

出國報告（出國類別：實習）

日本橫濱市立大學附屬醫院放射診療
部臨床試驗實習

服務機關：核能研究所

姓名職稱：張志賢 副研究員

派赴國家：日本

出國期間：103年10月20日~103年11月5日

報告日期：103年12月17日

摘要

核能研究所已完成多項治療用核醫藥物之開發，其中奈米診療藥物銻-188-微脂體為全球第一個進入人體臨床試驗之放射奈米新藥，日本橫濱市立大學附屬醫院放射診療部有豐富的臨床試驗執行經驗，本次出國實習主要是學習核醫藥物臨床試驗最新資訊。實習地點為位於日本橫濱的橫濱市立大學附屬醫院放射診療部，此行實習參與橫濱市立大學附屬醫院放射診療部臨床試驗之運作，了解日本核醫藥物供藥體系，配合臨床試驗，參訪供藥之日本國立放射科學研究所。本次實習並做一場公開演講，與研究人員建立良好的交流，並建立後續的合作管道，有助於本所核醫藥物之開發與藥物研發國際化。

目 次

摘 要

	(頁碼)
一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	3
四、建 議 事 項	16
五、附 錄	17
附錄一、在橫濱市立大學附屬醫院放射診療部舉行專題演講之簡報	
附錄二、核研所核醫藥物與臨床前服務核心設施現況演講之簡報	

一、 目 的

核研所目前正致力於治療性核醫藥物開發，其中已有許多藥物在臨床前動物實驗具有治療動物腫瘤之潛力，其中奈米診療藥物銻-188-微脂體已進入臨床試驗，成為全球第一個進入人體臨床試驗之放射奈米新藥，為進一步了解國外執行臨床試驗之經驗，出國實習核醫藥物臨床試驗最新資訊；實習地點為位於日本橫濱的橫濱市立大學附屬醫院放射診療部，指導教授為井上 登美夫教授，實習日期為103年10月20日至11月05日，共計十七日，實習之目的即為了解臨床試驗之作業方式，了解日本核醫藥物臨床試驗研究體系，以為本所新藥臨床試驗執行之參考，並配合臨床試驗體系，參訪供藥之日本國立放射科學研究所及臨床試驗委辦研究服務公司。本次實習並做一場公開演講，與研究人員建立良好的交流，並建立後續的合作管道，有助於本所核醫藥物之開發與藥物研發國際化。

二、過程

本次實習行程如下：

日期	星期	地點	內容
10月20日	一	去程	<ol style="list-style-type: none">1. 桃園至日本東京成田機場2. 成田機場至橫濱市金澤區
10月21日 - 11月4日	二-二	橫濱	<ol style="list-style-type: none">1. 橫濱市立大學附屬醫院放射部報到2. 與井上 登美夫討論實習相關內容3. 隨同米山教授至核醫相關部門見習核醫各項設備、人力及運作方式4. 至核醫部門見習其藥品調劑與PET藥物造影作業5. 參訪BayBioImaging公司，見習其動物實驗設施與作業流程。6. 參訪國立放射科學研究所（NIRS），見習其核醫藥物供藥設施與作業流程。7. 參訪Micron CRO公司，見習其日本核醫藥物臨床試驗CRO業務與影像分析服務。8. 舉行一次公開專題演講，及三次小型簡報介紹：(1)奈米核醫藥物之發展現況；(2)核能研究所核醫藥物臨床前核心技術、設施與服務。
11月5日	三	回程	<ol style="list-style-type: none">1. 橫濱市金澤區至成田機場2. 日本東京成田機至桃園

三、心得

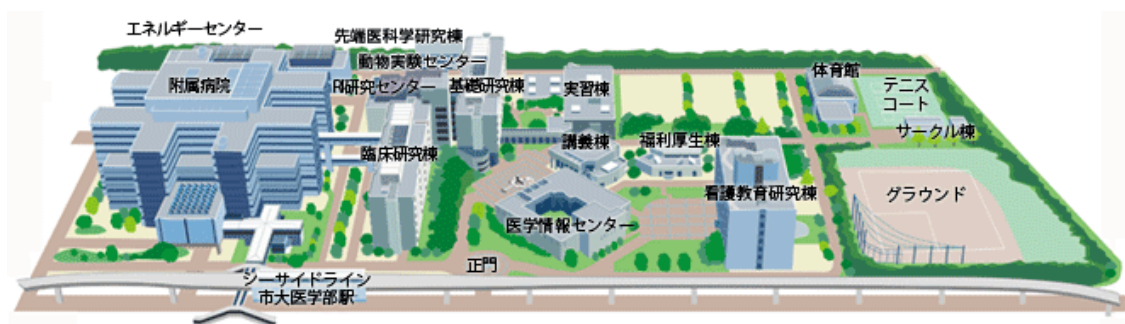
核能研究所在核醫藥物研發上，近年來已獲得17張藥證，除診斷性核醫藥物外，現亦致力於治療性核醫藥物開發，核研所開發的奈米診療藥物銻-188-微脂體 ($^{188}\text{Re-liposome}$)已於103年7月3日獲衛福部核准執行Phase I臨床試驗，銻-188-微脂體為全球第一個進入人體臨床試驗之銻-188放射奈米新藥，其效益在於未來將應用於轉移性癌症病患之治療，提供癌末病患多一項治療之選擇，並對我國醫藥產業發展極具指標性與重要性。銻-188-微脂體Phase I臨床試驗將探討本藥物在人體中的安全性，為了解國外對於核醫藥物臨床試驗之經驗，職奉派至橫濱市立大學附屬醫院放射診療部實習。

(一)、橫濱市立大學附屬醫院實習

日本的大學教育系統分成國立大學、公立大學與私立大學，而公立大學分為地方公共團體直接設置的大學和公立大學法人設置的大學兩種，橫濱市立大學(Yokohama City University)是由地方公共團體設立的法人團體設置的公立大學，橫濱市立大學源自於1882年所創設的橫濱商法學校。起初這所學校是由地方性的商人所經營維持，1888年學校改名為橫濱商業學校，為五年制的學校(14-19歲)，專門招收男生。1928年橫濱商業學校的特殊學制改為橫濱市立橫濱商業專門學校，1949年改制橫濱市立大學。醫院起源部分是自1874年創立的十全醫院，這間醫院在1891年改為市立。1944年橫濱市立醫學專門學校創立，而十全醫院變為大學醫院。1947年，改制為市立橫濱醫科大學，在1952年橫濱醫科大學被併入橫濱市立大學。1949年橫濱市立大學只有一個學部：商學部。在1952年在成立兩個學部：醫學部及文理學部。橫濱市立大學含有四個校區，金澤八景總校區位於神奈川縣橫濱市金澤區瀨戶，為國際總合科學部所在地；福浦校區（橫濱市金澤區）包含醫學院及橫濱市立大學附屬醫院（Yokohama City University Hospital）；鶴見校區為大學院國際總合科學研究科所在地；舞岡校區為木原生物學研究所。目前教師人數約為700人，學生人數約為4000人。

橫濱市立大學附屬醫院目前含有28科部，為有654床病床的醫院，實習地為該院放射診療部，負責指導實習的井上登美夫教授為現任日本核醫學會理事長，原為橫濱市立大學附屬醫院放射線部主任，他於2014年4月起擔任位於橫濱市區的橫濱市立大學市民綜合醫療中心院長，目前每週二皆會回附屬醫院參與研發進度討論。井上教授亦為市立大學醫學系放射醫學科科主任，主持多項臨床試驗計劃，發表國際醫學期刊180

餘篇。十月二十一日完成報到手續之後，便與井上教授討論實習事宜，並在米山教授帶領下，了解放射診療部的設施。



圖一：橫濱市立大學附屬醫院平面圖。

橫濱市立大學附屬醫院放射診療部位於醫院二樓及地下一樓，而研究實驗室與其研究室位於臨床研究棟二樓，其現任部主任為幡多政治教授，放射診療部分為二個科，(1)放射診斷科，本科包含核醫診斷部份，該科科主任亦為幡多政治教授，共有 11 位醫師，設置的小型迴旋加速器為 IBA cyclotron18/9，影像設備包含 3 部 64 切的 X 射線電腦斷層儀，2 部為 Toshiba 廠牌及 1 部為 Siemens 廠牌，每天約有 120-140 人造影；2 部磁共振造影儀，1 部 3T GE 公司廠牌及 1 部 1.5T Siemens 廠牌，每天約有 50-60 人造影；其核醫部份包含 1 部 Siemens Symbia T16 SPECT/CT 電腦斷層儀，2 部 Toshiba 的 PET/CT 電腦斷層儀，每天約有 20-30 人造影。(2)放射治療科，該科科主任為川野剛教授，共有 8 位醫師，其治療主要設備為 1 部 Toshiba X 光模擬定位攝影儀，1 部 Varian 直線加速器，提供癌症病患體外放射治療服務，每天有 40-90 位病人進行治療。放射診療部核醫藥物供藥設施與環境配合日本 cGMP 制度，於 2014 年 9 月 1 日完成更新，重新進行 F-18-FDG 供藥。



圖二: (1)放射診療部的(1)IBA cyclotron18/9 小型迴旋加速器。(2)Toshiba PET/CT 電腦斷層掃描儀。



圖三: 放射診療部的核醫藥物(1)生產設施與(2)品管實驗室。

放射診療部中核醫最常用的藥物為 $Tc-99m$ -MDP，其次是 $I-123$ -IMP、 $Tc-99m$ -HMPAO、 $Tc-99m$ -ECD、 $Ga-67$ -Citrate、 $Tc-99m$ -MIBI、 $I-123$ -BM1PP、 $I-123$ -M1BG，偶而會用到 $Tc-99m$ -MAA、 $Tc-99m$ -DMSA、 $Tc-99m$ -MAG3。這些單光子核醫藥物主要是由日本 2 家核醫藥物生產與供應公司提供，其公司分別為 Nihon Medipysics 公司及 Fujifilm RI Pharma 公司。這兩間公司每天以單一劑量(unit dose)的包裝方式提供日本各醫院 SPECT/CT 之核醫藥物，而目前核醫藥物在疾病影像判斷上是依醫師的專業做定性判斷，完成病人之病歷報告。而在橫濱市立大學附屬醫院對於小型 IBA cyclotron 18/9 與 PET 之經營模式較為特別，小型 IBA cyclotron 18/9 由海灣生物影像公司購置擁有，並自行招聘工作人員，獨立運作，提供醫院臨床供藥。放射診療部接受各醫院轉介來之病患，主要執行兩種醫療業務，主要執行兩種醫療業務，一種是 FDG

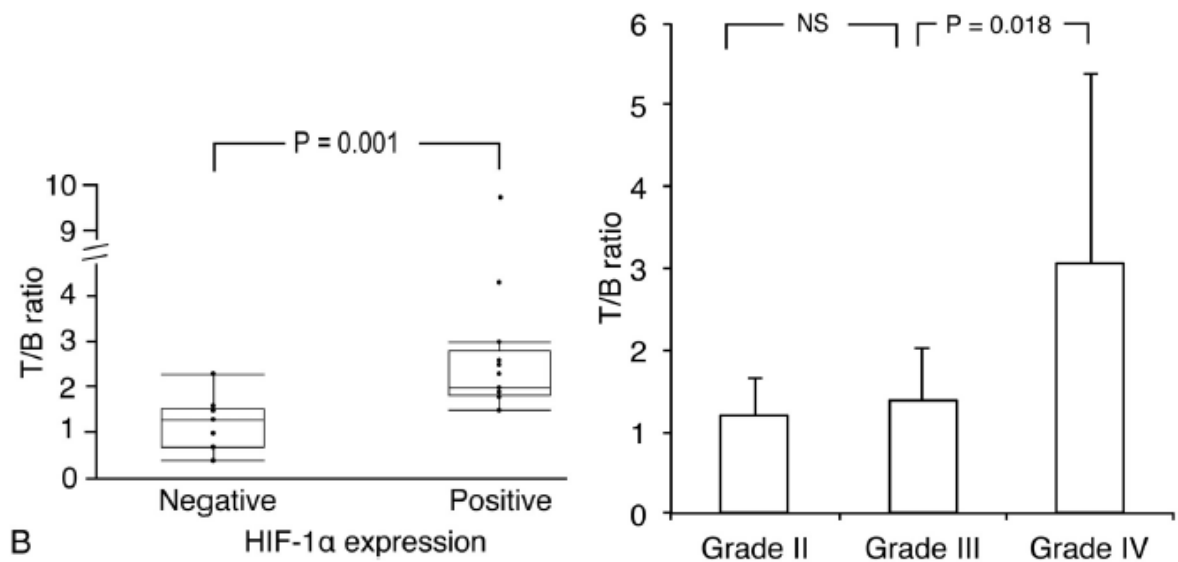
檢查與治療後的療效評估，另一種為臨床試驗研究，主要是執行 F-18-NaF 及 Cu-62-ATSM 臨床試驗。

(二)、橫濱市立大學附屬醫院臨床研究

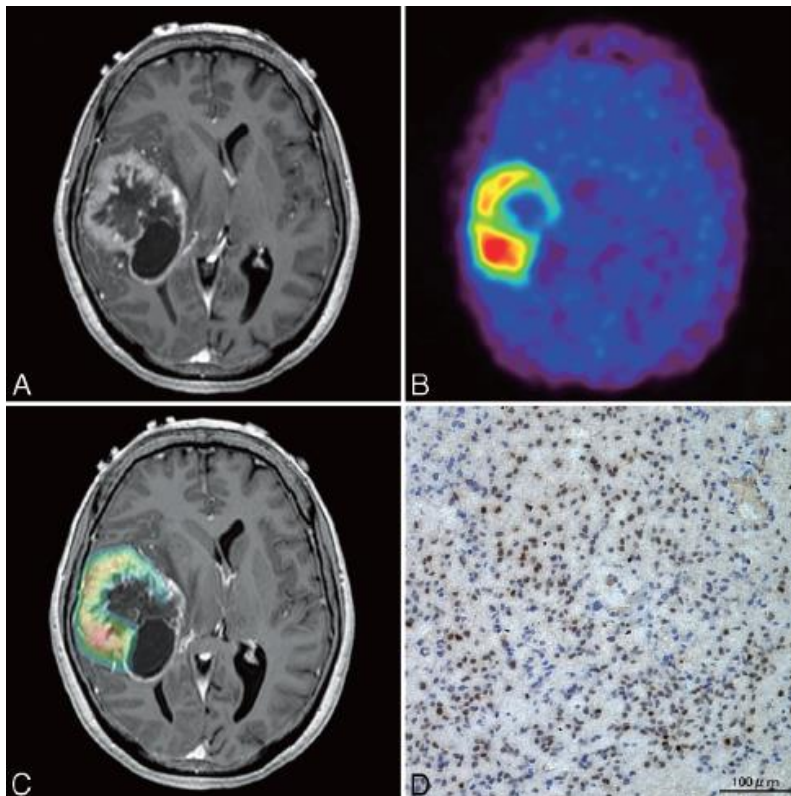
橫濱市立大學附屬醫院放射診療部的主要研究主題為：

1. FDG-PET/CT 在惡性腫瘤造影的應用研究
2. FDG-PET/CT 造影對後續放射線治療計畫的應用
3. Cu-ATSM PET/CT 缺氧造影及 NaF-PET/CT 對骨頭轉移病變的應用性研究
4. Cu-ATSM PET/CT 在腫瘤內的低氧細胞的影像研究
5. SPECT/CT 診療藥物的影像研究
6. 利用電腦影像分析作為自動診斷支援系統的開發
7. 高精度的放射線治療的應用研究

橫濱市立大學附屬醫院加入日本科技部的日本前瞻分子影像計畫執行許多臨床試驗計畫，近期剛結束一個 Cu-62-ATSM 臨床試驗計畫，此計畫是由位於千葉的國立放射科學研究所 (National Institute of Radiological Sciences, NIRS) 分子影像中心主任藤林靖久 (Yasuhisa Fujibayashi) 教授所主持的多中心臨床試驗計畫，包含 橫濱市立大學及福井大學醫院等關東地區與中部地區醫院參加，橫濱市立大學附屬醫院放射診療部、神經外科部與病理部執行的研究計劃成果相當不錯，在執行 Cu-62-ATSM 造影的腦瘤病人中，本團隊發現在腦瘤組織常伴隨缺氧現象產生，他們在日本病人中發現缺氧誘發因子 (Hypoxia-Inducible Factor-1 α) 會隨著病程發展而增加，而在利用 Cu-62-ATSM 做為分子影像造影的臨床試驗中亦證實有 Cu-62-ATSM 在腫瘤組織的吸收與缺氧誘發因子的表現成正比。

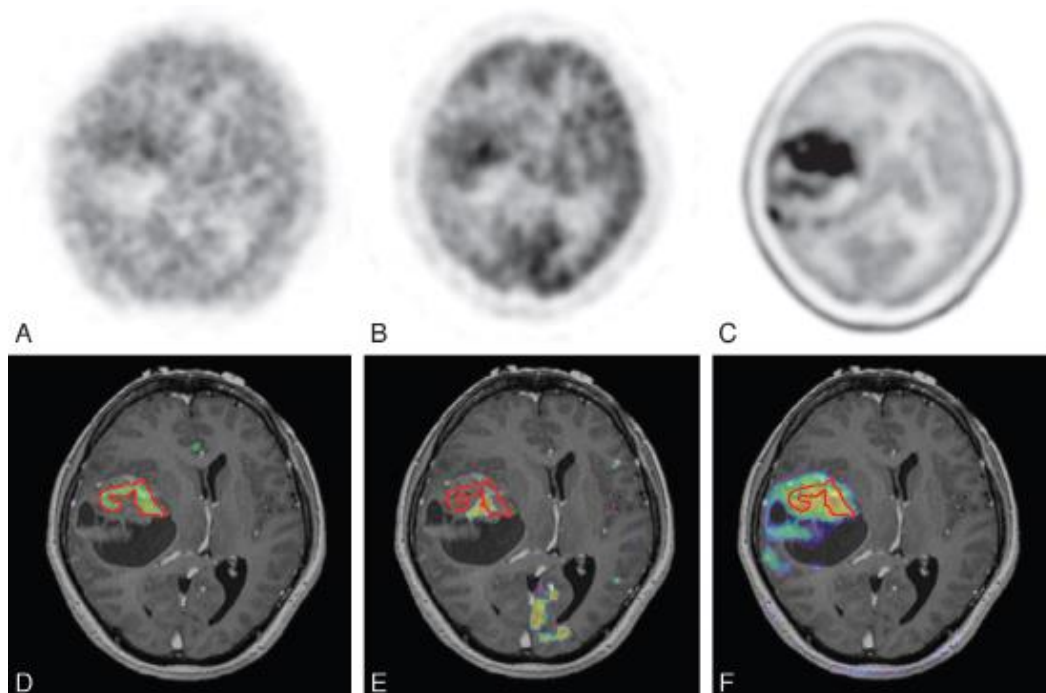


圖四: Cu-62-ATSM 做為分子影像造影的臨床試驗顯示腦瘤病人(1)有缺氧誘發因子表現的病人對也 Cu-62-ATSM 的吸收射增加(2) Cu-62-ATSM 在腫瘤組織的吸收與腦瘤的病程發展成正比。



圖五: 由 PET/MRI 的造影結果顯示 Cu-62-ATSM 在腦癌病人有明顯的吸收。組織染色亦證明病人缺氧誘發因子表現增加。

橫濱市立大學附屬醫院放射診療部、神經外科部與病理部執行的研究計劃亦發現在比較執行 Cu-62-ATSM、F-18-FDG 與 C-11-Methionine 造影的腦瘤病人中，本團隊發現在腦瘤組織常伴隨缺氧現象產生，利用 Cu-62-ATSM 分子影像造影的臨床試驗中亦證實有 Cu-62-ATSM 比起其他兩項核醫藥物，Cu-62-ATSM 能夠進一步分析病患在腫瘤組織缺氧的程度，三者核醫藥物各有優點。



圖六: 由 PET/MRI 的造影結果顯示 Cu-62-ATSM 在缺氧腦癌病人有明顯的吸收。

A,D: Cu-62-ATSM 造影；B,E: F-18-FDG 造影；C,F: C-11 MET 造影。

(三)、舉行一場公開演講與一場小型簡報

本次實習期間，井上教授安排職舉行一場專題演講，向放射診療部醫師介紹(1)核能研究所核醫藥物研發現況與臨床前試驗核心設施；(2) 核能研究所治療性奈米核醫藥物研發現況;該科雖有些醫師來過台灣，但大部分同仁對台灣核醫藥物的發展並不熟悉，本次演講使其同仁了解我們的核醫發展有初步的了解，尤其對銻-188-微脂體之臨床推動十分有興趣，亦甚表讚賞，銻-188-微脂體奈米藥物從臨床前試驗，包含生物體分布、藥物動力學、輻射吸收劑量評估、腫瘤療效評估、GLP 毒理實驗室之獲得認證與執行，Phase 0 微劑量臨床試驗完成與 Phase I 臨床試驗申請皆在核研所完成，實屬不易，亦希望將來若有機會，能進一步討論銻-188-微脂體在日本進行臨床試驗的可能性。



圖七: (1) 放射診療部公開演講；(2) 小型簡報前與 BBI 公司社長有澤 哲博士 (左) 及井上教授合影。

(四)、參訪海灣生物影像公司(BayBioImaging, BBI)公司

藥物開發伴隨著臨床前試驗研究，而許多藥物開發的藥理試驗與療效評估便利用放射藥理與分子影像技術與設備，因此有關放射性同位素的使用與造影，進而核醫藥物開發的臨床試驗執行需與橫濱市立大學附屬醫院放射診療部合作。為了進一步了解橫濱市立大學附屬醫院藥物開發過程，因此井上教授安排參訪海灣生物影像公司 (BayBioImaging, BBI) 公司，該公司成立於 2006 年 4 月，是由業界投資與橫濱市立大學部份出資衍生公司，其公司設立於該大學附屬醫院內，該校的與新藥開發相關的許多臨床前藥理及分子影像設備皆設置於該公司，該公司的辦公與研究設施亦便設在該大學附屬醫院臨床研究棟大樓，海灣生物影像公司主要在臨床前試驗部份，主要是接受業界委託進行技術服務，協助業界與學界藥物開發，該公司在財務上獨立於學校系統。該公司最特別的是接受客製化委託，進行 ^{14}C 小分子藥物合成，由於海灣生物影像公司亦與 NIRS 有密切的合作關係，NIRS 可以提供合成上的支援，因此海灣生物影像公司 (BBI)、橫濱市立大學(YCU)與國立放射科學研究所(NIRS)形成一個合作聯盟，其部分研究人員亦同時任職於此兩方或三方，便能了解此聯盟的研發能量與技術能量。



圖八: 海灣生物影像公司的經營策略，從核醫藥物合成、臨床前試驗與臨床試驗。

海灣生物影像公司以分子影像，外包服務為主要營業項目，在建立彼此的服務合約後，能夠執行包含小動物 PET、CT、活體螢光影像等測試的研究。此外，該公司也接受以實驗化學法合成 C-14 及 H-3 小分子以進行後續功能與測試分析，同時亦可標註化合物，蛋白質。而且在進行完臨床前測試之後，該公司能夠繼續開發後續的臨床試驗規劃，包括將來與橫濱市立大學醫學院臨床醫學專業進行更深入的討論與技術支援，以進行臨床試驗微最終目標。其服務方向包含 (1)利用影像進行藥物臨床前研究，該公司提供各種影像設備，對進行動物測試，能使用微型 PET 攝影儀、微型 CT 攝影儀及體內螢光影像試驗研究，以支援業界與學界廣泛的藥物開發研究；(2)該公司由於擁有小型迴旋加速器，可以合成 F-18 及 C-11 相關的小分子藥物，而因應客戶需求能進行 I-131 標誌胜肽及蛋白質，配合分子影像設備提供研究服務；(3) 該公司的臨床前分子影像設備為 Siemens Inveon microPET 造影儀，可進行小鼠、大鼠至猴子之正子造影，搭配 GE explore locus microCT 造影儀。Leica CM3600 大鼠冷凍切片機能夠進行動物犧牲冷凍切片，以分析核醫藥物在動物體內的分布。



圖九: (1)參訪 BBI 公司與高田 由貴博士(左一)、社長有澤 哲博士(左二)與橫濱市立大學附屬醫院康芸博士(右一)合影；(2) Siemens Inveon microPET 造影儀，可進行小鼠、大鼠至猴子之正子造影。



圖十: (1) GE eXplore locus microCT 造影儀；(2) GE eXplore 冷光螢光造影儀。



圖十一: (1) Leica CM3600 大鼠冷凍切片機；(2) 離開管制區實驗室依規定須確實完成手足偵檢之程序。

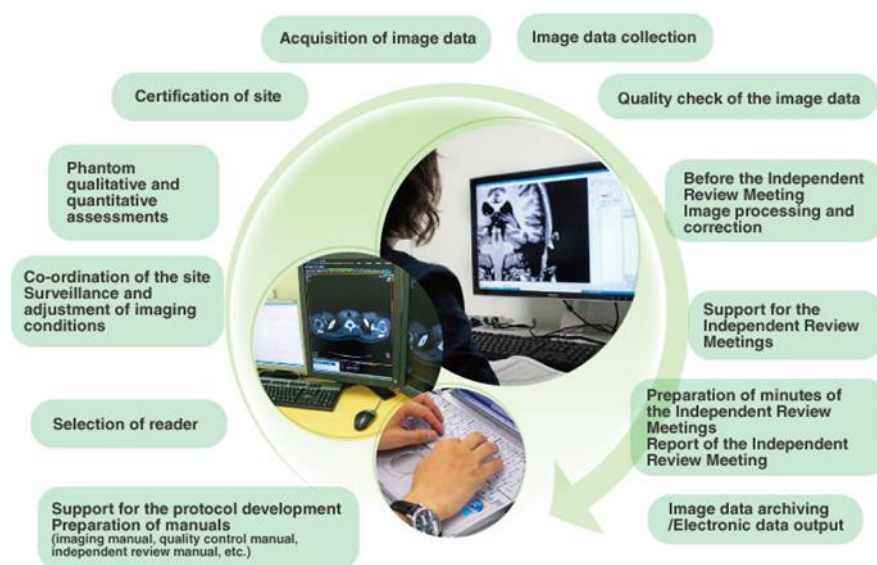
該公司 GE explore locus microCT 高解析度造影儀亦提供小鼠和大鼠在身體脂肪分析的量化數據及骨密度分析，這兩個動物模式可提供骨質疏鬆症等新藥開發所需。海灣生物影像公司位於橫濱市立大學附屬醫院，因此所有進出管制區實驗室皆須依規定辦理，離開亦須確實完成手足偵檢之程序。



圖十二: (1)大鼠身體脂肪評估的例子，紅色部分是脂肪。(2) 小鼠股骨截面影像，可清楚分析其骨質密度。

(五)、參訪美光臨床試驗委辦研究服務公司(Micron, Inc.)

良好的多中心臨床試驗需要一個優質的臨床試驗委辦研究服務機構來完成相關的人員訓練、分析方法確效與數據分析，才能將多中心、甚至亞洲區與全球之臨床試驗結果比對，因此本次實習內容井上教授亦安排參訪美光臨床試驗委辦研究服務公司，該公司(Micron, Inc.)取名自 **Molecular Imaging CRO Network** 之縮寫，成立於 2005 年，其目標是成為日本領先的影像分析委辦研究服務機構(CRO)。該公司在日本利用最新的分子成像技術，協助合作夥伴公司在藥物開發領域進行研究，該公司提供 PET，MRI，CT 和 X 射線領域熟練的影像技術專家，經由積累的知識，以提供影像 CRO 服務，並建立電腦化的資訊科技(IT)系統，該公司是唯一從非臨床領域的影像服務到臨床研究所有階段的影像委辦研究服務機構。在 PET 技術的領域中，該公司提供成像服務從藥物開發的早期階段，諸如 PET 示踪劑合成，動物 PET 研究，並提供 PET 藥物的製造支援、PET 臨床影像的臨床試驗分析。為配合藥物開發國際化，臨床試驗國際化，該公司已與國際上許多公司聯盟，提供完整的適切性臨床試驗服務，由於核子醫學需要大量的影像分析技術，因此建立統一的影像分析方法，在進一步將影像送至扮演第三方的臨床試驗委辦研究服務公司，將能減少醫院與醫院的誤差，國家與國家之間的誤差。



圖十三：美光臨床試驗委辦研究服務公司臨床試驗影像分析模式。

本次參訪雙方簡報彼此公司與單位之現況，美光臨床試驗委辦研究服務公司與台灣佳生生物科技公司有合作關係，美光公司對本所臨床前核心設施與鍊-188-微脂體進入臨

床試驗深表興趣，由於美光公司規劃由臨床試驗委辦研究服務進一步跨足臨床前動物試驗之委辦研究服務，因此希望能與本所進一步討論後續雙方合作事宜。



圖十四: (1)於美光公司討論日本臨床試驗體系；(2) 與美光公司社長佐藤 誠先生(右二)及宮地 俊博士(右一)合影。

(六)、參訪國立放射科學研究所 (NIRS)

橫濱市立大學 (YCU) 與國立放射科學研究所(National Institute of Radiological Sciences, NIRS) 有密切的合作關係，其中今年剛執行完 Cu-62-ATSM 臨床試驗計劃，主計劃是由日本 NIRS 分子影像中心主任藤林 靖久 (Yasuhisa Fujibayashi) 教授所主持，包含 YCU 及福井大學醫院等，因此 NIRS 亦為 YCU 臨床試驗之一部份，由於 NIRS 提供多項核醫藥物進行臨床試驗，因此登上教授特別安排前往參訪 NIRS GMP 核醫藥物生產及供藥中心。

國立放射科學研究所 (NIRS) 成立於 1957 年，是一個世界著名的放射性研究機構，具有傑出研究水準和設施，國立放射科學研究所具有基礎與臨床的放射研究中心和放射治療專業的醫院，該所有優良的診斷和治療放射性的應用研究，亦有輻射對人類健康和自然環境的輻射防護研究計畫。此外，該所亦提供全面的輻射安全教育與輻射專業人員培訓計畫，對各類災害與各種放射性污染物的監測與研究；在 2011 年福島事件中，該所一直在採取主動支援福島的相關照護與安全評估。在參訪 NIRS 行程，主要由分子影像中心主任藤林教授接待，放射化學部主任張明榮博士及脇厚生博士參與討論，在雙方進行目前研發現況討論之後，由張明榮博士帶領前往其放射化學部門及臨床前分子影像中心參觀，放射化學部的主要任務是發展新型分子探針，可用於臨床研究的生物功

能影像，並製備 GMP 等級用於臨床研究的高品質分子探針，該中心為有效快速驗證其放射性藥物之藥效功能，建立分子影像設備，包含動物用 SPECT/CT 及 PET/CT 造影設備，由於該中心亦研發許多腦神經藥物，因此其動物用 PET/CT 亦能夠進行猴子造影。



圖十五: (1)於 NIRS 討論日本臨床試驗體系；(2) 與 NIRS 分子影像中心主任藤林 靖久教授(左一)及張明榮博士(右二)及脇厚生博士(右一)合影。



圖十六: (1) 正子藥物生產區；(2) 放化實驗室；(3) 品管實驗室。




圖十七: (1)臨床前實驗室；(2)猴子正子斷層造影；(3) 小鼠正子斷層造影。

四、建議事項

本次奉派至日本橫濱市立大學附屬醫院實習，了解日本臨床試驗體系與核醫之應用現況，對新知獲取、國際合作皆有豐富的收獲，對本所未來發展建議如下：


1. 現今因應研究環境的改變，研究團隊不只著重核醫藥物開發本身在實驗室之相關試驗，而更需著重未來臨床使用之機會與可能性，同時考量藥廠是否願意技轉，因此核醫藥物除本身外，研究團隊在計畫執行上亦更進一步做好市場分析與產業規劃，邀請廠商先期參與研究，以支持藥物持續之發展。
2. 目前日本許多研究機構與臨床試驗委辦研究服務機構在積極發展臨床前試驗服務的商機，並積極成立 GLP 實驗室來因應未來法規單位對實驗品質的要求，核研所未來技服領域之發展亦不容忽視，並因應市場與藥界之需要，在藥物開發技術服務部分，可藉先前成立 GLP 放射毒理實驗室之經驗，朝建立 GLP 臨床前藥理實驗室而努力。
3. 日本臨床試驗體系中，由國立放射科學研究所提供核醫藥物給多中心進行臨床試驗為例，如何整合不同醫學中心的臨床試驗數據，進行有效的管理與數據分析，將是試驗成功與否的關鍵之一，其中優質的臨床試驗委辦研究服務機構將扮演重要角色，因此核研所未來在核醫藥物發展上，無論是自行爭取計畫進行或技轉業界進行臨床試驗，必須選擇具有的處理多中心影像分析的臨床試驗委辦研究服務機構。

附錄





^{188}Re -liposome for Cancer Therapy

-- From Bench to Bed --



張志賢
Chih-Hsien Chang, PhD
chchang@iner.gov.tw
Division of Isotope Applications
Institute of Nuclear Energy Research
20141028


Institute of Nuclear Energy Research




Outline

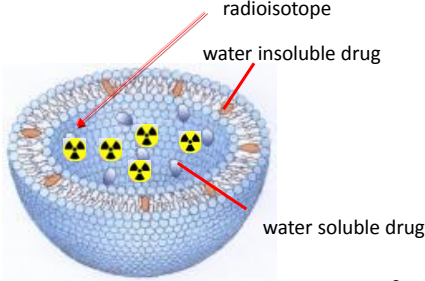
- ◆ Introduction
- ◆ Preparation of ^{188}Re -liposome
- ◆ Preclinical Study of ^{188}Re -liposome
- ◆ Clinical Study Report (Phase 0)
- ◆ Clinical Study Design (Phase I)

Institute of Nuclear Energy Research



 **Liposome as drug delivery system**


- **Liposome, nanoparticle** as a drug delivery system, can be designed to improve the **pharmacokinetic** and **therapeutic properties** of anticancer drugs.
- Liposome is a **spherical, self-closed structure** formed by one **lipid bilayer** with an aqueous phase inside the lipid bilayer.
- Liposomes can entrap water-soluble radiolabeled agents in their **internal water compartment**.



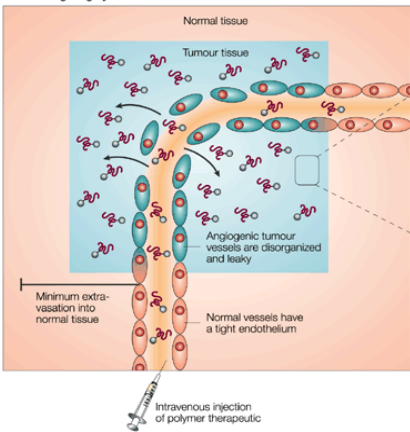
radioisotope
water insoluble drug
water soluble drug

3

Institute of Nuclear Energy Research

 **Liposome Localization in Tumor Tissue**

Tumour targeting by EPR effect



- ^{188}Re -liposome can accumulate in tumor tissue via **enhanced permeability and retention (EPR)** effect, through leaky tumor vasculature.

Minimum extravasation into normal tissue
Normal vessels have a tight endothelium
Angiogenic tumour vessels are disorganized and leaky
Intravenous injection of polymer therapeutic

Nature Reviews Drug Discovery 2, 347-360 (May 2003)


4

Institute of Nuclear Energy Research

Physical Characteristics of Beta-Emitting Therapeutic Radionuclides

Radionuclide	Physical half-life ($T_{1/2}$)	Mode of decay	γ -ray Energy (keV)	β -ray			
				Energy (MeV)		Range in tissue (mm)	
			Max.	Ave.	Max.	Ave.	
Re-188	16.98 h	γ, β^-	155 (15%)	2.12	0.765	11	3.5
Lu-177	6.7 d	γ, β^-	208 (11%)	0.50	0.13	90	12
I-131	8 d	γ, β^-	364 (82%)	0.81	0.18	2	0.4
Y-90	64.1 h	β^-	--	2.28	0.935	11	2.5

Lu: Lutetium
Re: Rhenium
Y: Yttrium

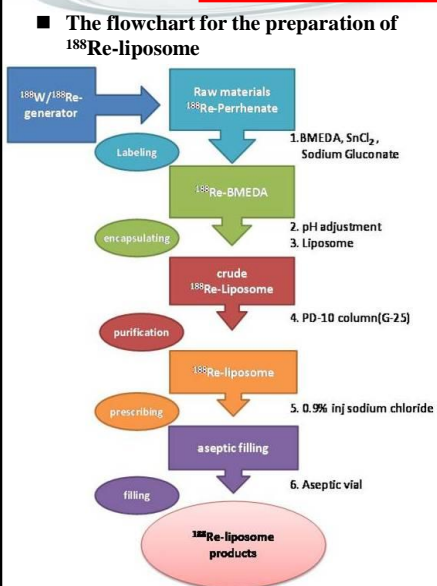


$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator
IRE, Belgium
National Institute
For Radioelements

Institute of Nuclear Energy Research


Preparation of ^{188}Re -liposome

■ The flowchart for the preparation of ^{188}Re -liposome




CCN(CC)CCSC
 Structure of BMEDA

CCN(CC)CCSC
 Structure of ^{188}Re -BMEDA





Institute of Nuclear Energy Research

 **Preclinical studies of ^{188}Re -liposome**

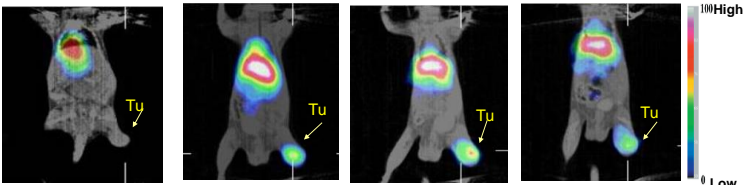
- C26 murine colon carcinoma solid tumor mice*
- C26 colon carcinoma ascites mice**
- C26 colon carcinoma lung metastatic mice***
- LS-174T human colon carcinoma solid tumor mice

- **Stability** study in Normal Saline and serum
- **Biodistribution**
- **Molecular Imaging** by MicroSPECT/CT
- **Pharmacokinetics**
- **Excretion**
- **Dosimetry**
- **Therapeutic Efficacy**
- **Radiotoxicity for safety**

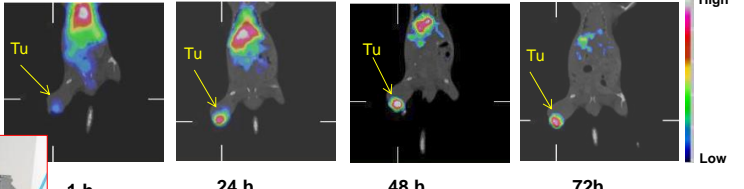
Institute of Nuclear Energy Research 

 **MicroSPECT/CT imaging of ^{188}Re -liposome in colon carcinoma solid tumor –bearing mice**

(a) C26 murine colorectal carcinoma-bearing mice




(b) LS-174 human colorectal carcinoma-bearing mice

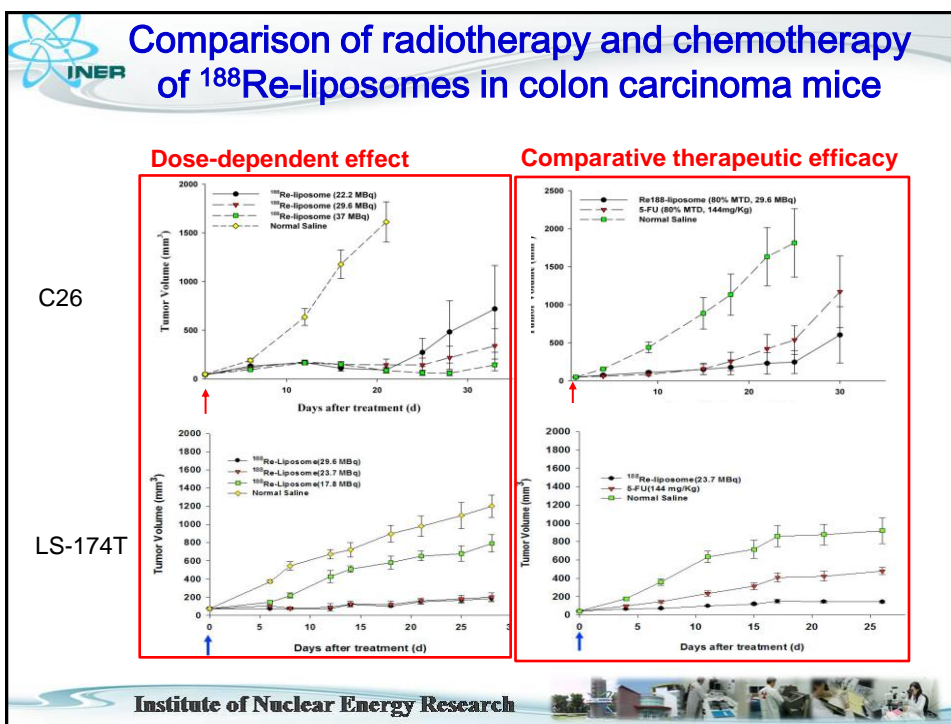


1 h 24 h 48 h 72h

Reference:

- (1). Chang et al.(2007) Anticancer Res 27, 2217-2225.
- (2). Chang et al. (2010) Nucl Med Biol. 37, 95-104
- (3) Hsu et al. (2012) Cancer Biother Radiopharm. 2012

Institute of Nuclear Energy Research 



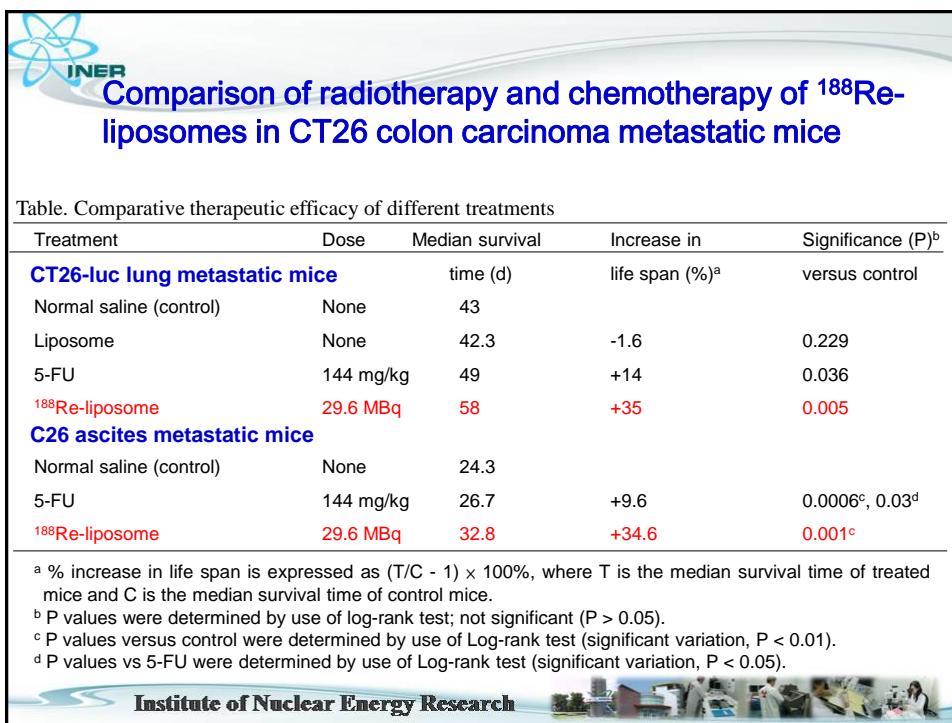
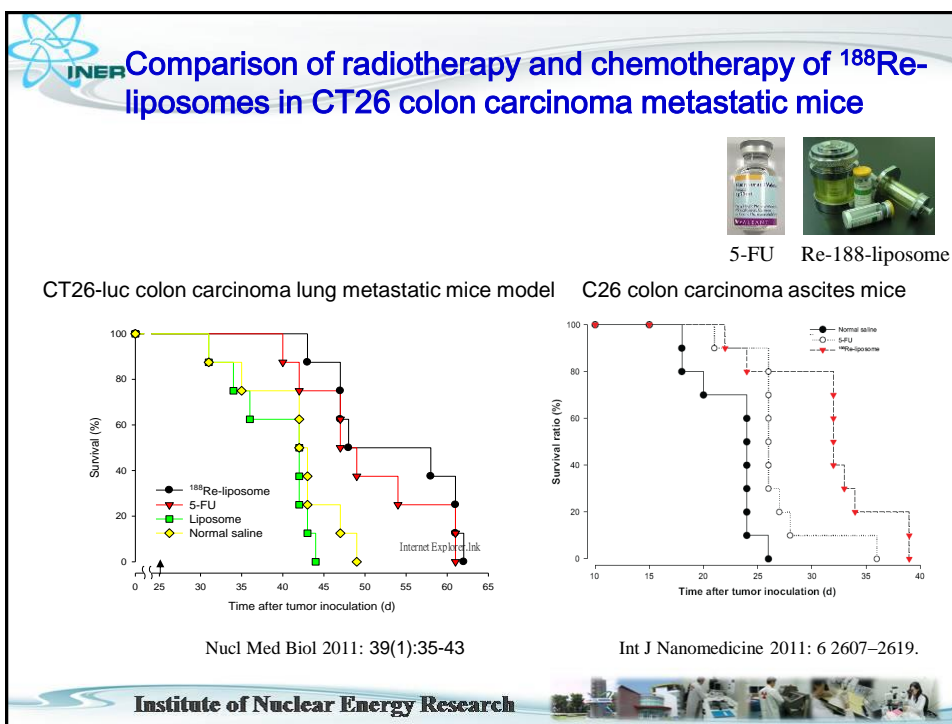
Dose-dependent therapeutic efficacy of ^{188}Re -liposomes


Treatment Modality	Survival		
	median survival time(d)	P value ^a	life span(%) ^b
C26 murine colon carcinoma solid tumor bearing BALB/c mice			
^{188}Re -liposomes (60% MTD, 22.2 MBq)	81.5	0.0060	+71.6
^{188}Re -liposomes (80% MTD, 29.6 MBq)	92.5	0.0008	+94.7
^{188}Re -liposomes (100% MTD, 37 MBq)	95.5	0.0001	+101.1
Normal Saline	47.5		
LS-174T human colon carcinoma solid tumor bearing nude mice			
^{188}Re -liposomes (60% MTD, 22.2 MBq)	53	0.0042	+63.1
^{188}Re -liposomes (80% MTD, 29.6 MBq)	60	0.0001	+84.6
^{188}Re -liposomes (100% MTD, 37 MBq)	67	0.0001	+106.2
Normal Saline	32.5		

^a P values were estimated by log-rank test, $P < 0.05$ indicates significance.


^b 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.

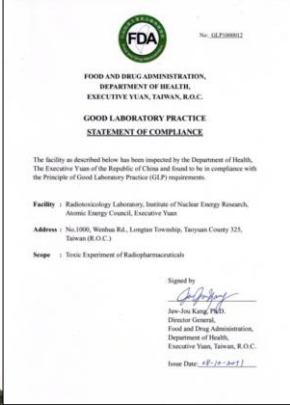
Institute of Nuclear Energy Research




 **First Radiotoxicology Lab for rodents meets the GLP Guidance in Taiwan**

- **RadioTox Lab** owns the abilities for evaluation of extended acute toxicology of radiopharmaceuticals in rodents.
- The clinical observations, body weights, food consumption, hematological and biochemical analyses, urological measurement, gross necropsy can be conducted in our GLP lab.





Institute of Nuclear Energy Research


 **In-vivo safety evaluation of BMEDA**

Acute Toxicity Study (Single dose)

<p>Animal model: ICR mice</p> <p>Control Sample: Normal saline</p> <p>Organization: : Green Seasons Biotech Co., Ltd</p> <p>Does (mg/Kg): 3 mg/kg 6 mg/kg 9 mg/kg 12 mg/kg</p>	<p>◆ Experimental item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Body weight • Food consumption • Gross necropsy <p>◆ Results:</p> <p>The LD₅₀ (Lethal-Dose,50%) value of BMEDA was 8.13 and 8.68 mg/kg in male and female mice, respectively.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Chang et al Drug Chem Toxicol, 34:20-24,2011.

Institute of Nuclear Energy Research

 **Extended Acute Radiotoxicity of ^{188}Re -liposome**

[GLP Compliance at INER](#)

Acute Toxicity Study (Single dose)

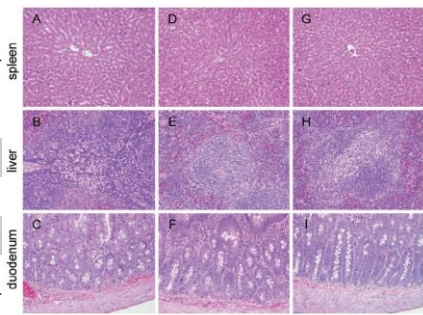
Animal model:	SD rats
Control :	Normal saline
Vehicle control:	liposome
Dose (MBq/rat):	18.5 MBq/rat
	55.5 MBq/rat
	185 MBq/rat


25 mCi/kg rat → 291 mCi/70 kg adult

No significant differences in clinical observations, body weights, food consumption, hematological and biochemical analyses, urological measurement, gross necropsy and histopathological examinations

Liu et al., J Appl Toxicol. 2010 30(7):680-7
Liu et al., J Appl Toxicol. 2013 (In press)

Histopathological examinations of liver, spleen and duodenum after 14-day study period. **No significant morphological damage occurred in ^{188}Re -liposome-treated and control groups.** (A–C) Control male rat; (D–F) 185 MBq male rat; (G–I) 185 MBq female rat. H&E stain, magnification: 200X.




Institute of Nuclear Energy Research 



Clinical Trials of ^{188}Re -liposome

Institute of Nuclear Energy Research 




Exploratory INDs (ExpIND, Phase 0)


Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers

Exploratory IND Studies

January 2006
Pharmacology / Toxicology


- “For the purposes of this guidance the phrase **exploratory IND** is intended to describe a clinical trial that occurs very early in phase 1, involves very limited human exposure (up to 7 days of dosing) and has no therapeutic intent.


Institute of Nuclear Energy Research 



ExpINDs


- ExpINDs improve efficiency of drug development
- ExpINDs allow sponsors to evaluate up to five chemical entities or formulations simultaneously.
- When a lead compound has been selected, the ExpIND is closed and drug development proceeds along the traditional pathway.
- ExpINDs provide opportunity to study PK and target interaction early in drug development.


Institute of Nuclear Energy Research 



Goals of expINDs


- Gain an understanding of the **relationship** between a specific mechanism of action and the treatment of a disease.
- Provide information on PK
- Select the most promising lead product from a group of candidates designed to interact with a particular therapeutic target.
- Explore a product's biodistribution characteristics using various imaging technologies.


Institute of Nuclear Energy Research 



Types of studies: microdose


- **Microdose studies** are designed to **evaluate pharmacokinetics** or **imaging of specific targets** and are designed **not** to induce pharmacological effects.
- A microdose is defined as **less than 1/100th** of the dose calculated to yield a pharmacological effect and ≤ 100 micrograms.


Institute of Nuclear Energy Research 



Summary for Phase 0 clinical trial


1. All of subjects did **not contribute to any serious adverse reaction** after ^{188}Re -liposome administration.
2. ^{188}Re -liposome was absorbed by the body organs and the tumor sites, and the **dosimetry of all organs is far less than the reference maximum tolerance dose**.


Institute of Nuclear Energy Research 



◆ CLINICAL STUDY DESIGN (Phase I)


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


Institute of Nuclear Energy Research 




Current Status of Clinical Trial

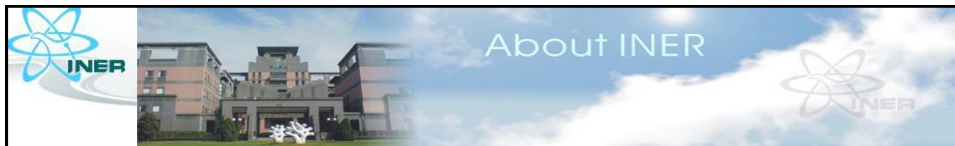
- Phase I trial has been approved by TFDA on **July 3, 2014**.
- Phase I trial has also approved by IRB of VGHTPE on **Sep 29, 2014**.
- The first patient for Phase I trial will be started in **Oct 28, 2014**.

Institute of Nuclear Energy Research 



Thanks for your attention !!

Institute of Nuclear Energy Research 



Preclinical Studies for Molecular Imaging at INER

張志賢
Chih-Hsien Chang, PhD
chchang@iner.gov.tw
20141028

Institute of Nuclear Energy Research



Nuclear Medicine Facilities at Taiwan

- 10 sets of cyclotrons and PET radiopharmaceutical facilities in Taiwan
- One research reactor in National Tsing-Hua University (清華大學, 新竹)



● Baby cyclotron
● Compact cyclotron
○ Reactor

台北 5家
桃園 1家
高雄 2家
台中 1家
花蓮 1家



EBCO TR 30/15 Cyclotron

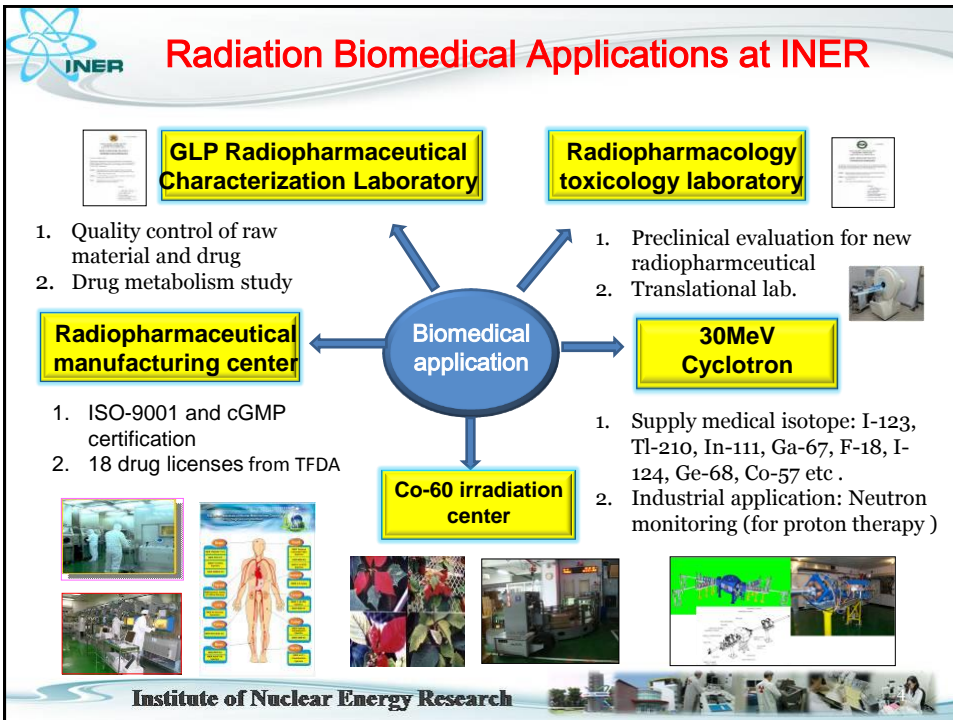
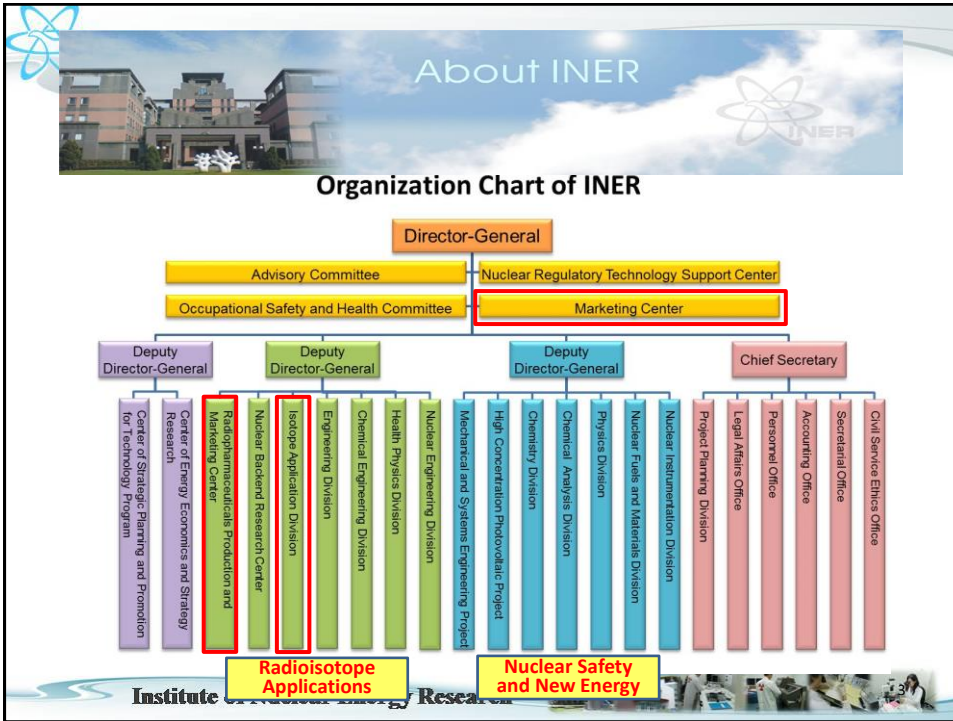



MC17 cyclotron



IBA Cyclon 18/9

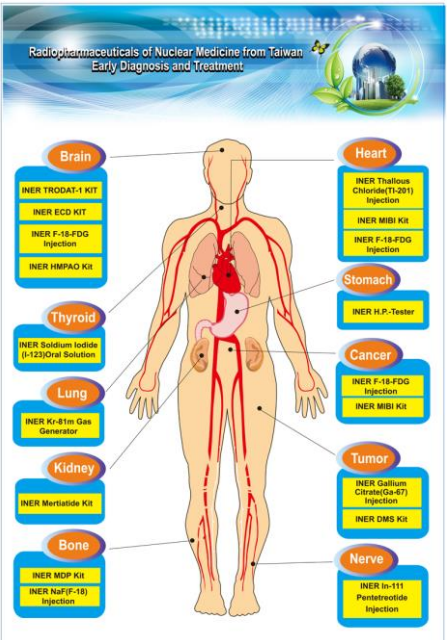
Institute of Nuclear Energy Research






17 Medicinal Licences

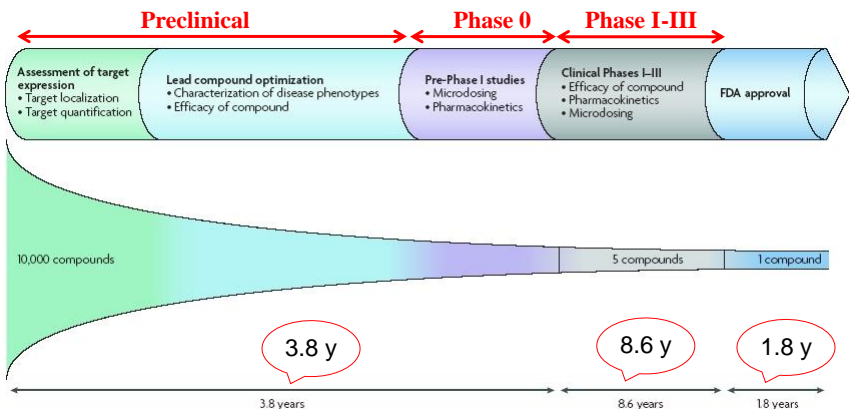
Radio pharmaceuticals of Nuclear Medicine from Taiwan
Early Diagnosis and Treatment



產品名稱	藥品許可證	
1. 核研氯化銦(鈾-201)注射劑 (INER Thallous Chloride(Tl-201) Injection)	衛署藥製R00012號	心臟病、狀動脈
2. 核研檸檬酸銦(鈾-67)注射劑 (INER Gallium Citrate(Ga-67) Injection)	衛署藥製R00014號	霍亂、
3. 核研去氧葡萄糖(氙-18)注射劑 (INER F-18-FDG Injection)	衛署藥製R000018號	肺癌、
4. 核研碘化鈉(碘-123)口服液 (INER Sodium Iodide(I-123) Oral Solution)	衛署藥製R00016號	甲狀腺
5. 核研氙-81m氣體發生器 (INER Kr-81m Gas Generator)	衛署藥製R000019號	肺部、
6. 核研硫磺顯像劑 (INER DMS Kit)	衛署藥製R000010號	甲狀腺
7. 核研定腎素顯像劑 (INER HMPAO Kit)	衛署藥製R000011號	局部、
8. 核研甲基雙磷酸鹽顯像劑 (INER MDP Kit)	衛署藥製R00013號	骨髓、
9. 核研馬標腎功能顯像劑 (INER Meritide Kit)	衛署藥製R00017號	腎功能
10. 核研噁-13顯像劑 INER H.P.-Tester	衛署藥製R00015號	血門、
11. 核研多巴胺轉運體顯像劑 (INER TRODAT-1 KIT)	衛署藥製R000023號	多巴胺
12. 核研In-111膀胱腫瘤注射劑 (INER In-111 Pentetotide Injection)	衛署藥製R000024號	神經、
13. 核研美必輝心臟顯像劑 (INER MIBI Kit)	衛署藥製R000025號	心臟、
14. 核研雙硫乙醯顯像劑 (INER ECD Kit)	衛署藥製R000031號	評估、
15. 核研【氙-18】氟化鈉注射劑 (INER F-18 NaF)	衛署藥製R000032號	骨髓、
16. 核研鈷-57核醫製劑正源 (INER Co-57 Nuclear sealed calibration source)	衛署醫製金字第001133號	單光子(SPECT)
17. 核研鐳-68核醫製劑正源 (INER Ge-68 Nuclear sealed calibration source)	衛署醫製金字第001076號	正子射



Drug discovery and development




3.8 y
8.6 y
1.8 y


3.8 years
8.6 years
1.8 years


Figure 1 | Molecular imaging and the drug development process. On average, for ~10,000 compounds evaluated in preclinical studies, about five compounds enter clinical trials and about one compound finally receives regulatory approval by the US Food and Drug Administration (FDA)¹. The mean time from synthesis of a new compound to marketing approval in the United States is 14.2 years¹⁷. Molecular imaging can be used at various stages in the drug development process, as illustrated here, which may help reduce attrition rates and allow the selection of the most promising drug candidates early on in development.


Nat Rev Drug Discov. 2008 (7) 591-607

 **Radiopharmacology and Molecular Imaging Lab at INER**


- Radio-labeling of drug
- Molecular imaging for pharmacology
- Radiopharmacology (pharmacokinetics/pharmacodynamics/Autoradiography/ Receptor binding assay)
- GLP Radiotoxicology
- Dosimetry evaluation
- Preclinical drug selection and efficacy evaluation

Institute of Nuclear Energy Research 


 **Molecular Imaging Modalities at INER**




Xenogen Optical imaging




Vevo[®] 770 ultrasound system




Olympus confocal microscopes




Leica CM3600 Rat autoradiography




MR solution animal MRI




Bioscan Nano SPECT/CT





Bioscan Nano PET/CT


Institute of Nuclear Energy Research 



First Radiotoxicology Lab for rodents meets the GLP Guidance in Taiwan

- **RadioTox Lab** owns the abilities for evaluation of extended acute toxicology of radiopharmaceuticals in rodents.
- The clinical observations, body weights, food consumption, hematological and biochemical analyses, urological measurement, gross necropsy can be conducted in our GLP lab.



FOOD AND DRUG ADMINISTRATION,
DEPARTMENT OF HEALTH,
EXECUTIVE YUAN, TAIWAN, R.O.C.


GOOD LABORATORY PRACTICE
STATEMENT OF COMPLIANCE

The facility as described below has been inspected by the Department of Health, The Executive Yuan of the Republic of China and found to be in compliance with the Principle of Good Laboratory Practice (GLP) requirements.


Facility : Radiotoxicology Laboratory, Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council, Executive Yuan

Address : No.1009, Wulshua Rd., Longtan Township, Taoyuan County 325, Taiwan (R.O.C.)


Scope : Toxic Experiment of Radiopharmaceuticals

Signed by

Jian-Jen Kang, PhD,
Director General,
Food and Drug Administration,
Department of Health,
Executive Yuan, Taiwan, R.O.C.

Issue Date: 28-12-2011



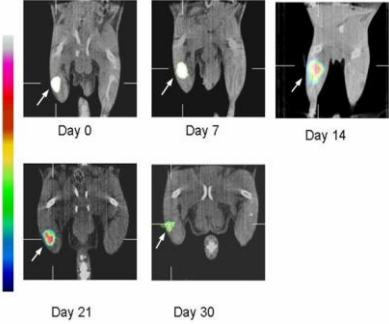
Institute of Nuclear Energy Research



Longitudinal MicroSPECT/CT Imaging and Pharmacokinetics of Synthetic Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Vaccine in Rats

CHIH-HSIEN CHANG¹, WEI-CHUAN HSU¹, CHANG-YI WANG², MEEI-LING JAN¹, TUNG-HU TSAI¹,
TE-WEI LEE¹, SHU-GENE LYNN², CHUNG-HSIN YEH¹ and TSUI-JUNG CHANG¹

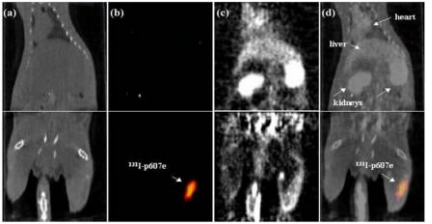
Rats were injected with of ¹³¹I-peptide vaccine mixture



Day 0 Day 7 Day 14

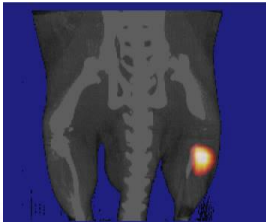
Day 21 Day 30

X-ray μ -CT μ -SPECT μ -PET μ -SPECT/PET/CT



(a) (b) (c) (d)


Heart, Liver, Adrenals, ¹³¹I-p607c



Chang *et al.*; Anticancer Res 27:3251-3258, 2007

Jan, *et al.*, IEEE Trans Med Imaging, 24:886-93, 2005

Institute of Nuclear Energy Research

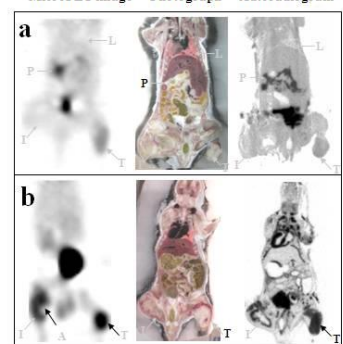


Comparative Evaluation of FET and FDG for Differentiating Lung Carcinoma from Inflammation in Mice

CHIH-HSIEN CHANG^{1,2}, HSIN-ELL WANG³, SHI-YUAN WU³, KUO-HSIEN FAN², TUNG-HU TSAI⁴,
TE-WEI LEE², SHIANG-RONG CHANG², REN-SHYAN LIU⁵, CHIEH-FU CHEN¹,
CHIN-HSIUNG CHEN² and YING-KAI FU^{2,6}

(Anticancer Res 26:917-926 2006)

MicroPET image Photograph Autoradiogram





Parameter	Unit	¹⁸ F-FET *	¹⁸ F-FDG *
		Value	Value
A	(%ID/g)	3.99	8.09
B	(%ID/g)	2.28	1.05
α	(1/min)	0.0176	0.067
β	(1/min)	0.0033	0.008
$t_{1/2,\alpha}$	(min)	39	10
$t_{1/2,\beta}$	(min)	205	87
Cmax	(%ID/g)	6.27	9.14
AUC ₀₋₂₄	(min × %ID/g)	900.4	252.3

Table. Pharmacokinetic parameter estimates of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-FDG derived from the radioactivity (%ID/g) in blood in inflammatory- and lung carcinoma-bearing mice.

* Concentration (%ID/g) of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-FDG in blood was determined at 10, 30, 60, 90, 120, 180 and 240 min p.i.

Institute of Nuclear Energy Research



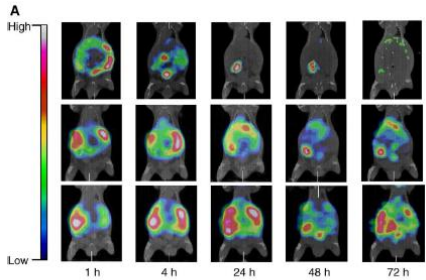


Pharmacokinetics, micro-SPECT/CT imaging and therapeutic efficacy of ¹⁸⁸Re-DXR-liposome in C26 colon carcinoma ascites mice model

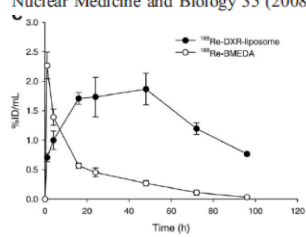
Liang-Cheng Chen^a, Chih-Hsien Chang^a, Chia-Yu Yu^a, Ya-Jen Chang^a, Yu-Hsien Wu^a,
Wan-Chi Lee^a, Chung-Hsin Yeh^a, Te-Wei Lee^a, Gann Ting^{b,*}

Nuclear Medicine and Biology 35 (2008) 883–893

A

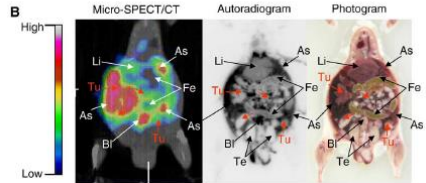


1 h 4 h 24 h 48 h 72 h



Time (h)

B



Micro-SPECT/CT Autoradiogram Photograph

Table 2
Pharmacokinetic parameter estimates of ¹⁸⁸Re-BMEDA and ¹⁸⁸Re-DXR-liposome after intraperitoneal administration in C26 colon carcinoma ascites mice

Parameter	Unit	¹⁸⁸ Re-BMEDA*	¹⁸⁸ Re-DXR-liposome
Blood			
Cl	ml/h	1.23	0.13
AUC ₍₀₋₂₄₎	h %ID/ml	79.0	489
AUC ₍₀₋₉₆₎	h %ID/ml	81.3	754
Ascites			
Cl	ml/h	0.23	0.05
AUC ₍₀₋₂₄₎	h %ID/ml	332	1704
AUC ₍₀₋₉₆₎	h %ID/ml	439	1839
Tumor			
Cl	ml/h	2.63	0.56
AUC ₍₀₋₂₄₎	h %ID/ml	37.4	136
AUC ₍₀₋₉₆₎	h %ID/ml	38.0	178

* Blood values have been previously reported [21].

Institute of Nuclear Energy Research

