicol.」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。
 - (3) 「Pharmacokinetics and dosimetry of In-111/Re-188-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models.」Cancer Biother Radiopharm 2011. (In press)。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。
 - (4) 「The Correlations Between Radioactivity and Drug Concentration of Radio-chemo-therapeutics In-111-VNB-Liposome in Pharmacokinetics and Biodistribution Biomaterials」.發表於 Int J Nanomedicine (In press)。本文探討 liposome 包覆 In-111 及 VNB 的藥物動力學分析，

對未來組合性治療應用非常重要。

- (5) 「 Biodistribution, pharmacokinetics and imaging of Re-188-labeled pegylated nanoliposome in orthotopic glioma bearing rat model. 」發表於 Cancer Biother Radiopharm. 2011 26(6):717-25. 本文探討 Re-188-liposome 在腦瘤之應用與分析。
- (6) 「 Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in a CT26-luc lung-metastatic mice model. 」 Nucl Med Biol (In press)。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。
- (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 (2011)(In press) 本文探討 Re-188-liposome 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。

2. 美國核醫學會年會 (SNM)

- (1) 「 Comparative therapeutic efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in CT26-luc lung-metastatic mice model via intravenous route. 」
- (2) 「 MicroSPECT/CT imaging and Therapeutic Efficacy of Re-188-Liposomes and 5-FU in LS-174T human Colon Carcinoma Solid Tumor Xenografts. 」
- (3) 「 Comparative Therapeutic Efficacy Evaluation of Re-188-liposome and Fluorouracil in C26 Colonic Peritoneal Carcinomatosis Mice Model. 」

3. 中日韓國際核子醫學研討會(JKC)

- (1) 「 Preclinical evaluation of Re-188-liposome in LS-174T human colon

carcinoma solid tumor model.」

- (2) 「MicroSPECT/CT Imaging and Comparison of Therapeutic Efficacy between Re-188-Liposomes and Lipo-Dox in a 4T1 Murine Orthotopic Breast Cancer Model.」
- (3) 「Comparative therapeutic efficacy evaluation of Re-188-liposome and fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice model.」

4. 世界分子影像年會(WMIC)

- (2) 「A Novel Method to Label Liposomes with In-111 by the 1,4,7,10-Tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-Tetraacetic acid (DOTA) Derivat.」
- (3) 「Therapeutic efficacy and ultrasound imaging of Re-188-liposome in a C26 Colon tumor-bearing mouse.」
- (4) 「Comparative Therapeutic Efficacy of Re-188-Liposomes and 5-FU in human Colon Carcinoma Solid Tumor Xenografts.」
- (5) 「Comparative therapeutic efficacy evaluation of Re-188-liposome and fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice model.」

5. 醫學影像暨放射科學研討會(2011 ISMIRS)

- (1) 「Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry and efficacy of Re-188-Liposome in CT26-luc lung-metastatic mice model.」

6. 本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，分別於 2010 年 Journal of Control Release , 148, 2, 177-186 及 2011 年 Colloids and surface B: Biointerfaces , 83, 2, 237-244 引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高國際能見度。

7. 100 年 6 月 4 日~8 日派員赴美國參加「2011 SNM Annual Meeting」與

- 發表論文，呈現本計畫研發放射奈米藥物的進展與成果，提高本計畫國際能見度。
8. 與國立清華大學建立建教合作關係，透過來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。
 9. 完成醫院 IRB 所需之品管資料與文件。並與馬偕醫院簽署合作意願書，已發文並寄送正式之合作意願書至馬偕醫院，以利學術臨床試驗之 IRB 申請。

(二)技術創新

1. 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)。
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，並通過衛生署 TFDA 及台北榮總人體試驗委員會審查，可進行 eIND 臨床試驗，此項工作，居世界領先地位。
3. 建立放射性同位素 Re-188-體內放射治療之治療模式，應用於人類與小鼠腫瘤放射治療，此技術與世界同步，此創新技術有助於國內治療性核醫藥物之開發。
4. 完成 Re-188-Liposome 毒理預試驗以及 GLP 急性毒理試驗，試驗中分析給予不同放射劑量的 liposome 後，其體重變化與食物消耗，並採血分析其血清生化與血球的各項指標等。
5. 建立國內首座「GLP 放射毒理實驗室」，並已獲得衛生署 GLP 查核與認證通過，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. 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%。

7. 專利申請：「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：(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。申請美國專利(申請號：13/169,268)。
8. 專利申請：「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)。
9. 專利申請：「將 96 孔盤格式運用於放射免疫分析的方法」。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。申請中華民國專利(申請號：100128738)、美國專利(申請號：13/232,928)。
10. 專利申請：「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)。

(三) 經濟效益

1. 開發「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，並申請中華民國專利，此方法標誌效率極高(95%以上)，可以減少實驗過程中，各項原料的使用。
2. 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。

3. 計畫執行之放射毒理實驗室獲得衛生署 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，將提昇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。
4. 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。

(四) 社會影響

1. 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)，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。
2. 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，並即將進入臨床試驗。未來開發可成為乳癌，肝癌及大腸直腸癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達早期診斷，有效治療的目的，可提昇大眾醫療品質及健康。
3. 藉由本計畫之執行，培養國內放射醫學之人才，以增加化學、輻射生物、生物技術等技術人員就業率，達到發展生技產業之目標。
4. 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，誤差值小於 15%，符合一般檢驗試劑所要求標準，能偵測早期鼻咽癌，提高治癒率或癒後追蹤。

(五) 其它效益

1. 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)，除了可以嘉惠廣大癌症病人在腫瘤診斷上的更多選擇，並可與其他腫瘤診斷藥物搭配進行診斷，彼此互補不足，以增加腫瘤診斷的正確性。
2. 100 年 5 月 18 日赴台北榮總癌病中心與臨床醫師及 CRO 公司進行「Re-188-Liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議。與會醫師有顏上惠主

任、劉晉昇醫學物理師、藍耿立醫師等，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。

3. 本計畫 100 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，藉以推動臨床試驗。
4. 本計畫今年以推動新藥 Re-188-Liposome eIND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括台塑生醫臨床試驗部、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。
5. 跨領域合作：與馬偕醫院病理科、耳鼻喉科和血液腫瘤科協調跨領域與跨部門合作，經過馬偕醫院人體試驗委員會同意後，可提供病人檢體作為進一步測試之樣品來源，對奈米生物碳珠檢驗試劑之開發做確效之作業，並可進行跨領域之專業研習與溝通。
6. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月、12 月分別召開期中、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。

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

請依本計畫(涉及)設定之成果項目以量化績效指標方式及佐證資料格式填寫主要之量化成果(如學術成就代表性重要論文、技術移轉經費/項數、技術創新項數、技術服務項數、重大專利及項數、著作權項數等項目，含量化與質化部分)。

(填寫說明如表格內容，未使用之指標及填寫說明文字請刪除)

	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： 1. 國外期刊：發表 7 篇，審查中 3 篇。 2. 國內期刊：發表 1 篇。	將研發成果發表在國際著名 SCI 期刊及國內期刊，使本計畫研發水準與世界同步，提昇本計畫國際研發地位。	本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，分別於 2010 年 Journal of Control Release , 148, 2, 177-186 及 2011 年 Colloids and surface B: Biointerfaces , 83, 2, 237-244 引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高國際能見度。

	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	B 研究團隊養成	1.建置二項專業實驗室： (1)核醫藥物轉譯研究實驗室：建構所需軟體設施的建構。 (2)放射毒理實驗室：(i)進行符合 GLP 規範之 SPF 動物房的建置(ii)委託已獲得 GLP 認證之毒理實驗室進行輔導。 2.成立新藥 eIND 臨床試驗團隊，推動臨床試驗規劃申請。	1. 所建構之核醫藥物轉譯研究實驗室(translational research laboratory)將可提供未來產業界及學界放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台。 2. 成立符合 GLP 規範之放射毒理實驗室，可應用於奈米藥物臨床前試驗，可得到藥物安全性與有效性整體評估資料。 3. 本計畫以推動新藥 eIND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，針對臨床試驗規劃，並有助於計畫之整合與執行效益。	建立國內首座「GLP 放射毒理實驗室」，並已獲得衛生署 GLP 查核與認證通過，將提供研發藥物進行臨床試驗使用。
	C 博碩士培育	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	21 篇。	整合研發過程與成果，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	1.發明專利申請 7 件。(中華民國 2 件、美國 4 件、歐盟 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。	

	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	H 技術報告	6 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	1.參與並發表論文於國內外研討會(4 場次) a. 2011 美國核醫學會年會(SNM)。 b. 2011 世界分子影像會議(WMIC)。 c. 2011 年中華民國核醫學會。 d. 2011 尖端生物醫學暨分子影像研討會。 2.參加 2011 台灣奈米科技展。 3.派員赴日本環境毒理研究所機構實習毒理相關技術(100.11.20~100.12.17，一人次)。	1.發表國際會議論文 11 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 8 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 2011 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。	
	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	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。	

	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
其他效益（科技政策管理及其它）	其他	1. 召開「Re-188-Liposome 臨床試驗規劃諮詢會議」一場次。 2. 定期召開每月工作進度討論會、季檢討會、期中、期末檢討會。	1. 於台北榮總癌病中心與臨床醫師、CRO 公司進行。 「Re-188-Liposome 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。 2. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月、12 月分別召開期中、期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。	

陸、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)

一、學術成就(科技基礎研究)(權重 30%)

1.本計畫全程自 98 年度起至 103 年度，為六年期程之計畫，相關研究成果截至目前投稿與發表於國外期刊(SCI) 共 19 篇(98 年 5 篇、99 年 4 篇、100 年 10 篇(已發表 7 篇、3 篇審查中)，國內期刊 4 篇(98 年 2 篇、99 年 1 篇、100 年 1 篇)；國際會議 22 篇(98 年 3 篇、99 年 8 篇、100 年 11 篇)，國內會議 22 篇(98 年 7 篇、99 年 7 篇、100 年 8 篇)，研究報告 56 篇(98 年 18 篇、99 年 17 篇、100 年 21 篇)。擷取重要之論著加以精要說明如下：

- (1) 「Biodistribution and pharmacokinetics of Re-188-liposomes and their comparative therapeutic efficacy with 5-fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice.」發表於 Int J Nanomed 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。
- (2) 「Acute intravenous injection toxicity of BMEDA in mice.」Drug Chem Toxicol. 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。
- (3) 「Pharmacokinetics and dosimetry of In-111/Re-188-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models.」Cancer Biother Radiopharm 2011. (In press)。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。
- (4) 「Correlations Between Radioactivity and Drug Concentration of Radio-chemo-therapeutics In-111-VNB-Liposome in Pharmacokinetics and Biodistribution Biomaterials.」發表於 Int J

Nanomedicine (In pre) 。本文探討 liposome 包覆 In-111 及 VNB 的藥物動力學分析，對未來組合性治療應用非常重要。

- (5) 「Biodistribution, pharmacokinetics and imaging of Re-188-labeled pegylated nanoliposome in orthotopic glioma bearing rat model.」發表於 Cancer Biother Radiopharm. 2011 26(6):717-25. 本文探討 Re-188-Liposome 在腦瘤之應用與分析。
- (6) 「Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in a CT26-luc lung-metastatic mice model.」Nucl Med Biol (In press)。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。
- (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 (2011)(In press) 本文探討 Re-188-Liposome 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) 「An Extended 28-Day Acute Toxicity Study of Re-188-liposome in Female Rats」投稿 Drug and Chemical Toxicology 期刊。本文探討奈米核醫藥物對於母鼠的 28 天毒性探討，對治療用奈米藥物後續應用(IND 申請)非常重要。
- (9) 「MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Re-188-(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice」發表於 Anticancer Research. 30(1):65-72, 2010。本文探討被動奈米藥物標誌技術、藥物動力學與分子影像，對奈米藥物之研究很重要。
- (10) 「Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of

Nanotargeted Radiochemotherapeutics of Re-188-DXR-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model.」發表於 Nuclear Medicine and Biology. 37:95-104, 2010。本文探討被動奈米藥物標誌技術與療效評估，對奈米藥物之研究很重要。

- (11) 「 Preliminary Evaluation of Acute Toxicity of Re-188-BMEDA-liposome in Rats.」發表於 Journal of Applied Toxicology. 30:680-687, 2010。本文探討 Re-188-BMEDA-liposome 對於大鼠的急性毒性，對治療用奈米藥物之研發非常重要。
- (12) 「 Nanotargeted Radionuclides for Cancer Imaging and Internal Radiotherapy.」發表於 Journal of Biomedicine and Biotechnology, 1-17,2010。本文綜述奈米藥物標誌技術與分子影像技術，對奈米藥物之研究非常重要。
- (13) 「 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。
- (14) 「 In vivo Examination of Re-188 (I) -Tricarbonyl Labeled Trastuzumab to Target HER2-overexpressing Breast Cancer.」發表於 Nuclear Medicine and Biology 36(4): 355-61.2009。本文探討 Re-188 標誌單株抗體新技術，對主動奈米微脂體極有助益。
- (15) 「 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。
- (16) 「 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。

- (17) 「Receptor-binding, Biodistribution, Dosimetry and Micro-SPECT/CT imaging of In-111-[DTPA¹, Lys³, Tyr⁴]-Bombesin Analogue in Human Prostate Tumor-bearing Mice.」發表於 Cancer Biother Radiopharm. 24:435-43, 2009。本文探討 In-111-peptide 之標誌技術，輻射劑量與分子影像技術，對奈米藥物之藥理學研究非常重要。

- 2.本計畫研發成果發表於 Nuclear Medicine and Biology 34, 4, 415-423, 2007 之論文，分別於 2010 年 Journal of Control Release , 148, 2, 177-186 及 2011 年 Colloids and surface B: Biointerfaces , 83, 2, 237-244 引用，顯現研發成果透過發表於國際知名期刊，提高國際能見度。
- 3.100 年 6 月 4 日~8 日派員赴美國參加「2011 SNM Annual Meeting」與發表論文，呈現本計畫研發放射奈米藥物的進展與成果，提高本計畫國際能見度。
- 4.100 年 10 月 5-7 日於台北世貿中心「2011 台灣奈米科技展」進行參展，與國科會、經濟部、衛生署、工研院、中科院、紡織所等部會署單共同成立「民生與健康主題館」，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，提昇本所知名度。
- 5.99 年 2 月 17~19 日派員赴日本東京參加「2010 Nano Tech 奈米技術展覽會」進行參展，於 2010 日本東京奈米展中，展示放射奈米藥物的進展與願景、新成果，獲得參觀者的高度肯定。
- 6.99 年 10 月 7-9 日於台北世貿中心「2010 台灣奈米科技展」進行參展，透過以核能研究所主題館方式呈現本計畫研發成果，在展出期間受到

熱烈的迴響，使得國人了解奈米技術是如何應用在抗癌藥物上的開發；並獲得大會之「最佳人氣獎」之榮譽。

7. 計畫總主持人於 99 年 10 月 7 日，參加由財團法人醫藥品查驗中心主辦「2010 年奈米醫藥品法規科學國際研討會」，報告：「Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy at INER」，將核研所在放射奈米藥物研發現況予以顯現。
8. 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，同時提昇台灣在奈米核醫藥物研製與應用的研究領域及水準。

二、技術創新(科技整合創新)(權重 30%)

1. 本計畫已完成診斷與治療用同位素包埋在微脂體研製技術，並建立品管分析方法，如磷脂質濃度、粒徑等分析，技術與世界同步。
2. 建立放射性同位素 Re-188-體內放射治療之治療模式，應用於小鼠腫瘤放射治療，此技術為國內首次建立，並與世界同步，此創新技術有助於國內治療性核醫藥物之開發。
3. 「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)。
4. 「Re-188-Liposome 奈米標靶藥物」eIND 臨床試驗於 12 月份通過衛生署 TFDA 審查。
5. 「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，後續可進行血液採集與檢測，未來將可應用在鼻咽癌早期診斷或治療後定期追蹤。

6. 建立「GLP 放射毒理實驗室」，因目前國內 GLP 毒理實驗室並無法執行核醫藥物放射毒理試驗，本計畫自 98 年開始籌建 GLP 放射毒理實驗室，包含硬體設施及人員訓練，99 年完成 Re-188-Liposome 大鼠 28 天展延性急毒性試驗，申請放射毒理實驗室「GLP 自願性查核」，100 年 8 月 12 日獲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」規範之認證。
7. 於 100 年 9 月 15 完成非嚙齒類放射毒理實驗室的建構，包括非嚙齒類放射毒理實驗室硬體設施之建置及相關標準操作程序書 18 份。
8. 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)。
9. 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。
10. 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。
11. 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。

12. 給予單一劑量之 Re-188-Liposome 或 5-FU 化療藥物，進行療效評估試驗。不論是在小鼠大腸癌動物模式(C26)、人類大腸癌動物模式(LS-174)部分，當腫瘤長至一定大小後，給予 80% MTD 單一劑量，進行療效試驗後，其實驗結果顯示以 Re-188-Liposome 的療效均優於化療藥物。可證明 Re-188-Liposome 為有效之治療藥物。
13. 以 Co-60 照射對奈米碳管之改質，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果。同時並開發酸鹼滴定方法作為定量的方式，加強確認改質效果。
14. 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。
15. 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。
16. 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。
17. 完成磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術，並以 ELISA 方法進行測試，其中 EA 抗原 CV 平均值為 11.93%， $R=0.99$ ，EBNA1 抗原 CV 平均值為 7.11%， $R=1.0$ 。CV 值在一般檢驗試劑標準內，披覆技術成功建立後與奈米磁性碳管結合，可作為檢驗試劑之用途並提升試劑之靈敏度。
18. 建立國內首座「放射奈米癌症診療藥物轉譯醫學實驗室」，並且未來開放給產、學、研其他單位使用放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台，成為一個國家級開放式實驗室。

19. 專利申請 12 件 (98 年美國 1 件、中華民國 2 件；99 年中華民國 2 件；100 年中華民國 2 件、美國 4 件、歐盟 1 件)。

專利申請：

- (1) 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)。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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)。
- (5) OOO, 「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」, 申請中華民國專利。本發明是一微脂體與放射性同位素標誌的新方法與其套件。其標誌後的藥物可以用於腫瘤造影診

斷、治療或感染、發炎之造影應用。本發明優點：(1)使用方便 (2) 操作簡單 (3)無須純化(4) 具高比活度及高靈敏度(5)適合臨床使用。中華民國專利(申請號：099137268)。

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

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重 15%)

1. 開發「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，並申請中華民國專利，此方法標誌效率極高(95%以上)，可以減少實驗過程中，各項原料的使用。
2. 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。

3. 計畫執行之放射毒理實驗室獲得衛生署 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，將提昇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。
4. 計畫執行之轉譯實驗室如能在將來試運轉的過程中符合 PIC/S 及 GMP 的相關規範後，除可提供本計畫放射奈米藥物的開發，將來也可提供國內其他單位放射藥物之轉譯研究，放射藥物不必考慮送國外試驗，將增加國內相關新藥研究的速度，降低藥物開發成本，亦提高本計畫技服收入。
5. 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。
6. 所開發出來之磁性奈米碳管提昇檢驗試劑使用的方便性，能縮短檢測時間，較快獲得結果。
7. 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)，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。

2. 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，誤差值小於 15%，符合一般檢驗試劑所要求標準，能偵測早期鼻咽癌，提高治癒率或癒後追蹤。
3. 開發新穎性放射奈米診療癌症核醫藥物，可提昇大眾醫療品質及健康。
4. 增加癌症病患之癌病診斷之效果，可做為早期發現、早期治療的依據，增加癌症病人的存活率。
5. 藉由本計畫之執行，培養國內放射醫學之人才，以增加化學、輻射生物、生物技術等技術人員就業率，達到發展生技產業之目標。
6. 開發「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」，並申請中華民國專利，此方法標誌效率極高(95%以上)，可以減少實驗過程中，各項原料的使用，有效率的原料使用，能有效節能並降低成本。
7. 建立 microSPECT/CT 的造影技術平台，可以長時間偵測藥物在活體內的分布(不必犧牲老鼠)，可以有效降低度實驗動物的使用量。
8. 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。
9. 開發早期檢測鼻咽癌的平台，可藉助此技術開發更多癌症的早期檢驗試劑。有助於作為國人健康的第一道防護線。可早期治療，減少癌症的發生率，可降低許多社會及人力成本。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重 15%)

1. 本計畫 100 年繼續加入衛生署「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劃單位的橫向整合與聯繫。

2. 100 年 4 月 27 日與馬偕醫院血液腫瘤科、耳鼻喉科和病理科，針對「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」進行討論。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，隨後進行合作意願書簽署以及共同提出體外試驗臨床計畫。
3. 100 年 5 月 18 日赴台北榮總癌病中心與臨床醫師及 CRO 公司進行「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. 本計畫於 100 年 7 月 1 日，至衛生署醫藥品查驗中心進行諮詢會議，針對臨床試驗之相關準備工作進行詳細討論。參與人員包含台北榮民總醫院醫師、CRO 公司人員、醫藥品查驗中心藥理與毒理專家以及核研所研發團隊等，促進 Re-188-Liposome 臨床試驗申請之資料準備。
5. 100 年 12 月 14 日蒞臨馬偕醫院，與耳鼻喉科、血液腫瘤科和台大醫工所等醫師、專家，就人體試驗收案後的分析結果進行討論，本次結合基礎醫學、生物技術和生物材料各方面專長進行意見交換，有助於提升數據分析的正確度及可信度。
6. 100 年度辦理 GMP 與 GLP 相關訓練課程 13 場次，針對 GMP 無菌操作與檢測、非齧齒類毒理動物房操作與檢測之相關技術訓練，以滿足相關規範。同時並辦理專業訓練演講 8 場次，增加研發人員專業能力與知識。
7. 100 年度與台北榮民總醫院癌病中心合作，共同執行轉移性腫瘤動物模型建立及體內放射治療應用研究，所建立的轉移腫瘤模型實驗所得之結果將有助於擴大和設計臨床試驗。此外，從這些腫瘤模型和治療研究所獲得的經驗將有助於未來新產物的發展。

8. 100 年度與台北榮民總醫院合作，共同執行「Re-188-Liposome 奈米標靶藥物第一期臨床試驗」，將可獲得 Re-188-Liposome 應用於惡性腫瘤區分診斷或治療之有效性與安全性，臨床試驗報告將可作為 Re-188-Liposome 後續發展與研究之依據。
9. 於 99 年 1 月份發函給醫藥品查驗中心，簽訂「關鍵途徑指標案件諮詢輔導協議書」，此協議內容，主要是醫藥品查驗中心組成諮詢輔導團隊，與本計畫研發團隊共同召開會議，進行諮詢輔導討論。
10. 本計畫加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，於 99 年 2 月 26 日，在衛生署醫藥品查驗中心進行第一次諮詢會議，合作單位包含台灣微脂體公司、生物技術開發中心，以及台北榮民總醫院等。並於 99 年 3 月 26 日完成簽約。
11. 於 99 年 5 月 4 日，於衛生署醫藥品查驗中心進行簽約後第一次諮詢會議，針對「Re-188-BMEDA-Liposome 之應用研究」指標案，進行臨床試驗案相關討論。
12. 99 年 5 月 12 日，於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行「Re-188-Liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議(第二次)。透過醫師分享實際在臨床上應用的經驗，探討獲得許多對於本計畫推動臨床試驗案的寶貴意見。
13. 99 年 9 月 17 日，財團法人醫藥品查驗中心(CDE)專家梁○偉博士(Team leader, CMC 專家)、汪○五小組長(Pharm/Tox 審查員)、徐○峰審查員(PK/PD 審查員)、吳○慧醫師(臨床審查員)、李○琦專案經理等五人至本計畫參訪，並進行「Re-188-BMEDA-Liposome 指標性案件」討論，對本計畫推動臨床試驗案有相當幫助。
14. 99 年 11 月 22 日於原能會舉行記者會：「核能研究所開發癌症放射奈米診療新藥，獲最佳人氣獎」，介紹本計畫於奈米癌症治療藥物發展，會後計有九家平面媒體及一家電視媒體播出，記者反應良好。

15. 於 99 年 11 月 23 日，於衛生署醫藥品查驗中心，針對「Re-188-BMEDA-Liposome 之應用研究」指標案進行 IND 臨床試驗諮詢會議，進行臨床試驗案相關討論。
16. 99 年 12 月 22 日，於台北榮總癌病中心與臨床醫師進行「Re-188-Liposome 臨床試驗規劃諮詢」會議(第三次)。針對本計畫研發奈米放射診療藥物 Re-188-Liposome，於 100 年申請人體臨床試驗，進行在人體臨床試驗可行性及臨床經驗之諮詢評估。
17. 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。
18. 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。
19. 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。
20. 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。
21. 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，故無主要成就及成果之價值與貢獻度；其他非第 1 年執行者請填寫起始年累積至今主要成就及成果之價值與貢獻度(例如：執行期程為第 3 年之綱要計畫即寫第 1 年到現在所有成果之 outcome)。

柒、與相關計畫之配合

- 一、 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，並通過衛生署自願性正式查核，獲得 GLP 認證，未來將可配合本所其他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之進行。
- 二、 在設施設備方面，可與其他計畫相互支援。例如：所建立的生產放射性藥物轉譯實驗室，可以做為其他計畫開發新藥時，轉譯研究所需。或是 GLP 放射毒理實驗室，可提供其他計畫放射毒理的相關研究。
- 三、 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，或是進行其他組合性治療，分別建立腹水(ascites)、肺轉移(lung metastasis)與皮下腫瘤小鼠模式以及開發原位及自發性轉移動物模式，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。

捌、後續工作構想之重點

- 一、 無論在腫瘤的診斷或治療，發展標靶藥物皆是目前趨勢之一。本計畫中除發展放射奈米被動診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome 外，亦嚐試在 liposome 外接上小環化胜肽 RGDfK，在計畫後續的發展中希望發展 In-111-Liposome-RGDfK 作為主動型放射奈米診斷藥物。
- 二、 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，已於 100 年度通過衛生署 GLP 認證，未來將可技術服務國內生技製藥界，以因應日益嚴峻的臨床前藥物毒理試驗之試驗需求。
- 三、 持續進行「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」，在取得更多的案例後

進行數據之分析與整理，以評估是否提出其他體外試驗以進行更多數據之比對。

玖、檢討與展望

- 一、 以放射性微脂體開發成為腫瘤診斷藥物，目前尚未有成功上市的案例。所以開發此類藥物具有新穎性及前瞻性。本計畫發展放射奈米被動診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome 初步結果顯示 In-111-DOTA-Liposome 在人類腸癌小鼠腫瘤模式下，具有良好的腫瘤診斷效果，並開發將該藥物以套組(kit)方式生產，以簡化藥物生產流程，並提高藥物在轉譯研究或臨床的使用方便性。此外，本計畫亦嘗試開發主動型放射奈米診斷藥物 In-111-Liposome-RGD，能進一步提高診斷藥物的專一性及靈敏度。
- 二、 利用奈米藥物的平台技術，加強應用於其他科技計畫之執行。其分子影像技術與設備、核醫藥物轉譯實驗室與 GLP 放射毒理實驗室，可提供其他計畫，如經濟部科專計畫與中央計畫之放射毒理的相關研究。
- 三、 本計畫已完成 Re-188-Liposome 放射藥理、毒理及 CMC 報告，並進行臨床試驗申請，100 年 12 月份獲得衛生署審查通過，後續將積極進行 Re-188-Liposome 之臨床試驗。

填表人：_____ 聯絡電話：_____ 傳真電話：_____

E-mail：_____

主管簽名：_____

附錄一、佐證資料表

(請選擇合適之佐證資料表填寫，超過 1 筆請自行插入列繼續填寫，未使用之指標資料表請刪除)

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

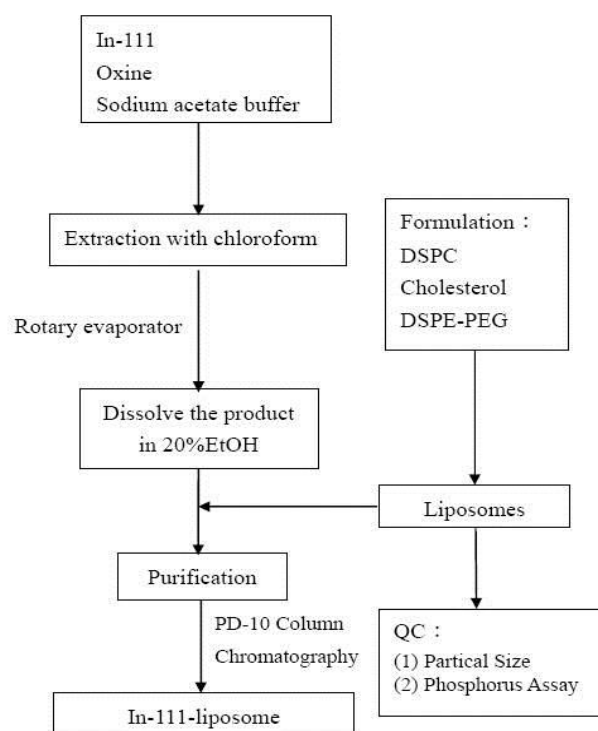


圖 1：奈米診斷藥物 In-111-liposome 製備流程圖。

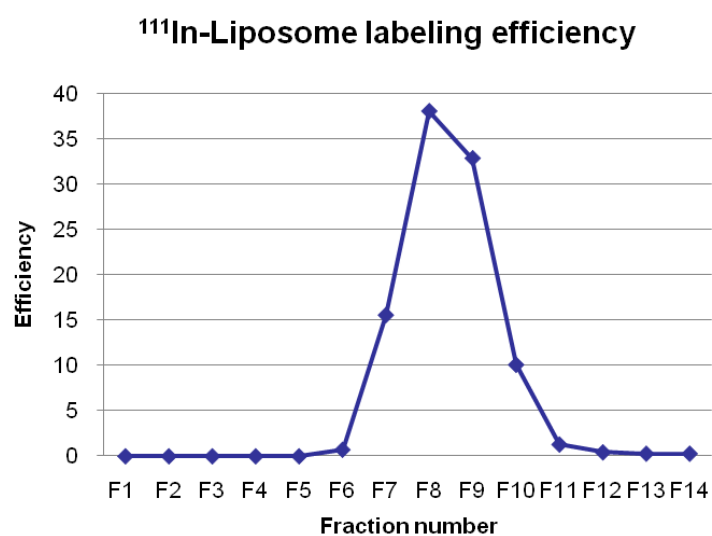


圖 2：In-111-liposome 標誌後，以 PD-10 管柱純化。Fraction 6-10 為 In-111-liposome，標誌效率大於 95%。

表 1：In-111-liposome 的品管資料表

Quality Control		
Test	Specification	
Batch number	---	ALP_0603
Experiment date	---	2009/06/03
Specific Activity ($\mu\text{Ci/mL}$)	---	3000 $\mu\text{Ci/mL}$
DXR encapsulate	Yes or No	No
DXR concentration (mg/mL)	2.0 ~ 2.2	---
DTPA concentration (mM)	---	5 mM
Particle Size	$100 \pm 25 \text{ nm}$	$100 \pm 20.6 \text{ nm}$
Phospholipids concentration ($\mu\text{mole/mL}$)	8.0 ~ 10.0	9.0 $\mu\text{mole/mL}$
pH	6.5 ~ 7.5	6.5
Clarity	Close to clarifying	Close to clarifying
Labeling efficiency of radio isotope with oxine (%)	> 90 %	%
Size-exclusion PD-10 column purification	5 major fraction	5 major fraction
Radio-Labeling yield of liposome (%)	Liposome : > 70 % Lipo-Dox : > 50 %	<u>76 %</u>
Radio-chemical purity (%)	> 95%	> 95%

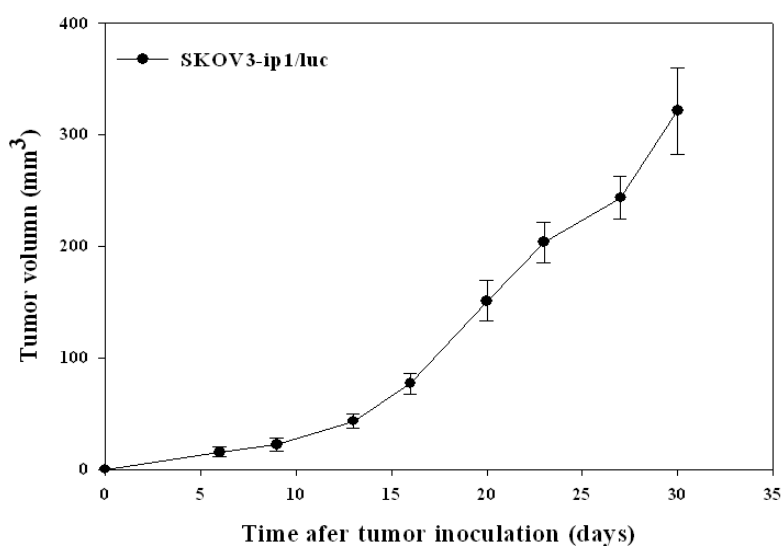


圖 3：腫瘤模式之建立之一例。SKOV3-ip1/luc 在裸小鼠的腫瘤生長曲線圖。(mean $\pm$ SEM, n=10)

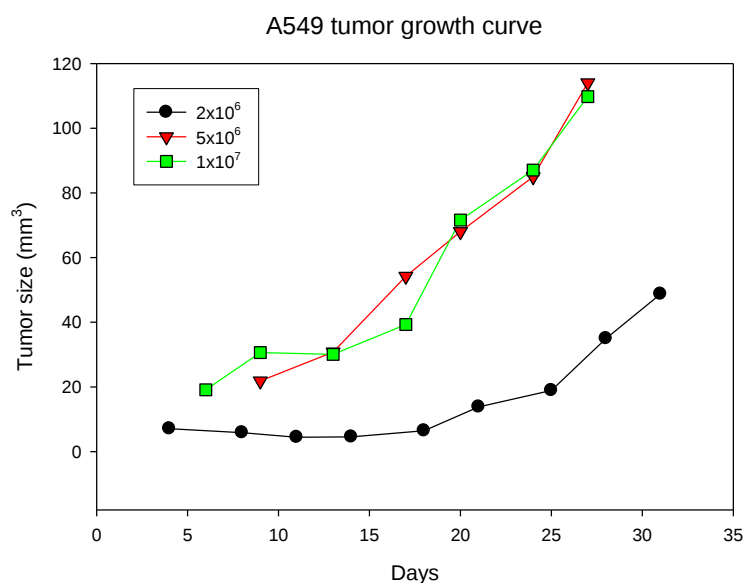
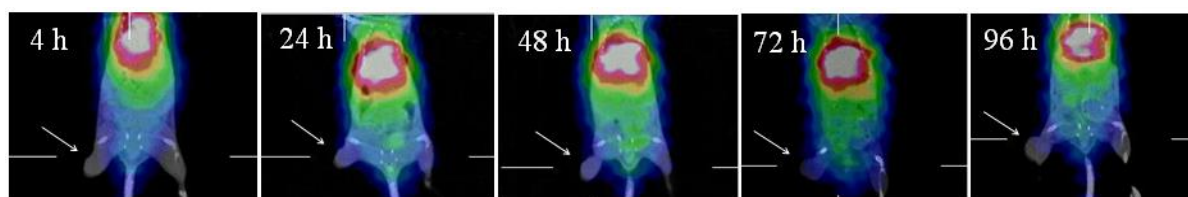


圖 4：種植不同細胞數於裸鼠大腿皮下後，A549 腫瘤生長曲線圖。腫瘤大小以量尺測量。(數據以 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 表示， $n=5$)。

A



B

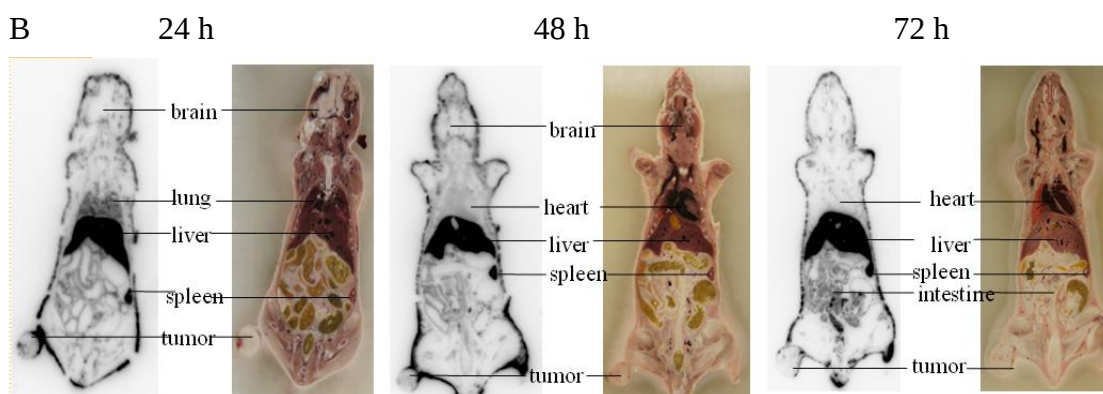


圖 5：(A) In-111-liposome 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

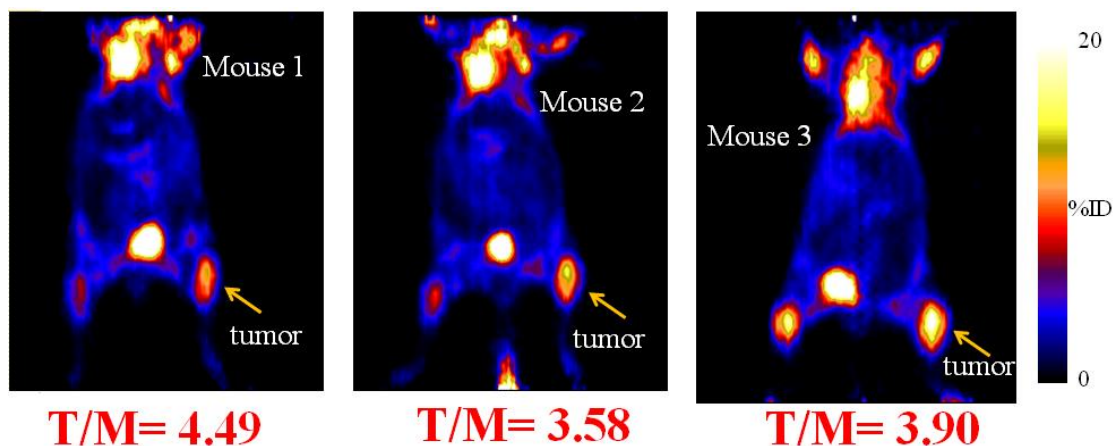
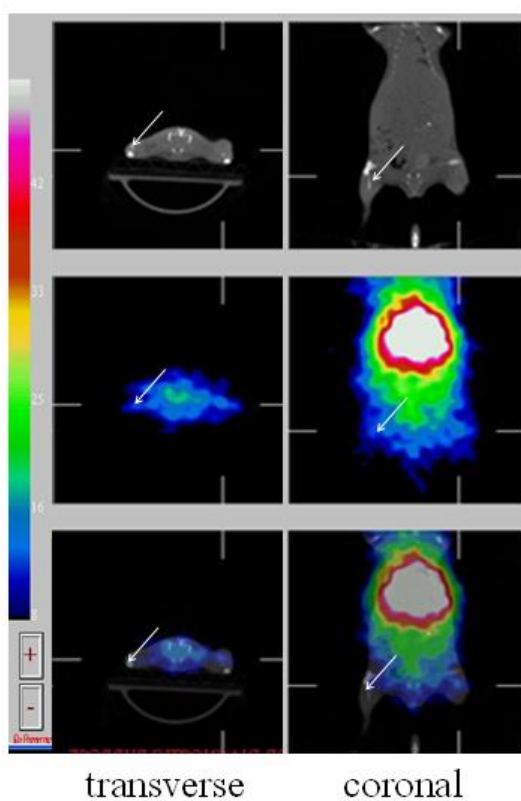


圖 6：F-18-FDG 在 SKOV3-ip1/luc 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microPET 之造影，顯示 F-18-FDG 在腫瘤有明顯吸收。

(A)



(B)

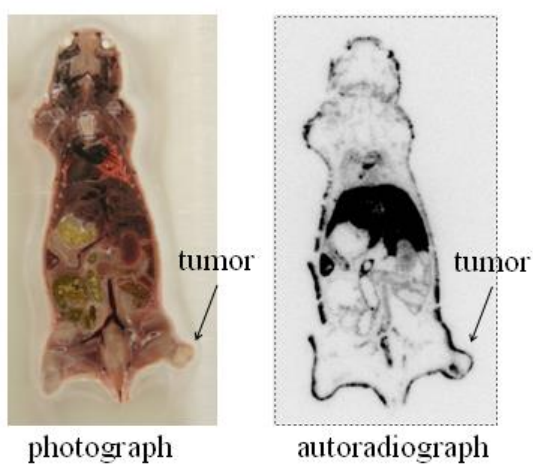


圖 7：(A) In-111-liposome 在 A549 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 SKOV3-ip1/luc 腫瘤。(B) 相同腫瘤模式下之 Autoradiography 實驗結果。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收低。

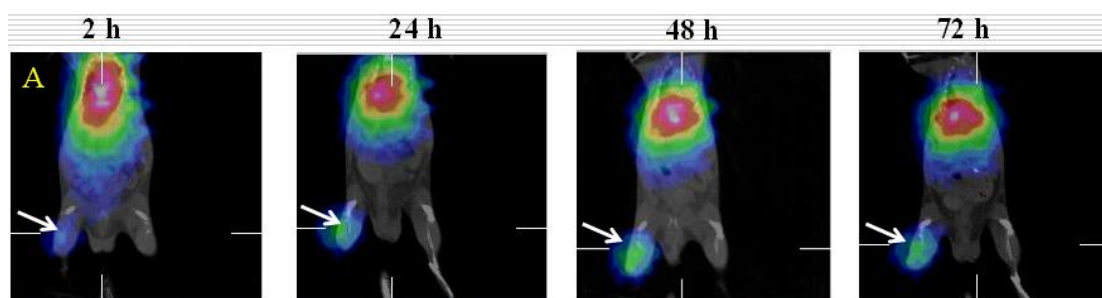


圖 8：In-111-liposome 在 LS-174T 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 LS-174T 腫瘤。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。

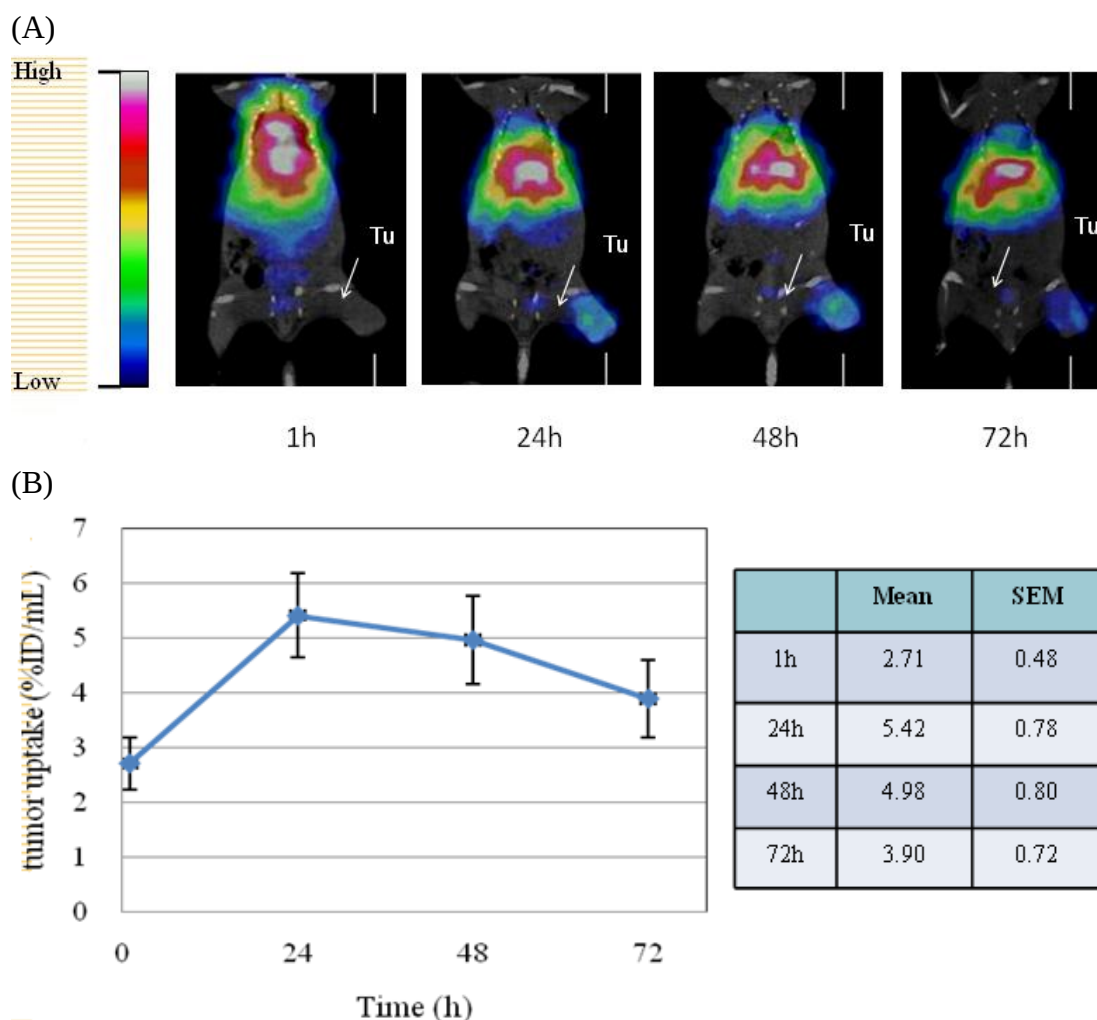


圖 9：(A) In-111-liposome 在 NCI-H292 裸小鼠的腫瘤動物模式之 microSPECT/CT 之造影。白色箭頭處 NCI-H292 腫瘤。結果顯示在此動物模式下，In-111-liposome 在腫瘤中的吸收效果良好。(B) 數據量化的結果顯示，藥物在 24-48 小時達吸收高峰。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

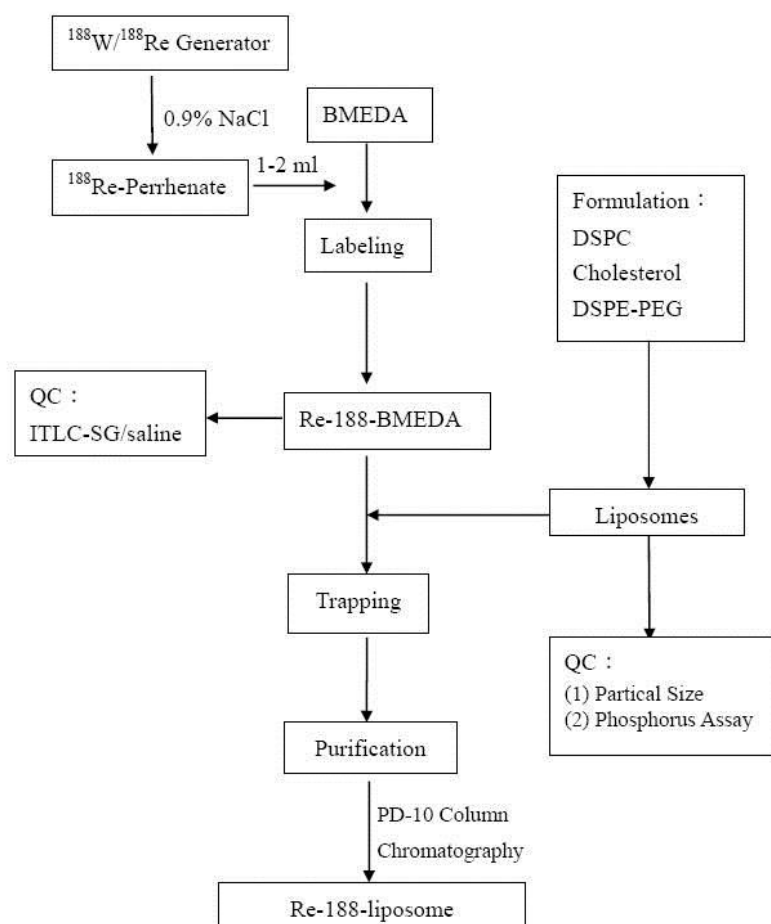


圖 10：奈米治療藥物 Re-188-liposome 製備流程圖。

表 2：Re-188-liposome 品管資料

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

MicroSPECT/CT images

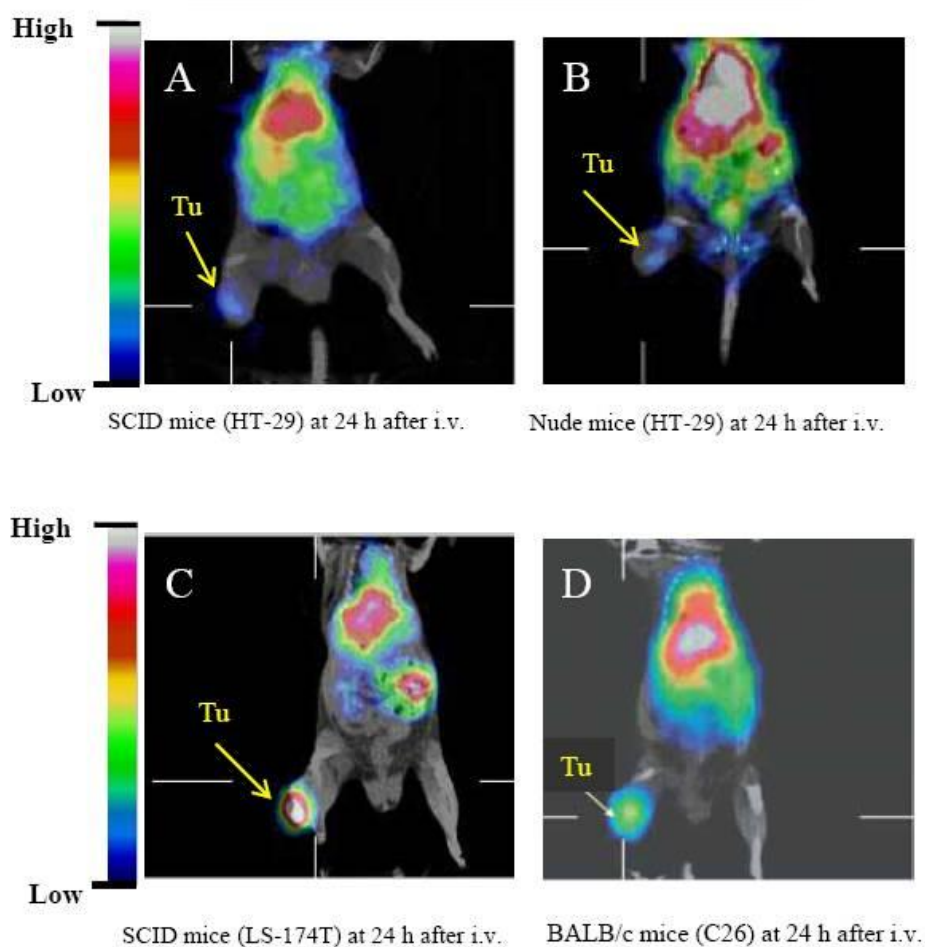


圖 11：Re-188-liposome 以不同腫瘤模式進行 microSPECT/CT 造影，發現 Re-188-liposome 在 C26 及 LS-174 大腸癌腫瘤有較好的藥物吸收。

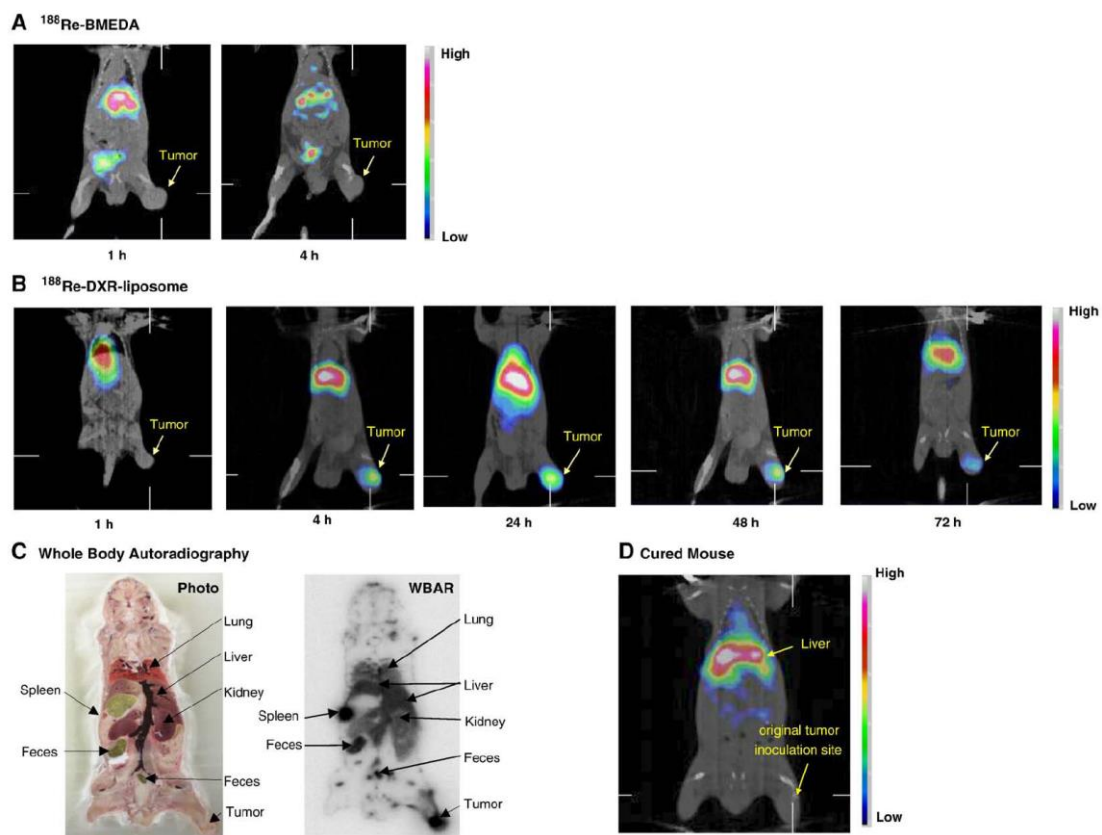


圖 12：MicroSPECT/CT and WBAR images of Re-188-liposome in C26

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。

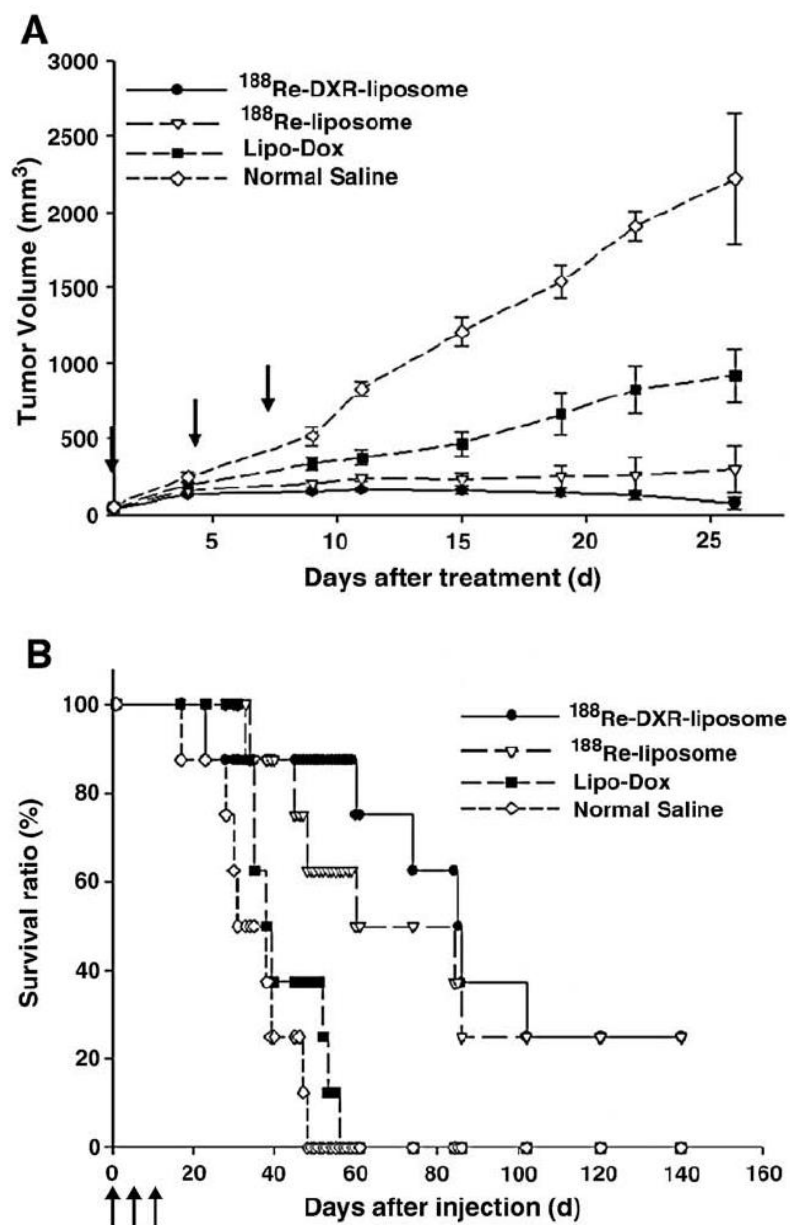


圖13：Re-188-liposome之療效評估與存活率。結果顯示Re-188-liposome與Re-188-DXR-liposome具有較佳的腫瘤抑制率及存活率(增加存活時間分別為94%及139%)。本研究已被SCI期刊(Nucl Med Biol)接受刊登。

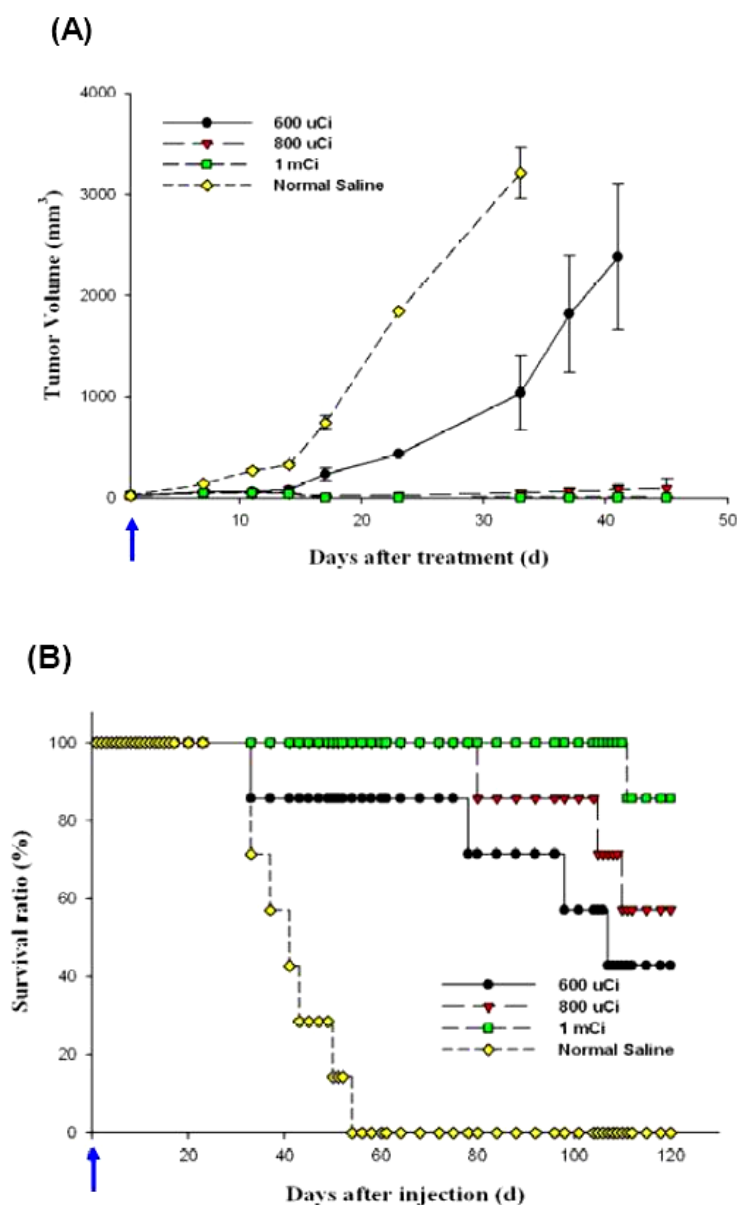


圖 14： Re-188-liposome 療效評估試驗：以皮下注射接種 C26 tumor 於 BALB/c mice 中，接種腫瘤後 7 天進行療效實驗，實驗分為 600 μCi 、800 μCi 、1 mCi 三種劑量與控制組，分別給予單一劑量，進行存活率的觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示 800 μCi 及 1 mCi 之活度對 C26 大腸直腸癌有很好之療效。

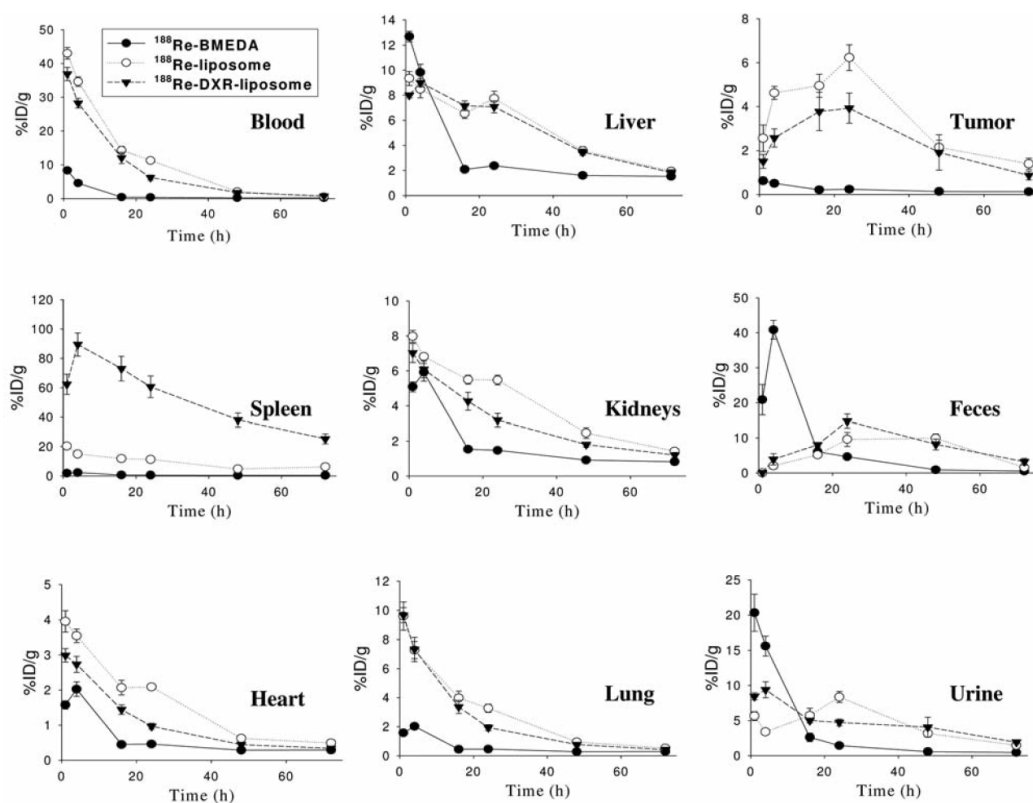


圖15：建立Re-188-liposome 在HT-29 大腸癌腫瘤小鼠之藥物動力學研究。結果可得知Re-188-liposome為長效循環之藥物及在腫瘤處具有良好的蓄積量。本研究已被SCI期刊(Anticancer Res)接受刊登。

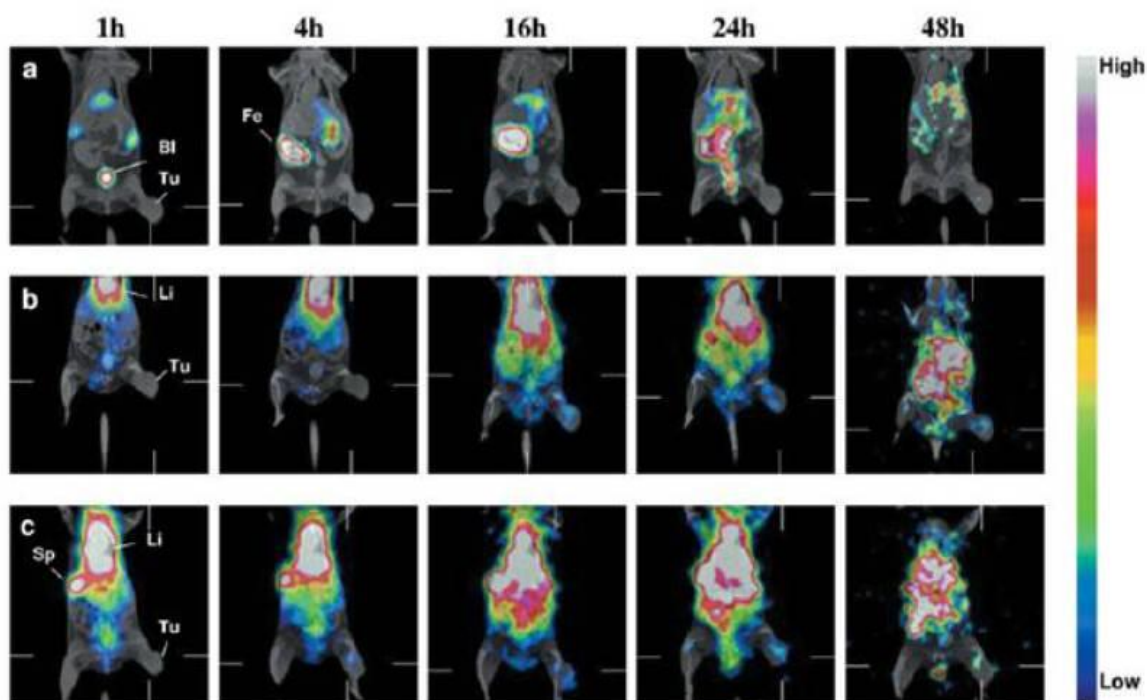


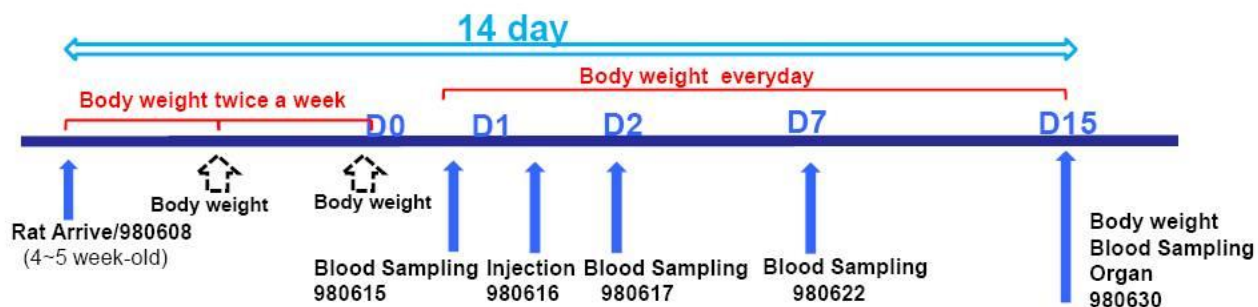
圖 16：MicroSPECT/CT images of Re-188-liposome in HT-29 colorectal tumor-bearing mice。 (a) Re-188-BMEDA (b) Re-188-liposome (c) Re-188-DXR-liposome。研究顯示Re-188-liposome與Re-188-DXR-liposome在腫瘤處具有良好的蓄積量。本研究已被SCI期刊 (Anticancer Res)接受刊登。



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

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

圖 18： Re-188-liposome 毒理預試驗之規劃與執行。

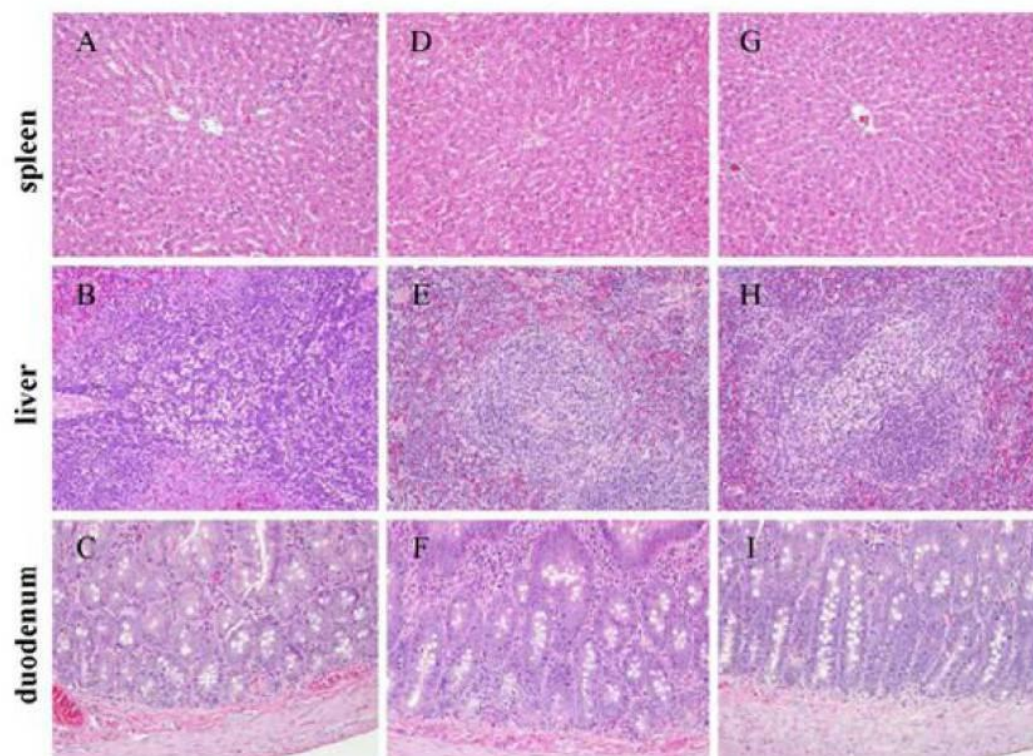


圖 19： Re-188-liposome 毒理試驗之病理切片結果，結果顯示大鼠注射 5 mCi Re-188-liposome 並未造成的器官不正常現象。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

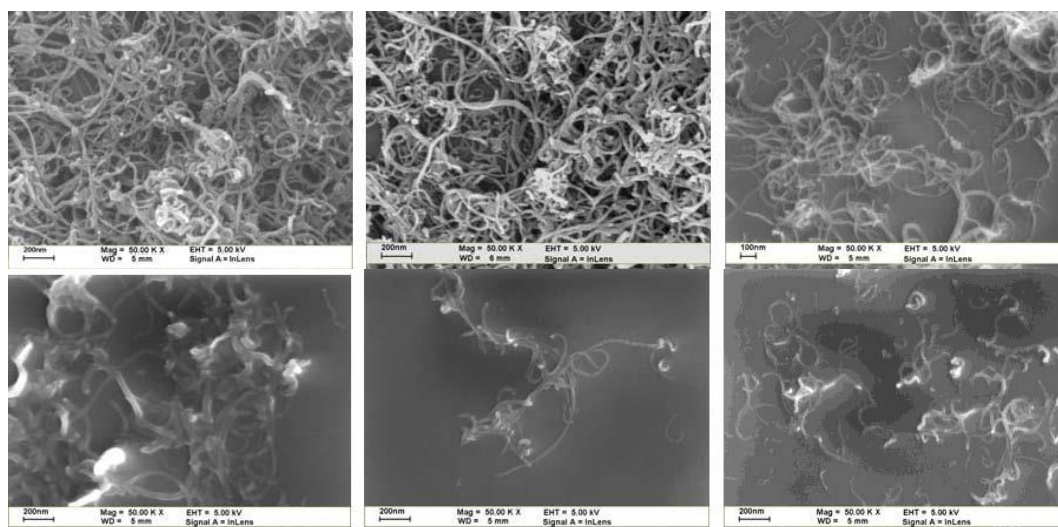


圖20：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射進行改質之 SEM圖。(a)原始多壁奈米碳管；(b) 0；(c) 50；(d) 125；(e) 250；(f) 500 kGy輻射照射劑量。

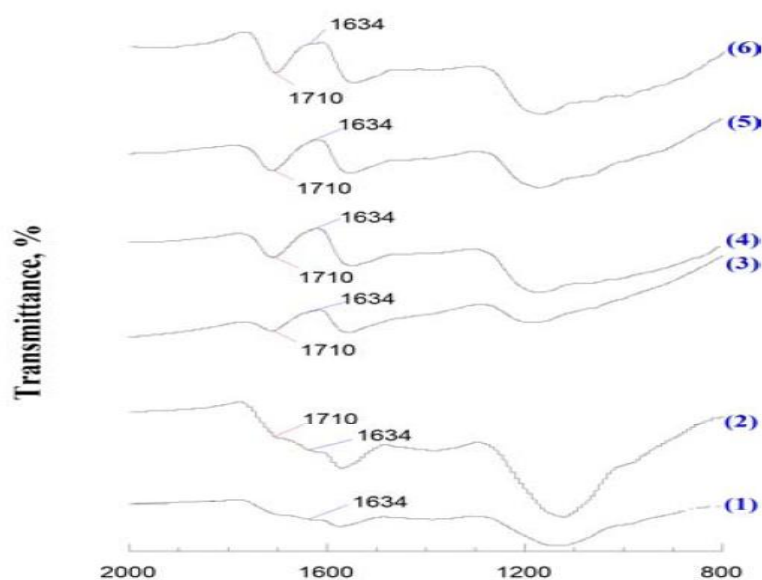


圖 21：多壁奈米碳管經不同輻射劑量照射表面改質之 FT-IR紅外線光譜圖。(1)未經改質奈米碳管 (2) 0kGy；(3) 50kGy；(4) 125kGy；(5) 250kGy；(6) 500kGy 結合酸處理奈米碳管。

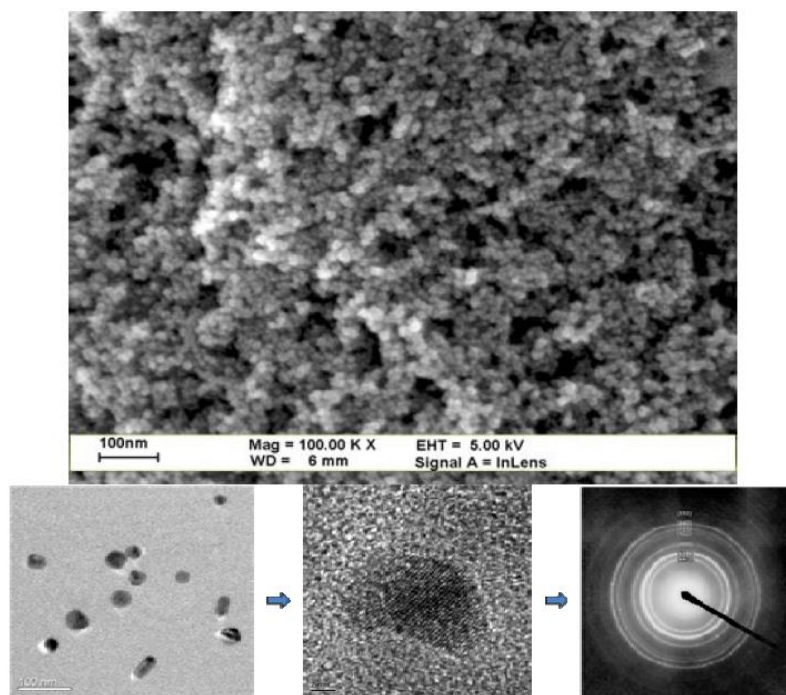


圖 22：奈米磁性氧化鐵粒子(Fe_3O_4)之 SEM及 TEM顯微觀察。

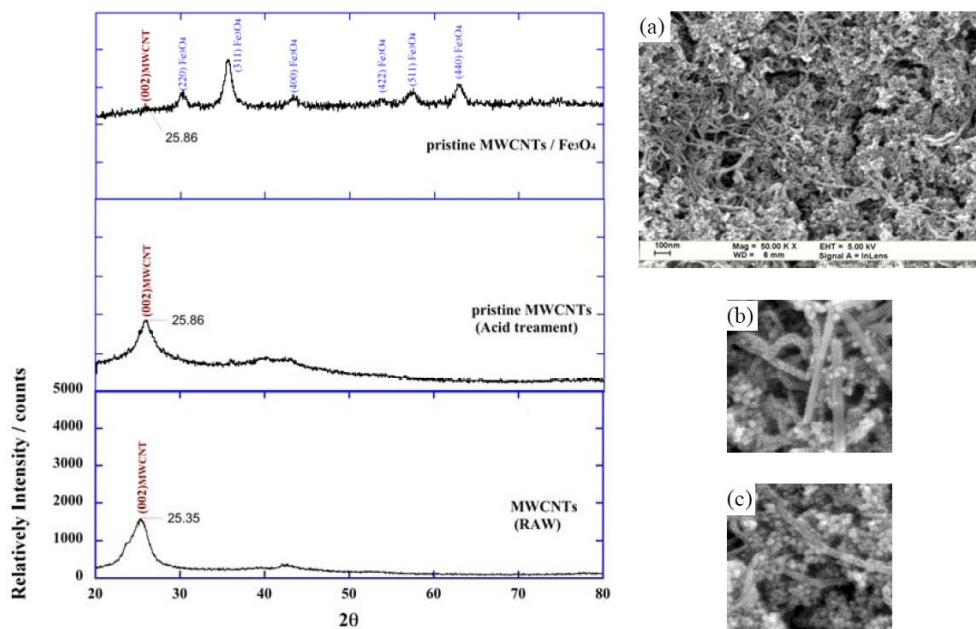


圖 23：奈米生物碳基材之 XRD分析及 SEM顯微觀察。

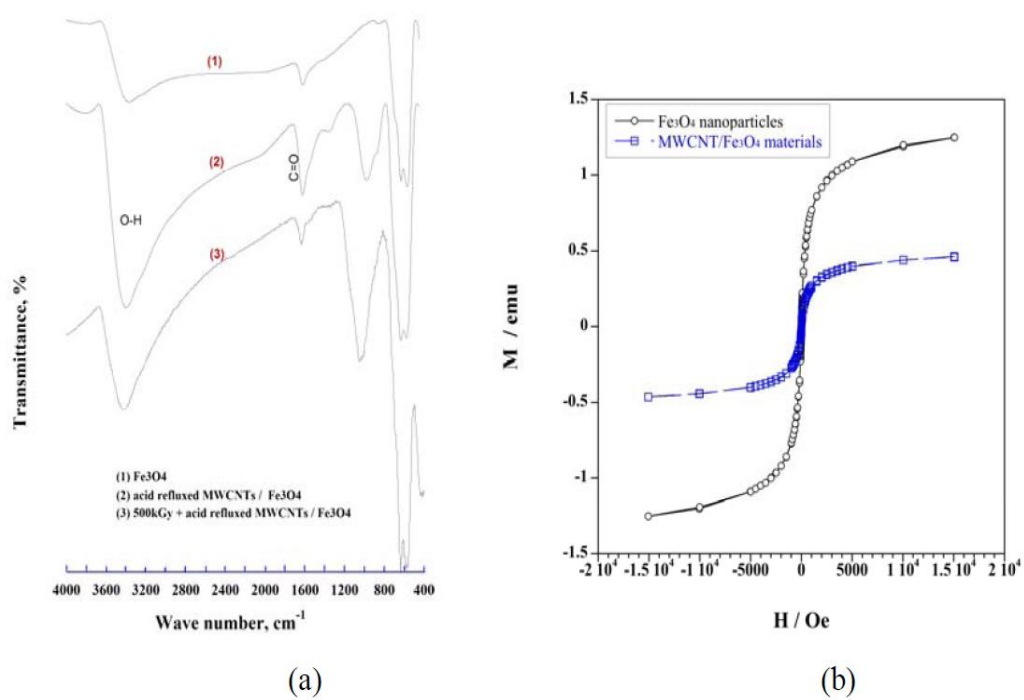


圖 24：磁性奈米氧化鐵與磁性奈米生物碳基材之(a) FT-IR紅外線光譜；
(b)磁通量-磁場強度曲線。

99 年度

(一)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

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

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

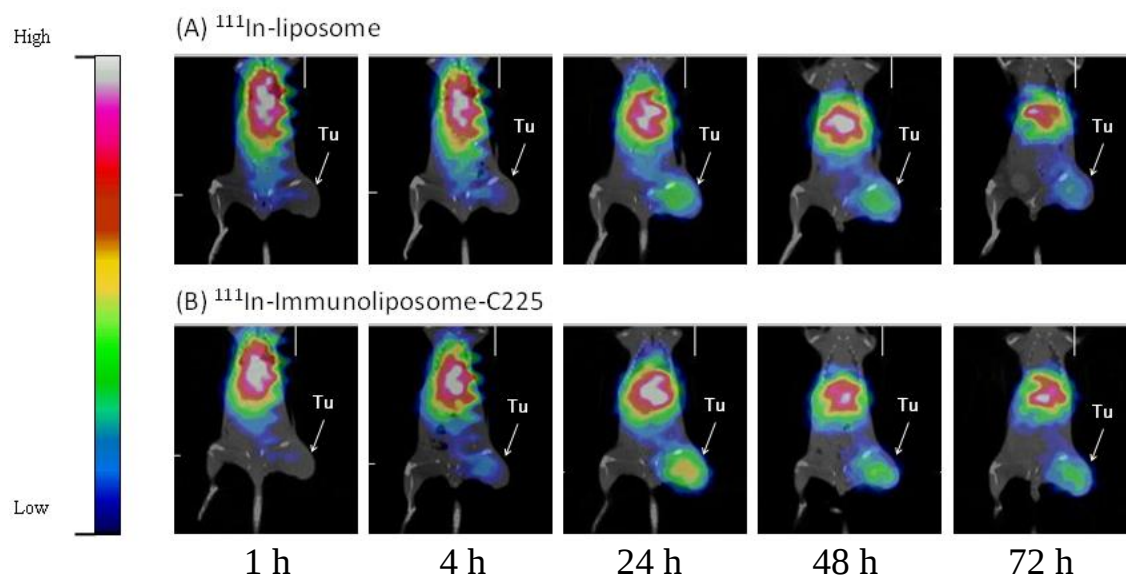


圖 25: 奈米被動藥物 In-111-liposome (A)及奈米主動藥物

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

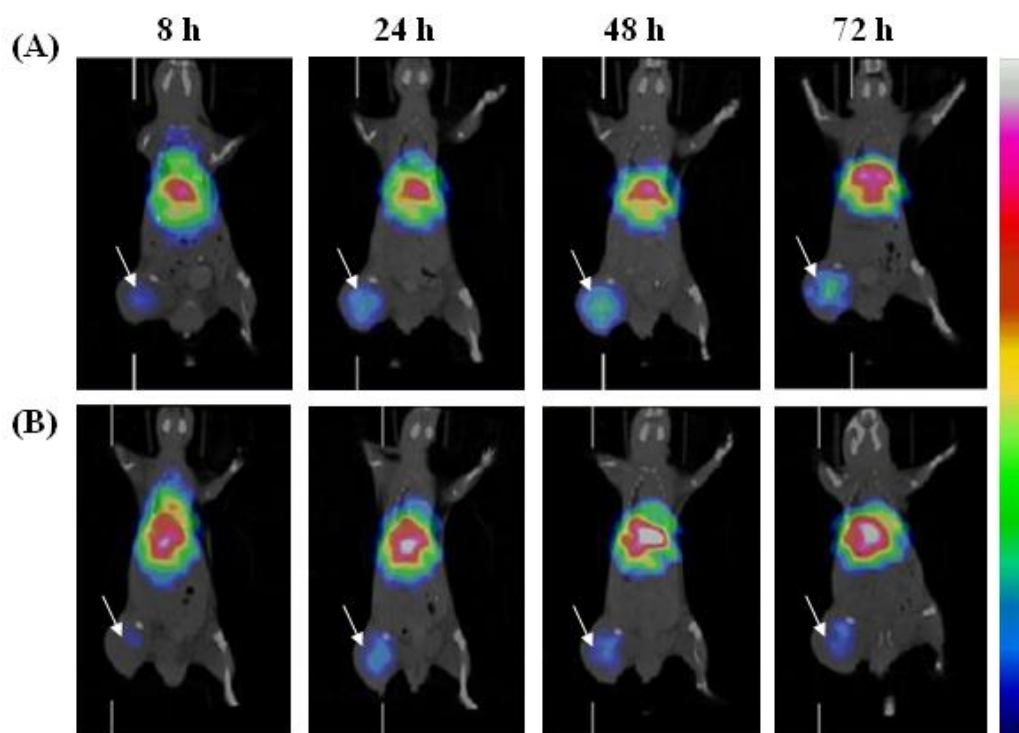


圖 26：In-111-DOTA-liposome (A)與傳統標誌方式 In-111-liposome (B)在人類腸癌 LS174T 腫瘤小鼠的 MicroSPECT/CT 定性造影分析結果。

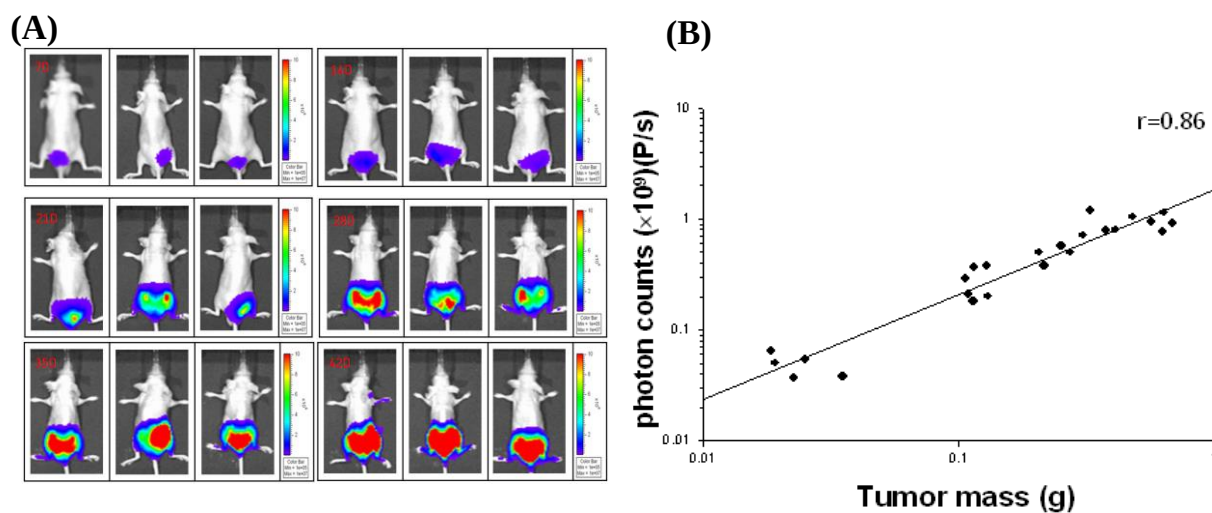


圖 27：人類前列腺癌 PC-3/luc 在裸小鼠之原位腫瘤模式之建立。(A)以光學活體影像系統定性分析的結果，及(B)以光學活體影像系統定量分析腫瘤大小的結果。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

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

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

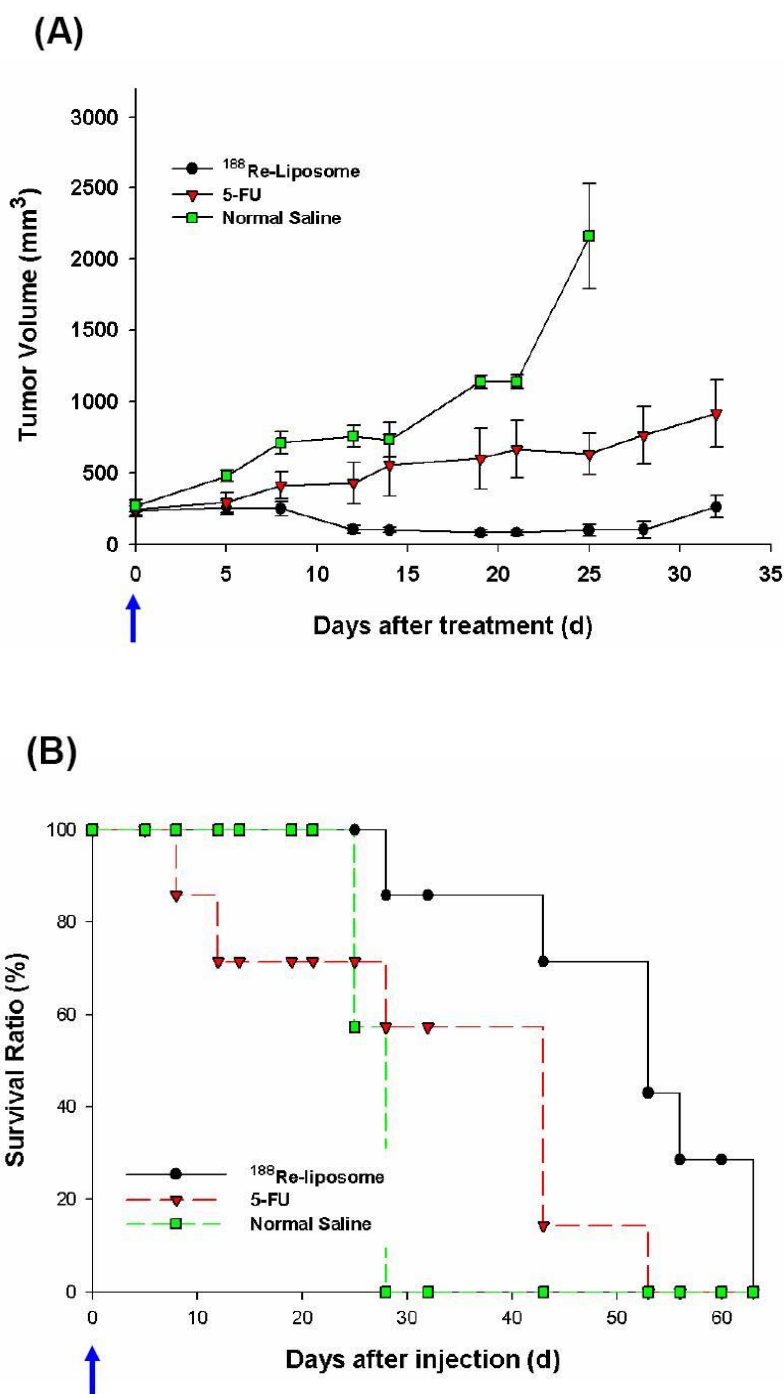
Therapeutic efficacy study(Large Tumor: $\sim 300 \text{ mm}^3$)

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

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

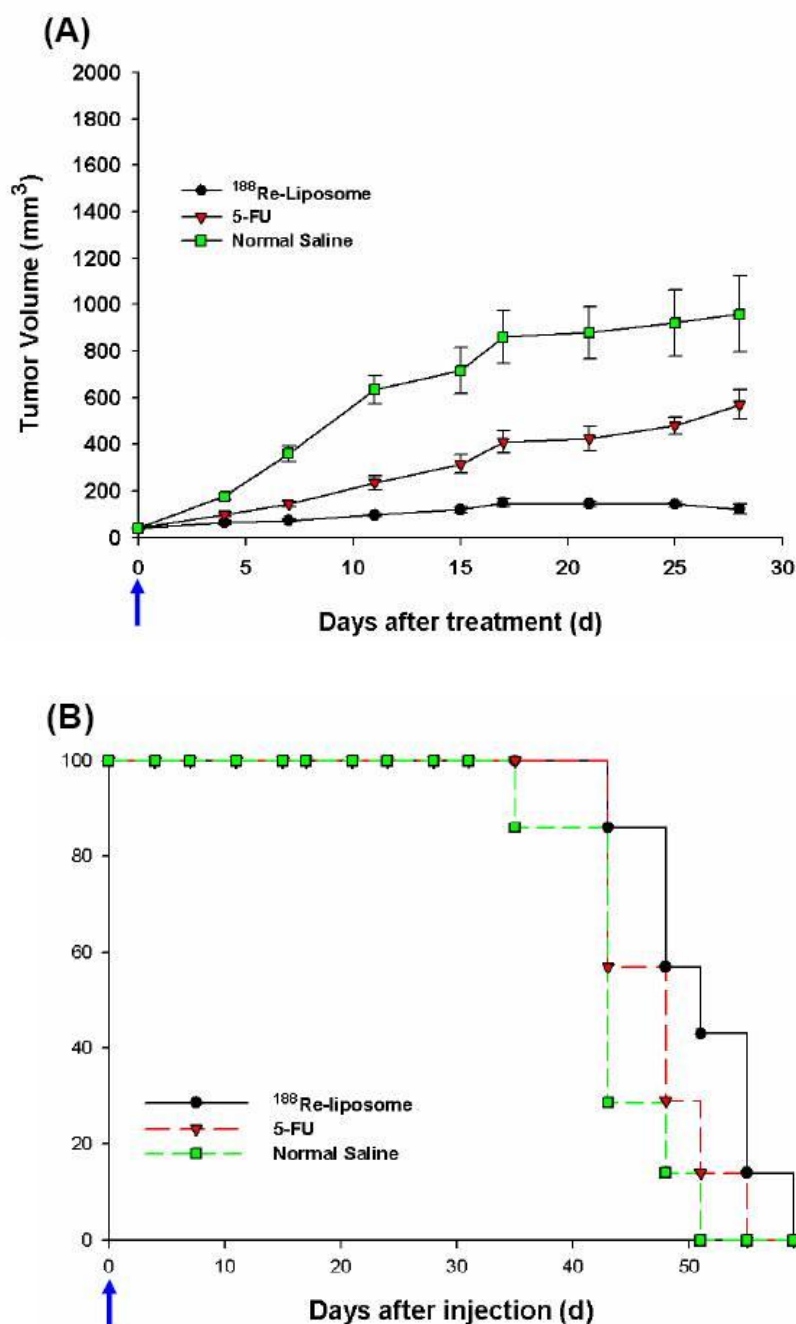


圖 29：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在人類大腸癌 LS-174T 腫瘤模式之療效試驗：以皮下注射方式將 LS-174T 細胞株打入裸鼠，待腫瘤長至 50 mm^3 ，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下，Re-188-liposome 的療效優於化療藥物。

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

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

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

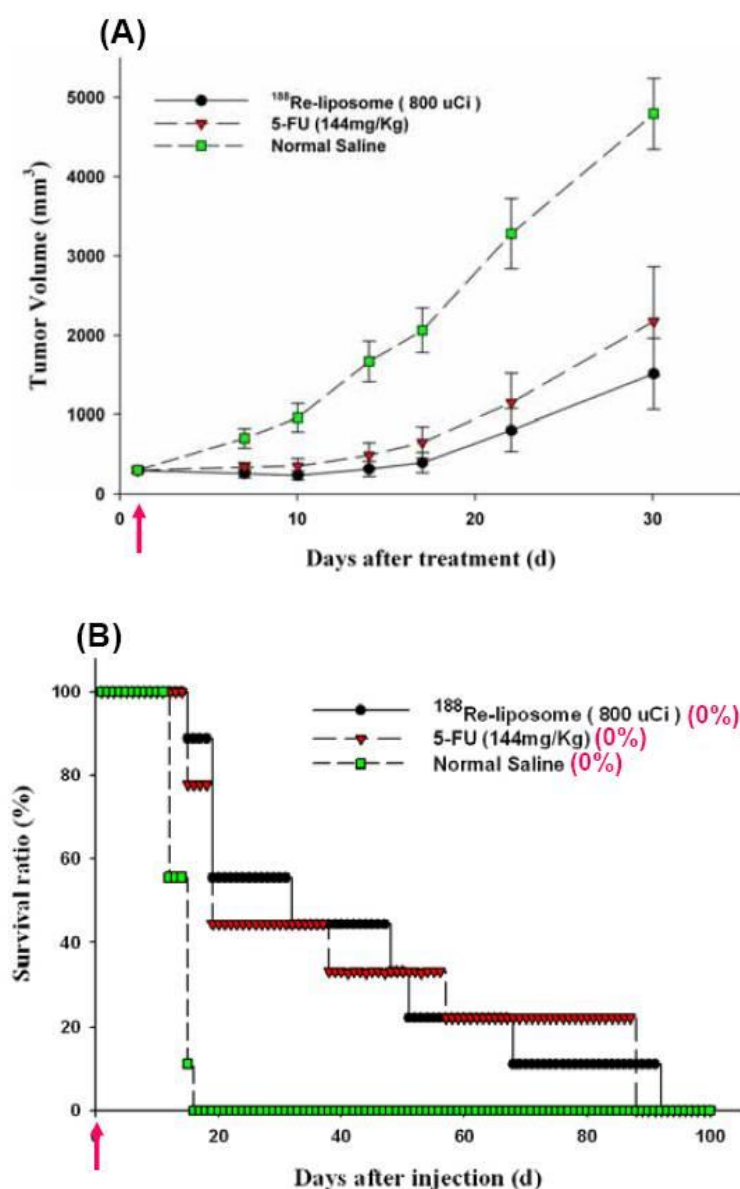


圖 30：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(C26)的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至 300 mm^3 (大腫瘤)，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A)藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在大腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

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

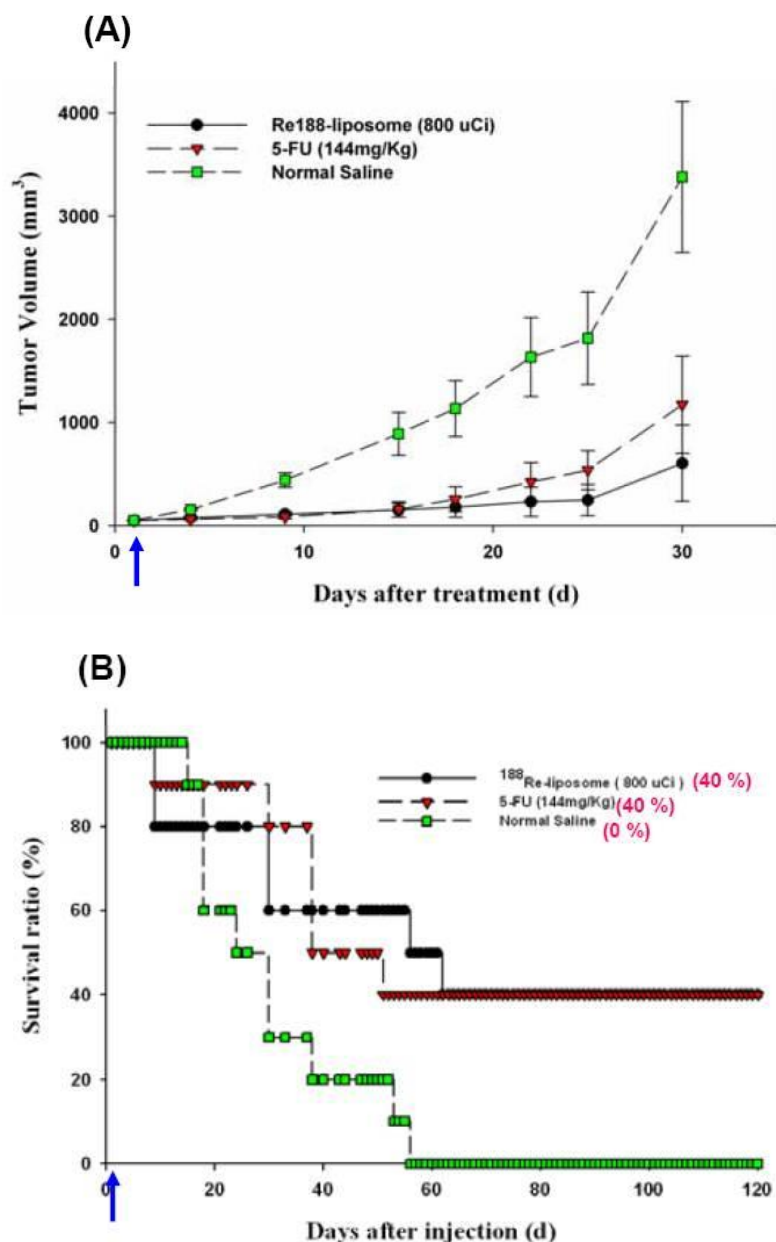


圖 31：放療（Re-188-liposome）與化療藥物(5-FU)在小鼠大腸癌腫瘤模式(C26)的療效評估：分別以皮下注射或腹腔注射方式，接種該細胞於 BALB/c mice 中，待腫瘤長至 50 mm^3 (小腫瘤)，給予單一劑量(80% MTD)之放療藥物或化療藥物，進行存活率觀察以及監測腫瘤變化。(A) 藥物治療後腫瘤大小變化。(B)藥物治療後老鼠之存活率。結果顯示，在小腫瘤模式下，發現 Re-188-liposome 對 C-26 大腸癌有較好之療效。

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

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

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

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

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

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

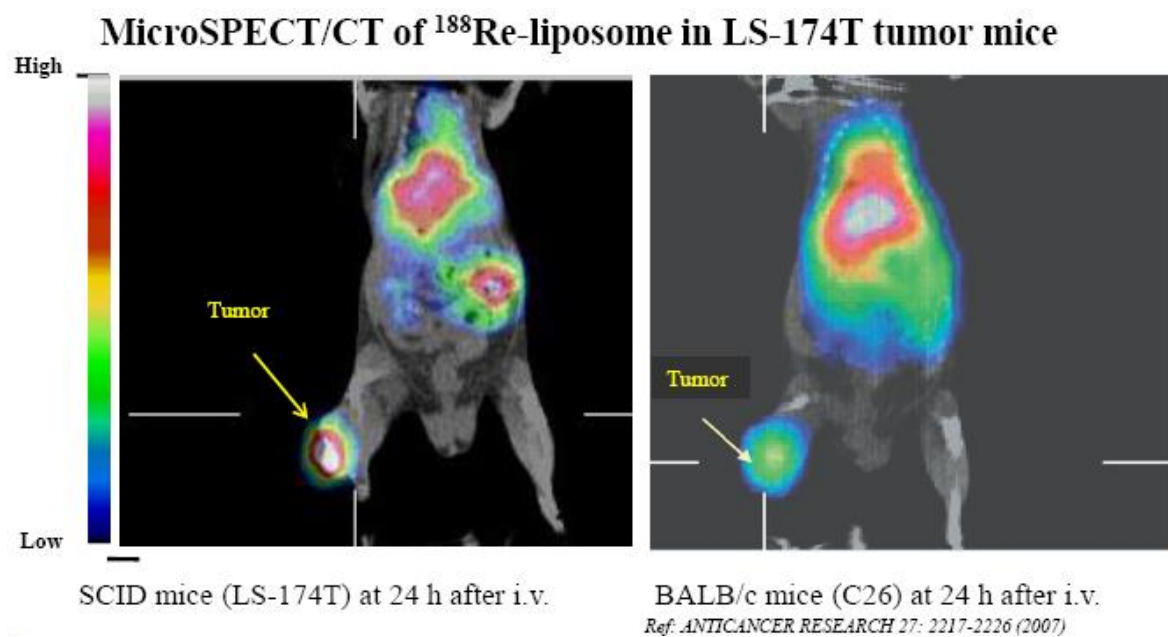


圖 32：MicroSPECT/CT of ^{188}Re -liposome in LS-174T or C26 tumor-bearing mice。結果顯示 ^{188}Re -liposome 在 LS-174T 腫瘤中的分佈效果優於 C26 腫瘤。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

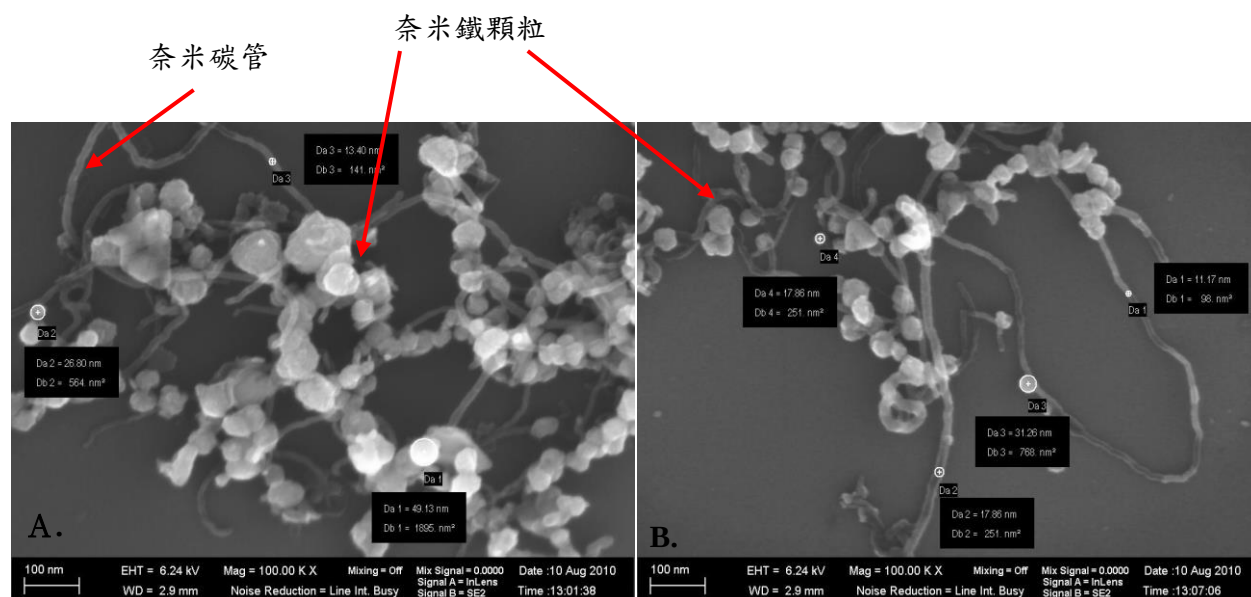


圖 33：SEM 照片：圖 A,奈米碳管以 0.1 M FeCl_2 +10 kGy 照射，奈米顆粒均勻為圓球狀，大於圖 B,0.05 M FeCl_2 所合成的顆粒。

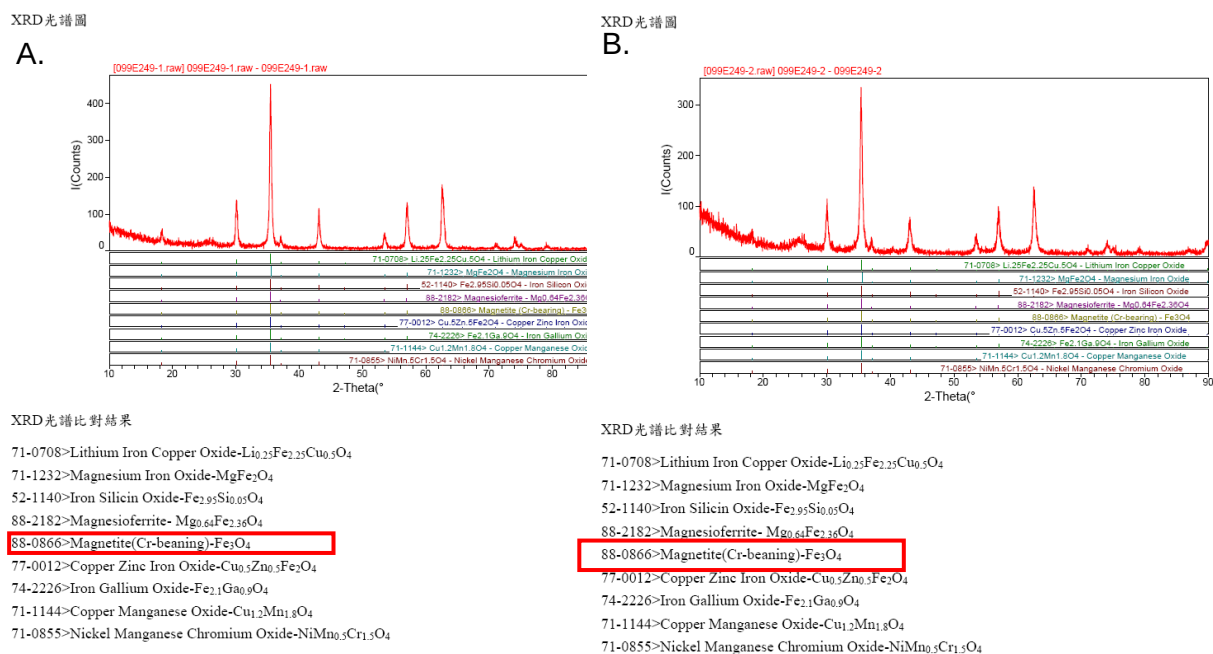


圖 34：XRD 分析結果：奈米碳管+0.1M(圖 A)或 0.05M(圖 B)氯化亞鐵照射後所產生的顆粒為 Fe_3O_4 。

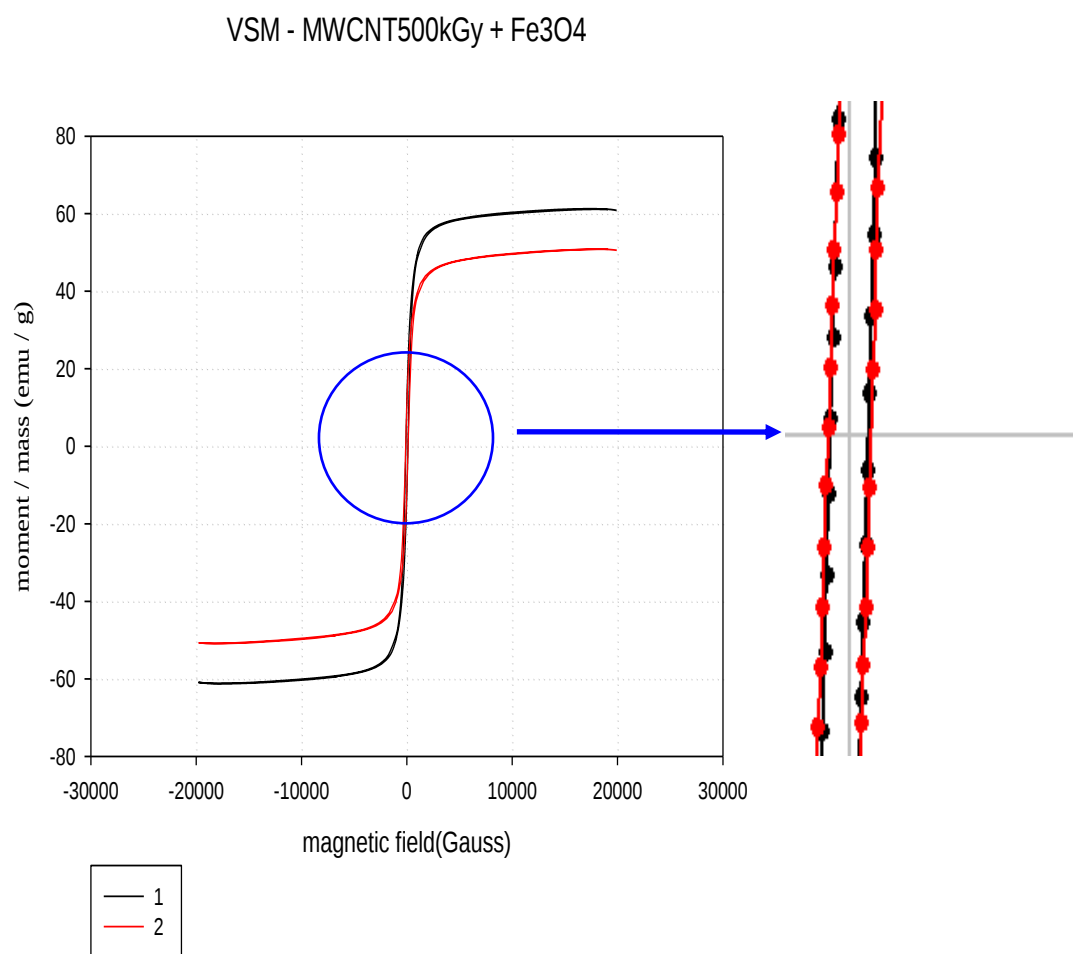


圖 35：磁滯曲線顯示奈米碳管已磁性化：圖左黑線奈米碳管+0.1M 氯化亞鐵照射 10 kGy；紅線，奈米碳管+ 0.05M 氯化亞鐵照射 10 kGy 黑。圖右兩條線皆未通過原點。

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

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

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

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

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

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

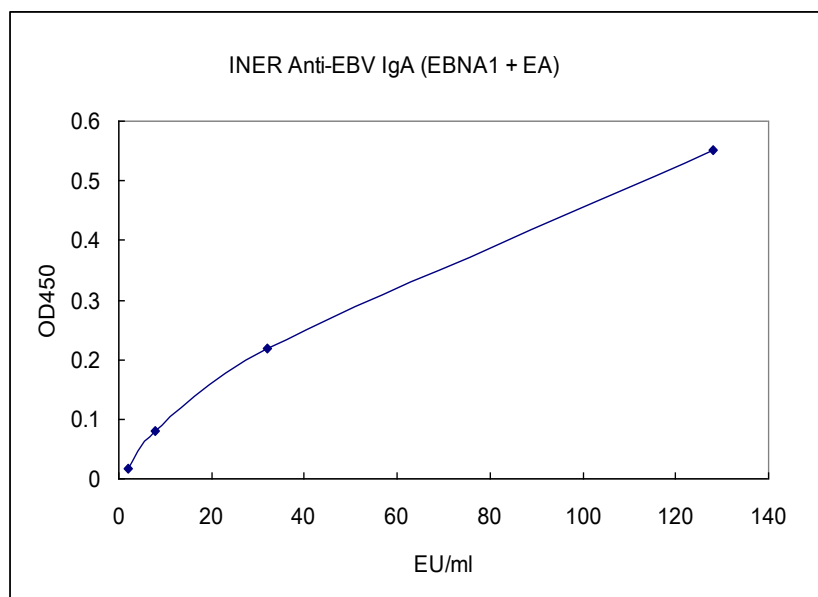


圖 36：被覆於 96 孔盤之伊畢氏病毒的 EA 及 EBNA-1 抗原能專一地偵測到血清中對應的 IgA 抗體。此檢驗方法的精密度良好，平均的變異係數(CV)為 7.48%，且呈現良好的線性關係，其相關係數 R 為 0.99。

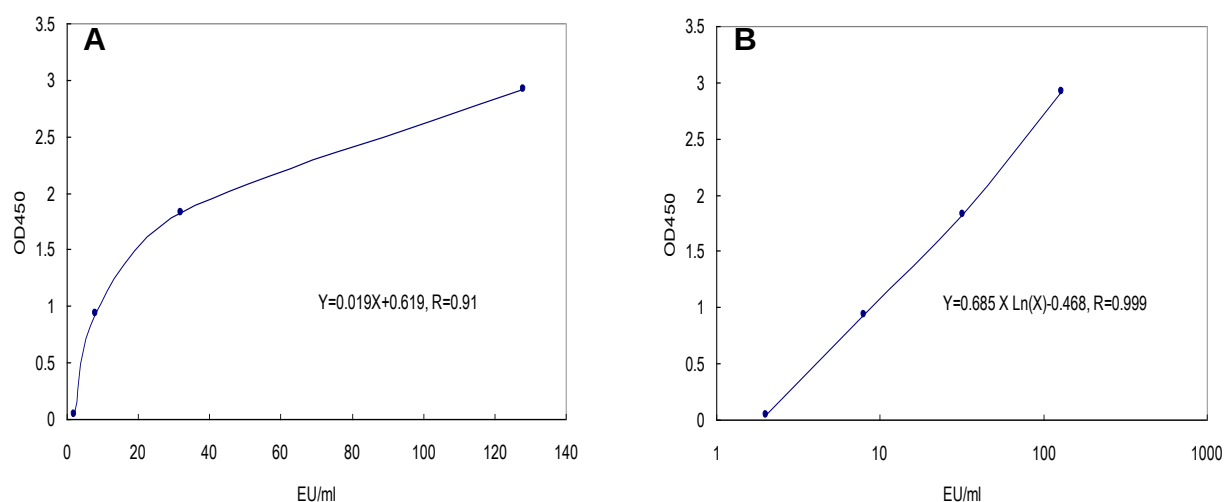


圖 37：將抗原 coating 在磁珠上進行 ELISA 實驗數據：比較圖 A.台塑生醫 Medi Pro kit 與圖 B.核研磁珠 coating 抗原方法，圖 B 呈現較佳的線性趨勢。

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

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

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

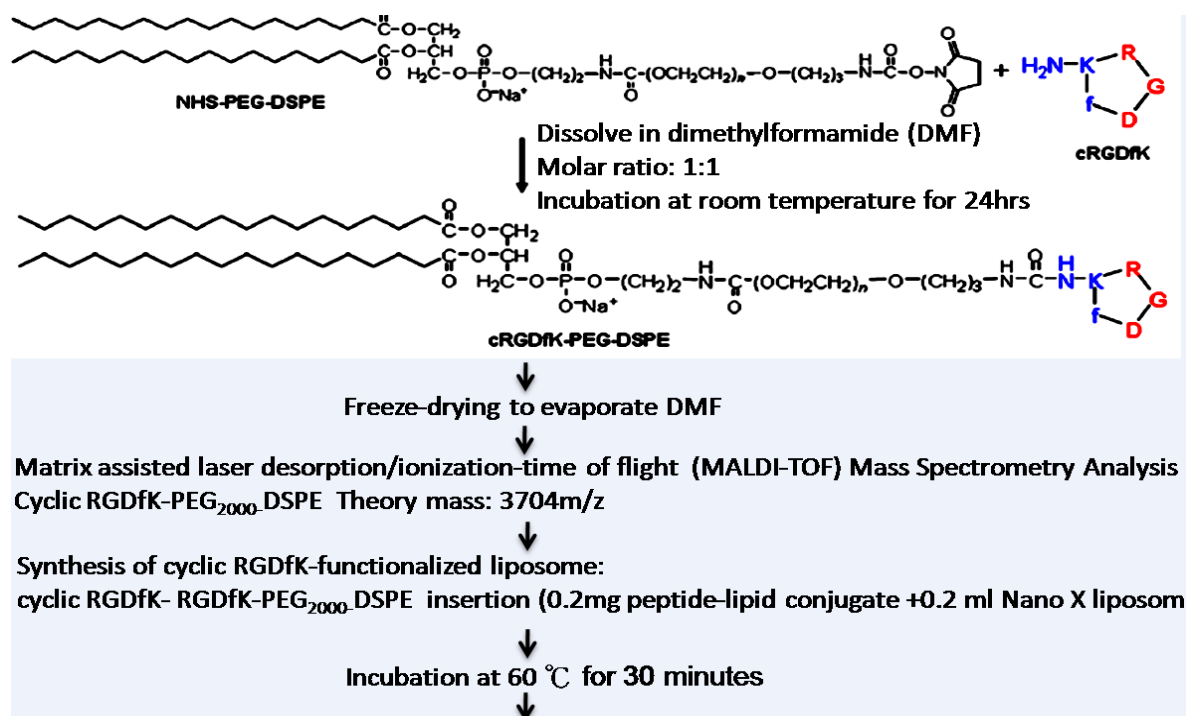


圖 38：Liposome-RGD 製程建立示意圖。

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 ₄) ₂ SO ₄ concentration (<u>mM</u>)	250	250
pH	6.5~7.0	6.5
Clarity	Close to clarifying	Close to clarifying

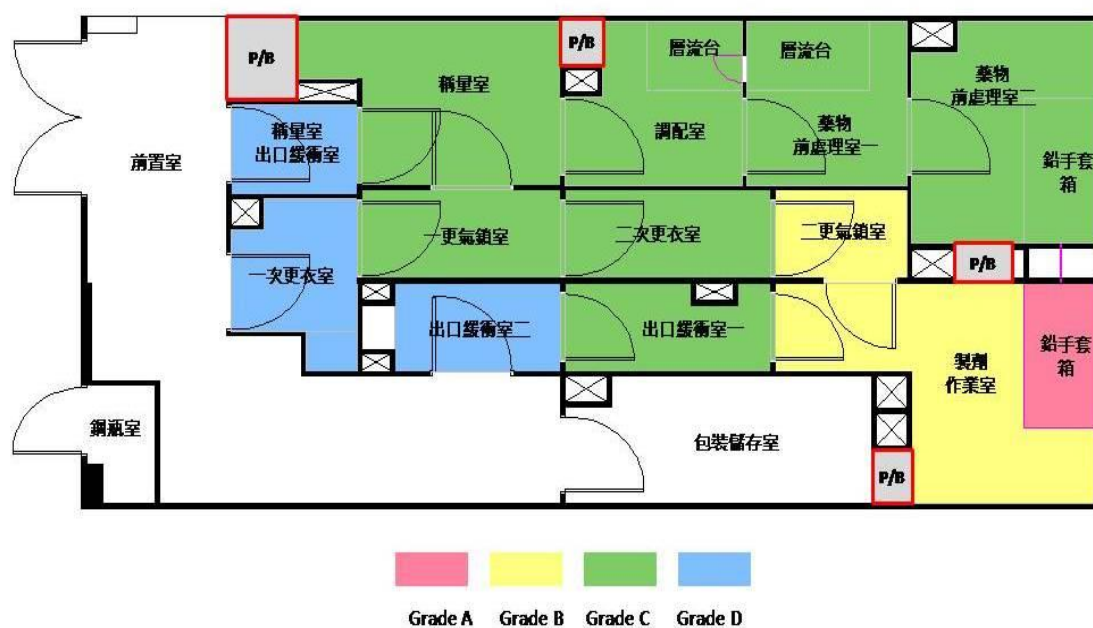
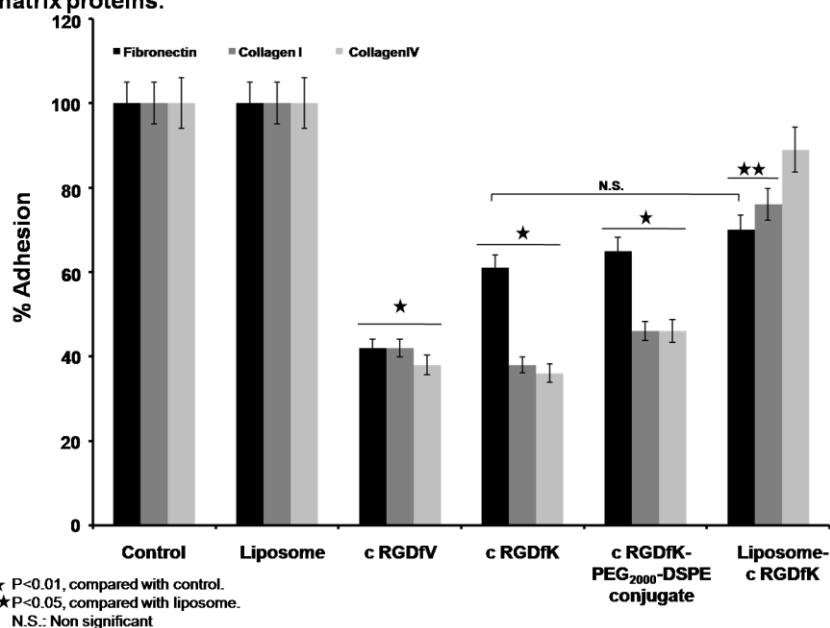


圖 39：轉譯實驗室設施精進竣工圖。配合藥物新製程之開發及藥物自動化生產流程之精進，完成轉譯實驗室設備設施精進改善之建置。

(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.

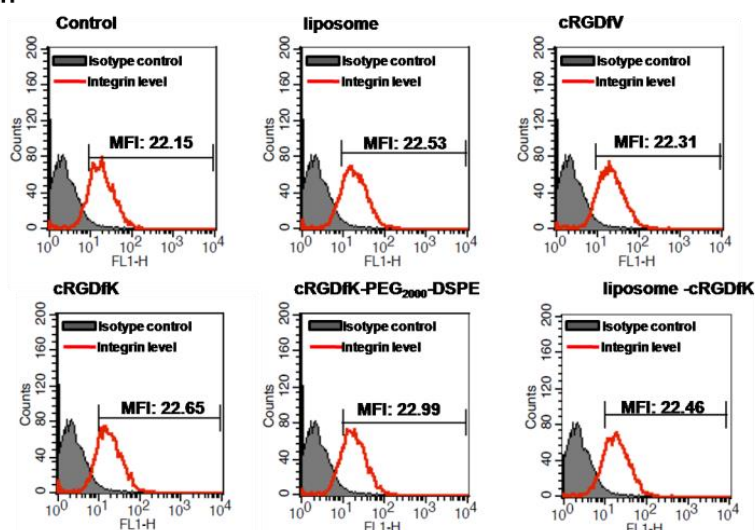
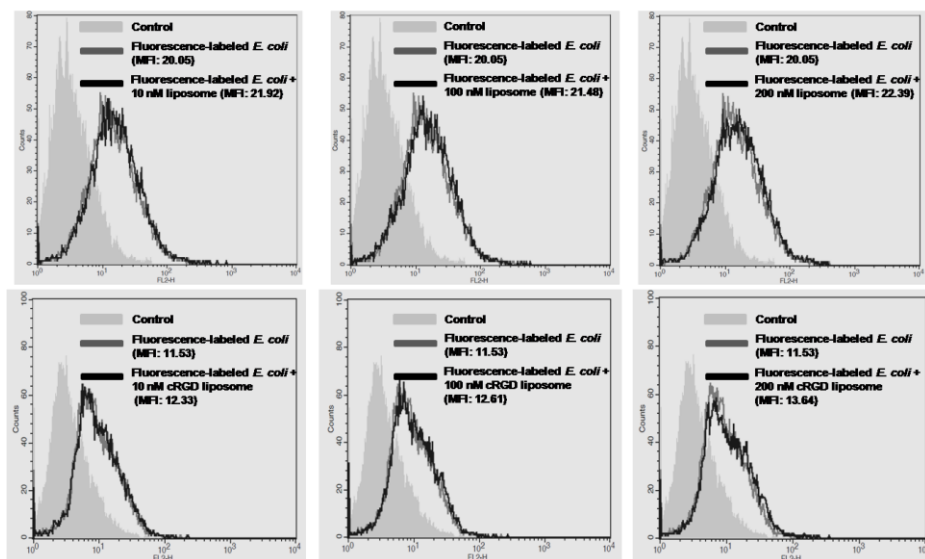


圖 39：靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)能干擾接合蛋白質(Integrin alphaV beta3)所媒介之細胞黏著作用。(A)人類黑色素癌細胞株(A375.S2 cell)分別先與微脂體 (liposome)、胜肽片段 (cRGDfV 與 cRGDfK)、胜肽磷脂接合物 (cRGDfK-PEG₂₀₀₀-DSPE conjugate)或靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)反應後，續與細胞外基質蛋白質 (fibronectin、collagen I、collagen IV)反應以進行細胞黏著作用。(B)以流式細胞儀測量人類黑色素癌細胞株(A375.S2 cell)表面接合蛋白質(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)

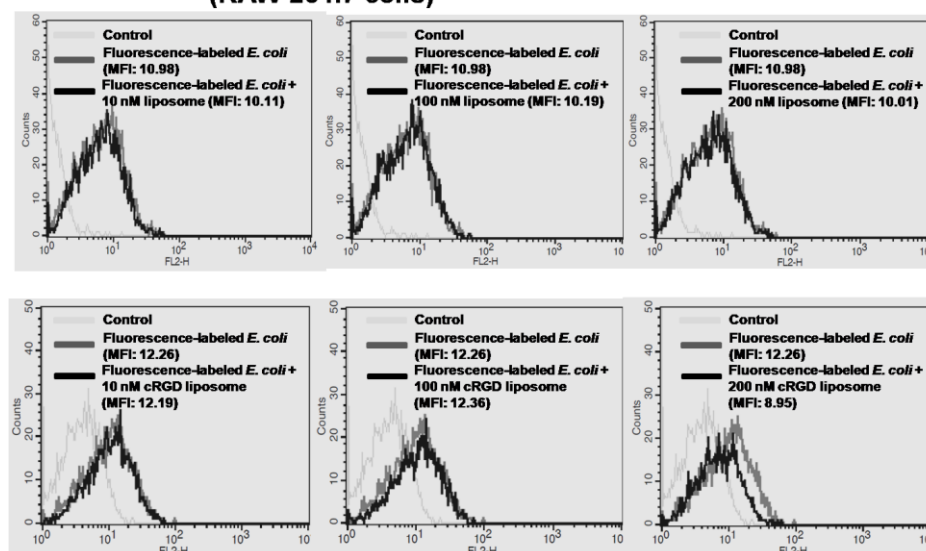


圖 40：靶向型微脂體(liposome-cRGDfK)不會抑制人類 HL-60 細胞(A)或是小鼠 RAW264.7 細胞(B)吞噬細胞株吞噬螢光標誌細菌的能力。

(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}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.

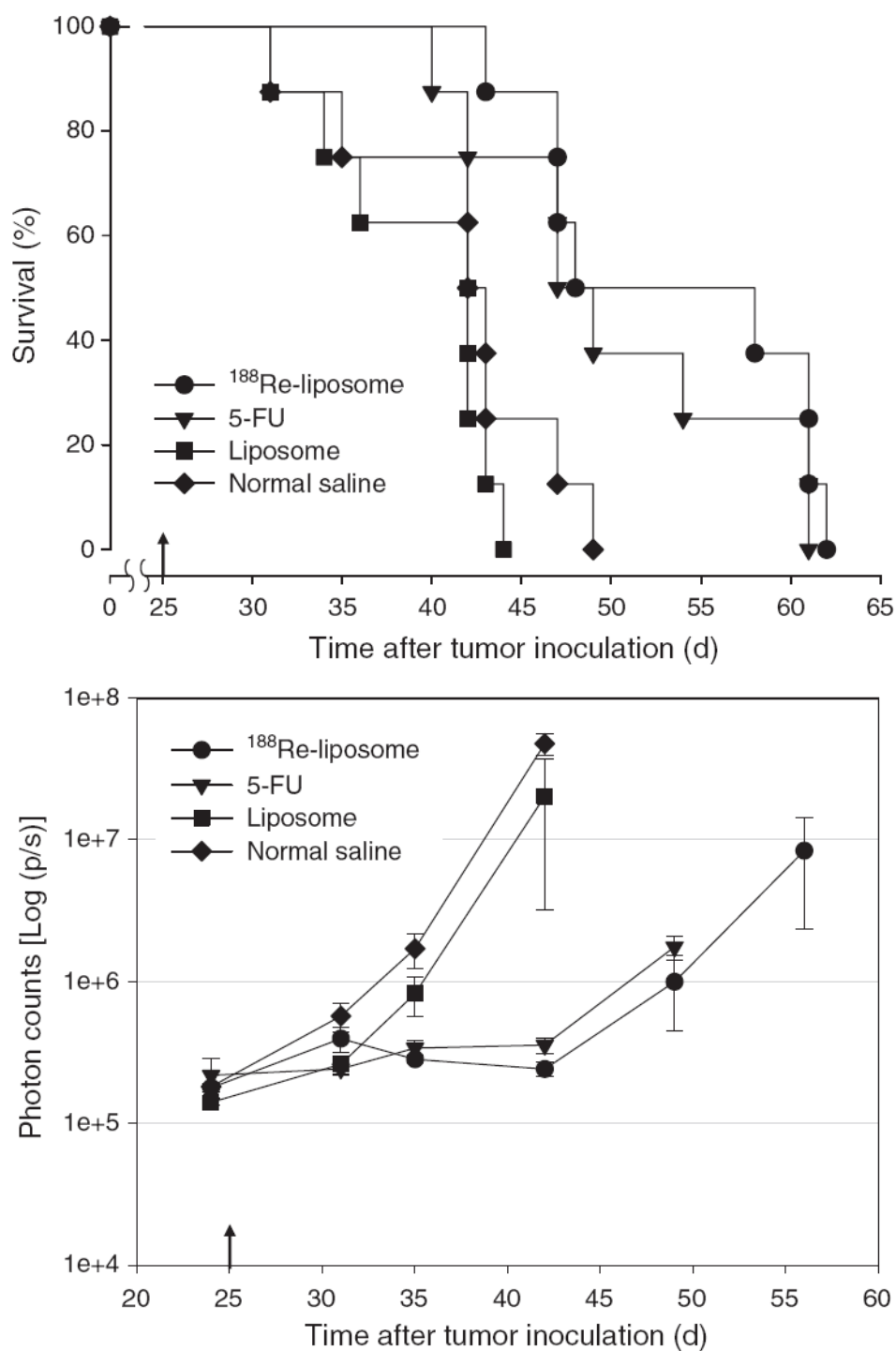


圖 41：Re-188-liposome 在肺轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。結果看出在 C26 大腸直腸癌細胞肺轉移模式動物中，Re-188-liposome 之療效略優於臨床化學治療用藥 5-FU。

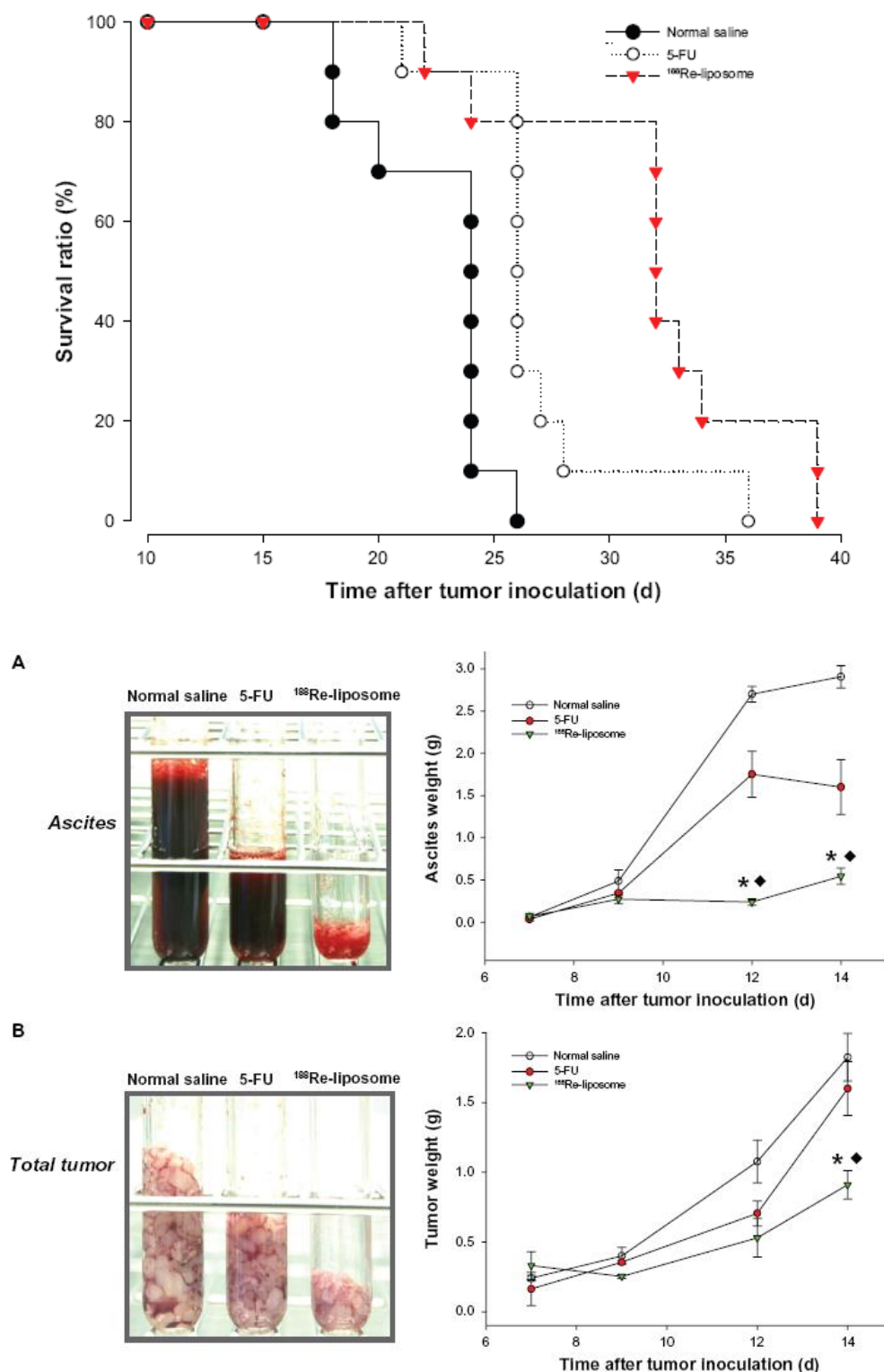


圖 42：Re-188-liposome 在腹腔轉移腫瘤模式之療效評估以及與 5-FU 之療效比較。結果看出在 C26 大腸直腸癌細胞腹腔轉移模式動物中，Re-188-liposome 在延長小鼠生命以及抑制腫瘤、腹水生長的作用上顯著優於臨床化學治療用藥 5-FU。

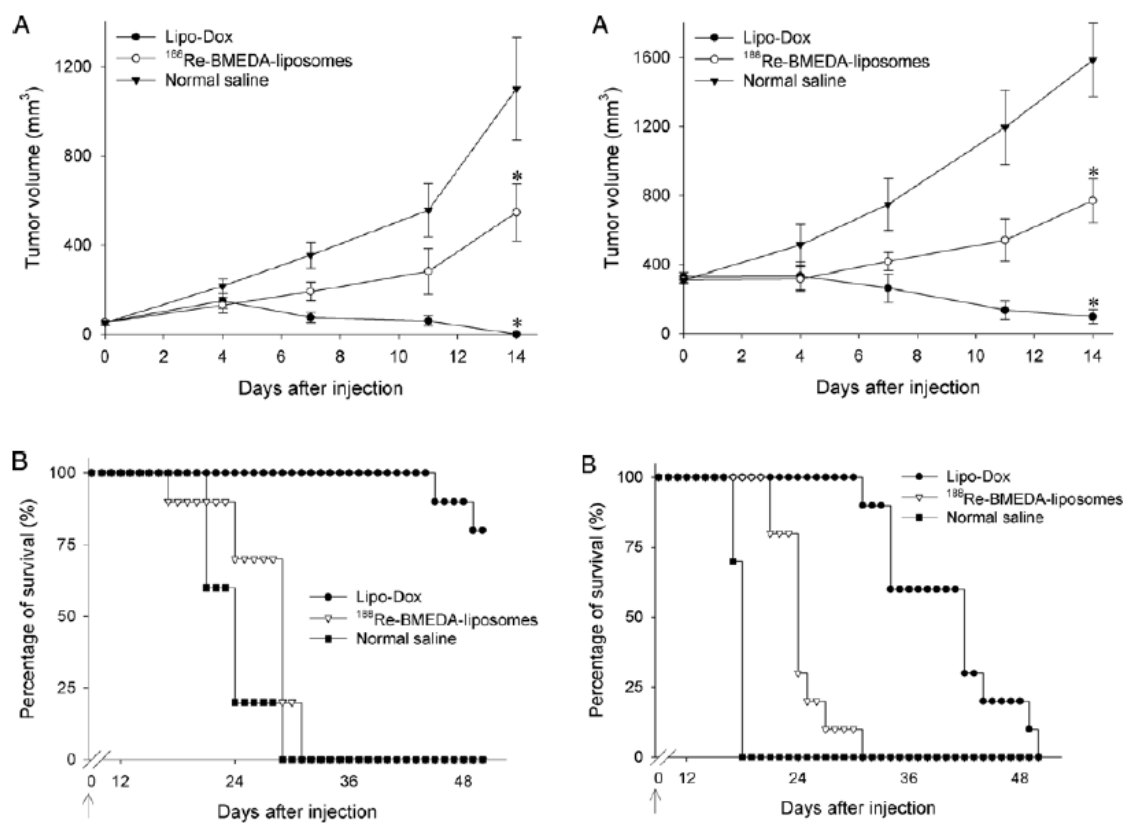


圖 43：Re-188-liposome 在乳癌腫瘤模式之療效評估，結果顯示 Re-188-liposome 比起未治療的對照組，在延長乳癌腫瘤小鼠壽命上具有顯著療效。

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 Re-liposome	
Test	Specification
Phospholipids concentration (μmole/mL)	14.5
(NH ₄) ₂ 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)	CV (%)
	Average	
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

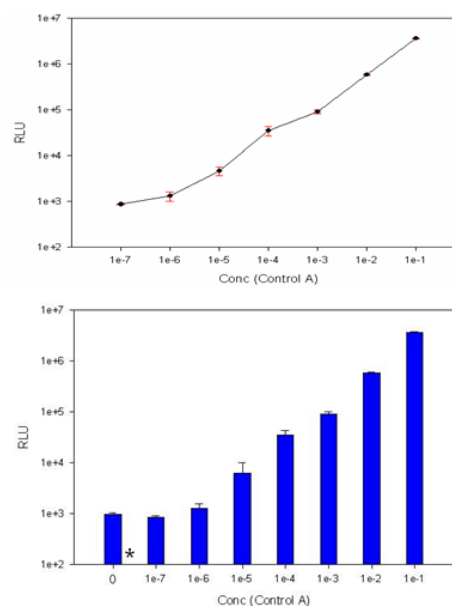


圖 47：磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術後的冷光檢測技術。經 Inter-assay 進行確效結果。

	Day1 (2011/5/20)		Day2 (2011/5/23)		Day2 (2011/5/27)	
EU/ml	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%

Test by Synergy™ 2 Microplate Reader

(每次實驗3重複)

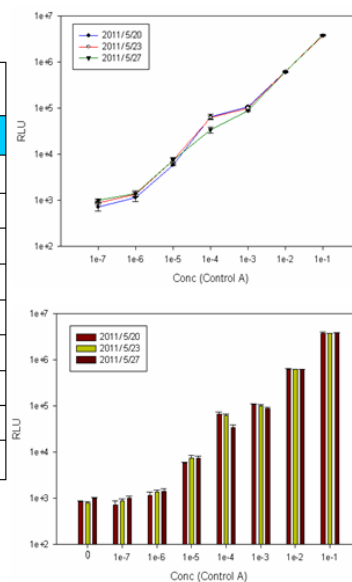


圖 48：磁珠被覆 EBV EBNA1 及 EA 抗原技術後的冷光檢測技術。經 Intra-assay 進行確效結果。

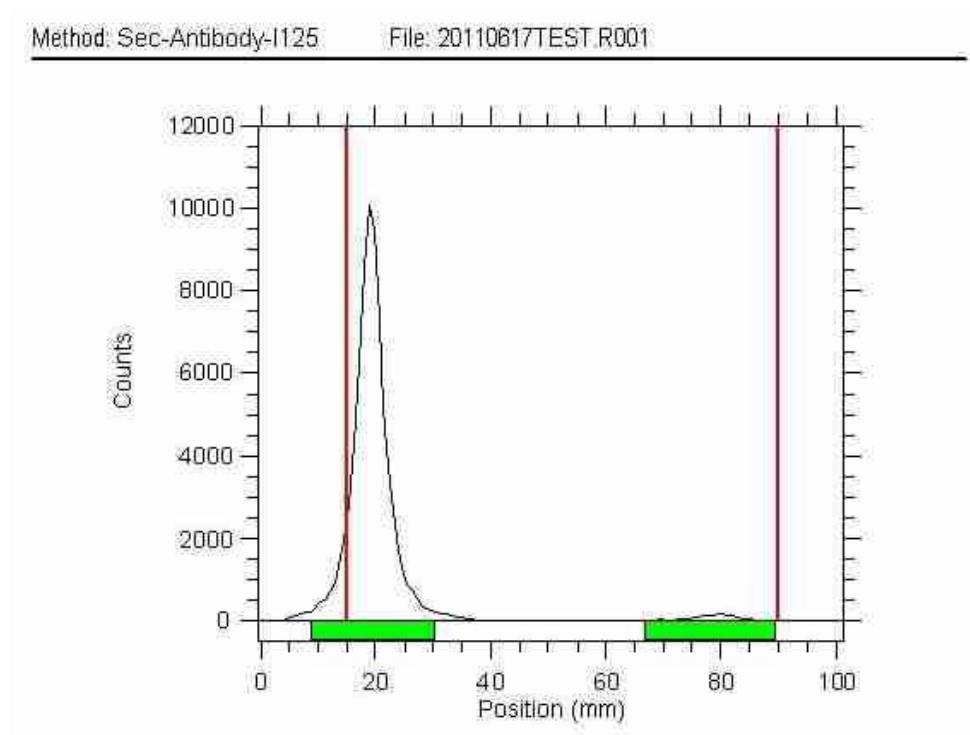
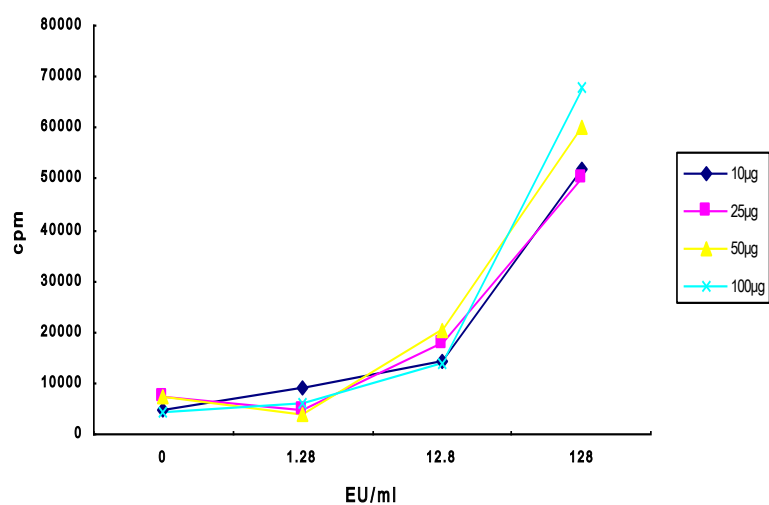


圖 49：建立 RIA 檢測方式中之 I-125 標誌二級抗體關鍵技術，以 TLC 分析其放化純度為 97.28%。

A.不同濃度抗體進行標誌



B.比較磁珠與奈米碳管的差異

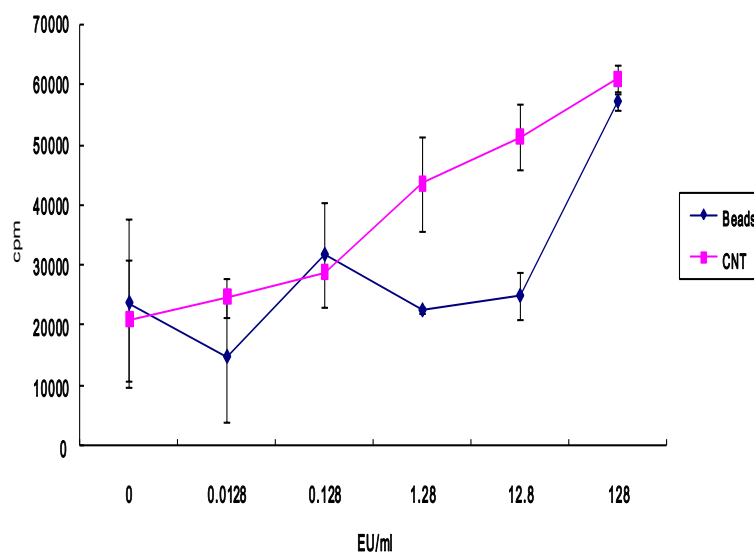


圖 50：以不同濃度 IgA 之進行放射性 I-125 標誌，並進行磁珠與奈米碳管對伊畢氏病毒血清抗體 IgA 篩檢的效果，結果顯示奈米碳管為基材的檢驗方式穩定性較高。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 51：伊畢氏病毒血清抗體 IgA 檢驗試劑申請 IRB(案號：11MMHIS089)
申請馬偕醫院 IRB 獲得核可。

