

政府科技計畫成果效益報告

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(5/6)

性質：

■研究型

□非研究型(人才培育、國際合作、法規訂定、產業輔導及推動)

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：核能研究所

第二部分：奈米國家型科技計畫年度成果效益報告

壹、基本資料：

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

主 持 人：_____

審議編號：102-2001-01-辛-14

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

計畫期間(本年度)：102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

年度經費：62,340 千元 全程經費規劃：457,518 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：(計畫全程以及各年度之具體目標填報)

本計畫擬利用核能研究所之核醫造影設備 (microPET/CT、microSPECT/CT、autoradiography) 及專業人才與經驗，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。

(一)整體預期效益：**1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究**

- (1) 奈米被動標靶與主動標靶放射診斷藥物之製程之最佳化及品管分析方法建立。
- (2) 開發奈米放射診斷藥物，同時建立四項核心技術，包括奈米標靶藥物傳輸技術、活體分子影像藥物研究技術、生物分子標靶技術及輻射劑量評估技術。
- (3) 透過上、中、下游之合作與分工，促使成果落實產業界，以期帶動國內癌症診療藥物產業之蓬勃發展。
- (4) 建立轉譯研究實驗室(translational research laboratory)提供未來產業界及學界放射標靶奈米治療藥物之臨床試驗之藥物製備平台。

2. 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

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

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

- (1) 建立奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑中，碳珠性質改造，以 Co-60 輻射照射行造成官能基接合，改善碳珠材質。
- (2) 建立 Co-60 輻射照射產生奈米碳珠磁性結構與表面修飾方法。
- (3) 建立碳珠被覆 EBV 抗原之技術，完成抗原之被覆。

- (4) 完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。
- (5) 建立非侵入性之偵測鼻咽癌的方法，並確認奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑的專一性與靈敏度。本計畫先以鼻咽癌為目標，以此試劑作為平台，未來將持續開發成為乳癌、肝癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達到早期有效治療的目的。
- (6) 完成奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑專利申請，及國內外期刊發表，並尋求有意願之儀器商合作，共同開發(半)自動化篩檢儀器。
- (7) 進行奈米碳珠放射免疫鼻咽癌篩檢試劑技術轉移或申請產品上市。

(二) 102 年度預期效益：

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) 完成放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室運轉維護及確效；完成放射奈米藥物(Re-188-liposome)臨床試驗用藥生產。

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，配合臨床之化療藥物，開發組合性治療療程，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) 放射毒理實驗室自願性查核已通過衛生署 GLP 認證，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) 完成奈米被動標靶藥物 Re-188-Liposome 的 eIND(Phase 0)臨床試驗。
- (4) 完成治療用奈米被動標靶藥物 Re-188-Liposome 的 IND 申請與委員意見回覆，進行衛生署 Phase I 臨床試驗審查。

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) 完成抗原與一級二級抗體作用濃度的最佳化試驗。
- (3) 通過馬偕醫院 IRB 審核，獲得展延，將可搜集更多樣品數量進行檢測，將有助於提升其可信度。
- (4) 進行正常人血液的收案與進分析，所獲得的數據與確診病患數據進行比對與統計分析，可獲得本計畫所開發的檢驗試劑的專一性與靈敏度。並針對檢驗試劑在臨床上的缺點進行改善，以增進其效能或降低生產成本等，以利與市售產品競爭。

二、計畫實際達成度與預期目標之差異

(說明本年度執行的成效，以及實際成效與預期成效之差異說明。若進度落後，請提出彌補方法與措施。)

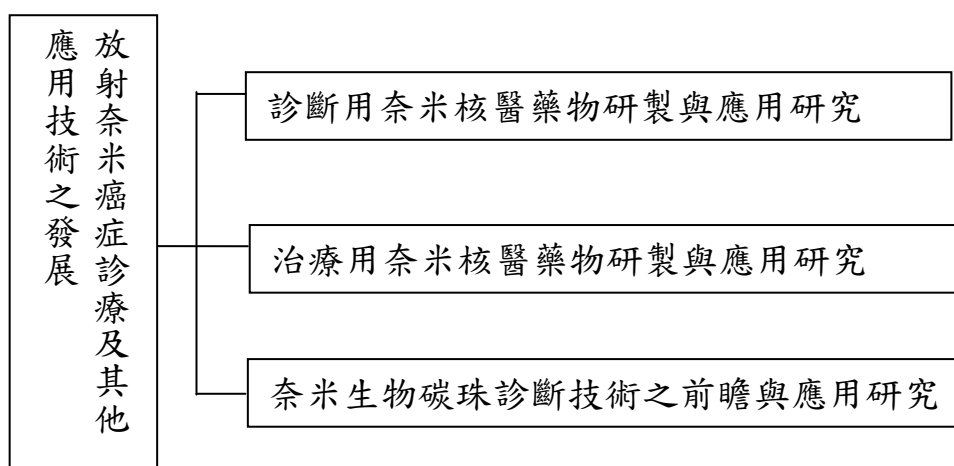
年度預期目標(查核點)	達成情形	差異分析
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究		
以 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物。	以 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物 In-111-liposome-RGD 並進行藥物品管規格建立。	符合目標
奈米主動標靶診斷藥物於活體外(in vitro)分析平台。	奈米主動標靶診斷藥物於活體外(in vitro)分析平台之建立，並以 liposome-RGD 及 liposome-EGF-Fcy 進行分析。	符合目標
奈米主動標靶診斷藥物	奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式	符合目標

於腫瘤動物模式活體測試平台建立。	活體測試平台建立，進行 In-111-liposome-RGD 於小鼠腫瘤模式的分子影像定量分析、生物分佈及輻射劑量分析。	
放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之運轉。	1. 完成放射藥物生產設施廠區維護、環境及系統之確效，並進行放射藥物生產，以提供臨床試驗所需。 2. 完成接受主管機關(TFDA)查廠，並進行缺失改善。	符合目標
二、治療用奈米核醫藥物研製與應用研究		
被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理、療效試驗。	完成被動標靶治療奈米藥物臨床前藥理、療效試驗，數據整理分析後得知 Re-188-liposome 具有良好的腫瘤蓄積及治療效果，藥物動力學結果得知 Re-188-liposome 為在血液中具長循環之藥物。Re-188-liposome 在大腸癌動物模式中，與化療藥物組合治療後有較好的治療效果。	符合目標
持續進行 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗。	Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗，102 年共完成 6 例人體臨床試驗，獲得血液及尿液藥物動力學資訊、藥物生物體分佈及輻射劑量等重要研究數據。並召開 1 次外部專家稽核及 3 次數據安全監測委員會(DSMB)會議後，證明 Phase 0 人體臨床試驗安全性無虞。	符合目標
建立學術臨床用試驗申請IND藥物CMC資料、原料藥與產品品管分析、擴大化製程最佳化規格與擴大化製程標準書建立。	完成建立學術臨床用試驗申請IND藥物 CMC 資料、原料藥與產品品管分析、擴大化製程最佳化規格與擴大化製程標準書建立。	符合目標
Re-188-Liposome 核醫藥物申請衛生署 IND 審查。	IND(Phase I)臨床試驗申請案，經過與醫藥品查驗中心(CDE)委員進行諮詢會議，完成審查意見回覆及相關資料補件。	符合目標
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究		
收集體外試驗 50 個健康志願者血液樣品。	完成收集 50 個健康受試者血液樣品，並進行相關前處理。	符合目標
將收案樣品以不同分析	完成將收案樣品以不同分析方法(傳統	符合目標

方法(傳統 ELISA、奈米碳管診斷技術)進行測試與比較。	ELISA、奈米碳管診斷技術)進行測試與比較。	
依據體外試驗數據(健康志願者及確診病患樣品)，分析本診斷技術之專一性與靈敏度。	完成首批以奈米碳管酵素免疫分析法進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，靈敏度 0.88、專一性 0.62 及 Cutoff 值為 8。	符合目標

三、計畫架構(含樹狀圖)：

本計畫 102 年度規劃三項工作，其工作架構如下：



四、計畫主要內容：(計畫之內容摘要原則 2 頁)

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

本年度將持續進行診斷用奈米藥物之臨床前有效性試驗，並進行診斷用奈米被動藥物試生產。同時也進行診斷用放射性奈米主動標靶奈米藥物開發，並進行活體外及活體內的藥理分析。此外，持續進行放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之例行維護與運轉，並提供放射奈米藥物於該實驗室之生產。本年度工作重點如下：

1.1 利用診斷性放射性同位素 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物，並進行藥理實驗。

(1)建立放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷藥物

(In-111-liposome-RGD)研製技術，完成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、比活度等達最佳化之實驗條件。

(2)建立放射性同位素(In-111)奈米主動標靶診斷免疫微脂體

(In-111-liposome-EGF)研製技術，完成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、比活度等達最佳化之實驗條件。

(3)進行奈米主動標靶診斷藥物活體外及活體內活性評估。

1.2 開發新型診斷用放射性奈米被動標靶奈米藥物。

(1)完成開發高比活度 In-111 標誌微脂體之製備套組，完成製備套組之研製技術，包括藥物磷脂質濃度、粒徑、標誌效率、比活度等達最佳化之實驗條件。

(2)建立學術臨床用試驗申請 IND 藥物 CMC (Chemical Manufacturing Control) 資料、原料藥與產品品管分析及製程標準書建立，並於放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室進行藥物試產。

1.3 奈米主/被動標靶診斷藥物於活體外(活性篩選)及活體內(腫瘤動物模式診斷平台)建立。

(1)完成奈米主/被動標靶診斷藥物及免疫微脂體，在活體外進行活性分析及藥物對正常細胞免疫活性的分析。

(2)完成奈米主/被動標靶診斷藥物及免疫微脂體，在小鼠腫瘤模式(原位及轉移模式)的 nanoSPECT/CT 動物造影之定性及定量分析。

1.4 放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之例行維護與運轉。

(1)持續進行放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室廠務、生產及品管等教育訓練。

(2)完成放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之年度維護計畫，並完成年度確效報告及廠區品管測試，完成測試報告。

(3)於放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室進行放射奈米藥物之生產，以提供藥物臨床試驗所需。

(4)配合核能研究所核醫製藥中心申請主管機關查廠時之相關準備工作。

2.治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

本分項計畫內容包括建立奈米治療藥物與建構符合 GLP 放射毒理實驗室。102 年度主要進行被動治療奈米藥物的不同腫瘤模式的藥理試驗，得到藥物安全性與有效性整體評估資料；GLP 放射毒理實驗室已於 100 年度獲得衛生署認證後，可執行對其他計畫與產業技術服務，同時並建構完成符合 GLP 之非啮齒類放射毒理實驗室，以及完成 eIND 臨床試驗。因此 102 年度研究重點進行不同腫瘤模式之臨床前療效試驗研究及其輻射劑量與毒理試驗，高活度奈米治療藥物製程最佳化，102 年度的工作重點如下：

2.1 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) 高活度被動標靶治療奈米藥物製程最佳化與確效，配合學術臨床試驗之進行資料、建立完整產品品管分析、高活度被動標靶治療奈米藥物製程最佳化規格及其製程標準書建立。
- (2) 被動標靶治療奈米藥物臨床前組合性治療研究療效試驗，建立不同腫瘤(卵巢癌等)細胞株及動物模式，進行分子影像、生物體活性分析、藥動學及臨床前腫瘤療效試驗研究。
- (3) 治療用奈米被動標靶核醫藥物之不同腫瘤動物模式輻射劑量評估研究。

2.2 執行符合 GLP 精神之非啮齒類放射毒理預實驗

本計畫於 102 年度完成符合 GLP 精神的臨床前非啮齒類毒理試驗建置，進行奈米核醫藥物之非啮齒類放射毒理預試驗，以配合後續治療奈米藥物臨床前毒理試驗及臨床試驗之時程。

2.3 學術臨床用試驗執行：該項研究主要目的將進一步與醫院合作進行奈米被動藥物學術臨床試驗，作為未來申請第二期臨床試驗之參考，並透過國內跨單位與跨領域之進一步合作、整合及策略聯盟，完成治療用奈米被動診療藥物轉譯研究。

3.奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

本年度著重於最後確認奈米生物碳管檢驗試劑所有技術與製程，經由100年度的體外試驗數據印證檢驗試劑的效能後，並延續101年度IRB核可所進行進一步的人體外臨床實驗，持續修正相關技術之開發參數，可達最佳化之目標，並可計算出試劑最佳化後的專一性與靈敏度比例。102年度工作重點如下：

3.1 奈米生物碳管檢測試劑的品管、確效和製程 SOP。

3.2 奈米生物碳管於放射免疫鼻咽癌檢測之進一步臨床試驗確認試劑靈敏度、準確度與偵測極限—50組測試血液。

3.3 籌備產業合作開發(半)自動化執行系統—減少人力與省時，與相關廠商進行研發洽談與合作模式之建立。

參、計畫已獲得之主要成果與重大突破就計畫預期目標及 KPI 來作重點說明(含質化與量化成果 outputs)

一、質化成果：

說明：

請就本計畫涉及之□(1)學術成就、□(2)技術創新、□(3)經濟效益、□(4)社會影響、□(5)非研究類成就、□(6)其他效益方面說明重要之成果及重大之突破，凡勾選(可複選)之項目請以文字方式分列說明。

學術成就：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 研究論文發表於國際學術期刊與會議。	1. 本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，所發表之論文及技術建立，可提供核醫	符合目標

2. 碩博士培育。	藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估、藥物安全性評估、藥物動力學研究及輻射劑量研究。於 102 年度所發表之學術期刊篇數，國外期刊 (SCI)發表 6 篇、審核 4 篇；國際會議論文 3 篇、國內會議 2 篇，研究報告 15 篇。 2. 核研所與國立清華大學、陽明大學等學校，建立研究合作關係，並培育博士 2 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	符合目標
-----------	---	------

技術創新：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 開發 Re-188-Liposome 奈米治療藥物。	1. 開發放射性同位素標誌及包埋奈米微脂體研製技術，應用於癌症之診斷與治療，並完成臨床前試驗，與通過衛生署 eIND 審查，目前正進行人體臨床試驗。同時 Phase I 人體臨床試驗正進行審查，此項目標達成有助於國內治療性核醫藥物之開發。	符合目標
2. 開發主動標靶診斷藥物。	2-1 以 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物 In-111-liposome-RGD 並進	符合目標

3. 建立轉移性腫瘤動物模式。 4. 奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式活體測試平台建立。 5. 建立放射免疫法技術。 6. 奈米碳管酵素免疫分析法應用於血液樣品檢測。 7. 專利獲得與申請。	行藥物品管規格建立。 2-2 完成奈米藥物 In-111-liposome-RGD 之標誌及於小鼠腫瘤模式下，腫瘤處之藥物動力學分析。 3. 建立癌症腫瘤細胞轉入 Luc gene 技術，未來可利用分子造影 IVIS 系統，於接種後立即觀察其轉移情形，並可用於後續實驗之療效評估分析使用。 4. 完成 In-111-liposome-RGD 於小鼠腫瘤模式的分子影像定量分析、生物分佈及輻射劑量分析。 5. 完成奈米生物碳管放射免疫檢測法第三次穩定性測試六個月兩批次穩定性測試，放化純度皆達 92%以上。第三批次穩定性測試則進行至第五個月，放化純度可達 92%以上。 6. 完成首批以奈米碳管酵素免疫分析法進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，靈敏度 0.88、專一性 0.62 及 Cutoff 值為 8。 7. 102 年度獲得之專利共已獲得中華民國專利 4 件、美國專利 3 件。申請中華民國專利 3 件、美國專利 2 件、	符合目標 符合目標 符合目標 符合目標 符合目標
---	---	---

	歐盟專利 2 件、日本專利 2 件。透過將相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級，增加就業機會。	
--	--	--

經濟效益：

預期成果	實際成果	差異分析
促成與學界或產業團體合作研究	與業界共同合作開發奈米生物碳管放射免疫檢測法，並簽訂合作 MOU，有機會協助業界進行研發效果的提升。順利推出產品後能及早篩檢及早治療，有效降低社會成本提升國民健康。	符合目標

社會影響：

預期成果	實際成果	差異分析
開發新穎性放射奈米治療癌症核醫藥物。	完成臨床前藥理及毒理安全性評估，並於 102 年度完成 Phase 0 臨床試驗。未來開發可成為肺癌，肝癌及大腸直腸癌等國人罹患率及死亡率高之癌病達早期診斷，有效治療的目的，可提昇大眾醫療品質及健康。	符合目標

非研究類成就：

預期成果	實際成果	差異分析
人才培育	1.本計畫 102 年度培訓 2 位博士生，皆具藥物開發之知識與技能，有助於提昇就業競爭力。 2.藉由本計畫之執行，培養國內國防替代役放射醫學之人才，以增加化學、輻射生	符合目標

	物、生物技術等技術人員就業率，同時加強原子能和平用途提昇輻射照射生醫材料開發與放射診斷之生技研發之投入及產出，以提高生醫人才之就業率並發揮專長，以達到發展生技產業之目標。	
--	---	--

其他效益：

預期成果	實際成果	差異分析
1.「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase 0)。	1.完成「銻-188 微脂體」之臨床試驗供藥及臨床試驗。 102 年完成共 6 例 Phase 0 人體臨床試驗，累計共完成 14 例，以癌症轉移性病患為主要試驗對像(癌症種類包括乳癌、食道癌、肺癌、腎臟癌、舌癌、大腸癌等轉移，於給藥後不同時點進行 Planar 造影、SPECT 造影及抽集血液尿液樣品進行分析。為世界上第一個進入人體臨床試驗的體內放射奈米癌症治療藥物。	符合目標
2.奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗體外臨床試驗。	2.完成新確診病患與健康志願者血液樣品收集。已收集確診病患共 45 例，健康志願者血液樣品 50 例。進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，並完成首批臨床試驗報告與檢討並送交馬偕醫院 IRB 審核。	符合目標
3.計畫管理	3.計畫總主持人每月、每季召開計畫進度管理暨分項計	符合目標

	畫協調會議，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、量化成果：

說明：

1. 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(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)。
2. 下表填報請參考附件一「量化績效指標表」，填寫說明如附件一之表格內容，請選擇合適計畫評估之項目填寫初級產出、效益及重大突破，擇其相關成果填報。
3. 請於附件二中填寫「GRB 佐證資料表」，輔佐說明下表。

量化績效指標表

績效屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
就(科技學術基礎研究)甲	1.論文	1.SCI 期刊論文： 發表 6 篇，審查中 4 篇。 2.會議論文： 國際會議論文 3 篇。 國內會議論文 2 篇。	研發成果發表國際上學術期刊，探討放射奈米藥物在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。	

績效屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	2.研究團隊養成	1.組成新藥臨床試驗團隊 2.放射毒理試驗室與團隊	1.本計畫以推動新藥IND臨床試驗為工作重點，透過跨單位、領域組成新藥臨床試驗團隊，對臨床試驗規劃與進行之整合與執行具有其效益。 2.持續建放射毒理相關技術，將有助於提升我國臨床前毒理試驗品質，降低藥物開發成本。	
	3.博碩士培育	培育碩博士共2人。(博士班:2人)	核研所與國立清華大學、陽明大學等學校，建立建教合作關係、來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	
(科技整合創新) 乙	8 專利	1.獲得7件。(中華民國4件、美國專利3件) 2.申請9件。(美國2件，歐盟2件，日本2件，中華民國3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。	
	9 技術報告	5 篇。	建立標準程序(SOP)與儀器操作標準程序高等技術報告。	

績效屬性	績效指標	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	10 技術活動	1. 參與並發表論文於國內外研討會(3 場次) a. 2013 美國核醫學會年會(SNM)。 b. 2013 世界分子影像年會(WMIC)。 c. 2013 年中華民國核醫學會年會暨國際學術研討會。 2. 參加「2013 台灣奈米科技展」、「2013 年台北國際發明暨技術交易展」、「2013 軍民通用科技產業加值應用成果發表會」等參展，展出各項成果。	1. 發表國際會議論文 3 篇與國內會議 2 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. 於專業展覽中，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	獲「2013 年台北國際發明暨技術交易展」之大會銅牌獎
(產業經濟發展) 丙	18 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。	

績效屬性	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)	57 其他	1.進行「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase 0)。 2.申請「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase I)。 3.定期召開每月工作進度討論會、季檢討會、期中、期末檢討會。	1.於 101 年 6 月 5 日進行首例人體臨床試驗。102 共執行 6 例，累計 14 例。 2.完成 Phase I 臨床試驗平行申請 TFDA 及台北榮總 IRB，並獲得核准。同時與醫藥品查驗中心 (CDE) 委員進行諮詢會議，完成審查意見回覆及相關資料補件。 3.計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月份、9 月分、12 月分別召開期中、每季、期末檢討會議，藉以掌握工作進度及執行成果。	

依上述選定績效指標作如下之敘述：

項目	年度目標	年度衡量指標	實際達成度
總計畫—放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	(1)開發主動診斷奈米放射診斷藥物，並完成臨床前藥理試驗。 (2)進行 Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase 0 人體臨床試驗。 (3)Re-188-Liposome 核醫藥物 Phase I	(1)預定目標：論文(含 SCI 期刊)：10 篇，研究報告 15 篇數。 (2)碩博士培育 2 人。 (3)研究團隊養成 2 件。	(1)實際達成情形：國外期刊論文：發表 6 篇、審查中 4 篇。國內會議 2 篇、國外會議論文 3 篇。研究報告 15 篇。 (2)培育博士 2 位。 (3)組成新藥臨床試驗團隊與放射毒理試驗室

	人體臨床試驗通過衛生署審查。 (4)建立奈米磁性生物碳管檢驗試劑之檢驗分析方法。 (5)體外檢驗試劑之IRB申請與臨床試驗：完成靈敏度與專一性確定。	(4)專利申請或獲得 3 件與技術報告 5 篇。 (5)技術活動 2 件。 (6)臨床試驗。	與團隊。 (4)完成專利獲得 7 件與申請 9 件。技術報告 5 篇。 (5)參與並發表論文於國內外研討會共 3 場次。並於「2013 台灣奈米科技展」、「2013 年台北國際發明暨技術交易展」、「2013 軍民通用科技產業加值應用成果發表會」展出研發成果。 (6)於 101 年 6 月 5 日進行首例人體臨床試驗。102 年度已完成 6 例，累計 14 例。
分項一 (診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究)	1. 以 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物。 2. 奈米主動標靶診斷藥物於活體外(in vitro)分析平台。 3. 奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式活體測試平台建立。	(1) 完成以 In-111，建立奈米主動標靶奈米藥物並完成發表論文 1 篇、專利 1 件、研究報告 2 篇。 (2)完成奈米主動標靶診斷藥物於活體外(in vitro)分析平台之建立及測試並完成發表論文 1 篇、研究報告 2 篇。 (3)完成奈米主動標靶診斷藥物於腫瘤動物模式活體測試平台建立並完完成研究報告 2 篇。	(1) 完 成 In-111-liposome-RGD 分子影像、病理分析、生物分佈及輻射劑量評估等試驗並完成論文發表 1 篇，投稿 1 篇、專利申請 1 件與獲得 1 件、研究報告 2 篇。 (2) 以 Liposome-RGD 為例，完成相關活體外篩選項目並完成發表會議論文 1 篇、研究報告 2 篇、技術報告 1 篇。 (3) 完 成 In-111-liposome-RGD 在腫瘤動物模式活體藥理分析。並完成研究報告 2 篇。

19

	3. 建立學術臨床用試驗申請 IND 藥物 CMC 資料、原料藥與產品品管分析、擴大化製程最佳化規格與擴大化製程標準書建立。 4. Re-188-Liposome 核醫藥物申請衛生署 IND 審查，進入人體臨床試驗階段 (Phase I)	(3)完成 IND 藥物 CMC 資料、原料藥與產品品管分析、擴大化製程最佳化規格與擴大化製程標準書建立並完成技術報告 2 篇。 (4)完成衛生署 IND 審查，進入人體臨床試驗階段(Phase I)並完成研究報告 2 篇。	次數據安全監測委員會(DSMB)會議後，證明 Phase 0 人體臨床試驗安全性無虞。並完成研究報告 2 篇。 (3)完成學術臨床用試驗申請 IND 藥物 CMC 資料、原料藥與產品品管分析、擴大化製程最佳化規格與擴大化製程標準書建立並完成專利 2 件、技術報告 2 篇。 (4)IND(Phase I)臨床試驗申請案，經過與醫藥品查驗中心(CDE)委員進行諮詢會議，完成審查意見回覆及相關資料補件並完成研究報告 2 篇。
分項三 (奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究)	1. 收集體外試驗 50 個健康志願者血液樣品。 2. 將收案樣品以不同分析方法(傳統 ELISA、奈米碳管診斷技術)進行測試與比較。 3. 依據體外試驗數據(健康志願者及確診病患樣品)，分析本診斷技術之專一性與靈敏度。	(1) 完成規劃與執行收集體外試驗 50 個健康志願者血液樣品。 (2) 完成收案樣品以不同分析方法(傳統 ELISA、奈米碳管診斷技術)測試並完成研究報告 1 篇。 (3) 完成體外試驗專一性與靈敏度，依據數據(健康志願者及確診病患樣品)，分析所開發之診斷技術完成研究報告 2	(1)完成收集 50 個健康受試者血液樣品，並進行相關前處理。 (2)完成將收案樣品以不同分析方法(傳統 ELISA、奈米碳管診斷技術)進行測試與比較並完成論文 1 件、研究報告 1 篇、專利申請 3 件與獲得 4 件。 (3) 完成首批以奈米碳管酵素免疫分析法進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，靈敏度 0.88、專一性 0.62 及 Cutoff 值

		篇，專利申請 2 件。	為 8。並完成研究報告 2 篇、專利申請 3 件。
--	--	-------------	------------------------------

三、計畫成果實際執行成效

(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成 In-111-liposome-RGD 在人類黑色素瘤小鼠腫瘤模式之 nanoSPECT/CT 分子影像定性、定量分析、病理分析、生物分佈試驗(如表 1)及輻射劑量評估(如表 2)。
2. 根據美國 NCI (National Cancer Institute)的奈米藥物鑑定實驗室(Nanotechnology Characterization Laboratory)對奈米藥物活體外篩選項目，建立奈米藥物篩選平台，並以 Liposome-RGD 為例，陸續完成相關活體外篩選項目(如圖 1)，此平台可做為後續奈米藥物開發時的活體外篩選平台。
3. 完成奈米藥物 Liposome-RGD 在肝臟細胞 (HepG2)及腎臟細胞 (LLC-PK1) 的活體外經時毒性分析(如圖 2)，結果顯示 Liposome-RGD 於活體外測試中，給藥 24 小時內，皆不具細胞毒性。
4. 完成 Liposome-Fcy-hEGF 製備及品管分析(如圖 3)，並進行活體外細胞活性及細胞毒殺特性分析(如圖 4)。
5. 完成主管機關 TFDA 對放射奈米藥物生產轉譯研究實驗室之 PIC/S GMP 查廠，並進行查廠後之改善精進事宜。

(二) 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 完成被動治療奈米藥物臨床前藥理、療效試驗，在 Re-188-liposome 與 5-FU 在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式研究顯示，相同 MTD 劑量下 Re-188-liposome 比 5-FU 具有較好的治療效果(如表 3)。
2. Re-188-liposome 與 5-FU 組合性治療實驗在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式研究顯示，Re-188-liposome 600 μ Ci + 5-FU 36 mg/kg 之

效果最佳，其 Median survival time 為 41.5 天，增加壽命百分比為 28.7%。因此在 5-FU 與 Re-188-liposome 之劑量比較組合性治療實驗中，Re-188-liposome 具有良好的治療效果，與 5-FU 合併治療也展現出組合治療效果(如表 4)。

3. Re-188-liposome 與 5-FU 組合性治療實驗在轉移性大腸癌之腹腔轉移動物模式研究顯示，以腹腔注射給藥的方式，給予 Re-188-liposome 400 μ Ci + 5-FU 72 mg/kg 之效果最佳，其平均存活時間(Median survival time)為 33.0 天，增加壽命百分比為 91.3%(如表 5)。
4. Re-188-liposome Phase 0 臨床試驗研究，主要目的在於評估罹患轉移性癌症之患者使用微劑量低於 3 毫居里 Re-188-liposome 治療之安全性。注射藥物後 1、4、8、24 以及 48 小時分別收集血液及尿液檢體，並進行 planar 和 SPECT 造影，提供 Re-188-liposome 之人體內藥物動力學資訊、生物體分佈狀況以及輻射劑量測定資訊。102 年共完成 6 例人體臨床試驗，累計共完成 14 例(如表 6)。目前已完成之 14 例受試者的生理狀況及血液生化檢驗等結果皆正常，顯示在進行臨床試驗之後並無不良反應的情形發生。同時也舉行 3 次 DSMB 會議及 1 次稽核會議皆證明 Re-188-liposome 於人體使用後的安全性無虞，以及充分保障受試者福利及確保受試者權益。並獲得 Re-188-liposome 在人體使用後的科學數據，以利後續推展 Phase I 臨床試驗(如圖 5、表 7、表 8)。
5. 以鼻咽癌受試者進行 Re-188-liposome Phase 0 人體臨床試驗，從 SPECT/CT 影像可發現左側鼻腔內有顯著的 Re-188-liposome 藥物累積，進一步與受試者之前的 MR 影像及鼻腔內視鏡的腫瘤影像比

對，此認明 Re-188-liposome 藥物確實在腫瘤處有專一性吸收(如圖 6)。

6. 配合 Phase I 臨床試驗申請，完成 IND 藥物 CMC 資料、產品品管分析，完成擴大化製程標準書建立，擴大化製程最佳化，完成三批次生產。
7. Re-188 Liposome Phase I 臨床試驗，102 年 3 月 21 日獲得台北榮民總醫院 Phase I 人體試驗委員會 IRB 核准(如圖 7)。
8. Re-188-liposome 奈米藥物之 BMEDA 配位子不同劑量(1, 2, or 5 mg/kg)在實驗犬之藥物動力學分析顯示，無論雄性或雌性犬，對於 BMEDA 配位子有相似的藥物動力學型態，因此推測 BMEDA 的藥物動力學型態與性別無關，此結果已發表於 Molecules SCI 期刊(如圖 8)。

(三) 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成奈米生物碳管放射免疫檢測法(Radioimmunoassay, RIA)第二次穩定性測試，其放化純度可達 92%以上，並可維持超過 6 個月的穩定性。第三次穩定性測試，測試 2.5 個月放化純度達 92%以上(圖 9、10)。
2. RIA 之二級抗體稀釋倍數測試，目前稀釋倍數 25,000 倍有較佳效果(如圖 11)。
3. 將已被覆上 EBV 抗原之磁性奈米碳管，以酵素免疫法測試不同濃度標準品，第一批次結束 R 平方值為 0.98。第二批次八個月 R 平方值為 0.98。第三批次結果顯示至第 210 天仍可有效區分不同濃度標準品，R 平方值皆>0.95，呈現穩定的狀態(圖 12)。
4. 完成新確診病患與健康志願者血液樣品收集。已收集確診病患共 45 例，健康志願者血液樣品 50 例。進行統計分析確診/健康志願者血

液樣品之數據，並完成首批臨床試驗報告與檢討並送交馬偕醫院 IRB 審核。

5. 完成首批以奈米碳管酵素免疫分析法進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，靈敏度 0.88、專一性 0.62 及 Cutoff 值為 8（圖 13）。
6. 完成與普生之合作備忘錄之簽署，此部分能有助於提高本所與產業合作機會，有機會協助業界進行研發效果的提升（圖 14）。

肆、主要成就與成果所產生之價值與影響 (outcomes)

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發表於國外期刊(SCI)共 28 篇，審查中 4 篇(98 年 5 篇、99 年 4 篇、100 年 6 篇、101 年度發表 7 篇、102 年發表 6 篇，審查中 4 篇)，國內期刊 4 篇(98 年 2 篇、99 年 1 篇、100 年 1 篇)；國際會議 32 篇(98 年 3 篇、99 年 8 篇、100 年 11 篇、101 年度發表 7 篇、102 年發表 3 篇)，國內會議 28 篇(98 年 6 篇、99 年 7 篇、100 年 8 篇、101 年度發表 5 篇、102 年發表 2 篇)，研究報告 86 篇(98 年 18 篇、99 年 17 篇、100 年 21 篇、101 年度發表 15 篇、102 年發表 15 篇)。擷取重要之論著加以精要說明如下：

- (1) 「*In Vitro and In Vivo Evaluation of Lactoferrin-Conjugated Liposome as a Novel Carrier to Improve the Drug Delivery to the Brain.*」發表於 *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(2), 2862-2874。本文探討以帶有乳鐵蛋白的新型且可提高藥物傳輸於腦部的微脂體藥物體外與體內研究，對未來微脂體藥物應用於腦瘤動物模式非常重要。
- (2) 「*Imaging specificity of MR-optical imaging agents following the masking of surface charge by poly(ethylene glycol).*」發表於 *Biomaterials*, 2013, 34(16):4118-27。本研究開發以 PEG 修飾的奈米磁振造影劑，可有效降低藥物非特異性的結合，增加對 EGFR 高表現細胞株的專一性結合，具有後續新藥開發的潛力。
- (3) 「*A comparative study of primary and recurrent human glioblastoma multiforme using the small animal imaging.*」發表於 *Molecular Imaging and Biology*, 2013, 15(3) 262-272。本文探討以不同的影像工具探討原發與復發腦瘤動物模式的特性，對未來 Re-188-liposome 應用於腦瘤動物模式非常重要。

- (4) 「An Extended Acute Toxicity Study of Re-188-liposomes in Rats.」發表於 Journal of Applied Toxicology, 2013, 33(9):886-93. 本文探討 Re-188-liposomes 之安全性，對臨床試驗之申請與應用非常重要。
- (5) 「Therapeutic efficacy of (188)Re-liposome in a C26 murine colon carcinoma solid tumor model」發表於 Investigational New Drugs, 2013, 31(4):801-11. 本文探討 Re-188-liposome 在鼠類大腸癌腫瘤模式之療效試驗，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (6) 「The indium 111-cyclic RGDfK-liposome represents human melanoma in a nude mouse xenotransplantation model.」投稿於 International Journal of Pharmaceutics(2013)。本研究開發放射奈米主動標靶藥物 In-111-liposome-RGD，細胞及動物實驗結果皆顯示藥物的高度專一性，可以做為人類黑色素瘤早期診斷的潛力藥物。
- (7) 「Functionalization and Magnetization of Carbon Nanotubes Using Co-60 Gamma-Ray Irradiation」投稿於 Journal of Magnetism and Magnetic Materials(2013)。本文探討奈米碳管官能基化與磁性化輻射照射改質相關實驗條件參數探討，並得到一最佳化製成條件，以確保奈米碳管改質成效符合臨床使用性與應用性。
- (8) 「MicroSPECT/CT imaging and Therapeutic Efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in LS-174T human Colon Carcinoma Solid Tumor Xenografts.」發表於 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutics, 2012, 27(8) 481-489。本文探討 Re-188-liposome 與 5-FU 在人類大腸癌腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (9) 「In vivo examination of In-111-bis-5HT-DTPA to target myeloperoxidase in atherosclerotic ApoE knockout mice.」發表於 Journal of Drug Targeting, 2012, 20(7):605-14。本研究開發 In-111-bis-5HT-DTPA 並針對

apoE 基因剔除小鼠之粥狀動脈硬化模式進行之生物分佈與影像偵測骨髓之過氧化酶。其結果可以作為開發新型奈米診斷藥物之參考。

- (10) 「Dosimetric Evaluation of Nanotargeted Re-188-liposomes with the MIRDOSE3 and OLINDA/EXM Programs」發表於 *Annals of Nuclear Medicine*, 2012, 26(5):419-425。本文比較以 MIRDOSE3 and OLINDA/EXM 軟體分析比較 Re-188-liposomes 輻射吸收劑量。
- (11) 「A comparison of the therapeutic efficacy of Re-188-liposomes and liposomal doxorubicin, for the 4T1 murine orthotopic breast cancer model.」發表於 *Oncology Reports* 2012, 27(3):678-84. 本文探討 Re-188-liposomes 與 5-FU 在乳癌腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。
- (12) 「Correlations between radioactivity and radio-chemo-therapeutics In-111-VNB-Liposome in pharmacokinetics and biodistribution in rats.」發表於 *International Journal of Nanomedicine* 2012;7:683-92. 本文探討 In-111 radioactivity 與 Vinorelbine 化療藥之藥動學關係，對組合治療之開發非常重要。
- (13) 「Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in a CT26-luc lung-metastatic mice model.」發表於 *Nuclear Medicine and Biology*, 2012,39:35–43。本文探討小鼠大腸癌肺轉移模式之放療(Re-188-Liposome)與化療(5-FU)之療效比較，對未來臨床試驗應用非常重要。
- (14) 「Biodistribution and pharmacokinetics of Re-188-liposomes and their comparative therapeutic efficacy with 5-fluorouracil in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice.」發表於 *International Journal of*

Nanomedicine, 2011;6:2607-19 本文探討 Re-188-Liposome 與 5-FU 在腹水腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。

- (15) 「Acute intravenous injection toxicity of BMEDA in mice.」發表於 Drug and Chemical Toxicology 2011 Jan;34(1):20-4。本文研究 BMEDA 之小鼠急毒性試驗，對 Re-188-Liposome 之臨床試驗申請非常重要
- (16) 「Pharmacokinetics and dosimetry of In-111/Re-188-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models.」發表於 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2011, 26:373-380。本文研究 In-111/Re-188-labeled PEGylated liposome 之小鼠輻射劑量評估，對 Re-188-liposome 與 In-111-liposome 之臨床應用非常重要。
- (17) 「Biodistribution, pharmacokinetics and imaging of Re-188-labeled pegylated nanoliposome in orthotopic glioma bearing rat model.」發表於 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2011, 26(6):717-25。本文探討 Re-188-Liposome 在腦瘤之應用與分析
- (18) 「MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Re-188-(DXR)-liposome in Human Colorectal Adenocarcinoma-bearing Mice」發表於 Anticancer Research, 2010, 30(1):65-72。本文探討被動奈米藥物標誌技術、藥物動力學與分子影像，對奈米藥物之研究很重要。
- (19) 「Therapeutic Efficacy and MicroSPECT/CT Imaging of Nanotargeted Radiochemotherapeutics of Re-188-DXR-liposome in a C26 Murine Colon Carcinoma Solid Tumor Model.」發表於 Nuclear Medicine and Biology, 2010, 37:95-104。本文探討被動奈米藥物標誌技術與療效評估，對奈米藥物之研究很重要。
- (20) 「Preliminary Evaluation of Acute Toxicity of Re-188-BMEDA-liposome in Rats.」發表於 Journal of Applied Toxicology, 2010, 30:680-687。本文

探討 Re-188-BMEDA-liposome 對於大鼠的急性毒性，對治療用奈米藥物之研發非常重要。

- (21) 「Nanotargeted Radionuclides for Cancer Imaging and Internal Radiotherapy.」發表於 Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010, 1-17。本文綜述奈米藥物標誌技術與分子影像技術，對奈米藥物之研究非常重要。
- (22) 「Cancer Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy」發表於 Anticancer Research, 2009, 29(10):4107-18。本文綜述被動與主動奈米藥物標誌技術與分子影像技術，對奈米藥物之研究非常重要。
- (23) 「In vivo Examination of Re-188 (I) -Tricarbonyl Labeled Trastuzumab to Target HER2-overexpressing Breast Cancer.」發表於 Nuclear Medicine and Biology, 2009, 36(4): 355-61。本文探討 Re-188 標誌單株抗體新技術，對主動奈米微脂體極有助益。
- (24) 「Biodistribution, Pharmacokinetics and PET Imaging of [¹⁸F]FMISO, [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FAC in a Sarcoma- and Inflammation-bearing Mouse Model.」發表於 Nuclear Medicine and Biology, 2009, 36(3) 305-312。本文探討不同藥物之藥物動力學與分子影像技術，對奈米藥物之藥理學研究非常重要。
- (25) 「Noninvasive Bioluminescent and MicroPET Imaging for the Regulation of NF-κB in Human Hepatoma-bearing Mice.」發表於 Anticancer Research, 2009, 29(4) 987-994。本文探討 microPET 與 optical imaging 之 Dual-modality 分子影像技術，對奈米藥物之藥效研究非常重要。
- (26) 「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 Biotherapy and

Radiopharmaceuticals, 2009, 24:435-43。本文探討 In-111-peptide 之標誌技術，輻射劑量與分子影像技術，對奈米藥物之藥理學研究非常重要。

2. 研發成果發表國際上學術期刊，探討放射奈米藥物在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。
3. 發表之論文及技術建立，可提供核醫藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估、藥物安全性評估、藥物動力學研究及輻射劑量研究。
4. 成立新藥臨床試驗團隊，推動臨床試驗規劃申請：本計畫以推動新藥 IND 臨床試驗為其工作重點，組成 task force，其成員包括臨床醫師、奈米製藥廠研發經理、毒理與藥理專家等，針對臨床試驗規劃，並有助於計畫之整合與執行效益。
5. 核研所與國立清華大學、南台科技大學等學校，建立研究合作關係，自 98 年執行計畫至今，已培育博士 2 人，碩士 15 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。

二、技術創新(科技整合創新)(權重_25_%)

1. 本計畫至 98 年執行計畫以來，累計至目前為止已有獲得中華民國專利 4 件、美國專利 3 件；申請中華民國專利 7 件、美國專利 6 件、歐盟專利 2 件、日本專利 2 件。透過將相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級。

獲得專利

- (1) 000，「一種新穎放射藥物與化學治療藥物免疫微脂體之雙功能技術與其組合式套件配方」。本專利針對放射性主動奈米微脂體的新置備方

式的開發，對生產穩定的放射性主動奈米微脂體，有重要的助益，獲得中華民國專利，發明第 I388339 號。

- (2) OOO，「製作放射藥物與化學治療藥物組合式奈米標靶套組之醫藥用途」，本發明是由放射藥物與化學治療藥物組合而成雙功能與雙效奈米標靶套組（kit），可製備組合式雙功能與雙效奈米標靶造影診斷與放射治療及化學治療之微脂體藥物，可做為造影診斷與治療腫瘤或惡性腫瘤腹水之應用。獲得中華民國專利，發明第 I399222 號。
- (3) OOO，「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」，其為以鈷-60 照射奈米碳管與奈米鐵顆粒，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，並可使奈米鐵顆粒附著於奈米碳管上，易於利用磁鐵吸附，增加後續使用上的方便性。獲得中華民國專利，發明第 I408102 號。
- (4) OOO，「固體材料表面官能基定量方法」專利，本發明為一種固體材料表面官能基定量的方法，本方法有降低樣本採樣量，高靈敏度，節省時間，可處理大量樣本的特點。獲得中華民國專利，發明第 I411577 號、美國專利，US8,492,161B2。
- (5) OOO，「將 96 孔盤格式運用於放射免疫分析的方法」，本方法是一種改進放射免疫分析的方法，在操作的過程中，從傳統的單一試管，改成使用 96 孔盤，可提昇樣本的處理數量，提高操作過程中的自動化程度，使成本下降。獲得美國專利，US8,569,075B2。

申請專利

- (1) OOO「一種銻-188-微脂體自動化合成方法及其裝置」，本發明專利為一種製作核子醫學造影用 Re-188-Liposome 的合成方法及自動化裝置，可應用於 SPECT 核醫藥物之發展，適用於腫瘤造影診斷之技術延展及相關應用。申請歐盟專利(申請號:EP13167400.4)。

- (2) OOO，「一種藥物濾膜風險性與完整性之自動化測試裝置及其方法」，本裝置包括控制硬體、控制軟體、高壓氣體與 0.2 μm 濾膜四個單元模組配置在一起，並藉控制軟體控制自動合成盒連線操作。使用本裝置時，僅需在藥合成後，啟動濾膜完整性自動化測試裝置操作系統，可在短時間內達成濾膜風險性與完整性，做為藥物品質之重要依據。申請歐盟專利(申請號: EP13180167.2)。
- (3) OOO「游離輻射改質之奈米碳載體應用於檢測技術」，本發明專利為一種奈米碳輻射載體改質方法，係使用針對疾病具有高專一性之具磁性碳微粒子，可利用其接枝官能性分子增加接枝抗原之表面積，使被結合於其奈米碳微粒表面之抗原可明顯增加許多倍，因而可提高檢測之靈敏度與準確度並有效達到大幅降低成本且具方便性之方法，可供應用於樣品純化或進行臨床大量例行活體外定量與量測癌症診斷與治療之評估者。申請中華民國專利(申請號: 102111980)、美國專利(申請案號: 13/958,735)、日本專利(申請案號: 2013-143157)。
- (4) OOO「以游離輻射製備檢驗試劑載體之方法」，本發明專利為一種以游離輻射製備奈米檢測試劑之方法，係為一奈米碳管經酸處理及鈷-60游離輻射照射，造成該奈米碳管表面改質，形成不同之官能基接枝後，加入磁性分子以鈷-60游離輻射照射方式使該磁性分子吸附於該奈米碳管上，再利用高分子聚乙二醇以化學鍵結修飾此具有磁性分子之奈米碳管表面，可使抗體或抗原得以輕易被吸附至此奈米碳管上之磁性奈米複合材。藉此，作為可專一性地標定多種癌症之奈米檢驗試劑，可提高偵測靈敏度並降低偽訊號產生，以達到特定疾病診斷之目的，可應用於臨床大量例行活體外定量量測癌症診斷與治療之評估。申請中華民國專利(申請號: 102111981)、美國專利(申請案號: 13/958,845)、日本專利(申請案號: 2013-143158)。

- (5) OOO, 「用於檢測人類黑色素瘤之醫藥組合物、方法及其套組」, 早期發生之轉移性人類黑色素瘤在診斷上較不易被發現, 本發明利用 In-111-liposome-RGD 的高專一性及高靈敏的特性, 可以早期診斷出人類黑色素瘤細胞, 具有新穎性及進步性。中華民國(申請案號: 102136034)。
- (6) OOO, 「哺乳類細胞株」, 本發明係在肝癌細胞株 HepG2 中先轉殖帶有 *NF- κ B/luc* 之探針, 而後再進行轉殖另一探針 *NF- κ B/sr39tk*, 使得所得之 HepG2 細胞可同時表現 NF- κ B/Luc 及 NF- κ B/sr39tk, 如此細胞將可同時進行生物冷光及核醫影像 SPECT/CT 造影等, 達到多面性監測之成效。而此細胞將可用於許多生物醫學研究, 如 Re-188-liposome 藥物發展、研發及癌症機制等許多研究之基本素材, 申請美國專利(申請號: 13/555,495)。
- (7) OOO, 「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法」, 本發明為一種應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法, 係利用奈米科技之技術, 研發一種體外之診斷試劑, 使用磁珠來披覆 EBV 核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA1) 或早期抗原 (Early Antigen, EA) 兩種抗原, 並且利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行放大偵測; 研究結果顯示不同濃度之陽性對照品, 在經由 PCR 放大之後, 其亮度以及濃度也會隨之改變, 顯示磁珠上之 EBV 抗原能夠專一性地偵測到血清中之 IgA 抗體。申請中華民國專利(申請號: 101119650)、美國專利(申請號: 13/527,212)。
- (8) 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)。

(9) 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。申請歐盟(申請號：EP11181166.7)專利。

(10) 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用 96 孔盤進行, 可增加效率、降低成本。申請中華民國(申請號：100128738)。

(11) OOO, 「一種藉由雙功能螯合劑脂質衍生物之新穎性放射性微脂體標誌方法」, 申請中華民國專利。本發明是一微脂體與放射性同位素標誌的新方法與其套件。其標誌後的藥物可以用於腫瘤造影診斷、治療或感染、發炎之造影應用。本發明優點：(1)使用方便 (2)操作簡單(3)無須純化(4)具高比活度及高靈敏度(5)適合臨床使用。申請中華民國專利(申請號：099137268)。

(12) OOO, 「A new kit formulation for the preparation of immunoliposome drug in combined bimodality radiochemotherapy」, 本專利針對放射性主動奈米微脂體的新置備方式的開發, 對生產穩定的放射性主動奈米微脂體, 有重要的助益, 申請美國專利(申請號：12/606,529)。

(13) OOO, 「游離輻射改質磁性奈米碳載體之方法」, 本專利開發輻射照射應用層面, 且本輻射照射技術可改善舊有技術的缺點, 有助於作為提升檢驗試劑靈敏度的材料, 申請中華民國專利(申請號：098135725)。

2. 開發放射性同位素標誌及包埋奈米微脂體研製技術, 應用於癌症之診斷與治療, 並完成臨床前試驗, 並通過衛生署 eIND 審查, 於 101 年 6 月開始人體臨床試驗, 已完成 14 例, 並進行生物分布、藥動學、SPECT/CT 及 Dosimetry 等相關試驗。此項目標達成有助於國內治療性核醫藥物之開發。

3. 「奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗」申請 IRB(案號：11MMHIS089)，已完成申請馬偕醫院 IRB 並獲得通過，可進行確診病患與健康志願者血液採集與檢測，後續將可應用在鼻咽癌早期診斷或治療後定期追蹤。
4. 建立放射性同位素 Re-188-體內放射治療之治療模式，應用於小鼠腫瘤放射治療，此技術為國內首次建立，並與世界同步，此創新技術有助於國內治療性核醫藥物之開發。
5. 開發結合放射藥物與化學治療藥物組合而成雙功能與雙效奈米靶向性免疫微脂體，其具有使用方便、操作簡單、有放射診斷與治療雙功能、具放射及化學治療加成效果特性、具有標靶治療的特性等的優點，可作為腫瘤造影診斷與治療之應用。
6. Liposome-RGD 製程開發，並將與 In-111 進行標誌，以開發成具新穎性的主動型腫瘤診斷藥物 In-111-Liposome-RGD，此 In-111-Liposome-RGD 將開發成為新型的腫瘤診斷藥物套組(kit)。
7. 開發創新的 In-111 與 Liposome 的標誌方法。此方法是將 In-111 與 DOTA-Liposome 在適當條件下，直接進行標誌。此方法比起傳統以 In-111-oxine 的包埋方法，大幅的簡化其標誌流程，對於藥物的生產使用，有其便利性；同時此方法也大幅提高藥物的比活度，有助於提高藥物的靈敏度。
8. 建立小鼠之人類大腸癌腫瘤細胞 LS174T 轉入 Luc gene，未來可利用分子造影 IVIS 系統，於接種後立即觀察其轉移情形，並可用於後續實驗之療效評估分析使用。
9. 完成奈米生物碳管放射免疫檢測法三批次穩定性測試，其放化純度可皆達 92%以上。優於市售 AFP kit 效期一個月。

- 10.以 Co-60 照射奈米碳管進行碳管表面改質，有助於奈米碳管表面形成羧酸基，後續以 PEG 進行奈米碳管表面修飾，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，有助於提昇試劑的準確度與靈敏度。
- 11.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 μm 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。
- 12.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。
- 13.為避免非特異性結合產生偽陽性訊號，建立磁性奈米碳管接枝 PEG(Polyethylene glyc 技術，同時並進行 PCR 實驗確定能效降低非特異性結合(測得 DNA 量為 0)比較市售 beads 則具有非特異性結合(測得 DNA 量為 18.7 和 19.6 ng/ul)，結果顯示所開發的技術能有效降低非特異性結合。
- 14.完成 In-111-Liposome-RGD 標誌條件最佳化，標誌效率可達 95% 以上，並進行 Liposome-RGD 之體外細胞黏著試驗之建立、免疫細胞吞噬試驗、免疫細胞自由基生成分析試驗。
- 15.本計畫所檢驗試劑結合放射免疫、生醫、材料等不同領域的專業特點，目前市面上尚無放射免疫的 EBV/鼻咽癌檢測試劑，且本方式比傳統免疫檢測偵測極限低百倍以上，有別於一般傳統的 ELISA 檢驗試劑，本試劑具有靈敏度高、準確度高的優勢。

三、經濟效益(產業經濟發展)(權重_10_%)

1. 建立放射毒理實驗室，已通過衛生署自願性查核，並獲得 GLP 認證，提供國內產、學、研單位放射藥物之臨床前毒理試驗，放射藥物不必考慮送

國外試驗，大幅降低藥物開發成本，並可提升我國放射藥物在臨床前毒理試驗品質及水準。

2. 已建立符合 PIC/S 及 GMP 生產放射性藥物轉譯實驗室，提供臨床試驗使用(已供藥 14 例病人)，除本計畫外，更開放給國內產、學、研單位使用，提昇我國放射製藥產業水準。
3. 與業界共同合作開發奈米生物碳管放射免疫檢測法，並簽訂合作 MOU，有機會協助業界進行研發效果的提升。順利推出產品後能及早篩檢及早治療，有效降低社會成本提升國民健康。
4. 開發奈米碳管改質技術能達到省時、安全目標，加上以奈米鐵附著在奈米碳管上更增加使用上方便性。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重_15_%)

1. 為了滿足社會大眾對身體健康需求，本計畫開發體內放射治療大腸直腸癌藥物，對罹患大腸直腸癌病人，多了一項放射治療藥物選擇，對國人 Health Care 貢獻乙份力量。
2. 開發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，達成早期診斷，早期治療之目的，並可減少癌症的發生率，降低社會成本。
3. 推動原子能民生應用是本所目標之一，執行本計畫其研發成果以落實原子能科技於社會民生福祉與永續發展目標。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重_20_%)

1. 完成「銻-188 微脂體」臨床試驗供藥及人體臨床試驗。101-102 年完成共 14 例 Phase 0 人體臨床試驗，以癌症轉移性病患為主要試驗對像(癌症種類包括乳癌、食道癌、肺癌、腎臟癌、舌癌、大腸癌等轉移，於給藥後不

- 同時點進行 Planar 造影、SPECT 造影及抽集血液尿液樣品進行分析。為世界上第一個進入人體臨床試驗的體內放射奈米癌症治療藥物。
2. 完成編寫主持人手冊及試驗計畫書，IND 文件資料等放射奈米藥物「銻-188 微脂體」試驗申請所需資料，並向衛生署食品藥物管理局(TFDA)提出「銻-188 微脂體」之 Phase I 人體臨床試驗案申請(案號：1015064113)。同時也向台北榮民醫院人體試驗委員會(IRB)提出申請(案號：2013-02-003A)。於 102 年 3 月 21 日獲得台北榮民總醫院 Phase I 人體試驗委員會 IRB 核准。
 3. 奈米生物碳管診斷試劑臨床試驗體外臨床試驗，已收集臨床體外試驗確診病患血液樣品 45 例、健康志願者血液樣品 50 例。進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，並完成首批臨床試驗報告與檢討並送交馬偕醫院 IRB 審核。
 4. 計畫總主持人每月召開計畫進度管理暨分項計畫協調會議，並於 6 月、12 份召開期中、期末檢討會議，並以參與計畫之科技人力分配每分項量化績效應提報之目標值，訂出著作名稱及預定完成日期。依據既定時程應產出之文件，定期(每月)與不定期追蹤查核，藉以掌握工作進度及執行成果。

註：若綱要計畫期程為 4 年期第 1 年執行者，請明確寫出本綱要計畫為第 1 年執行，固無主要成就及成果之價值與貢獻度；其他非第 1 年執行者請填寫起始年累積至今主要成就及成果之價值與貢獻度(例如：執行期程為第 3 年之綱要計畫即寫第 1 年到現在所有成果之 outcome)。

伍、本年計畫經費與人力執行情形

一、計畫經費執行情形：(以下列表格表達)

(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	62,340				核能研究所	
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	24,432		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	28,396		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	9,512		核能研究所	

(二)經資門經費表

預算執行數統計截止日期 102.12.31

會計科目	項目	預算數(執行數)/元			備註
		主管機關預算 (累計分配數)	自籌款	合計	
				流用後預算數 (實際執行數)	
				占總預算數% (執行率%)	
一、經常支出					
1.人事費					
2.業務費	43,519,000 (43,519,000)			43,519,000 (42,816,941)	69.81 % (98.39%)
3.差旅費					業務費流出：
4.管理費					
5.營業稅					

小計	43,519,000 (43,519,000)		43,519,000 (42,816,941)	69.81 % (98.39%)	
二、資本支出					
1.設備費	18,821,000 (18,821,000)		18,821,000 (18,821,000)	30.19 % (100%)	業務費流入：
小計	18,821,000 (18,821,000)		18,821,000 (18,821,000)	30.19 % (100%)	
合計金額	62,340,000 (62,340,000)		62,340,000 (61,637,941)	100 % (98.87%)	

請將預算數及執行數並列，以括弧表示執行數。

102 年度計畫執行數與預算數差異說明：

本計畫節餘款 702,059 元，惟其中含控留款 702,059 元，係統一依據行政院主計總處 102.9.5 院授主會公字第 1020500631 號函要求辦理控留。若控留款不納入計算，則預算執行數為 100%。

(三)100 萬以上儀器設備

總期程累計(中綱計畫執行期間累計)：

No.	年度	儀器設備名稱	支出金額
1	98	氨基酸微波胜肽(Peptide)合成系統	5,403
2	98	轉譯研究實驗室核醫藥物處理作業系統	18,450
3	99	動物用微型單光子(SPECT)及 X 射源斷層(CT)掃描儀	37,581
4	99	全自動雷射酵素動物血球及網狀血球分析儀	3,294
5	99	高濃度雷射奈米粒徑、Zeta 電位及分子量儀	1,983
6	99	轉譯實驗室系統設施精進	5,365
7	100	非啮齒類動物放射毒理設施	13,320
8	100	多功能生理信號截取分析系統	1,143
9	100	拉曼螢光光譜儀	1,537
10	100	轉譯實驗室溫控系統複備及改善	1,657
11	100	銻 188 高比活度射源濃縮機	1,842
12	101	微米粒徑分析儀	3,370
	合計		97,945

(四)計畫人力

職級說明：

1. 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。
2. 副研究員級：副研究員、副教授、助研究員、助教授、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。

3. 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。
4. 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，含碩博士研究生。

人力統計截止日期 12.12.31

年度	執行情形	總人力 (人月)	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
98 年	原訂	360	7.2	24	208.8	120
	實際	360	7.2	24	208.8	120
	差異	0	0	0	0	0
99 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0
100 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0
101 年	原訂	360	7.2	96	120	136.8
	實際	360	7.2	96	120	136.8
	差異	0	0	0	0	0
102 年	原訂	360	50.4	81.6	124.8	103.2
	實際	360	50.4	81.6	124.8	103.2
	差異	0	0	0	0	0

與原核定計畫差異說明：無

(五)中綱計畫執行期間累計主要人力(副研究員級以上)投入情形

說明：請填副研究員級以上人力。

中綱計畫執行期間累計：98-102 年

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人 月數	學、經歷及專長	
98		計畫 主持人	6 人月 放射奈米癌症診 療及其他應用技 術之發展	學 歷	博士
				經 歷	研究員
				專 長	化學/放射化學
98		協同 主持人	4 人月 奈米生物碳珠診	學 歷	博士
				經 歷	副研究員

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
			斷技術之前瞻與應用研究	專 長	
98		協同 主持人	4 人月 治療用奈米核醫 藥物研製與應用 研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開 發與轉譯研究室 建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		助理工程 師	3 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理實 驗室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副研發師	3 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理實 驗室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		助理工程 師	3 人月 奈米碳管改質研 究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副工程師	3 人月 建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		計畫 主持人	7.2 人月 計畫總主持人	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		協同 主持人	6 人月 奈米生物碳珠診	學 歷	
				經 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
			斷技術之前瞻與應用研究	專 長	
99		協同 主持人	7.2 人月 治療用奈米核醫 藥物研製與應用 研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副工程師	7.2 人月 診斷癌症藥物開 發與轉譯研究室 建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理工程 師	8 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理實 驗室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副研發師	8 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理實 驗室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副研發師	6 人月 治療癌症藥物開 發與 nanoSPECT/CT 技 術建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副研發師	6 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副研發師	6 人月 治療癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理工程	12 人月	學 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
		師	奈米碳管改質研究	經 歷	
				專 長	
99		副工程師	3.6 人月 建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理研發師	9.6 人月 開發輻射照射磁 性化碳管	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理研發師	8.4 人月 建立 PCR 方法與 蛋白質被覆技術	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		計畫 主持人	7.2 人月 放射奈米癌症診 療及其他應用技 術之發展	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		協同 主持人	6 人月 奈米生物碳珠診 斷技術之前瞻與 應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		協同 主持人	8 人月 治療用奈米核醫 藥物研製與應用 研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開 發與轉譯研究室 建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		助理工程	8 人月	學 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
		師	治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	經 歷	
				專 長	
100		副研發師	6 人月 治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		副研發師	8 人月 治療癌症藥物開發與 nanoSPECT/CT 技術建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		副工程師	3 人月 建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		計畫主持人	6 人月 放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		協同主持人	8 人月 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		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	
101		副工程師	8 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		助理工程	8 人月	學 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
		師	治療癌症藥物開發與 GLP 毒理試驗執行	經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 治療癌症藥物開發與 nanoSPECT/CT 技術建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	10 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		計畫主持人	6 人月 計畫總主持人	學 歷	
				經 歷	
				專 長	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
102	張志賢	協同 主持人	6 人月 治療用奈米核醫 藥物研製與應用 研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	徐維荃	協同 主持人	6 人月 診斷癌症藥物開 發與轉譯研究室 建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	陳冠因	協同 主持人	12 人月 奈米破管檢驗試 劑研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	黃廣良	副研究員	4 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	邱淑珮	副工程師	6 人月 治療癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	張翠容	助理工程 師	6 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理試 驗執行	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	劉思顏	副研發師	7 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	林建宏	副研發師	11 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	黃益書	副研發師	12 人月 治療癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	

102	倪孝強	副研發師	12 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	翁茂峯	助理研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102	陳俊穎	助理研發師	12 人月 奈米碳管檢驗試劑研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	

陸、本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術(knowhow)說明

本計畫配合技術創新，申請多項專利，展現應用研發實力，所獲得之專利可提供技術授權之基礎。各項專利說明如下：

1. 「製作放射藥物與化學治療藥物組合式奈米標靶套組之醫藥用途」，本專利是由放射藥物與化學治療藥物組合而成雙功能與雙效奈米標靶套組(kit)，可得到組合式雙功能與雙效放射診斷與治療及化學治療之奈米標靶微脂體藥物，可做為診斷與治療腫瘤或惡性腫瘤腹水之應用。本發明優點：(1)使用方便(2)操作簡單(3)具有放射診斷與治療雙功能(4)具放射及化學治療加效果特性。獲得中華民國專利(發明第 I399222 號)。
2. 「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。獲得美國專利(證書號:US8,467,588B2)。
3. 「製造雙功能與雙效奈米靶向性免疫微脂體之套組及微脂體之製造方法」，微脂體是一脂質雙層的藥物傳輸系統，此一藥物傳輸系統已證實可以明顯改變藥物動力學、降低藥物毒性進而提高藥物的療效。微脂體的劑型、成分經不斷的研究改進，已逐漸增加其可用性，免疫微脂體的發展，

使得微脂體被動性的累積在腫瘤組織內的特性，進一步的成為主動性（actively targeting）的累積。本發明套組即在製作結合放射藥物與化學治療藥物組合而成雙功能與雙效奈米靶向性免疫微脂體，此可作為腫瘤造影診斷與治療之應用。並獲得中華民國專利(發明第 I388339 號)與申請美國專利(申請號：12/606,529)。

4. 「以游離輻射製備磁性奈米碳材之方法」，其為以鈷-60 照射奈米碳管與奈米鐵顆粒，有助於奈米碳管表面形成羧酸基後，增加後續與癌症相對應之抗原/抗體接合之效果，並可使奈米鐵顆粒附著於奈米碳管上，易於利用磁鐵吸附，增加後續使用上的方便性。獲得中華民國專利，發明第 I408102 號。
5. 「固體材料表面官能基定量方法」專利，本發明為一種固體材料表面官能基定量的方法，本方法有降低樣本採樣量，高靈敏度，節省時間，可處理大量樣本的特點。獲得中華民國專利，發明第 I411577 號、美國專利，US8,492,161B2。歐盟專利申請中(申請號：EP11181166.7)。
6. 「將 96 孔盤格式運用於放射免疫分析的方法」，本方法是一種改進放射免疫分析的方法，在操作的過程中，從傳統的單一試管，改成使用 96 孔盤，可提昇樣本的處理數量，提高操作過程中的自動化程度，使成本下降。獲得美國專利，US8,569,075B2。中華民國專利申請中(申請號：100128738)。
7. 「游離輻射改質磁性奈米碳載體之方法」，本專利開發輻射照射應用層面，且本輻射照射技術可改善舊有技術的缺點，有助於作為提昇檢驗試劑靈敏度的材料。已申請中華民國專利(申請號：098135725)。
8. 「一種用於製備放射性微脂體之套組及其製備方法」，此專利為 In-111-DOTA-liposome 標誌技術之開發。此標誌方法可以改善許多現有技術不足之處，例如：(1) 傳統的 In-111-liposome 標誌過程較繁複，不利於藥物之生產，臨床使用較為不便 (2) 傳統的 In-111-liposome 藥物生產過程需純化 (3) In-111-DOTA-liposome 具高比活度及高靈敏度(可降低藥物 adverse effect 的發生機率)。本發明優點：(1) 使用方便 (2) 操作簡單 (3) 無須純化(4) 具高比活度及高靈敏度(5) 適合臨床使用。已申請中華民國專利(申請號：099137268)與美國專利(申請號：13/169,268)。

9. 「應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法」，本發明為一種應用聚合酶連鎖反應製備磁珠式鼻咽癌酵素免疫檢驗試劑之方法，係利用奈米科技之技術，研發一種體外之診斷試劑，使用磁珠來披覆 EBV 核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA1) 或早期抗原 (Early Antigen, EA) 兩種抗原，並且利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 進行放大偵測；研究結果顯示不同濃度之陽性對照品，在經由 PCR 放大之後，其亮度以及濃度也會隨之改變，顯示磁珠上之 EBV 抗原能夠專一性地偵測到血清中之 IgA 抗體。申請中華民國專利(申請號：101119650)。
10. 「一種銻-188-微脂體自動化合成方法及其裝置」，本發明專利為一種製作核子醫學造影用 Re-188-Liposome 的合成方法及自動化裝置.可應用於 SPECT 核醫藥物之發展，適用於腫瘤造影診斷之技術延展及相關應用。申請歐盟專利(申請號:EP13167400.4)。
11. 「游離輻射改質之奈米碳載體應用於檢測技術」，本發明專利為一種奈米碳輻射載體改質方法，係使用針對疾病具有高專一性之具磁性碳微粒子，可利用其接枝官能性分子增加接枝抗原之表面積，使被結合於其奈米碳微粒表面之抗原可明顯增加許多倍，因而可提高檢測之靈敏度與準確度並有效達到大幅降低成本且具方便性之方法，可供應用於樣品純化或進行臨床大量例行活體外定量與量測癌症診斷與治療之評估者。申請中華民國專利(申請號: 102111980)、日本專利(申請號: 2013-143157)、美國專利(申請案號：13/958,735)。
12. 「以游離輻射製備檢驗試劑載體之方法」，本發明專利為一種以游離輻射製備奈米檢測試劑之方法，係為一奈米碳管經酸處理及鈷-60 游離輻射照射，造成該奈米碳管表面改質，形成不同之官能基接枝後，加入磁性分子以鈷-60 游離輻射照射方式使該磁性分子吸附於該奈米碳管上，再利用高分子聚乙二醇以化學鍵結修飾此具有磁性分子之奈米碳管表面，可使抗體或抗原得以輕易被吸附至此奈米碳管上之磁性奈米複合材。藉此，作為可專一性地標定多種癌症之奈米檢驗試劑，可提高偵測靈敏度並降低偽訊號產生，以達到特定疾病診斷之目的，可應用於臨床大量例行活體外定量

量測癌症診斷與治療之評估。申請中華民國專利(申請號: 102111981)、日本專利(申請號: 2013-143158)、美國專利(申請案號: 13/958,845)。

13. 「一種藥物濾膜風險性與完整性之自動化測試裝置及其方法」。本裝置包括控制硬體、控制軟體、高壓氣體與 0.2 μm 濾膜四個單元模組配置在一起，並藉控制軟體控制自動合成盒連線操作。使用本裝置時，僅需在藥合成後，啟動濾膜完整性自動化測試裝置操作系統，可在短時間內達成濾膜風險性與完整性，做為藥物品質之重要依據。申請歐盟專利(申請號: EP13180167.2)
14. 「以 In-111-cyclic RGDfK-liposome 檢測表現 $\alpha_v\beta_3$ integrin 的人類黑色素癌細胞之方法」。早期發生之轉移性人類黑色素瘤在診斷上較不易被發現，本發明利用 In-111-liposome-RGD 的高專一性及高靈敏的特性，可以早期診斷出人類黑色素癌細胞，具有新穎性及進步性。申請中華民國專利(申請號: 102136034)。

柒、與相關計畫之配合

(執行中的合作情形以及未來之合作計畫，若有國際合作關係也請說明。)

1. 本計畫自 99 年起加入衛生署「建構新醫藥物關鍵途徑法規科學—指標案件諮詢服務」計畫，合作單位包含台灣微脂體公司、生物技術開發中心以及台北榮民總醫院等，對本計畫推動臨床試驗案有相當助益，同時可促進參加奈米國家型計劃單位的橫向整合與聯繫。
2. 本計畫所建構之放射毒理實驗室，符合衛生署「非臨床試驗優良操作規範 (GLP)」之標準，已通過衛生署自願性正式查核並取得證書，未來將配合本所中央計畫與經濟部科專計畫執行相關核醫藥物臨床前放射毒理試驗。
3. 與馬偕醫院耳鼻喉科、病理科和血液腫瘤科醫師合作並簽訂合作意願書，有助基礎醫學和臨床醫學之專長交流，經由合作方式通過馬偕院內人體試驗委員會(IRB)核可，順利取得血液檢體進行測試，驗證臨床上檢測方法的效能，有利於日後推廣相關技術的證明。
4. 利用奈米藥物(Re-188-Liposome)建立之技術，分別建立乳癌、肺癌、卵巢癌、大腸癌之腹水(ascites)、肺轉移(lung metastasis)、肝轉移(liver metastasis)與皮下腫瘤小鼠模式，進行 microSPECT/CT 造影及 Autoradiography、生物體分佈

實驗、藥物動力學分析及療效評估等，以應用於小鼠腫瘤放射治療，這些技術亦可應用於本所中央計畫與科專計畫之相關計畫之執行。

捌、 後續工作構想之重點

1. 無論在腫瘤的診斷或治療，發展標靶藥物皆是目前的趨勢之一。本計畫中除發展放射奈米被動診斷藥物 In-111-DOTA-Liposome 外，亦嚐試在 liposome 外接上小環化胜肽 RGDfK 及大分子的 Fcy-hEGF 蛋白，在計畫後續的發展中希望發展以放射性核種標幟 Liposome-RGDfK 或 Fcy-hEGF 蛋白，並進行活體外(*in vitro*)及活體內(*in vivo*)之藥理、毒理、藥效及分子影像分析等試驗，也會針對相關競爭藥物進行評估，以開發具競爭潛力之主動型放射奈米診療藥物。
2. 本計畫所建構之放射毒理實驗室，符合衛生署藥政處「非臨床試驗優良操作規範(GLP)」之標準，已通過衛生署自願性正式查核並取得證書，持續建立非啮齒類動物試驗之能力，以完整整合毒理試驗之法規需求，並爭取技術服務國內生技製藥界。
3. 102 年度已完成接受主管機關(TFDA)查廠及缺失改善，後續將進行缺失改善以符合主管機關認定符合 PIC/S GMP 規範之藥廠認證，將可持續進行放射治療奈米藥物之生產，以進行臨床試驗。

玖、 檢討與展望

本計畫開發放射奈米藥物是從實驗室到臨床(from bench to bedside)為目標，所以首先建立核心設施、核心技術及研發團隊等，接著將從臨床試驗結果再回饋到實驗室，做為實驗室研發藥物參考依據，故 101~103 年陸續將有人體臨床試驗結果，可作為後續研究重要參考資料。

填表人： _____ 聯絡電話： _____ 傳真電話：

E-mail： _____

主管或主持人簽名： _____

附件一：GRB 佐證資料表

(就指標 1、3、8、9、11、14 填報佐證資料，若該指標無成果請刪除該表，標題粗體為必填欄位)

一、學術成就表(1)

本段落屬機密性內容，故不公開。

附件二：佐證圖表

(一) 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

表 1：在 A375.S22 黑色素腫瘤動物模式下，經靜脈注射 50 μ Ci 藥物進行不同時間點的生物體分布試驗，(A) In-111-liposome-RGD，(B) In-111-liposome。由 T/B 可以看出 In-111-liposome-RDG 優於 In-111-liposome，具有標靶性。其值呈現方式為%ID/g (ID: injected dose, n = 3, Mean $\pm$ SEM; WB: whole blood; l.i.: large intestine; s.i.: small intestine. T/B: tumor-to-blood ratio)。

	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h
(A) W.B.	31.50 $\pm$ 4.09	5.12 $\pm$ 0.62	0.86 $\pm$ 0.08	0.35 $\pm$ 0.03	0.31 $\pm$ 0.02
Muscle	0.81 $\pm$ 0.30	0.78 $\pm$ 0.02	0.81 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.06
Bone	1.48 $\pm$ 2.56	2.59 $\pm$ 0.40	2.58 $\pm$ 0.29	3.86 $\pm$ 0.57	3.67 $\pm$ 0.30
Heart	4.27 $\pm$ 0.71	1.58 $\pm$ 0.15	1.20 $\pm$ 0.07	1.01 $\pm$ 0.09	1.23 $\pm$ 0.05
Lung	7.47 $\pm$ 1.34	2.80 $\pm$ 0.26	2.35 $\pm$ 0.18	1.69 $\pm$ 0.14	1.91 $\pm$ 0.16
liver	14.56 $\pm$ 1.98	28.18 $\pm$ 2.08	31.10 $\pm$ 1.85	27.09 $\pm$ 1.21	29.57 $\pm$ 1.71
Kidney	9.87 $\pm$ 1.95	7.36 $\pm$ 0.67	8.87 $\pm$ 0.74	7.63 $\pm$ 0.60	7.12 $\pm$ 0.39
spleen	25.13 $\pm$ 3.73	62.40 $\pm$ 4.60	98.41 $\pm$ 8.53	105.19 $\pm$ 3.26	91.09 $\pm$ 10.40
pancreas	1.72 $\pm$ 0.21	0.73 $\pm$ 0.07	1.21 $\pm$ 0.11	0.95 $\pm$ 0.08	1.27 $\pm$ 0.09
l.i.	1.20 $\pm$ 0.37	0.94 $\pm$ 0.12	1.37 $\pm$ 0.17	1.06 $\pm$ 0.10	1.34 $\pm$ 0.17
s.i.	6.34 $\pm$ 4.32	9.35 $\pm$ 2.35	14.78 $\pm$ 1.94	11.50 $\pm$ 1.46	15.30 $\pm$ 1.47
stomach	1.60 $\pm$ 0.14	1.14 $\pm$ 0.11	1.35 $\pm$ 0.11	1.13 $\pm$ 0.10	1.35 $\pm$ 0.10
tumor	2.36 $\pm$ 0.77	2.71 $\pm$ 0.26	3.69 $\pm$ 0.31	3.39 $\pm$ 0.27	3.15 $\pm$ 0.23
skin	2.02 $\pm$ 0.40	3.38 $\pm$ 0.22	3.48 $\pm$ 0.34	3.71 $\pm$ 0.58	3.51 $\pm$ 0.70
node			0.98 $\pm$ 0.05	1.22 $\pm$ 0.14	1.10 $\pm$ 0.19
T/B	0.075	0.529	4.307	9.5516	10.16

	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h
(B) W.B.	36.45 $\pm$ 1.54	27.46 $\pm$ 0.72	5.88 $\pm$ 0.40	2.40 $\pm$ 0.54	0.95 $\pm$ 0.05
Muscle	1.31 $\pm$ 0.16	1.37 $\pm$ 0.07	1.10 $\pm$ 0.13	1.45 $\pm$ 0.20	0.96 $\pm$ 0.07
Bone	2.44 $\pm$ 0.17	2.36 $\pm$ 0.16	2.65 $\pm$ 0.49	4.19 $\pm$ 1.28	2.28 $\pm$ 0.23
Heart	4.82 $\pm$ 0.29	4.19 $\pm$ 0.28	2.25 $\pm$ 0.14	2.25 $\pm$ 0.40	1.78 $\pm$ 0.04
Lung	9.28 $\pm$ 1.15	8.85 $\pm$ 0.44	3.15 $\pm$ 0.32	2.86 $\pm$ 0.73	2.28 $\pm$ 0.17
liver	8.47 $\pm$ 0.40	12.30 $\pm$ 0.76	17.23 $\pm$ 0.75	16.14 $\pm$ 1.80	15.56 $\pm$ 0.50
Kidney	13.99 $\pm$ 0.50	13.79 $\pm$ 0.27	14.09 $\pm$ 0.64	14.56 $\pm$ 1.39	11.24 $\pm$ 0.66
spleen	6.40 $\pm$ 0.37	8.94 $\pm$ 0.36	13.59 $\pm$ 0.65	14.58 $\pm$ 1.31	15.54 $\pm$ 1.88
pancreas	2.17 $\pm$ 0.22	1.61 $\pm$ 0.09	1.61 $\pm$ 0.06	1.84 $\pm$ 0.24	1.62 $\pm$ 0.09
l.i.	1.59 $\pm$ 0.15	1.77 $\pm$ 0.07	2.58 $\pm$ 0.10	3.69 $\pm$ 0.89	1.97 $\pm$ 0.08
s.i.	3.79 $\pm$ 0.52	7.14 $\pm$ 0.68	5.81 $\pm$ 0.58	5.04 $\pm$ 0.84	5.30 $\pm$ 0.51
stomach	1.83 $\pm$ 0.11	2.03 $\pm$ 0.06	2.34 $\pm$ 0.17	2.69 $\pm$ 0.50	2.22 $\pm$ 0.17
tumor	2.00 $\pm$ 0.24	5.07 $\pm$ 0.27	7.95 $\pm$ 0.75	7.16 $\pm$ 0.52	5.87 $\pm$ 0.36
skin	2.40 $\pm$ 0.11	5.50 $\pm$ 0.29	8.55 $\pm$ 0.88	8.89 $\pm$ 0.46	11.27 $\pm$ 1.05
node			3.23 $\pm$ 0.38	4.06 $\pm$ 0.57	3.15 $\pm$ 0.17
T/B	0.055	0.185	1.352	2.9887	6.175

表 2：將 A375.S2 黑色素腫瘤動物模式的生物體分布試驗藉由 OLINDA 1.0 推估其在 70 kg 成人內，對各個器官造成的吸收劑量。In-111-liposome-RGD 及 In-111-liposome 之有效劑量分別為 0.14 mSv/MBq 及 0.13 mSv/MBq。其中在 In-111 0.1% 的最大不純放射性物質 ^{114m}In and ^{65}Zn 所造成的影響也被考慮於全部的輻射吸收劑量中。

<i>Radiation-absorbed dose (mSV_MBq-1)</i>		
Organ	In-111-liposome-RGD	In-111-liposome
Skin	0.05	0.07
Muscle	0.07	0.09
Heart	0.11	0.14
Lung	0.10	0.12
liver	0.55	0.31
Kidney	0.21	0.24
spleen	1.16	0.25
pancreas	0.20	0.15
Large intestine.	0.09	0.14
Small intestine	0.14	0.16
stomach	0.13	0.13
Rem Body	0.10	0.12
Effective dose	0.14	0.13

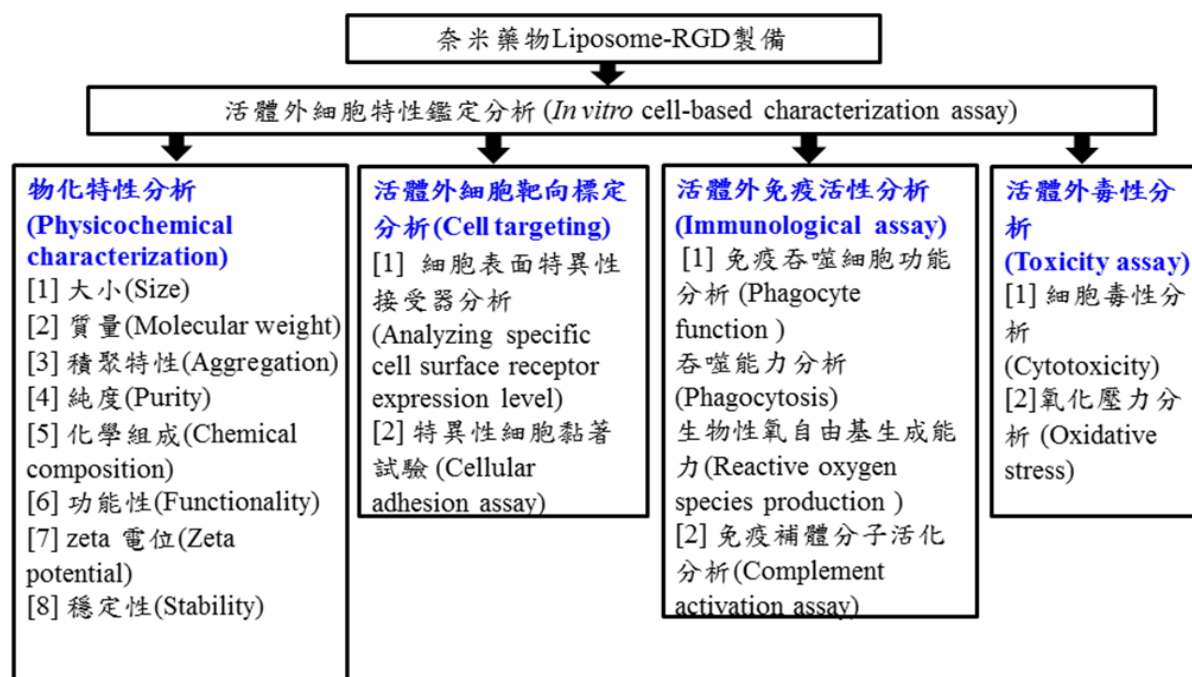


圖 1：以 Liposome-RGD 為例，建立奈米藥物活體外測試平台。

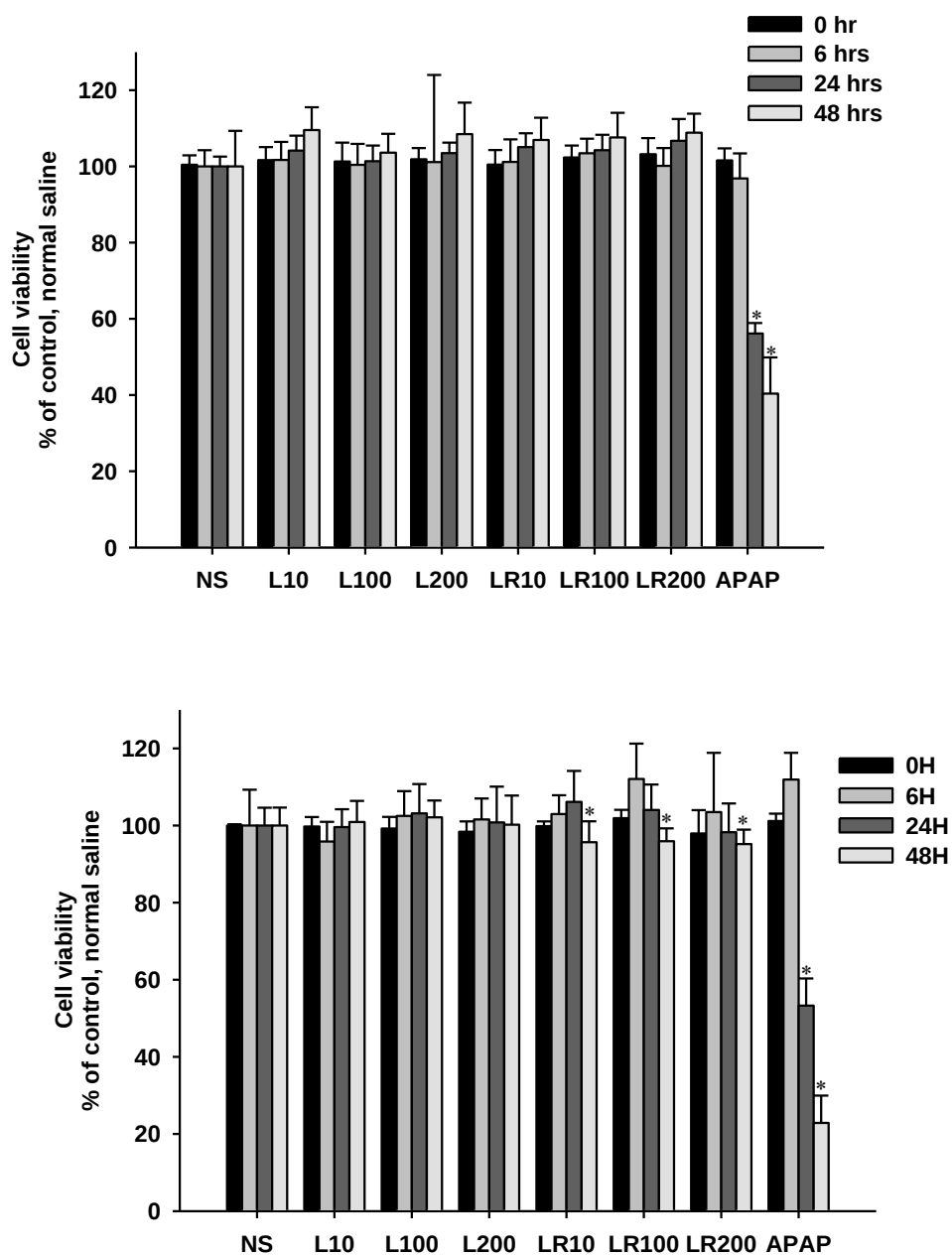
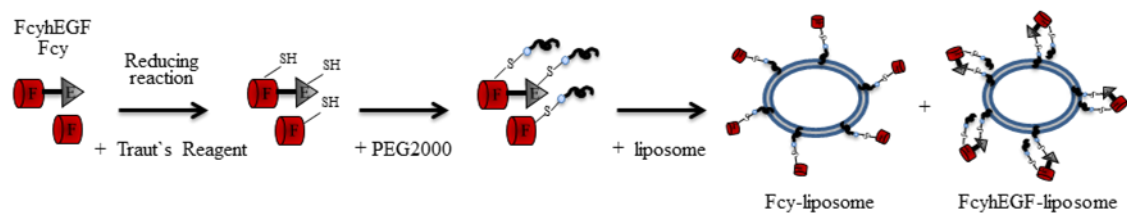


圖 2：Liposome-RGD 對 HepG2 肝臟細胞 (A) 與 LLC-PK1 腎臟細胞 (B) 之經時細胞毒性。利用 MTT 試驗分析細胞存活率，將細胞暴露於 10, 100, 200 nM Liposome (L) 及 Liposome-RGD (LR)，並以生理食鹽水 (NS) 及 25 mM acetaminophen (APAP) 作為控制組，測試 0-48 小時之細胞存活率。APAP 已知具有代謝毒性。* $p < 0.05$ 表與 NS 組間具顯著差異性。

A

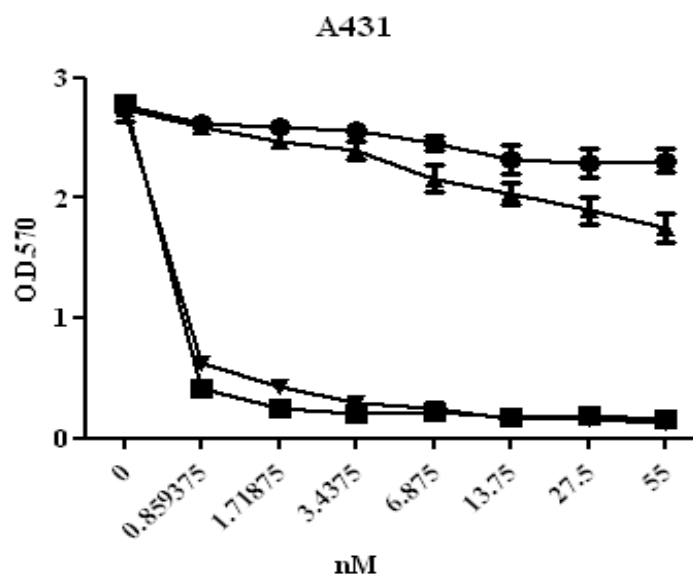


B

	Fcy-liposome	FcyhEGF-liposome
Particle size (nm)	93.89	97.96
Liposome vesicles/μmol	8.90524E+12	8.34381E+12
Lipid Conc. ($\mu\text{mol/ml}$)	9.094505	7.252665
Liposome vesicles/ml	8.09887E+13	6.05148E+13
Protein Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	83.2589	223.2592
Protein molecules/ml	2.408E+15	4.4548E+15
Protein molecules/ liposome Vesicle	29.73253698	73.61501432

圖 3：奈米主動藥物 Liposome-Fcy-hEGF 製備及品管分析。(A)以 insertion 方法進行藥物合成。(B) Liposome-Fcy 及 liposome-Fcy-hEGF 平均接合蛋白質分子之計算。

A



B

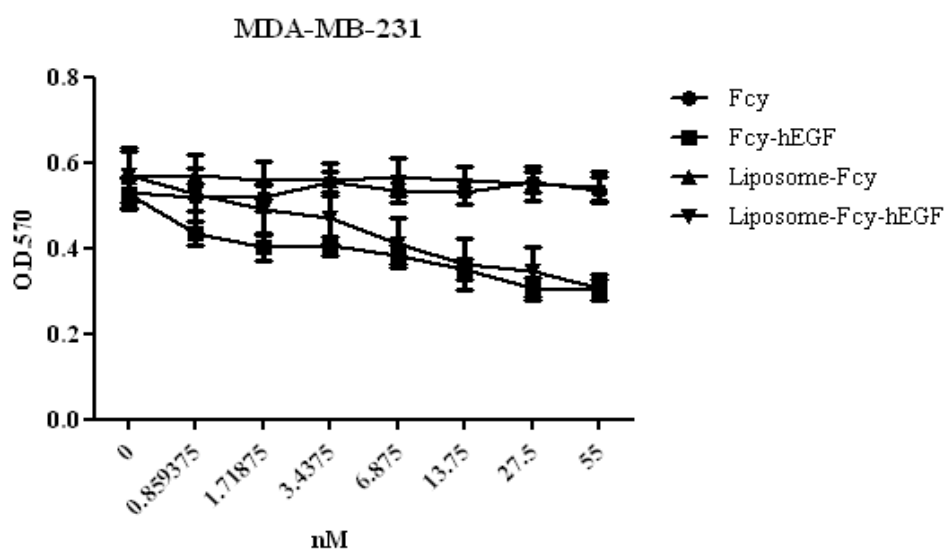


圖 4：Liposome-Fcy-hEGF 之細胞毒殺試驗：以高表現 EGFR 的 A431 及低表現 EGFR 的 MDA-MB-231 細胞株，進行試驗，Liposome-Fcy-hEGF 仍然保有轉換 5-氟胞嘧啶(5-FC)前驅藥物成為具 1000 倍毒性之 5-氟尿嘧啶(5-FU)之能力，可觀察到 Liposome-Fcy-hEGF 毒殺 A431(A)的強度遠高於 MDA-MB-231(B)。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

表3：Re-188-liposome 與 5-FU在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式下療效比較。

Table. Comparative therapeutic efficacy of different treatments at 17 days after i.v. CT26-luc tumor inoculation

Group	Median survival time (d)	Increase in life span (%) ^a	<i>P</i> value ^b , comparison with normal saline
¹⁸⁸ Re-liposome (80%MTD; 29.6 MBq)	59.8	72.3	0.001
¹⁸⁸ Re-liposome (60%MTD; 22.2 MBq)	48.3	39.4	0.003
5-FU (80%MTD; 144 mg/kg)	52.5	51.4	0.002
5-FU (60%MTD; 108 mg/kg)	38.0	9.6	0.580
Normal saline	34.7		

^a % increase in life span is 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 normal saline group.

^b *P* values were determined by use of log-rank test; not significant ($P > 0.05$).

Re-188-liposome 與 5-FU 在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式進行療效比較評估，實驗結果顯示，於相同的最大耐受劑量(MTD)下，Re-188-liposome 比 5-FU 具有較好的治療效果。

表4：Re-188-liposome 與 5-FU組合性治療實驗在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式下療效比較。

Table. Comparative therapeutic efficacy of different treatments at 17 days after i.v. CT26-luc tumor inoculation

Group	Median survival time (d)	Increase in life span (%) ^a	P value ^b , comparison with control
¹⁸⁸ Re-liposome (600 uCi) + 5-FU (36 mg/kg)	41.5	28.7	0.011
¹⁸⁸ Re-liposome (600 uCi)	38.5	19.4	0.069
5-FU (36 mg/kg)	34.25	6.2	0.969
Normal saline (control)	32.25	—	—

^a % increase in life span is 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 normal saline group.

^b P values were determined by use of log-rank test; not significant ($P > 0.05$).

Re-188-liposome 與 5-FU組合性治療實驗在轉移性大腸癌之肺轉移動物模式研究，試驗結果顯示，給藥劑量為Re-188-liposome 600 μ Ci + 5-FU 36 mg/kg時，其治療效果最佳，平均存活時間為41.5天，增加壽命百分比為28.7%。

表5：Re-188-liposome 與 5-FU組合性治療實驗在轉移性大腸癌之腹腔轉移動物模式下療效比較。

Table Comparative therapeutic efficacy of different treatments at 7 days after i.p. CT-26 tumor inoculation

Treatment	Dose	No. of mice/group	Median survival time (days)	Increase in lifespan (%)	Significance (p)
5-FU	72 mg/kg (50% MTD)	10	19.50	13.0	0.055
¹⁸⁸ Re-liposome	400 μCi (50% MTD)	10	26.50	47.8	0.002
5-FU + ¹⁸⁸ Re-liposome	72 mg/kg (50% MTD) + 400 μCi (50%) MTD	10	33.00	91.3	0.000
Normal Saline	-	10	17.25	-	-

^b *P* values versus control were determined by use of log-rank test (significant variation, $p < 0.05$)

Re-188-liposome 與 5-FU 組合性治療實驗在轉移性大腸癌之腹腔轉移動物模式研究顯示，以 i.p.給藥的方式，給予 Re-188-liposome 400 μCi + 5-FU 72 mg/kg 之效果最佳，其 Median survival time 為 33.0 天，增加壽命百分比為 91.3%。

表6：「銻-188微脂體」Phase 0 臨床試驗案例統計。

案例編號	試驗日期	癌症種類
1	101.6.5	Breast , bone meta
2	101.7.10	Esophagus, bone meta
3	101.8.7	Liver, lung meta
4	101.9.4	Kidney, bone meta
5	101.10.5	Lung, liver meta
6	101.10.16	Tongue, left axillary meta
7	101.11.20	Colon, liver meta
8	101.12.18	Sarcoma, lung meta
9	102.1.22	Colon, lung meta
10	102.3.5	Colon, liver meta
11	102.4.23	Esophagus, lung meta
12	102.5.29	Colon, liver meta
13	102.08.13	Colon, lung meta
14	102.11.19	Nasopharynx, lung meta

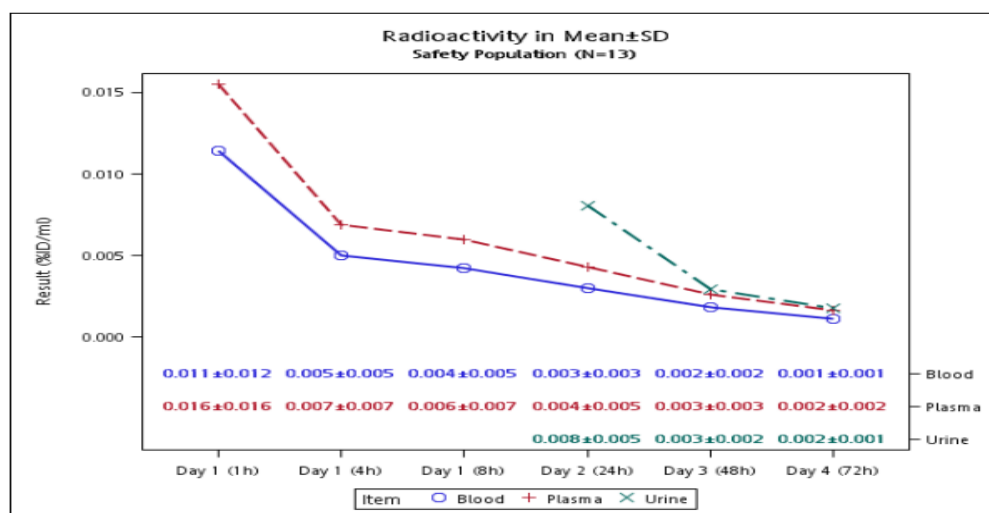


圖 5：Phase 0 臨床試驗受試者血液、血漿及尿液藥物動力學結果。(平均值)。

表 7：Phase 0 臨床試驗受試者生物體分佈結果。(平均值)。

188Re-liposome (%ID/kg)	Day 1 (1h)	Day 1 (8h)	Day 2 (24h)	Day 3 (48h)	Day 4 (72h)
Lungs	9.1 ± 2.3	7.3 ± 2.7	6.5 ± 2.4	3.4 ± 2.0	2.0 ± 1.2
Liver	14.3 ± 5.5	12.2 ± 4.8	10.6 ± 4.2	7.9 ± 3.5	5.0 ± 3.6
Heart contents	4.0 ± 1.9	3.0 ± 1.8	2.5 ± 1.4	1.3 ± 1.1	0.6 ± 0.5
Spleen	12.4 ± 7.8	11.4 ± 8.0	10.5 ± 6.9	8.1 ± 6.6	5.6 ± 6.1
Kidneys	8.3 ± 6.0	6.2 ± 2.7	5.8 ± 2.6	3.7 ± 1.6	2.0 ± 2.1

表 8：Phase 0 臨床試驗受試者各器官輻射劑量結果。(平均值)。

Target Organ	Absorbed dose (mSv/MBq) Mean $\pm$ SD	Target Organ	Absorbed dose (mSv/MBq) Mean $\pm$ SD
Adrenals	0.079 $\pm$ 0.011	Pancreas	0.079 $\pm$ 0.012
Brain	0.075 $\pm$ 0.011	Red Marrow	0.053 $\pm$ 0.008
Breasts	0.075 $\pm$ 0.011	Osteogenic Cells	0.124 $\pm$ 0.021
Gallbladder Wall	0.080 $\pm$ 0.012	Skin	0.075 $\pm$ 0.011
LLI Wall	0.076 $\pm$ 0.011	Spleen	1.292 $\pm$ 0.963
Small Intestine	0.076 $\pm$ 0.011	Testes(n=6)	0.074 $\pm$ 0.012
Stomach Wall	0.077 $\pm$ 0.011	Thymus	0.076 $\pm$ 0.011
ULI Wall	0.077 $\pm$ 0.011	Thyroid	0.075 $\pm$ 0.011
Heart Wall	0.206 $\pm$ 0.077	Urinary Bladder Wall	0.076 $\pm$ 0.011
Kidneys	0.314 $\pm$ 0.091	Uterus(n=5)	0.077 $\pm$ 0.011
Liver	0.841 $\pm$ 0.374	Effective Dose	0.150 $\pm$ 0.047
Lungs	0.501 $\pm$ 0.216	Total Body	0.146 $\pm$ 0.059
Muscle	0.076 $\pm$ 0.011		
Ovaries(n=5)	0.077 $\pm$ 0.011		

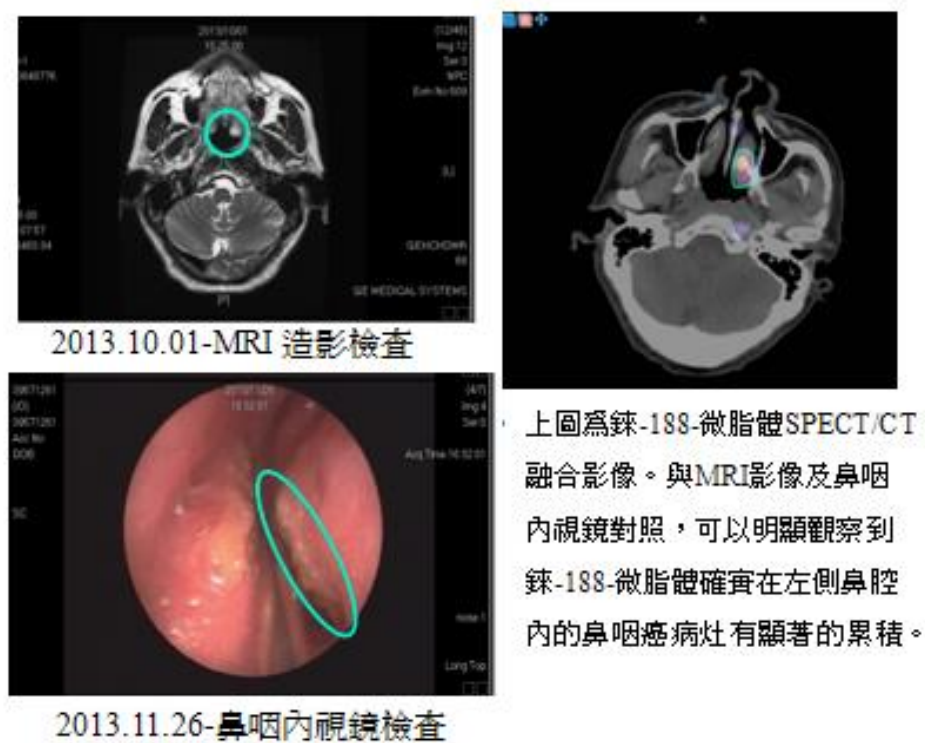


圖 6：以鼻咽癌受試者進行 Re-188-liposome Phase 0 人體臨床試驗，從 SPECT/CT 影像可發現左側鼻腔內有顯著的 Re-188-liposome 藥物累積，進一步與受試者之前的 MR 影像及鼻腔內視鏡的腫瘤影像比對，此認明 Re-188-liposome 藥物確實在腫瘤處有專一性吸收。



行政院國軍退除役官兵輔導委員會 台北榮民總醫院
TAIPEI VETERANS GENERAL HOSPITAL, VAC
 201 SHIH-PAI ROAD, SEC. 2
 TAIPEI, TAIWAN 11217
 REPUBLIC OF CHINA
 TEL.: (886)-2-2671-2121(30 LINES)

同意臨床試驗證明書

查本院核醫部王世楨醫師主持之「一個開放性、劑量提升之第一期臨床試驗，決定與評估末期或轉移型之原發性固態腫瘤患者，接受銻-188-微脂體後的最大耐受劑量與安全性。」(本院 IRB 編號：2013-02-003A) 臨床試驗案，業經本院 102 年 2 月 4 日人體試驗委員會(一)第 38 次會議審查通過，有效期限至 102 年 9 月 21 日，特此證明。

計畫主持人須於到期前 6 週內提出展延計畫之申請，本案須經本院人體試驗委員會審查通過後，方可繼續執行。(凡需送衛生署審核之計畫案件，須取得衛生署核准後方可開始執行)



人體試驗委員會 台北榮民總醫院
 Institutional Review Board 人體試驗委員會
 主任委員 何春台

中 華 民 國 1 0 2 年 3 月 2 1 日
 Mar 21, 2013

To Whom It May Concern:

RE: A phase I, open-label, dose-escalation study to determine the maximum tolerance dose (MTD) and to evaluate the safety of ¹⁸⁸Re-BMEDA-liposome in patient with primary solid tumor in advanced or metastatic stage

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

Sub-Investigator: Keng-Li Lan, M.D., Hao-Wei Teng, M.D., Mu-Hsin Chang, M.D., Ming-Huang Chen, M.D., Ta-Chung Chao, M.D., Chi-Mu Chuang, M.D.

Protocol No: QCR12009

Version date of documents:

1. Protocol Version: Version: 1.1, Date: 24-Jan-2013
2. Informed Consent Form: Version: 1.1.1, Date: 15-Mar-2013
3. Chinese Synopsis: Version: 1.0, Date: 26-Dec-2012
4. DSMP: Version: 1.0, 26-Dec-2012
5. Investigator's Brochure : Version: 1.0, Date: 26-Dec-2012
6. Case Report Form : Version: 1.0, Date: 26-Dec-2012
7. Trial Identification Card(TIC) : Version: 1.0, Date: 26-Dec-2012
8. SAE form : Version: 1.0, Date: 26-Dec-201
9. Pregnancy form : Version: 1.0, Date: 26-Dec-2012

VGHIRB No.: 2013-02-003A

According to the written operating procedures, GCP, and the applicable regulatory requirements, this study project is approved by the Institutional Review Board of Taipei Veterans General Hospital. The board is organized under, and operates according to International Conference on Harmonisation (ICH) / WHO Good Clinical Practice (GCP) and the applicable laws and regulations.

This approval is valid for 6 months till Sep 21, 2013. The principal investigator is required to submit the application for extension 6 weeks before the expiration date. (If indicated by the regulations and laws, this project should be taken after the approval of Department of Health, R.O.C.)



Shung-Tai Ho, M.D.
 Chairman
 Institutional Review Board
 Taipei Veterans General Hospital
 Taiwan, R.O.C.

圖 7：台北榮總核准進行「銻-188 微脂體」Phase I 臨床試驗證明書。

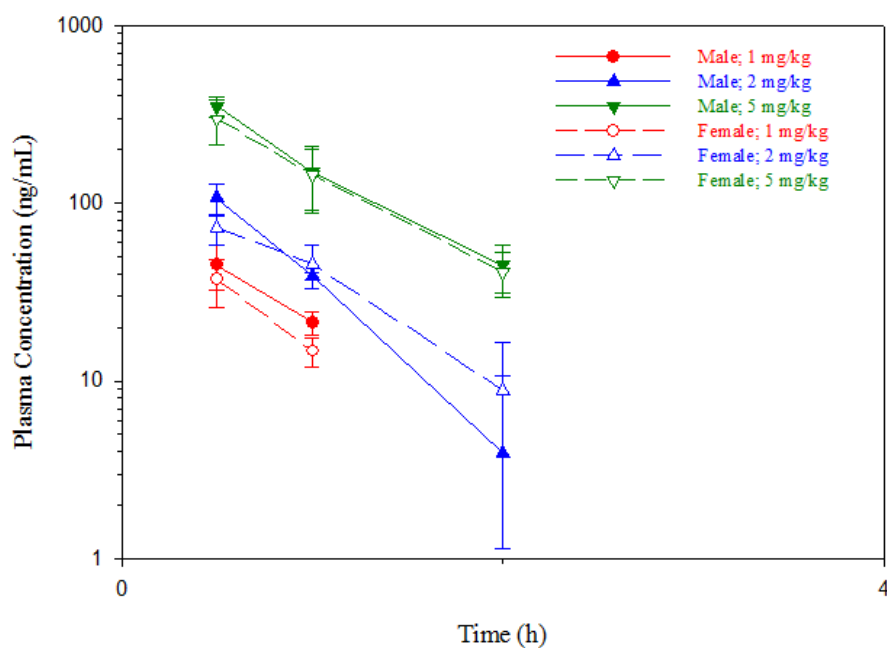


圖 8：Re-188-liposome 奈米藥物之 BMEDA 配位子不同劑量(1, 2, or 5 mg/kg)在實驗犬之藥物動力學分析顯示，無論雄性或雌性犬，對於 BMEDA 配位子有相似的藥物動力學型態，因此推測 BMEDA 的藥物動力學型態與性別無關，此結果已發表於 Molecules SCI 期刊。

(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

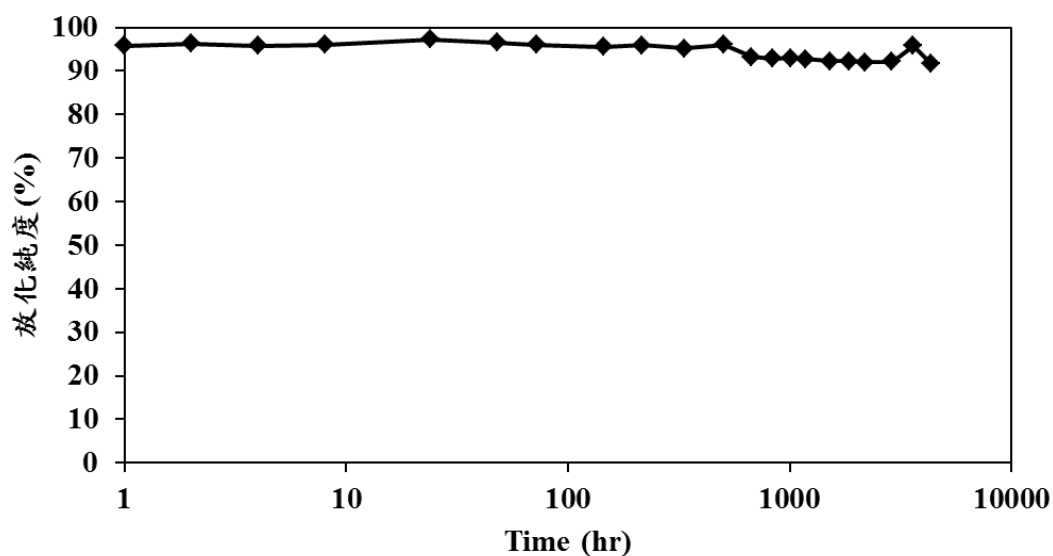


圖 9：奈米生物碳管放射免疫檢測法第二次穩定性測試，以二級抗體標誌 I-125，其放化純度可達 92% 以上，並可維持超過 6 個月的穩定性。

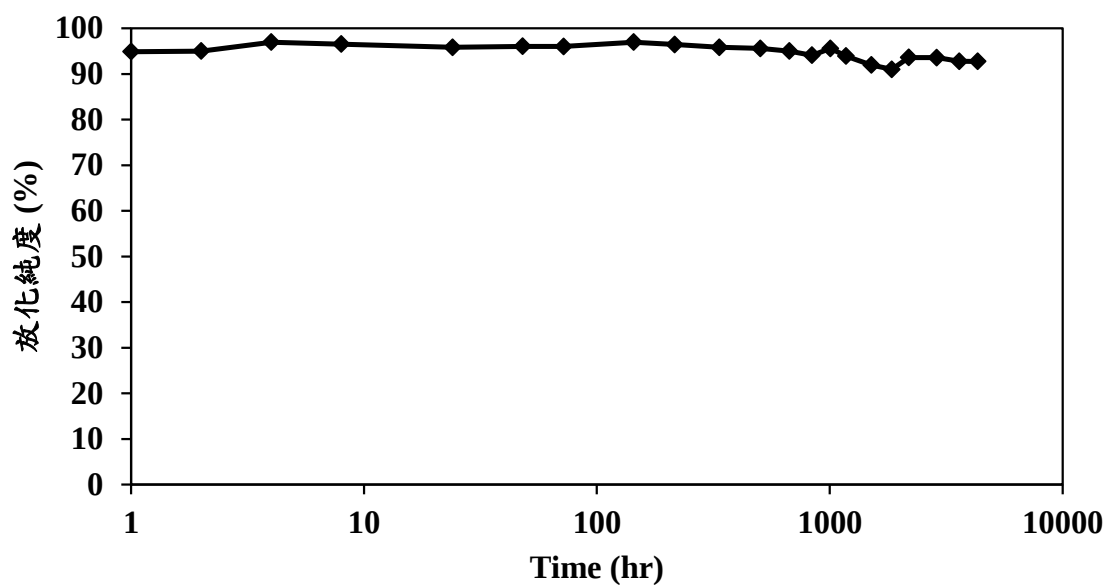


圖 10：奈米生物碳管放射免疫檢測法第三次穩定性測試，以二級抗體標誌 I-125，其放化純度可達 92% 以上，並可維持超過 2.5 個月的穩定性。

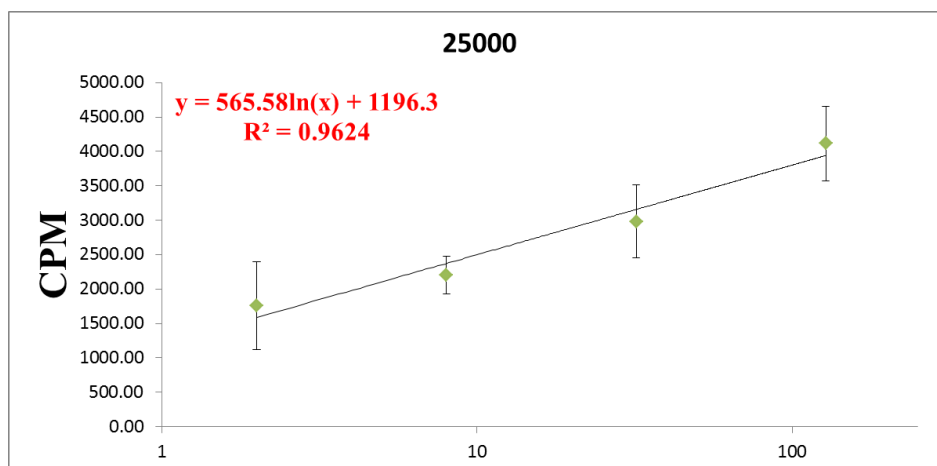


圖 11：以標準品進行 RIA 二級抗體稀釋試驗，本次結果顯示稀釋 25000 倍 R^2 有達到 0.96，有較佳的線性關係。

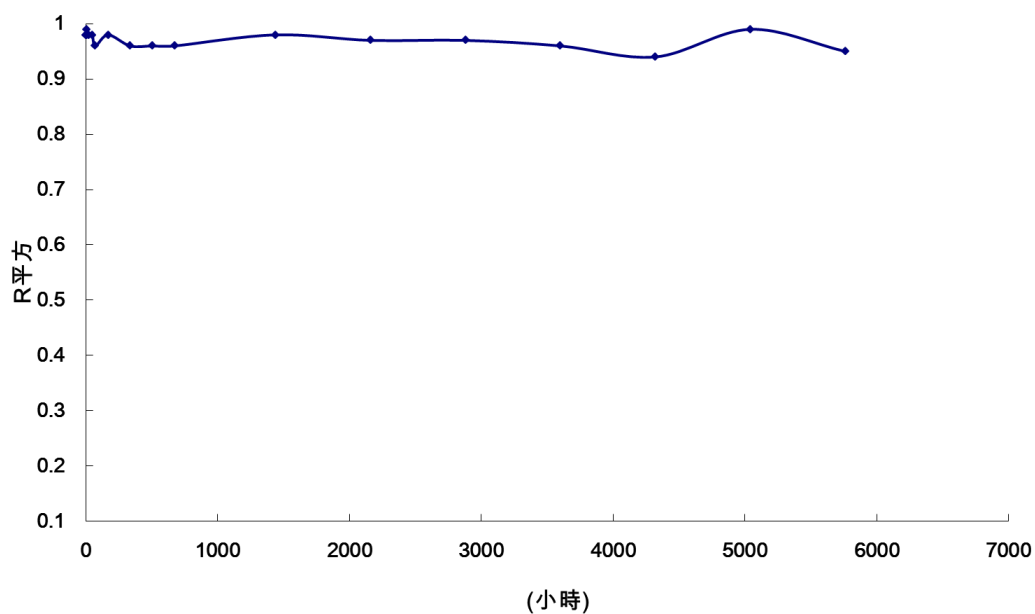


圖 12：將已被覆上 EBV 抗原之磁性奈米碳管，以酵素免疫法測試不同濃度標準品，結果顯示至第 240 天(3rd)仍可有效區分不同濃度標準品， R 平方值皆>0.95，呈現穩定的狀態。

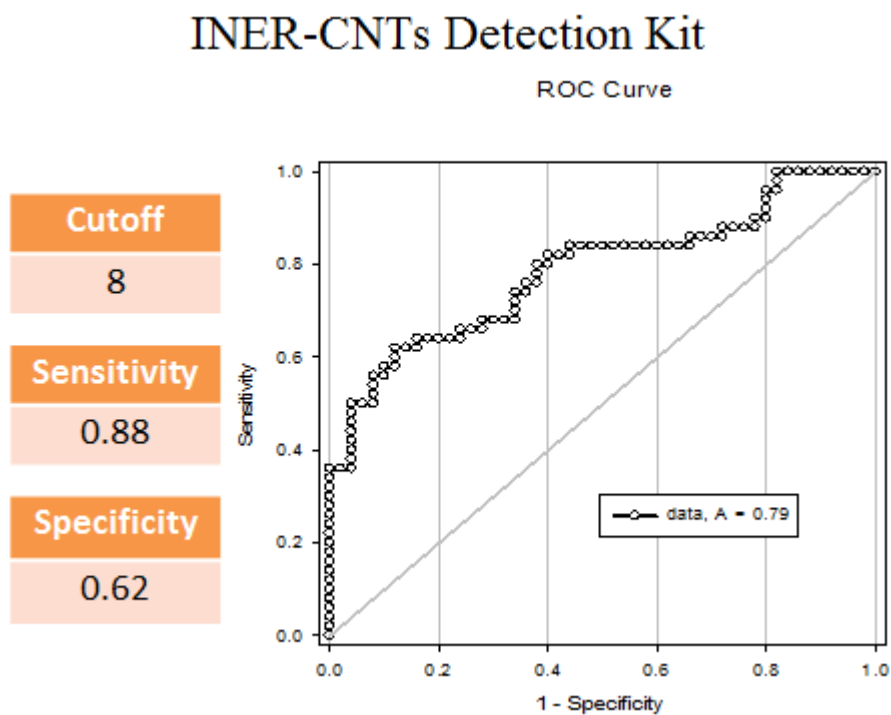


圖 13：完成首批以奈米碳管酵素免疫分析法進行統計分析確診/健康志願者血液樣品之數據，靈敏度 0.88、專一性 0.62 及 Cutoff 值為 8。

本段落屬機密性內容，故不公開。

圖 14：邀請普生公司蒞臨-2013-台北國際發明展暨技術交易展簽約典禮，並於普生之合作備忘錄之簽署。