

政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展

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計畫

主持人：

審議編號：103-2001-01-辛-01

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

計畫目前執行：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

年度經費：53,527 千元 全程經費規劃：428,545 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)

本計畫主要為診斷或治療用奈米核醫藥物研製與應用的研究，這是 21 世紀進入的一個新的領域，將放射性同位素載入於載體(carrier)，藉此來尋找合適的標靶，將把它們帶到欲尋找的癌細胞，達診療之效果。本計畫執行是利用核能研究所之核醫造影設備(nanoPET/CT、nanoSPECT/CT、Autoradiography)、專業人才與經驗，並與國內生醫產業結合，發展放射奈米癌症診療醫學，並經由過去參與國衛院奈米國家型計畫已建立之基礎與績效，透過國內跨單位與跨領域-學、研、產之進一步合作、整合及策略聯盟，完成國內奈米放射診療藥物轉譯研究。計畫全程執行內容主要涵蓋共有三項分項計畫，其計畫目的如下：

- 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)標靶治療放射藥物，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)103 年度具體目標：

1. 診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 建立主/被動型奈米藥物活體外(*in vitro*)物理特性、生物活性及毒理篩選平台。
2. 開發主動診斷藥物 In-111-Liposome-peptide 及 In-111-immunoliposome，完成臨床前活體外(*in vitro*)及活體內(*in vivo*)藥理試驗。
3. 放射奈米藥物製程轉譯研究設施維護、確效，並完成放射奈米藥物之生產。

2. 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在不同腫瘤動物模式臨床前藥理及分子影像試驗。
2. Re-188-Liposome 核醫藥物進行 Phase I 人體臨床試驗階段。

3. 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 產業合作開發(半)自動化執行系統。
2. 輻射照射奈米碳管技術之推廣。
3. 奈米碳管診斷技術與(半)自動化系統之推廣。

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。)

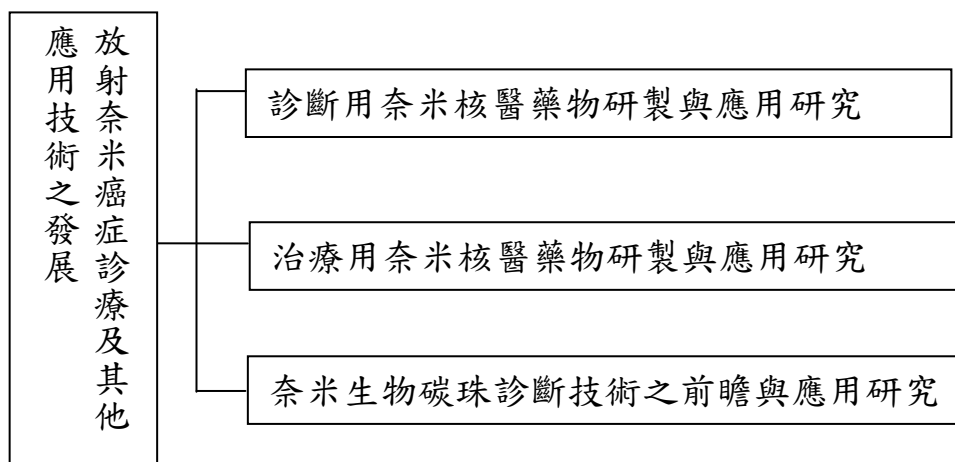
年度預期目標(查核點)	實際達成情形	差異分析
一、診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究		
1. 以 I-131，建立奈米主	1. 以 I-131，建立奈米主動標靶奈米藥物	符合目標

動標靶奈米藥物。 2. 奈米主動標靶診療藥物於活體外(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。 4. 放射奈米藥物製程轉譯研究設施之運轉。	I-131-Fcy-hEGF 之製程及品管規格。 2. 奈米主動標靶診療藥物 Re-188-liposome-Fcy-hEGF 於活體外(in vitro)分析平台之活性測試。 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，並進行 I-131-Fcy-hEGF 之生物分布、藥物動力學及分子影像分析。 4. 完成放射奈米藥物製程轉譯研究設施通過 PIC/S GMP 查核；完成放射奈米藥物製程轉譯研究設施之放射奈米藥物生產，並提供醫院進行臨床試驗。	
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、療效試驗。 2. 放射治療藥物自動合成盒製程技術建立。 3. .GLP 放射毒理實驗室執行核醫藥物放射毒理試驗。	1-1 完成 Re-188-liposome 在小鼠食道癌模式之生物分佈、藥物動力學。結果顯示在短時間下放射線可增加核種於骨頭、骨髓、血液、糞便中的活度，在長時間下放射線可增加核種於尿液中的排出量，而在腫瘤處，放射線可些微增加核種活度。藥物動力學方面:注射 Re-188-Liposome 後短時間內 (5 min, 15 min, 4 hr)，放射線可於血液中活度增加。 1-2 完成 Re-188-liposome 療效比較實驗，試驗結果顯示在不同腫瘤(大腸直腸癌、肝癌)模式下，其治療效果皆比對照組來的有效；與化療藥物 (Lipo-Dox、5-FU 或 Lipotecan)進行組合性治療也比單獨給予 Re-188-liposome 或化療藥物具有較佳的治療效果。 2.完成放射治療藥物自動合成盒製程技術、軟體參數及 SOP 建立。 3.完成臨床前 GLP 放射毒理實驗室運轉及維護，並執行核醫藥物放射毒理試驗之臨床觀察、尿液、血液、血清生化、屍體解剖及肉眼觀察等試驗，並	符合目標

	完成執行放射毒理試驗之組織切片評估程序。	
三、奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究 1. 進行奈米碳管酵素免疫檢測（EIA）試劑統計分析：敏感度和專一性。 2. 進行奈米碳管放射免疫檢測（RIA）試劑統計分析：敏感度和專一性。 3. 依據市場需求更改檢驗試劑製程。	1.完成奈米碳管酵素免疫檢測（EIA）試劑統計分析：靈敏度 0.88，專一性 0.84。 2.完成奈米碳管放射免疫檢測（RIA）試劑統計分析：靈敏度 0.7，專一性 0.6。 3.依據市場需求完成檢驗試劑製程修改，以達更佳之商品效能。	符合目標

三、計畫架構(含樹狀圖)：

本計畫架構如下：



四、計畫主要內容：(計畫之內容摘要原則 2 頁)

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

本計畫全程執行內容主要涵蓋(1)診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究；(2)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究；(3)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究等三個分項計畫，103 年度計畫主要內容如下：

1.診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究

本年度主要將持續進行診斷用奈米藥物之臨床前有效性試驗，並建立主/被動奈米藥物物理特性鑑定、活體外生物活性分析及毒理分析等鑑定分析項目及方法。103 年度持續開發診斷用放射性奈米主動標靶奈米藥物，並進行活體外及活體內的藥理分析，以期篩選並開發後續有潛力的臨床候選藥物。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及 PIC/S GMP 精進，並進行放射奈米藥物生產、品管。103 年度工作重點如下：

1.1 開發新型診療用放射性奈米主動標靶奈米藥物

In-111-liposome-Fcy-hEGF (或 Re-188-liposome-Fcy-hEGF)。

(1) 完成開發診斷用標誌奈米主動標靶診斷藥物

In-111-liposome-Fcy-hEGF(或 Re-188-liposome-Fcy-hEGF)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) 完成 In-111-liposome-Fcy-hEGF(或 Re-188-liposome-Fcy-hEGF)於不同 EGFR 高表現的腫瘤細胞毒殺試驗。

1.2 開發新型診斷用放射性奈米主動標靶奈米藥物 I-131-Fcy-hEGF。

- (1) 開發新穎性主動標靶奈米藥物 I-131-Fcy-hEGF，完成品管分析、製程最佳化規格訂定與製程標準書建立(SOP)。
- (2) 建立並進行主動標靶診療奈米藥物 I-131-Fcy-hEGF 活體外(in vitro)活性評估試驗項目。
- (3) 建立 EGFR 高表現之腫瘤動物模式，並進行活體生物分布、藥物動力學及分子影像分析。

1.3 奈米主/被動標靶診斷藥物物理特性鑑定、活體外生物活性分析及毒理分析平台之建立。

- (1)完成奈米主/被動標靶診斷藥物物理特性鑑定項目及方法建立。
- (2)完成新開發之奈米主/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。
- (3)完成新開發之奈米主/被動標靶診斷藥物毒理分析。

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)完成主管機關 PIC/S GMP 之查核並通過認證。
- (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。
- (3)完成奈米藥物之生產、品管，以提供藥物臨床試驗所需。
- (4)持續進行放射奈米藥物製程轉譯研究實驗教育訓練。

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。103 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，同時完成 eIND 臨床

試驗。因此 103 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，103 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，提供學術臨床試驗機構高活度被動標靶治療奈米藥物。
- (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(頭頸癌等)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 精神之放射毒理實驗

本計畫完成建立符合 GLP 精神的臨床前毒理試驗場所，進行奈米核醫藥物之放射毒理試驗，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 持續進行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

103 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 101-102 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，並推動所開發之技術產業合作與技術轉移，促使成果落實產業界。103 年度工作重點如下：

3.1 產業合作開發(半)自動化執行系統—減少人力與省時。

3.2 輻射照射奈米碳管技術之推廣。

3.3 奈米碳管診斷技術與(半)自動化系統之推廣。

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與發表於國內外會議。103 年度所發表之學術期刊篇數，國外期刊(SCI)發表 8 篇，審查中 2 篇。國際會議論文 5 篇、國內會議論文 1 篇。	符合目標
2. 碩博士培育。	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。	符合目標

技術創新：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 建立奈米主動標靶奈米藥物製程技術。	1. 以 I-131，建立奈米主動標靶奈米藥物 I-131-Fcy-hEGF 之製程及品管規格。	符合目標
2. 建立奈米主動標靶診療	2. 完成奈米主動標靶診療	符合目標

藥物活體外(in vitro)分析平台	藥物活體外(in vitro)分析平台之建立，測試項目包含物化特性、活性分析及毒性分析等，可驗證奈米藥物在活體外的有效性及安全性，並可做為奈米藥物進入活體試驗前的給藥依據。	
3. Re-188-liposome 在小鼠食道癌模式之生物分佈、藥物動力學。	3. 完成 Re-188-liposome 在小鼠食道癌模式之生物分佈、藥物動力學。試驗結果顯示在短時間下放射線可增加核種於骨頭、骨髓、血液、糞便中的活度，在長時間下放射線可增加核種於尿液中的排出量，而在腫瘤處，放射線可些微增加核種活度。藥物動力學方面：注射 Re-188-Liposome 後短時間內 (5 min, 15 min, 4 hr)，放射線於血液中活度增加。	符合目標
4. Re-188-liposome 療效比較實驗。	4. 完成 Re-188-liposome 療效比較實驗，試驗結果顯示在不同腫瘤(大腸直腸癌、肝癌)模式下，其治療效果皆比對照組來的有效；與化療藥物 (Lipo-Dox 、 5-FU 或 Lipotecan)進行組合性治療也比單獨給予 Re-188-liposome 或化療	符合目標

5. 奈米碳管檢驗試劑效能測試。	藥物具有較佳的治療效果。	
	5. 完成奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑統計分析：靈敏度 0.88，專一性 0.84 以及奈米碳管放射免疫檢測 (RIA) 試劑統計分析：靈敏度 0.7，專一性 0.6。	符合目標
6. 奈米碳管檢驗試劑商品化製程開發。	6. 完成配合市場需求規劃及進行奈米碳管檢驗試劑開發商品化製程，縮短檢測時間並具有較佳商品化效能。	符合目標
7. 專利獲得與申請。	7. 103 年申請中華民國 2 件、美國 3 件、歐盟 1 件、日本 2 件等總計 8 件。	符合目標

經濟效益：

預期成果	實際成果	差異分析
GLP 放射毒理實驗室委託服務。	接受本所科專計畫委託執行核醫藥物臨床前放射毒理試驗，所獲得的資訊可提供臨床試驗申請，並可有助於大幅降低藥物開發成本。	符合目標

社會影響：

開發新穎性放射奈米治療癌症核醫藥物。	完成臨床前藥理及毒理安全性評估，並完成臨床試驗 Phase 0，並於 103 年度第四季開始進行 Phase I 臨床試驗。未來開發可成為乳癌，肝癌及大腸直腸癌等國人	符合目標
--------------------	---	------

	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。	
--	--	--

其他效益：

預期成果	實際成果	差異分析
1.放射性藥物生產設施取得 PIC/S GMP 認證。	1. 完成建立國內首座「放射奈米藥物製程轉譯醫學研究設」，並於 103 年 10 月通過衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) PIC/S GMP 稽查，可提供國內核醫新藥在符合 PIC/S GMP 之專業藥廠進行轉譯醫學研究。	符合目標
2.「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase I)申請。	2.「銻-188 微脂體」之 Phase I 臨床試驗申請案(計畫編號：QCR12009；TFDA 文號：1036008513)，於 103 年 7 月 3 日獲衛福部核准通過。並於 103 年 9 月 29 日獲台北榮總臨床試驗委員會審查通過(文號：1030026147)。	符合目標
3.「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase I)執行。	3.「銻-188 微脂體」人體臨床試驗(Phase I)於 103 年 10 月 28 日開始執行，目前已完成二例試驗收案，受試者為膽囊癌併腹腔轉移病患及卵巢癌併腹腔轉移病患。	符合目標

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。

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
(科技基礎研究) 學術成就	論文	10 篇(含 SCI 期刊)	1.SCI 期刊論文： 發表 8 篇，審查中 2 篇。 2.會議論文： 國際會議論文 5 篇。 國內會議論文 1 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。	在國際知名期刊研究成果或於國際會議發表論文，除可展現本計畫重要成果外，並可與該領域專家進行交流，促進學術與技術水準提昇。
	博碩士培育	碩博士 2 位	培育博士共 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。	
	研究報告	15 篇	15 篇	整合研發過程與成果，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用。	

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
(科技整合創新) 技術創新	專利	申請 4 件	申請 8 件(中華民國 2 件、美國 3 件、歐盟 1 件、日本 2 件)	本計畫相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級。	
	技術報告	6 篇	6 篇	建立標準程序(SOP)與儀器操作標準程序高等技術報告。	
	技術活動	1 件	1. 參與並發表論文於國內外研討會(3 場次) a. 2014 美國核醫學學會年會(SNM)。 b. 2014 世界分子影像年會(WMIC)。 c. 2014 年中華民國核醫學學會年會暨國際學術研討會。 2. 參加「2014 台灣奈米科技展」、「2014 年台北國際發明暨技術交易展」等參展，展出各項成果。	1. 發表國際會議論文 6 篇與國內會議 1 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「2014 台北國際發明暨技術交易展」之大會金牌獎

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
其他效益 (科技政策管理及其它)	其他	進行「銻-188-微脂體」臨床試驗	1. 「銻-188 微脂體」人體臨床試驗 (Phase I) 申請。 2. 「銻-188 微脂體」人體臨床試驗 (Phase I) 執行。	1. 「銻-188 微脂體」之 Phase I 臨床試驗申請案 (計畫編號：QCR12009；TFDA 文號：1036008513)，於 103 年 7 月 3 日獲衛福部核准通過。並於 103 年 9 月 29 日獲台北榮總臨床試驗委員會審查通過 (文號：1030026147)。 2. 「銻-188 微脂體」人體臨床試驗 (Phase I) 於 103 年 10 月 28 日開始執行，目前已完成二例試驗收案，受試者為膽囊癌併腹腔轉移病患及卵巢癌併腹腔轉移病患。	「銻-188 微脂體」獲得衛福部 Phase I 核准通過，在藥物開發進入一個新的里程碑。

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) 建立主/被動型奈米藥物活體外(in vitro)物理特性、生物活性及毒理篩選平台 (2) 開發主動診斷奈米放射診斷藥物，並完成臨床前藥理試驗。 (3) Re-188-Liposome 核醫藥物進行 Phase I 人體臨床試驗階段。 (4) 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。	(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) 專利申請或獲得 4 件與技術報告 6 篇。 (4) 技術活動 1 件。	(1) 實際達成情形：國外期刊論文：發表 8 篇、審查中 2 篇。國內會議 1 篇、國外會議論文 6 篇。研究報告 15 篇。 (2) 培育博士 2 位。 (3) 完成專利申請 8 件。技術報告 6 篇。 (4) 參與並發表論文於國內

		(5)進行「銻-188-微脂體」臨床試驗。	外研討會共3場次。並於「2014 台灣奈米科技展」、「2014 年台北國際發明暨技術交易展」、展出研發成果。 (5)於103年10月28日進行首例 Phase I 人體臨床試驗。已完成2例。
分項一 (診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究)	1. 建立主/被動型奈米藥物活體外(<i>in vitro</i>)物理特性、生物活性及毒理篩選平台。 2. 開發主動診斷藥物 In-111-Liposome-peptide 及 In-111-immunoliposome，完成臨床前活體外(<i>in vitro</i>)及活體內(<i>in vivo</i>)藥理試驗。 3. 放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室維護、確效，並完成放射奈米藥物之生產。	(1)完成以 I-131，建立奈米主動標靶奈米藥物並完成發表論文1篇、研究報告2篇。 (2)完成奈米主動標靶診療藥物於活體外(<i>in vitro</i>)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成研究報告2篇。 (4)完成放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之運轉及維護並完成技術報告1篇。	(1)完成以 I-131-liposome-Fcy-hEGF 之開發及評估並完成投稿論文1篇、研究報告2篇。 (2)完成奈米主動標靶診療藥物 I-131-liposome-Fcy-hEGF 於活體外(<i>in vitro</i>)分析平台之建立及測試並完成投稿論文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成專利申請1件、研究報告2篇。 (4)完成放射奈米藥物製程轉譯研究實驗室之運轉及維護並通過 PIC/S GMP 稽查；完成技術報告1篇。
分項二 (治療用奈米核醫藥物研製與應用研究)	1. 被動標靶在不同腫瘤模式進行治療奈米藥物臨床前組合性治療研究療效試驗與臨床前藥理及分子影像試驗。 2. Re-188-Liposome 核醫藥物進行 Phase I 人體臨床試驗階段。	(1)完成被動治療奈米藥物臨床前藥理、療效試驗並完成研究報告2篇，論文4篇。 (2)放射治療藥物自	(1)完成被動標靶在不同腫瘤模式進行治療奈米藥物臨床前組合性治療研究療效試驗與臨床前藥理及分子影像試驗等試驗，並完成研究報告4篇，技術報告1篇，論文6篇。 (2)完成放射治療藥物自動

		動合成盒製程技術、參數、製造標準書建立並完成研究報告 2 篇。 (3)放射毒理實驗室運轉及維護，完成 GLP 核醫藥物放射毒理試驗並完成技術報告 1 篇。	合成盒製程技術、軟體參數及 SOP 建立並完成研究報告 2 篇。 (3)完成 GLP 放射毒理實驗室運轉及維護，完成臨床觀察、尿液、血液、血清生化、屍體解剖及肉眼觀察等試驗，並完成執行放射毒理試驗之組織切片評估程序。並完成技術報告 1 篇。 (4)Phase I 臨床試驗於 103 年 7 月 3 日獲得衛生福利部核准函，103 年 9 月 29 日取得台北榮總人體試驗委員會 IRB 核准函。已完成二例試驗收案，受試者為膽囊癌併腹腔轉移病患及卵巢癌併腹腔轉移病患。
分項三 (奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究)	1. 產業合作開發(半)自動化執行系統。 2. 輻射照射奈米碳管技術之推廣。 3. 奈米碳管診斷技術與(半)自動化系統之推廣。	(1) 完成奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑統計分析：敏感度和專一性並完成研究報告 1 篇。 (2) 完成奈米碳管放射免疫檢測 (RIA) 試劑統計分析：敏感度和專一性並完成研究報告 1 篇。 (3) 完成依市場需求更改檢驗試劑製程並完成研究報告 1 篇及專利 1 件。	(1)完成奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑統計分析：敏感度 0.88 和專一性 0.84 並完成研究報告 1 篇。 (2) 完成奈米碳管放射免疫檢測 (RIA) 試劑統計分析：敏感度 0.7 和專一性 0.6 並完成技術報告 1 篇。 (3) 依市場需求完成更改檢驗試劑製程並完成研究報告 1 篇及專利 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. 完成奈米主動標靶診療藥物 Re-188-liposome-Fcy-hEGF 於活體外(in vitro) 分析平台之活性測試，測試項目含物化特性(圖一(a))、活性分析(圖一(b)) 及毒性分析(圖一(c))等，可驗證奈米藥物在活體外的有效性及安全性，並可做為奈米藥物進入活體試驗前的給藥依據，經各分析結果顯示，藥物在 24 μ M 以下時，保持活性且無細胞毒性，可做為藥物進入活體(in vivo) 試驗前的參考依據。
2. 完成建立國內首座針對放射藥物之轉譯醫學研究設施(圖二)，建立相關藥物生產、品管及廠務運作等相關關鍵技術。經衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)之查廠、缺失改善及複查，已於 103 年通過 PIC/S GMP 認證 (103/10/17 部授食字第 1031104411 號函通知取得 PIC/S GMP 符合性評鑑併擴建廠房 GMP 評鑑)，此專業藥廠之建置，將有助於國內核醫藥物轉譯醫學研究及核醫藥物之新藥開發。
3. 以 I-131，建立奈米主動標靶奈米藥物 I-131-Fcy-hEGF 之製程及品管規格。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，並進行 I-131-Fcy-hEGF 之生物分布(圖三)、藥物動力學(表一)及分子影像診斷分析(圖四)，藥物活體分析顯示：藥物於體內快速代謝，腫瘤處並無明顯蓄積。

(二)治療用奈米核醫藥物研製與應用研究

1. 靜脈給藥 Re-188-liposome 與 5-FU 之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 (60% MTD; 腫瘤接種後 24 天給藥)合併給 2 次 5-FU 36 mg/kg (20% MTD; 腫瘤接種後 21 及 22 天給藥)之效果最佳(P = 0.002)。(圖五)

2. 靜脈給藥 Re-188-liposome 與 Lipo-Dox 在 C26-luc 大腸直腸癌腹腔轉移動物模式研究顯示: Re-188-liposome 600 μ Ci (60% MTD; 腫瘤接種後 7 天給藥)與 Lipo-Dox 2.5 mg/kg (10% MTD; 腫瘤接種後 4 天給藥)的組合性治療具有較好的治療效果 ($P < 0.001$)。(圖六)
3. 靜脈給藥 Re-188-liposome 與 Lipotecan 在 Huh-7 人類肝癌皮下動物模式研究顯示:於腫瘤生長至 100 mm³ 後, 將 Re-188-liposome 320 μ Ci (40% MTD)分別合併 Lipotecan 24 mg/kg (20%MTD) 或 48 mg/kg (40%MTD) 進行治療。結果顯示 Lipotecan 48 mg/kg (40%MTD) 合併 Re-188-liposome 的治療組有顯著的加成效應 ($p < 0.001$)。(圖七)
4. 銻-188-微脂體 Phase I 臨床試驗於 103 年 7 月 3 日獲得衛生福利部核准函(計畫編號: QCR12009; TFDA 文號: 1036008513, 圖八), 103 年 9 月 29 日取得台北榮總人體試驗委員會 IRB 核准函(文號: 1030026147, 圖九)。已完成二例試驗收案, 受試者為膽囊癌併腹腔轉移病患及卵巢癌併腹腔轉移病患。

(三)奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究

1. 完成檢驗試劑 Standard 濃度測試總共四組 (最高濃度分別為稀釋 1000 倍、900 倍、800 倍及 700 倍), 確認以稀釋 700 倍為最佳稀釋濃度, 進行後續開發(如圖十)。
2. 完成奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑統計分析: 靈敏度 0.88, 專一性 0.84。並與目前市售兩產品進行比較, 所開發的奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑優於其中一種市售產品(如表二)。
3. 完成奈米碳管放射免疫檢測 (RIA) 試劑統計分析, 標準曲線為 R^2 值為 96%, 試劑統計分析: 靈敏度 0.7, 專一性 0.6。傳統管狀放射免疫分析檢測效果較奈米碳管放射免疫檢測方法好(如表三)。

肆、主要成就與成果所產生之價值與影響 (outcomes)

說明：

1. 請填面向之**權重**，加總共 100%。
2. 請依前述重要成果及重大突破所勾選之內容說明其價值與貢獻度。
3. 例如：有學術成就者(科技基礎研究)請說明 A 論文、B 研究團隊養成、C 碩博士培育、D 研究報告、E 辦理學術活動、F 形成教材、其他等。主要成就之各項權重總和應為 100%.....其他請以此類推。

重要成就與重大突破項目	權重(%)
	原計畫設定
一、學術成就(科技基礎研究)	30
二、技術創新(科技整合創新)	25
三、經濟效益(產業經濟發展)	10
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)	10
五、非研究類成就(人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導)	5
六、其它效益(科技政策管理及其它)	20
總計	100%

請依上述擇定之重要成果及重大突破內容說明其價值與貢獻度：

一、學術成就(科技基礎研究)

- (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程度，並可增加本計畫於國際間研發成果之能見度，本計畫全程自 98 年度起至 103 年度，相關研究成果截至目前發表於國外期刊(SCI)共 34 篇，審查中 3 篇(98 年 5 篇、99 年 4 篇、100 年 4 篇、101 年度 8 篇、102 年發表 5 篇、103 年發表 8 篇，審查中 3 篇)，國內期刊 4 篇(98 年 2 篇、99 年 1 篇、100 年 1 篇)；國際會議 37 篇(98 年 3 篇、99 年 8 篇、100 年 11 篇、101 年度 7 篇、102 年 3 篇、103 年 5 篇)，國內會議 29 篇(98 年 6 篇、99 年 7 篇、100 年 8 篇、101 年度 5 篇、102 年 2 篇、103 年 1 篇)，研究報告

101 篇(98 年 18 篇、99 年 17 篇、100 年 21 篇、101 年度 15 篇、102 年 15 篇、103 年 15 篇)。擷取重要之論著加以精要說明如下：

- (1) 「Pharmacokinetics of BMEDA after Intravenous Administration in Beagle Dogs.」發表於 *Molecules* 2014, 19, 538-549. 本篇為探討 BMEDA 於靜脈給藥後之藥理學研究，可以提供臨床試驗申請之安全性資料數據之依據。
- (2) 「Single Dose Acute Toxicity Testing for N, N-Bis(2-mercaptoethyl)-N',N' diethylethylenediamine in Beagles.」發表於 *Regul Toxicol Pharmacol* 2014, 69, 217-225。本篇為探討 BMEDA 於靜脈給藥後之毒理學研究，可以提供臨床試驗申請之安全性資料數據之依據。
- (3) 「Combined therapeutic efficacy of ^{188}Re -liposome and sorafenib in an experimental colorectal cancer liver metastasis model by intrasplenic injection of C26-luc murine colon cancer cell」發表於 *Molecular Clin Oncol.*2014, 2, 380-384。本篇為探討銻-188 微脂體結合 sorafenb 藥物腹腔注射，對大腸直腸癌肝轉移腫瘤已加成療效。
- (4) 「The PEGylated liposomal doxorubicin improves the delivery and therapeutic efficiency of ^{188}Re -Liposome by modulating phagocytosis in C26 murine colon carcinoma tumor model.」發表於 *Nuclear Medicine and Biology*, 2014 Oct;41(9):765-71. 本篇為探討銻 188-微脂體在 C26 皮下腫瘤模式中，其經由先前給予 Lipo-DOX 改進其治療效果及機制之研究，可以提供未來臨床試驗劑量選擇之參考依據。
- (5) 「Functionalization and Magnetization of Carbon Nanotubes Using Co-60 Gamma-Ray Irradiation」發表於 *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2014, 367,47–52. 本文利用輻射將奈米碳管照射改質，進行碳管官能基化和磁性化研究，此材料作為新型檢驗試劑基材非常重要。

- (6) 「Evaluation of the therapeutic and diagnostic effects of PEGylated liposomes embedded rhenium-188 on human non-small cell lung cancer using the small animal model.」發表於 Journal of Nuclear Medicine , 2014; 55, 1-7。本篇為探討銻 188-微脂體在人類非小細胞肺癌腫瘤模式中，評估其診斷及治療作用之研究，可以提供未來臨床試驗劑量選擇之參考依據。
- (7) 「Combined therapeutic effects of fluorouracil (5-FU) and ^{188}Re -liposome in C26 colonic peritoneal carcinomatosis mice. 」發表於 Oncology Letters 2014 (Accept). 本篇為探討 銻 188-微脂體與 5-FU 之組合性治療在 C26 腹腔轉移動物模式中，其治療效果之研究，可以提供未來臨床試驗劑量選擇之參考依據。
- (8) 「Optimization of Protein-binding Peptides for Cancer-targeting Therapy and Imaging. 」投稿於 Cancer research, 2014.(Accepted)，本研究以結構為基礎設計出具高度特異性的 protein-binding peptide 做為癌症診療之用。並透過動物實驗證據顯示以結構為基礎所設計的蛋白質結合胜肽是很有用的抗癌胜肽藥物開發策略。
- (9) 「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。
- (10) 「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。

- (11) 「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。
- (12) 「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。
- (13) 「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。
- (14) 「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。
- (15) 「MicroSPECT/CT imaging and Therapeutic Efficacy of Re-188-liposome and 5-FU in LS-174T human Colon Carcinoma Solid Tumor Xenografts.」發表於 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2012, 27(8) 481-489。本文探討 Re-188-liposome 與 5-FU 在人類大腸癌腫瘤模式療效比較，對於本計畫之療效試驗非常重要。

- (16) 「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。
- (17) 「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。
- (18) 「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。
- (19) 「A comparative study of primary and recurrent human glioblastoma multiforme using the small animal imaging.」發表於 Molecular Imaging and Biology. 15(3) 262-272。本文探討多型性神經膠母細胞瘤的原發和復發的小動物影像的比較研究，對於本計畫之後續動物模式與療效試驗非常重要。
- (20) 「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。

- (21) 「 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。
- (22) 「 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。
- (23) 「 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。
- (24) 「 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。
- (25) 「 Imaging, Autoradiography, and Biodistribution 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。
- (26) 「 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。

- (27) 「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。
- (28) 「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。
- (29) 「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。
- (30) 「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。
- (31) 「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。
- (32) 「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, 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。

- (33) 「Noninvasive Bioluminescent and MicroPET Imaging for the Regulation of NF- κ B in Human Hepatoma-bearing Mice.」發表於 Anticancer Research, 2009, 29(4) 987-994。本文探討 microPET 與 optical imaging 之 Dual-modality 分子影像技術，對奈米藥物之藥效研究非常重要。
- (34) 「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之應用。
4. 103 年 9 月 16 日~21 日派員赴韓國首爾參加「2014 世界分子影像年會」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。
5. 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，以培育博士 2 人。透過合作研究計畫，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)

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 件等共 7 件；申請中華民國專利 9 件、美國專利 9 件、歐

盟專利 4 件、日本專利 4 件等共 26 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(中華民國專利 4 件、美國專利 3 件)

- (1) OOO，「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」。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。

- (6) 「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，US8,467,588B2。

申請專利(中華民國 9 件、美國 9 件、歐盟 4 件、日本 4 件)

- (1) 「用以製備放射標靶藥物之套件及放射標靶藥物之製造方法」，本發明揭示一種以微脂體包覆放射性核種之放射標靶藥物之套件製作與使用此套件之程序方法以及其癌症治療用途，可應用於頭頸癌、肺癌、腦癌及其轉移性疾病之治療，其係用於抑制腫瘤生長及進展並抑制轉移。使用該放射標靶藥物可單獨使用或與其他試劑及癌症治療方案結合使用。本發明之優點：(1)使用方便(2)操作簡單(3)不需純化(4)適合臨床使用(5)具有放射治療與診斷癌症雙功能。申請中華民國專利(申請案號：103136665)、美國(申請案號：14/531,127)、歐盟(申請案號：14191188.3)及日本專利(申請案號：2014-221607)。
- (2) 「自動化檢測儀器」為一種自動化儀器，本發明專利是一種利用儀器進行檢測的自動化裝置，可應用於臨床/研究的血清學、蛋白質學、細胞學等檢驗。申請中華民國專利(申請案號：103129612)、美國專利(申請案號：14/501,405)及日本專利(申請案號：2014-188512)。
- (3) 「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(申請案號:EP13167400.4)。

- (4) 「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(申請案號: EP13180167.2)。
- (5) 「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(申請案號：102111980)、美國專利(申請案號：13/958,735)、日本專利(申請案號：2013-143157)。
- (6) 「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，係唯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(申請案號: 102111981)、美國專利(申請案號：13/958,845)、日本專利(申請案號：2013-143158)。

- (7) 「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)、美國專利(申請案號：14/309,808)。
- (8) 「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(申請案號：13/555,495)。
- (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)、美國專利(申請案號：13/527,212)。
- (10) 「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(申請案號：13/169,268)。

(11) 「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(申請案號：EP11181166.7)專利。

(12) 「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(申請案號：100128738)。

(13) 「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」。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(申請案號：099137268)、美國專利(申請案號：12/606,529)。

(14) 「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(申請案號：098135725)。

2. 開發新型診療用放射性奈米主動標靶奈米藥物 Re-188-liposome-Fcy-hEGF 及 I-131-Fcy-hEGF 之研製技術，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。

3. 建立奈米主動標靶診療藥物活體外(*in vitro*)分析平台，測試項目包含物化特性、活性分析及毒性分析等，可驗證奈米藥物在活體外的有效性及安全性，並可做為奈米藥物進入活體試驗前的給藥依據。

4. 分別完成組合性放療 Re-188-liposome 與 5-FU 化療藥物在人類肺癌腫瘤模式之療效比較、Re-188-liposome 與 Lipo-Dox 在 C26-luc 大腸直腸癌腹

腔轉移動物模式療效比較以及 Re-188-liposome 與 Lipotecan 在 Huh-7 人類肝癌皮下動物模式療效比較。由實驗結果得知 Re-188-liposome 之組合治療效果優於對照組，具有較好的治療效果。此試驗結果有助於增加 Re-188-liposome 於臨床使用方式，提供臨床醫師新的治療方式。

5. 分別完成將體外試驗「50 個健康志願者/50 個確診病例血液樣品」以奈米碳管酵素免疫檢測 (EIA) 試劑統計分析：靈敏度 0.88，專一性 0.84 以及奈米碳管放射免疫檢測 (RIA) 試劑統計分析：靈敏度 0.7，專一性 0.6。
6. 完成配合市場需求規劃及進行奈米碳管檢驗試劑開發商品化製程，縮短檢測時間並具有較佳商品化效能。

三、經濟效益(產業經濟發展)

1. 建立放射毒理實驗室，已通過衛生署自願性查核，獲得 GLP 認證，可提供國內產、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，並可提昇我國放射藥物在臨床前毒理試驗品質及水準。
2. 建立符合 PIC/S 及 GMP 生產放射性藥物轉譯醫學研究設施，並通過衛福部 PIC/S GMP 查核。提供臨床試驗使用，除本計畫外，更開放給國內產、學、研單位使用，提昇我國放射製藥產業水準。
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昇。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昇國民健康。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)

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、非研究類成就(人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導)

1. 與國內大學(清華大學、陽明大學)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。
2. 藉由本計畫之執行，培養國內研發替代役放射醫學之人才，以增加化學、輻射生物、生物技術等研究人員就業率，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。

六、其它效益(科技政策管理及其它)

1. 「銻-188-微脂體」之 Phase I 臨床試驗申請案(計畫編號:QCR12009;TFDA 文號:1036008513)，於 103 年 7 月 3 日獲衛福部核准通過。並於 103 年 9 月 29 日獲台北榮總臨床試驗委員會審查通過(文號:103002614)。第一位病患於 10 月 28 日進入 Phase I 臨床試驗。
2. 本計畫建立放射奈米藥物轉譯醫學實驗設施，持續進行例行性的維護、運轉並進行臨床試驗之藥物生產。此外，於 103 年完成 TFDA 之查廠後之缺失改善，同年 8 月經複查後已無缺失，於 103 年 10 月獲衛福部通知，本所核醫製藥廠 PIC/S GMP 查核通過。後續可提供更多單位進行核醫藥物之轉譯醫學研究。
3. 103 年度與台北榮總醫院委託合作執行「轉移性腫瘤動物模型建立及體內放射治療應用研究」、「奈米標靶藥物最大耐受劑量及安全性臨床試驗」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開發評估及臨床應用。

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

說明：

1. 細部計畫欄位為部會計畫有需要者才填寫。
2. 研究計畫欄位第一行請填寫總計畫名稱，若有子計畫則依序填寫於下。

中綱/(細部)計畫		研究計畫		主持人	執行機關	備註
名稱	經費	名稱	經費			
放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	53,527				核能研究所	
		診斷用奈米核醫藥物研製與應用研究	21,297		核能研究所	
		治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	24,369		核能研究所	
		奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	7,861		核能研究所	

(二)經資門經費表

說明：

1. 各欄位請務必填上「預算數」與「已執行數」，「已執行數」以括號區分。
2. 請於各欄填上預算數/(已執行數)，例如人事費的預算數為 100,000，已執行數為 50,000，該欄請填 100,000/(50,000)。合計金額預算數為 1,000,000，已執行數為 500,000，該欄請填 1,000,000/(500,000)。
3. 欄位名稱請勿作更動與新增。
4. 人事費請填研究人力費，業務費為耗材與其他費用(即已扣除研究人力費之金額)。

會計科目 \ 目		預算數 / (執行數)			備註	
		主管機關預算 〔委託、補助〕	自籌款	合計		
				金額〔元〕		占總經費%
一、經常支出						
1.人事費						
2.業務費		40,174,000 (40,174,000)		40,174,000 (39,057,890)	75.05% (72.96%)	
3.差旅費						
4.管理費						
5.營業稅						
小計		40,174,000 (40,174,000)		40,174,000 (39,057,890)	75.05% (72.96%)	
二、資本支出		13,353,000 (13,353,000)		13,353,000 (13,353,000)	24.95% (24.95%)	
小計		13,353,000 (13,353,000)		13,353,000 (13,353,000)	24.95% (24.95%)	
合計	金 額	53,527,000 (53,527,000)		53,527,000 (52,410,890)	100% (97.91%)	
	占總經費%	100%			97.91%	

103 年度計畫執行數與預算數差異說明：

1. 銻-188-微脂體第一期臨床試驗於 103 年 7 月 3 日通過衛福部核准，但於 103 年 9 月 29 日才獲得台北榮總 IRB 核准函，因法規單位審查時間太長，以至於後續試驗文件準備、儀器設備校驗與試驗人員訓練皆需延遲，進而影響受試者收案時程。且銻-188-微脂體第一期臨床試驗分為兩階段給藥，103 年僅完成 2 例第一階段給藥，故保留至 104 年完成 2 例臨床試驗(兩階段給藥完成)，因此將保留此案並預定於 104 年 3 月 31 日前完成與結報(金額為 1,109,000 元)。

(三)100 萬以上儀器設備

總期程累計(中綱計畫執行期間累計)：

No.	年度	儀器設備名稱	支出金額(仟元)
1	98	氨基酸微波肽(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
13	103	過氧化氫煙燻設備	2,780
14	103	自動流動式微粒影像、真圓度及粒徑分析儀	3,300
	合計		101,025

(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。

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
103 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：98~103 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	
				經 歷	
				專 長	
98		協同主持人	4 人月 奈米生物碳珠診斷技術之前瞻與應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		協同主持人	4 人月 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開發與轉譯研究室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		副工程師	3 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
98		助理工程	3 人月	學 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
		師	治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	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 奈米破管改質研究	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 奈米生物破珠診斷技術之前瞻與應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		協同主持人	7.2 人月 治療用奈米核醫藥物研製與應用研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副工程師	7.2 人月 診斷癌症藥物開發與轉譯研究室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副工程師	8 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理工程	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	
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		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		副工程師	3.6 人月 建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理研發師	9.6 人月 開發輻射照射磁性化碳管	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
99		助理研發師	8.4 人月 建立 PCR 方法與 蛋白質被覆技術	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
100		計畫	7.2 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	
		主持人	放射奈米癌症診療及其他應用技術之發展	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		助理工程師	8 人月 治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	學歷	
				經歷	
				專長	
100		副研發師	6 人月 治療癌症藥物開發與 GLP 毒理實驗室建立	學歷	
				經歷	
				專長	
100		副研發師	8 人月 治療癌症藥物開發與 nanoSPECT/CT 技術建立	學歷	
				經歷	
				專長	
100		助理工程師	12 人月 奈米碳管改質研究	學歷	
				經歷	
				專長	
100		副工程師	3 人月	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	
			建立 ELISA 方式 檢測蛋白質濃度	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 師	8 人月 治療癌症藥物開 發與 GLP 毒理試 驗執行	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 治療癌症藥物開 發與 nanoSPECT/CT 技 術建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	10 人月 治療癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	9 人月 診斷癌症藥物開 發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
101		副研發師	8 人月	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	
			診斷癌症藥物開發	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	
102		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		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		協同主持人	12 人月 奈米碳管檢驗試劑研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		副研究員	4 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		副工程師	6 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		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		副研發師	7 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	
			診斷癌症藥物開發	經 歷	
				專 長	
102		副研發師	11 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		副研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		副研發師	12 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		助理研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
102		助理研發師	12 人月 奈米碳管檢驗試劑研究	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		計畫主持人	6 人月 計畫總主持人	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		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	
103		協同主持人	12 人月 診斷癌症藥物開發與轉譯研究室建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		協同	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	
		主持人	奈米碳管檢驗試劑研究	經 歷	
				專 長	
103		副研究員	6 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副工程師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		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	
103		副研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副工程師	12 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副研發師	12 人月 治療癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副研發師	12 人月 診斷癌症藥物開發	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		助理研發	6 人月	學 歷	

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
		師	治療癌症藥物開發	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成果特性。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

- 而成双功能與双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(申請案號：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(證書號:US8,492,161B2)。歐盟專利申請(申請案號：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(證書 US8,569,075B2)。中華民國專利申請(申請案號：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。申請中華民國專利(申請案號：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。申請中華民國專利(申請案號:099137268)與美國專利(申請案號: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(申請案號: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(申請案號: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(申請案號:102111980)、日本專利(申請案號: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,係唯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測癌症診斷與治療之評估。申請中華民國專利(申請案號: 102111981)、日本專利(申請案號: 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(申請案號: 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)、美國專利(申請案號: 14/309,808)。
15. 「自動化檢測儀器」為一種自動化儀器，本發明專利是一種利用儀器進行檢測的自動化裝置，可應用於臨床/研究的血清學、蛋白質學、細胞學...等檢驗。申請中華民國專利(申請案號: 103129612)、美國(申請案號: 14/501,405)及日本專利(申請案號: 2014-188512)。
16. 「用以製備放射標靶藥物之套件及放射標靶藥物之製造方法」，本發明揭示一種以微脂體包覆放射性核種之放射標靶藥物之套件製作與使用此套件之

程序方法以及其癌症治療用途，可應用於頭頸癌、肺癌、腦癌及其轉移性疾病之治療，其係用於抑制腫瘤生長及進展並抑制轉移。使用該放射標靶藥物可單獨使用或與其他試劑及癌症治療方案結合使用。本發明之優點：(1) 使用方便(2)操作簡單(3)不需純化(4)適合臨床使用(5)具有放射治療與診斷癌症雙功能。申請中華民國專利(申請案號：103136665)、美國（申請案號：14/531,127）、歐盟（申請號：14191188.3）及日本專利（申請案號：2014-221607）。

柒、 與相關計畫之配合

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，目前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。

捌、 後續工作構想之重點

1. 主動型放射奈米診療藥物 Re-188-liposome-Fcy-hEGF 目前已完成藥物製程開發及品管規格建立，並完成細胞活性及細胞毒殺試驗分析，後續藥物將進一步在活體外(*in vitro*)測試平台進行其他測試，此外在已建立人類肺腺癌小鼠動物模式將進一步進行活體內(*in vivo*)之藥理測試，如分子影像、生物分布及藥物動力學等，以確認該蛋白質在活體內之藥理特性。
2. 依據 103 年進行 Re-188-Liposome 核醫藥物之 Phase I 人體臨床試驗之初期結果(兩個病例)，於 104 年度向生技醫藥國家型計畫臨床群組申請計畫持續進行 Phase I 人體臨床試驗。

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、核心技術及成立研發團隊等，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(Phase 0 和 PhaseI)，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）

本段落屬機密性內容，故不公開。

附件二：佐證圖表

本段落屬機密性內容，故不公開。