

出國報告（出國類別：實習）

赴美國德州大學 M. D. Anderson Cancer
Center 研究機構放射毒理試驗實習

服務機關：核能研究所

姓名職稱：張志賢

派赴國家：美國

出國期間：98 年 10 月 6 日~98 年 10 月 26 日

報告日期：98 年 12 月 9 日

摘 要

本次出國實習主要是學習核醫藥物GLP(Good Laboratory Practice)實驗室的軟硬體設施資訊。實習地點為位於美國德州休士頓的德州大學MD ANDERSON CANCER CENTER 的 Department of Experimental Diagnostic Imaging，楊敬文(DAVID J. YANG)教授任職於該系，其實驗室即為符合GLP精神的實驗室，此行實習內容為1. GLP實驗室之運作；2. Iso-Tex Diagnostics 臨床前放射毒理實驗室參訪與討論；3. 德州大學附設醫院臨床醫學物理師之輻射劑量評估討論。本次實習了解並收集研發核醫藥物GLP實驗室的軟硬體設施資訊，並建立後續的合作管道，有助於本所治療性核醫藥物放射毒理實驗室之建立與藥物研發國際化。

目 次

摘 要

(頁碼)

一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	3
四、建 議 事 項	8
五、附 圖	9
六、附 錄	

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，未來將進行臨床前毒理與安全性試驗，因此建立符合 GLP 規範的放射毒理實驗室是本所執行計畫之重點之一。

楊敬文(DAVID J. YANG)教授任職於美國德州休士頓的德州大學 MD ANDERSON CANCER CENTER (MDACC)的 Department of Experimental Diagnostic Imaging，其實驗室即為符合 GLP 精神的實驗室，此行實習內容為 1. 學習 GLP 實驗室之運作；2. Iso-Tex Diagnostics 臨床前放射毒理實驗室參訪與討論；3. 德州大學附設醫院臨床醫學物理師之輻射劑量評估討論。本次實習向楊教授學習他運作 GLP 實驗室之經驗，並收集研發核醫藥物 GLP 實驗室的軟硬體設施資訊，建立後續的合作管道，實習後有助於本所治療性核醫藥物 GLP 放射毒理實驗室之建立與藥物研發國際化。

二、 過程

本次實習行程如下：

日期	星期	地點	內容
10 月 6-7 日	二三		去程：台北至德州美國休士頓
10 月 8-9 日	四-五	休士頓	1. 至德州大學拜訪楊教授，並至Department of Experimental Diagnostic Imaging辦理報到手續及至Faculty center 製作識別證事宜。 2. 與楊教授討論實習內容與方式並認識楊教授實驗室。
10 月 12-13 日	一二	休士頓	1. GLP laboratory ； 2. 參訪 Iso-Text diagnostics 公司臨床前試驗中心。
10 月 14-16 日	三-五	休士頓	1. 與 MDACC 醫學物理師 Willian D. Erwin 討論有關臨床病人之輻射劑量評估方式；2. GLP laboratory in MDACC。
10 月 19-23	一-五	休士頓	1. GLP exp in MDACC
10 月 24-26 日	六-一		回程：美國休士頓至台北

三、心得

(一) 楊教授實驗室實習

MD ANDERSON CANCER CENTER (MDACC)是由 Monroe Dunaway Anderson (M. D. Anderson)在 1939 年創建，1954 年，有 46 床病床，主要宗旨是建立一間世界知名的研究、教育與癌症預防中心，目前擁有 17000 名職員，包含 1400 名正式職員，1600 名志工。在過去連續 18 年排名美國前二大癌症醫學中心，在過去 8 年中有 5 年排名第一。此次至德州大學 MD ANDERSON CANCER CENTER (MDACC) 楊教授實驗室實習主要目的在於該 GLP 放射毒理實驗室建置經驗，可以作為本所 069 館建立放射毒理 GLP 實驗室時之參考。楊教授實驗室目前擁有研究員 11 位，包含 3 位 PhD 研究生、4 位博士級化學研究員、1 位醫師、1 位藥師、1 位 Lab manager，在 GLP 組織中，楊教授以本身實驗室(Radiotheranostic lab)為主體，將實驗分為放射化學(Radiochemistry)、生物影像(Imaging and Biological Correlation)及藥理毒理(Pharmacology/Toxicology)三大部分(圖一)。該實驗室的動物房設施統一引用 MADCC 的相關訓練證明與 SOP，因此本身就不需要建立自己的 SOPs。在 GLP 組織架構中，實驗室的 Management 為 Department of Experimental Diagnostic Imaging 系主任(Chairman) Juri Gelovani 教授，楊教授為(Chief)。

實驗室人員訓練亦是非常重要的一環 MADCC 每年都有固定的人員訓練課程，楊教授實驗室執行 GLP 的方式與正式執行毒理的公司略有不同，他將 MADCC 視為一個整體的團隊，SOP 只有關鍵的部分，並非一份一份寫得很細，他並重視實驗記錄本與資料檔案夾的管理，記錄本的編號與資料夾編號必須相符合。因此在 MADCC，其實驗的計畫書非常重要，在動物實驗管理委員會的審查文件，除相關資料備齊之外，亦必需附上實驗的詳細說明文件，才可能被動物照顧與使用委員會(IACUC)核准。楊教授的實驗室是一經 FDA 查驗過的 GLP 實驗室，具有 GLP 的實務經驗。本所目前在建置 GLP 實驗室的過程中，主要是透過生物技術開發中心的輔導，建置符合 GLP 相關的軟硬體設施，其中 SOP 在軟體建置過程中的重要項目，而此項目必須由本所自行撰寫，生物技術開發中心僅作輔導性的指正，楊教授亦提供該實驗室部分相關的 SOP 的撰寫範本。此外，楊教授亦就 GLP 實驗室建置的過程，提供寶貴的經驗。楊教授認為要建立 GLP 實驗室首先是人員的確立、組織的確立，此即建立在運作時每人的任務及 reporting system。接著，就是針對實驗室的運作，建立合理的運作模式，例如：儀器設備的建置、藥品的清單、放射性藥物的清單、實驗動物的訂購與使用...等，舉凡實驗室各項運作的

細節，都須有明確合理的定義及規劃，所以此部分即須由 SOP 的撰寫，加以規範出標準操作流程。

在 FDA 針對 GLP 實驗室的查核時，文件化 (documentation) 可以說是一大重點。因為，平日實驗室的運作不可能在幾次的查訪中顯現，所以唯有將實驗室各項運作的細節，以 SOP 規範，並記錄下來外；實驗的部分也是如此，不同的實驗有不同的 SOP，也要清楚的說明。針對實驗的可信度，也有很重要的注意事項，即是要證明實驗是可重複的 (Reproducible)，而實驗是否可以重複，就在於實驗的紀錄加以說明，所以實驗的說明要很詳實，實驗可能在研發階段，或不可能每次實驗皆正確，所以 FDA 查訪的重點在於：實驗如果在研發階段，則其改變條件的結果 (Re-do) 如何？如果實驗的研發已成熟完備，則實驗是否能重複 (Re-work)，都必須在實驗紀錄上明確的記載。最後，尚有一重點則是確效 (Validation)，這其中包含了對儀器的確效，此部分可以由儀器的廠商加以提供服務，再者即是對實驗的測試 (Assay) 加以確效，則是實驗人員必須驗證，並記錄之，以文件化加以保存。

本次實習，楊教授提供一份 MADCC 的動物實驗計畫書 (Animal care and Use Form Protocol, ACUF Protocol) 做為參考，這是一份針對每個實驗室欲進行動物實驗，所必須提出的申請計畫書，內容包含動物實驗目的、動物模式，包含品系、性別、數量、動物飼養與實驗方法過程。並必須提供更詳細實驗規劃書作為附件，這份參考資料將可做為核研所未來進行動物實驗的進一步發展之資訊。楊教授特別提到 GLP 實驗室的建置，已是不可避免的趨勢。看似繁雜的工作，其實把握幾個重點，根據 GLP 的精神及 FDA 查訪時的查訪重點，去準備及改進，就能慢慢的上軌道。楊教授也提到若本所在建置過程中有任何問題，皆可再次提供該實驗室的寶貴經驗。而本所透過生物技術開發中心的輔導，建置符合 GLP 相關的軟硬體設施，以符合國內法規規範，此方式必可達事半功倍之效。

楊教授實驗室的 ^{99m}Tc -EC-DC (圖二) 第一個臨床前實驗及造影實驗 (圖三)，就由該實驗室完成。其無菌與無熱原性試驗就由 Iso-Tex Inc. 來完成。在研究進行，FDA 有來查核過楊教授實驗室，也因此一機會使該實驗室通過 FDA 查核考驗，而成為符合 GLP 精神的實驗室。

除實習 GLP 放射毒理實驗之外，也利用時間了解 MADCC 動物分子影像中心之運作，該校有一個小動物影像中心(Small Animal Imaging Facility, SAIF)核心設施提供醫學中心及院外學術單位，並供業界使用進行收費，此為 MADCC 的 28 個核心專業實驗之一，收費方式依單位不同而有不同。SAIF 的設施與服務項目，方法如附圖，其設備有：4.7T MRI、Micro-CT、M. CAM、Micro-PET、Flat Panel CT、Specimen CT、Ultrasound、Faxitron、Optical Imaging、Whole body autoradiography、Siemens MicroPET/CT、Data Post Processing 等。本所目前的分子影像設備已與美國大型醫學中心與大學的小動物分子影像同步，因此這些單位的管理方式與運作方式亦可作為本所未來的執行相關試驗與合作研究參考。

(二) Iso-Text diagnostics 公司參訪

藉由參訪 Iso-Text diagnostics 公司，能了解業界實際執行 GLP 放射毒理實驗之經驗。Iso-Text diagnostics 公司於鄰近德州大學 MD ANDERSON CANCER CENTER，該公司位於休士頓市市郊 Friendswood 小鎮，離 Houston 約 45 分鐘車程，該公司為美國 FDA 核准的放射性同位素藥物的生產公司(圖四)，符合 USP/cGMP/GLP 之規範。除生產放射藥物之外，也依客戶需要擁有客製化之蛋白抗體之標幟服務，所製備之藥物依可提供無菌 sterility 及內毒素(endotoxin)檢測，達到臨床試驗 sterile 及 non-pyrogenic 放射藥物之需求。該公司並提供藥物（如蛋白質、抗體）的放射線核種的標幟服務，這些委託標幟的藥物有些是在研發中或是不同時期的臨床測試中的藥物。因為 Iso-Text diagnostics 公司也是一個經 FDA 查驗認可的 GLP 實驗室，此外，也是符合 GMP 及 USP(美國藥典)規範的藥廠，所以該公司生產或標幟後的藥物可以直接用於醫療或人體試驗的研究。由於楊教授的實驗室只是用於臨床前的研究階段，其藥物後續開發及轉譯、臨床階段是委託如 Iso-Text diagnostics 這類專業公司進行，這樣的策略，較能增加專注於實驗室的開發工作。由於本所根據計畫將發展 GLP 實驗室及轉譯實驗室之建立，故 Iso-Text diagnostics 公司的軟硬體設施，是一個很好的參考對象。

在 Iso-Text diagnostics 公司參訪行程中，董事長 Thomas J. Maloney 與放射物理師(Jesse Hernandez)接待我們，並引導參觀該公司的硬體設施。該公司和核研所放射藥理實驗室比較不同的是，該公司在針對不同核種有獨立和專屬的實驗室(圖五)，以避免

藥物和核種的交叉感染，所有實驗室只有 HPLC 實驗室是不同核種接在相同實驗室中處理，主要是因為不同核種使用單獨的分析管柱，所以不同實驗也不致相互影響。

Iso-Text diagnostics 公司亦提供放射性藥物的臨床前生物體分佈試驗、放射毒理試驗。在動物實驗部分，老鼠和狗也分開獨立飼養外，不同的實驗也在不同時間獨立進行，以減小交叉汙染的可能，Hernandez 先生依該公司的設計圖為例，動物房並不大，不同的動物分房飼養。實驗進行中，由於空間並不大，有關小鼠給予核醫藥物治療後的飼養設備（有輻射劑量無交互影響之情形）方面，他稱公司並無特殊針對核醫藥物治療研究的特殊籠架，但鼠籠之間會以輻射劑量計偵測彼此間的劑量，以證明無交互影響之情形；若客戶需要，放射毒理試驗依客戶需求，可以做到每一個籠具飼養一隻動物，並可以用鉛屏蔽上下左右等方向加以區隔，已達到避免放射性活度干擾之情形，並使用放射性活度劑量計(dosimeter)之偵測，使各組的活度與對照組的活度維持在背景值。同時該公司的急性毒性與慢性實驗的相關試驗，包含血液、血凝、血清生化、尿液分析、病理切片等皆能在該公司完成，並有獸醫病理師進行臨床判讀。所有過程並在 GLP 的規範下完成。此外，在人員訓練、SOP 撰寫、各類實驗及 QC 等文件化等，都須符合 GLP 等精神，該公司的 SOP（其中相關的 SOP 即有數百份之多）及資料屬公司不外流之資料，故獲得的 SOP 範本可以做為本所同仁撰寫 SOP 時之參考。

本小組自今年執行 GLP 毒理實驗室迄今，已完成許多相關領域之 SOPs 撰寫與討論，並進行相關毒理試驗技術練習，放射藥理實驗室同仁在執行相關研發工作之外，亦同時執行放射毒理與轉譯實驗室籌建工作，誠屬不易，職與國外相關人員討論，他們亦認為此需要足夠的人力與時間，而目前 GLP 放射毒理實驗室軟硬體已初具雛形，未來還需要同仁的投入，長官的支持。明年的重點將在於系統之整合，期待能夠有更好的成果，建立國內首座 GLP 放射毒理實驗室。

(三)臨床輻射劑量分析方式討論

MADCC 醫學中心有完整的核醫藥物臨床試驗，本次實習與醫學物理師 Willian. Erwin 討論由臨床病人的 SPECT/CT 造影來進行輻射劑量評估，他亦參與楊教授 ^{99m}Tc -EC-DC 核醫藥物的輻射劑量評估，目前 MADCC 是用平面造影(圖五)，圈選藥物分佈器官的放射性活度，計算占全身活度百分比後(%ID)，以 OLIND/EXM 進行病人輻射劑量評估，而臨床試驗計畫中也使用 70 公斤病人的假體(phantom)進行評估，而不進

行針對每個病人特異性(patient specific)的輻射劑量評估。

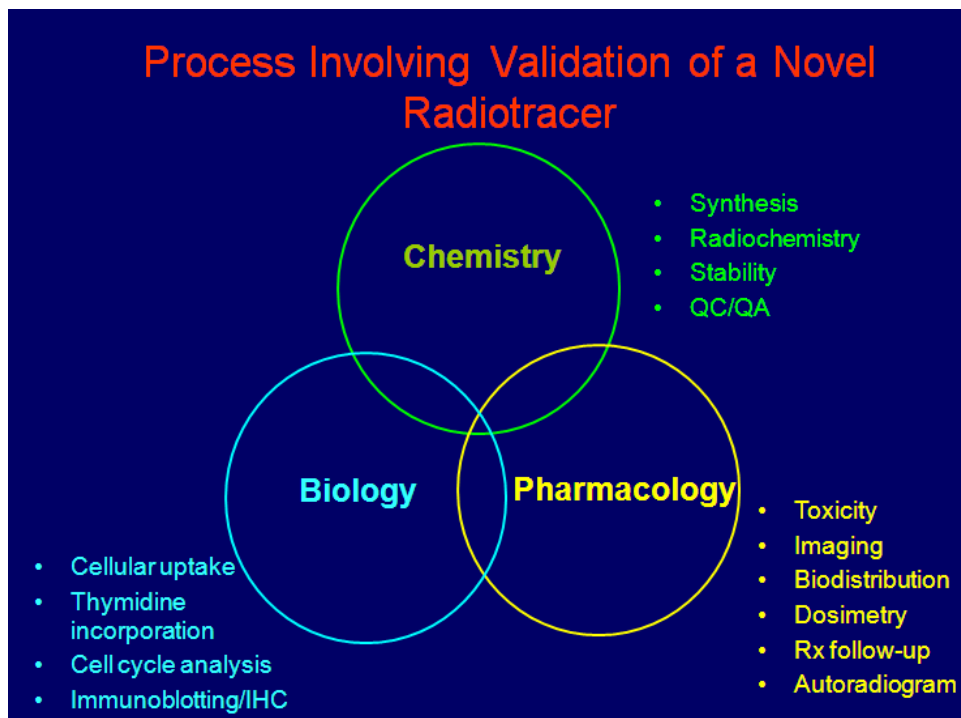
雖然 OLIND/EXM 劑量評估軟體比 MIRD 先進，可以依需求改變病人體重及器官重量，然而這必須配合利用 SPECT/CT 或 MRI 來做器官三度空間體積計算後，才能準確的將各個器官帶入，然而此一方式必須對 SPECT/CT 或 MRI 三度空間器官體積分析做確效(validation)，因此在臨床使用上並不可行。另一種也有人利用成人假體的體重比例，依體重的變化，做器官重量變化，然而同樣的，確效(validation)因而無法進行，亦是一個問題。值得注意的是臨床試驗的對象是人，方便性更重要，若為了進行病人特異性(patient specific)劑量評估，而將病人留在醫院，將無法有效的進行臨床試驗，至於常人擔心的 安全性則不必要過份擔心，因為藥物在進行臨床試劑是從低活度開始投於病人，第一期臨床試劑著重安全性，並配合病人的抽血，進行血液與血清生化分析，將能有效的進行臨床試驗。

核研所近幾年來，發展奈米微脂體包覆放射性同位素，應用於腫瘤的診斷與治療，例如 ^{188}Re -Liposome 等。其中 ^{188}Re -Liposome 作為轉移性大腸直腸癌之放射診療藥物，目前並應用於小鼠乳癌、卵巢癌腫瘤與腹水模式之治療，進一步建立輻射劑量評估，分析藥物在正常器官與腫瘤之輻射劑量，由於奈米微脂體會經由 EPR 效應，進入到腫瘤細胞，所以它是一個理想且有潛力的腫瘤診斷藥物， ^{188}Re -Liposome 部分研究，核研所已有多篇論文發表於國際期刊，其成果也漸受到國際間的重視。放射性奈米微脂體無論在應用於治療上要特別注意安全性的問題，由於放射性奈米微脂體在體內是長時間的循環，所以對於正常組織 (尤其是肝、脾等吸收較高的組織)或腸道細胞對輻射線之影響很大，即使在限定的治療劑量 (以 ^{188}Re 而言，在人體的單次劑量約 100-200 mCi)下，必需建立輻射吸收劑量評估技術，已有效回應其在各器官與組織之吸收劑量，核研所目前已建立臨床前動物輻射吸收劑量評估技術，這次進一步討論建立未來臨床試驗病人輻射吸收劑量評估技術，將有助於 ^{188}Re -Liposome 之臨床試驗研究。

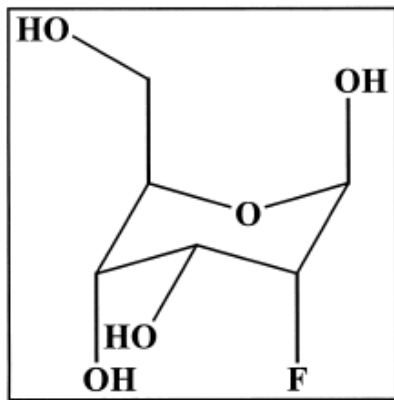
在本次 GLP 實驗室實習之後，該系並頒發一份受訓證明(圖七)。

四、建議事項

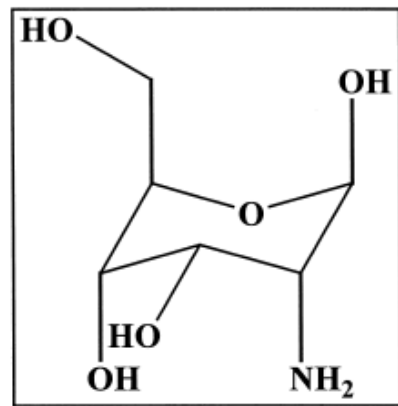
1. 楊教授的實驗室專注於臨床前的研究階段，其實驗室符合 GLP 精神，其運作方式可做為本所 GLP 毒理實驗室執行之參考。
2. 本小組自今年執行 GLP 放射毒理實驗室迄今，已完成許多相關領域之 SOPs 撰寫與討論，並進行相關毒理試驗技術練習，放射藥理實驗室同仁在執行相關研發工作之外，亦同時執行放射毒理與轉譯實驗室籌建工作，誠屬不易，建議未來能夠投入足夠的人力與時間，完成以上實驗室之建置。
3. 國內並無類似經 FDA 認可的放射毒理實驗室，故核研所將藥物研發推展至臨床的過程中，GLP 實驗室及轉譯實驗室的建立勢在必行，為增進建立的效率，參考已經認證的實驗室或經由輔導單位的輔導建立，將有助於縮短建立時間及增加認證通過的機會。



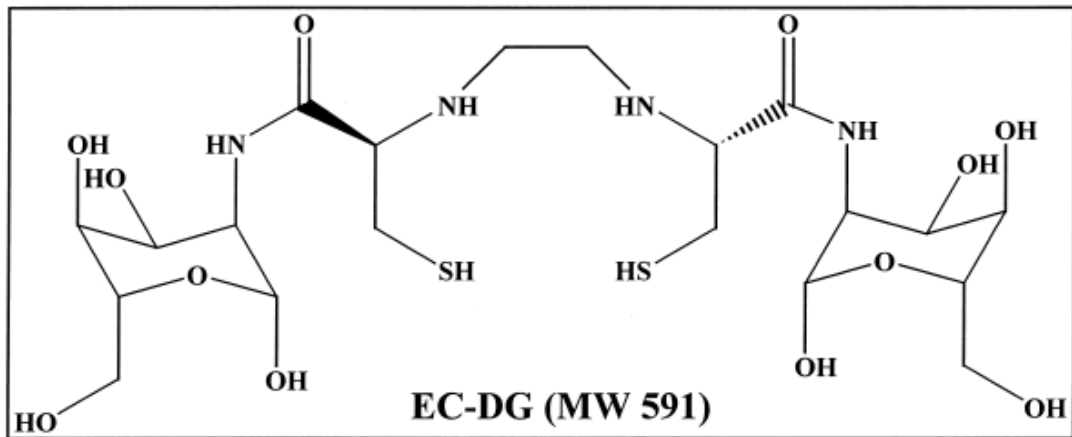
圖一 楊教授實驗室人員專業分為三部份，分別為化學、生物與藥理領域。



FDG (MW 182)



D-Glucosamine (MW 179)



EC-DG (MW 591)

圖二 FDG 與 EC-DG 的結構

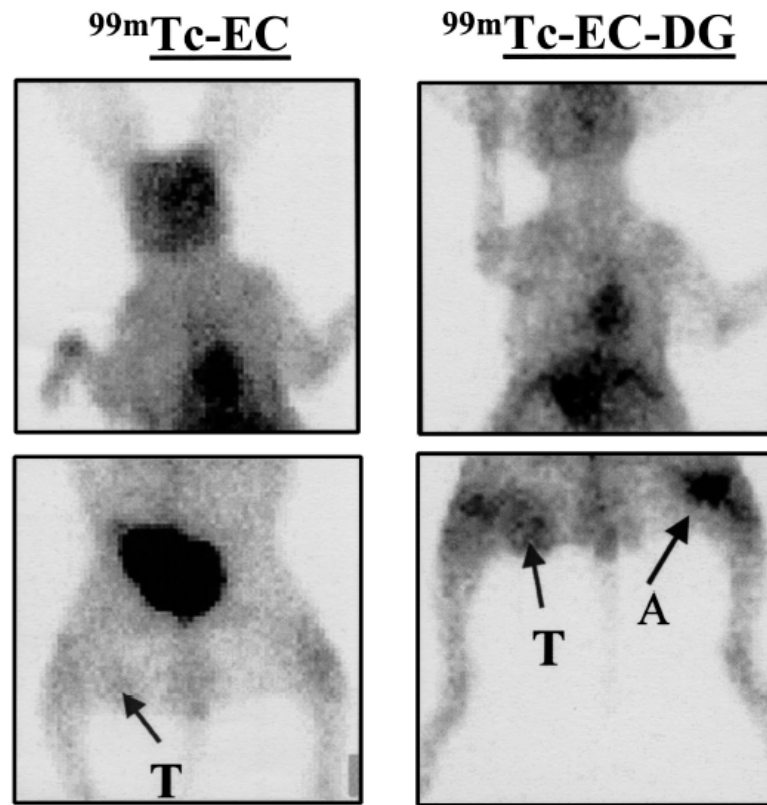


圖 三 $^{99m}\text{Tc-EC}$ 與 $^{99m}\text{Tc-EC-DG}$ 在公兔 VX-2 腫瘤模式的 SPECT 影像。

Iso-Tex Diagnostics

Iso-Tex Diagnostics, Inc. is a manufacturing company based in Friendswood, TX

We are a FDA registered facility for the drug manufacturing of radiopharmaceuticals and pharmaceuticals.

Our main focus is *the production and development of sterile, non-pyrogenic radiopharmaceuticals, for diagnostic and therapeutic application. Special interests include development of specialty formulations for terminal cancer patients.*



Iso-Tex Diagnostics, Inc. also operates a cGMP facility for contract manufacturing.

Iso-Tex Diagnostics, Inc. is an industry leader in providing innovative drug development offering a full spectrum of resources to include radiopharmaceutical manufacturing using USP/cGMP/GLP. Radioisotope labeling of proteins, and antibodies, antigenic materials can be performed. Aseptic fillings as well as sterility and endotoxin testing is available. Any size production or research run can be performed for all phases of your study. Iso-Tex Diagnostics, Inc. has a multi-curie isotope license, wholesale drug license, and a DEA license. Class 100 and 1,000 Clean rooms are available. Equipment available for Quantitative / Qualitative testing: LAL, Sterility, Inductive Coupled Plasma (ICP), Atomic Absorption Spectrophotometer (AA), High Pressure Liquid Chromatography (HPLC), Integrators, Spectrophotometers, Sterilization Ovens, and Autoclaves. A Vitek for Bacteria Identification and Bioburden testing is also available.

Listing of Iso-Tex Diagnostics Injectable Radiopharmaceuticals and Services Performed.

1. **Megatope:** (I-131 labeled human serum albumin) for determination of blood flow, and blood volume. Iso-Tex Diagnostics.
2. **Jeanatope:** (I-125 labeled human serum albumin) for determination of blood flow, and blood volume. Iso-Tex Diagnostics.
3. **Glofil:** (I-125 labeled sodium iohalamate) for determination of glomerular filtration rate. Iso-Tex Diagnostics, Inc. TX.
4. **Cotara:** (Tumor Necrosis Therapy) A therapy for malignant glioma (Currently in Phase II trials). Peregrine Pharmaceuticals Inc., Tustin, CA.
5. **Iotrex:** (I-125 Hydroxybenzotriazole) A therapy for brain tumors. (FDA Approved as a brachytherapy device). Proxima Corp. Atlanta, GA.
6. **Jilltop:** (Ultra Pure sterile Non-Pyrogenic In-111) A therapy for somatostatin receptor expressing tumors. LSU and Yale University and Excel Diagnostics in Houston, TX.
7. **Altropane:** (I-123 labeled compound to dopamine receptors) Diagnostics tool for early onset Parkinson's disease. (Phase III) Boston Life Sciences, Boston, MA.
8. **BC8:** (I-131 labeled monoclonal antibody) A cancer therapy. (Currently in Phase I trials). Fred Hutchinson Cancer Center. Seattle WA and City of Hope Hospital, Los Angeles, CA.
9. **Volumex:** (I-131 labeled human serum albumin) A tool to assess blood flow during surgery. Daxor Corporation in New York, NY.
10. **Catheter:** Labeled with P-32 for treatment of vascular occlusions for Radio Vascular Systems, Inc. Atlanta, GA.
11. **Pegatope:** (Effect of Microgravity on the Peripheral Subcutaneous Veno-Arteriolar Reflex in Humans (ASTRONAUTS). Xe-133 in saline for Lockheed Martin / NASA Space Center.
12. **Calcium Supplements:** to determine (The Effect of Calcium loss in 42, 46 & 48 bones due to zero-gravity in space) (Capsules, Alanine & Injections and Oral solutions.) For Lockheed Martin / NASA Space Center.
13. **I-123:** (I-123 labeled compound binding to dopamine receptors) A diagnostic tool for Alcoholism. Univ. of Texas San Antonio, San Antonio, TX.
14. **I-125:** Tiger I® I-125 Methylene Blue for detection of sentinel nodes in breast cancer, LSU Health Science Center, New Orleans, LA.
15. **I-125 & I-123:** For Bone Marrow cancer in children. University of Iowa, Iowa City, IA.
16. **In-111 - Vitamin B-12** for Diagnostic and therapeutic treatment of cancer patients. (Mayo Clinic and Dominican Republic.)
17. **Y-90 Onalta:** For the radiotherapeutic treatment of metastatic carcinoid and pancreatic neuroendocrine cancer in patients. (Molecular Insight Pharmaceuticals, Boston, MA.)

Iso-Tex Diagnostics, Inc. *P.O. BOX 909 *1511 C.R. 129 * FRIENDSWOOD, TEXAS 77549
***TEL: (281) 482-1231 * FAX: (281) 482-1070 *E-mail: isotex@aol.com *Website: isotexdiagnostics.com**

圖四 Iso-Tex Diagnostics 公司簡介。

A



B



C



D



圖 五 Iso-Tex diagnostics 公司。(A, D) 獨立走道及獨立實驗室；(B, C) 人員操作情形。

Fig. 3 Anterior whole-body images of ^{99m}Tc -EC-DG in a patient with NSCLC in the right upper lung (arrow), obtained after administration of 925 MBq (25 mCi). The images were acquired (from left to right) immediately, and 2, 4, 6 and 24 h after injection. Each image is self-normalized for display for better visualization of the bio-distribution at each time point

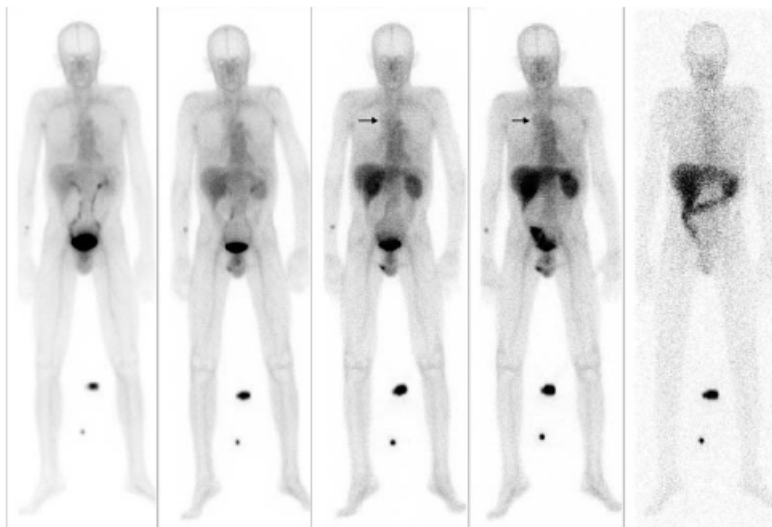


圖 六 ^{99m}Tc -EC-DG 在肺腫瘤病人的平面造影影像。



圖七 在本次 GLP 實驗室實習之後，該系並頒發一份受訓證明。

附錄



赴美國德州大學M. D. Anderson Cancer Center 研究機構放射毒理試驗實習

報告人：張志賢
2010 年 11 月 10 日



History of the Univ of Texas (UT) MD Anderson Cancer Center (MDACC)

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD ANDERSON
CANCER CENTER



- **1939:** Created by Monroe Dunaway Anderson.
- **1941:** belong to UT.
- **1954:** MDACC, 46 beds, aim to build a worldwide reputation for excellence in cancer patient care, research, education and prevention.
- the top ranking 5 times in the past 8 years
- ranked as one of the top two hospitals for cancer care for 18 years (U. S. News and World report's "America's Best Hospitals survey").
- 17,000 employees, including 1,400 faculty numbers. A volunteer corps of 1,600 supplements its workforce.



Department of Experimental Diagnostic Imaging (EDI)

- The Department of Experimental Diagnostic Imaging (EDI) consists of several laboratories organized into different sections, which reflect a truly multidisciplinary nature of research in Molecular and Genetic Imaging of Cancer (MAGIC) that is being developed under the direction of professor and **chairman, Dr. Juri Gelovani**.
- Experimental Diagnostic Imaging consists of several different core labs including chemistry, radiochemistry, genetics, molecular biology, animal models, transgenic animal models, molecular imaging and molecular imaging which includes different imaging modalities such as PET, SPECT, CT and MRI.
- The **Small Animal Imaging Facility (SAIF)** is a core M. D. Anderson research resource.



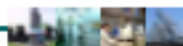
Small Animal Cancer Imaging Research Facility (SACIRF)

Small Animal Imaging Facility

The Small Animal Imaging Facility (SAIF) is a core M. D. Anderson research resource. The SAIF team provides comprehensive imaging support services for M. D. Anderson cancer investigators, including:

- Assistance in experimental design
- Developing specialty equipment and innovative procedures for imaging
- Preparing animals for studies, inducing and maintaining appropriate anesthesia and immobilization of animals during imaging
- Harvesting and marking appropriate tissues for correlation of macroscopic, microscopic and imaging characteristics of the tissue or organ
- Processing and interpreting data for publication or grant preparation

The Small Animal Imaging Facility is supported in part by the Cancer Center Support Grant from the National Cancer Institute (CA16672).



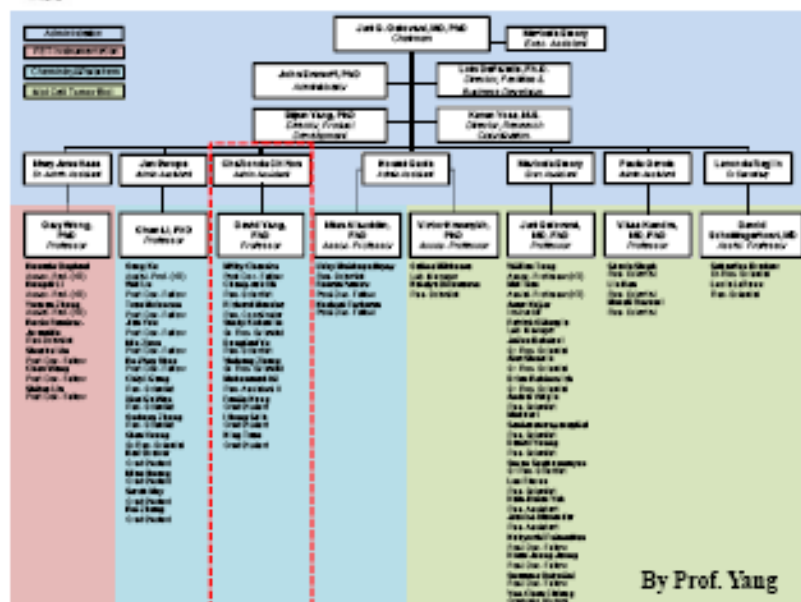


Instrument/Service	Access Fee	Cancer Center Member	Academic	Industry
4.7 T MR	\$69/hr	\$189/hr	\$283/hr	\$378/hr
Micro-CT	\$37/hr	\$100/hr	\$150/hr	\$199/hr
M.Cam	\$62/hr	\$83/hr	\$125/hr	\$167/hr
Micro-PET	\$86/hr	\$108/hr	\$161/hr	\$215/hr
Signa, 1.5 T	\$79/hr	\$122/hr	\$183/hr	\$263/hr
Flat Panel CT	\$79/hr	\$122/hr	\$183/hr	\$244/hr
Specimen CT	\$31/hr	\$58/hr	\$89/hr	\$119/hr
Ultrasound	\$31/hr	\$43/hr	\$64/hr	\$86/hr
Fluorotron	—	\$7	\$11	\$14
Data Post Proc.	\$35/hr	\$36/hr	\$53/hr	\$70/hr

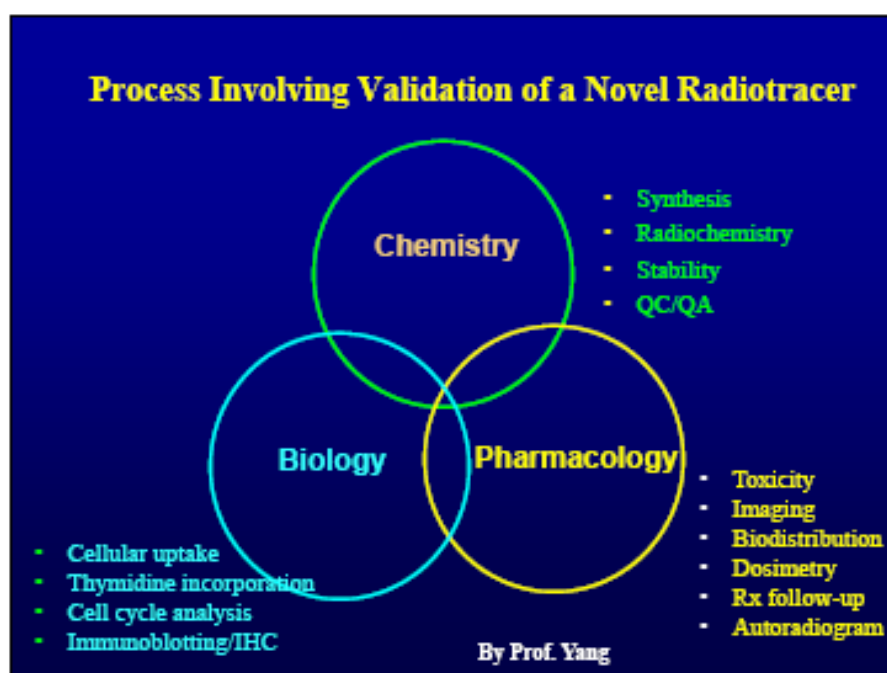
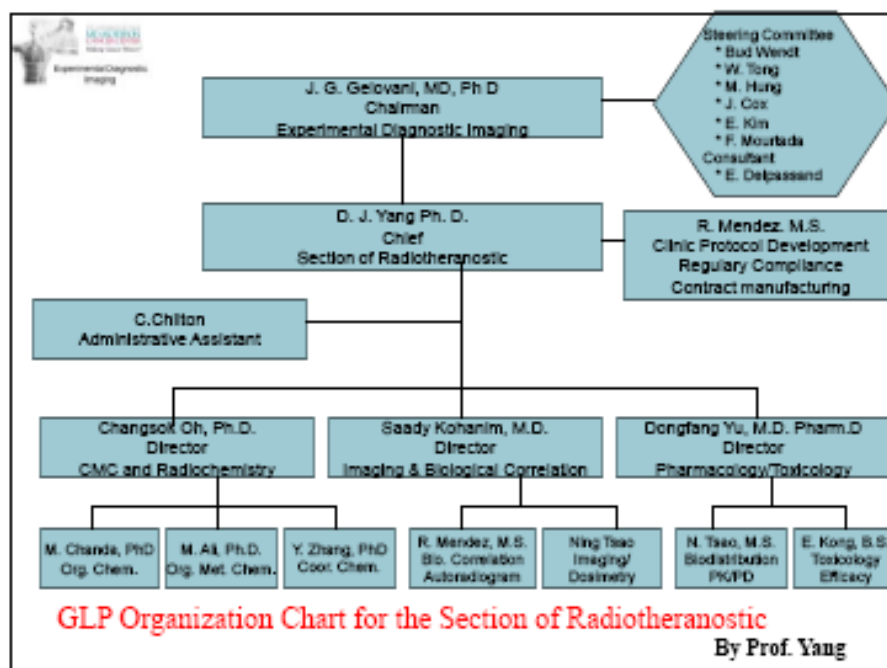
行政院電子委員會轉送研憲所



1



By Prof. Yang



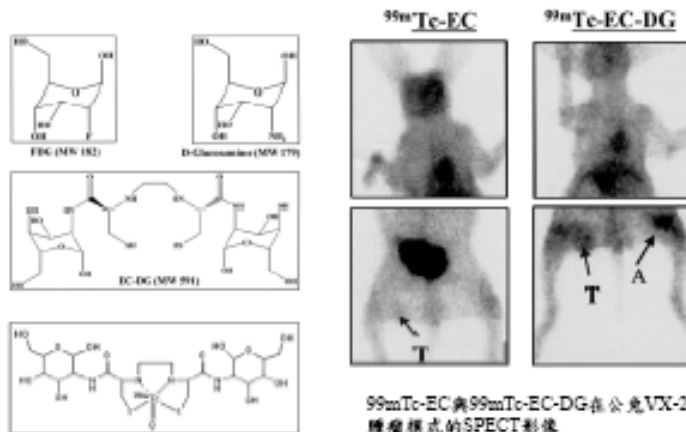


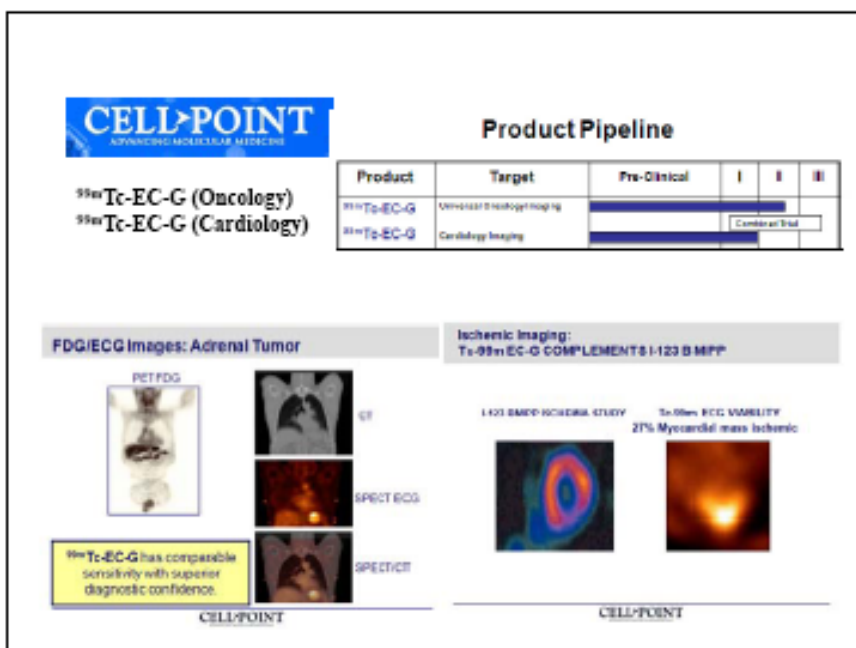
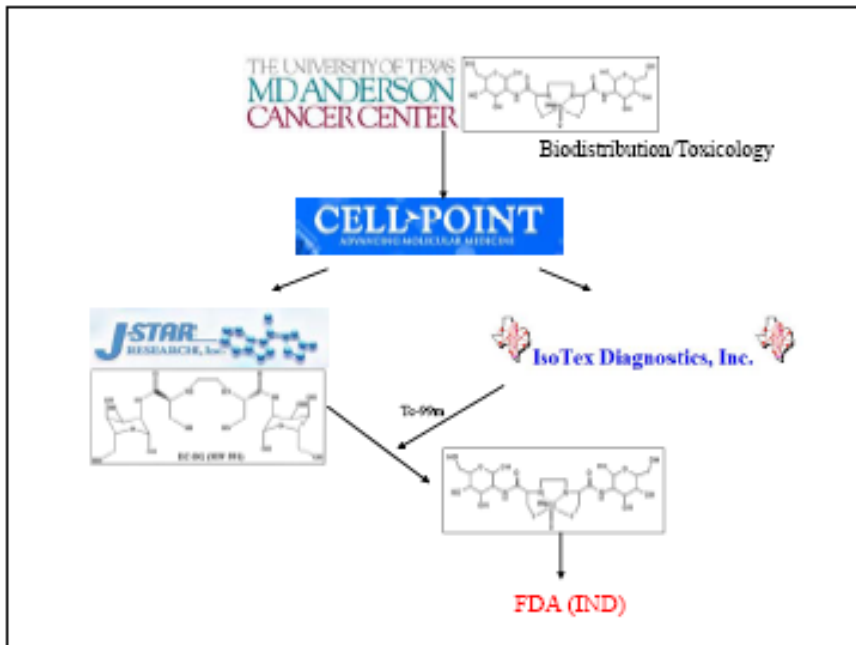
^{99m}Tc -EC-G (Oncology)

^{99m}Tc -labeled glucosamine (" ^{99m}Tc -EC-G") is a universal metabolic imaging agent that can diagnose hyper metabolic activity in cancer cells. It will be the first ^{99m}Tc labeled sugar analogue developed for use in functional imaging. The company is currently sponsoring a multi-site Phase II/III clinical trial evaluating ^{99m}Tc -EC-G in patients with non-small cell lung cancer and metastatic cancer. The Phase II/III trial compares ^{99m}Tc -EC-G/SPECT with ^{18}F FDG/PET in patients with confirmed non-small cell lung cancer. Assuming no unusual delays encountered in patient recruitment and qualification, it is expected that the Phase II/III trial will conclude late 3rd or early 4th quarter 2009. ^{99m}Tc -EC-G localizes in cells undergoing rapid regeneration. It is incorporated in the cells' DNA and is involved in protein and cell membrane synthesis. FDG undergoes phosphorylation and is trapped rather than metabolized by the cell. One of the advantages of ^{99m}Tc -EC-G is that it does not get taken up by macrophages associated with inflamed tissue. Inflammation surrounding the tumor site generally occurs following chemo or radiation therapy. Because FDG gets involved in the inflammatory process, the diagnostic accuracy for post therapy assessment of patients is considerably impaired when performing the study with FDG-PET.



^{99m}Tc -EC-G (Oncology)







99mTc-EC-G (Cardiology)

In addition to oncology imaging, 99mTc-EC-G is being evaluated as a functional imaging agent for use in cardiac imaging. A canine cardiac study has been completed at the University of Virginia. Based on data from the University of Virginia study and clinical images from patients already studied in the oncology clinical trials, the company has decided to move forward with plans to initiate a cardiology clinical study. Since the radiopharmaceutical agent is identical to the agent being studied in the oncology clinical trial, the company believes there is a reasonable chance that the FDA will permit the company to bypass the Phase I safety trial and move forward with a combination Phase II/III trial. This would involve a simple amendment to the existing IND for 99mTc-EC-G. Initially, the company is considering a dual isotope imaging study using an MPI agent in combination with 99mTc-EC-G which may be very effective for diagnosing and assessing ischemia while eliminating the need for attenuation correction or a rest study. Additional applications using combination imaging could include: assessment of ischemia in women who are symptomatic for heart disease but have an equivocal MPI stress study; diagnosing and staging CHF; determining the presence and extent of cardiotoxicity in patients receiving chemotherapy.



DAVID J. YANG教授實驗室的SOP範例

UT M. D. Anderson Cancer Center Department of Experimental Diagnostic Imaging Standard Operating Procedure			
Subject:	Standard Operating Procedure Numbering Method	SOP No.:	EDI.10.001
Supersedes:	EDI.10.001	Date:	New
		Page 1 of 3	Version No. 1
Purpose:	To establish a Standard Operating Procedure (SOP) numbering method for all SOPs generated in the Department of Experimental Diagnostic Imaging (EDI). The SOP number together with the subject serves as an identifier for a specific SOP.		
Scope:	This SOP applies to all SOPs written and implemented in the Department of Experimental Diagnostic Imaging.		





UT M. D. Anderson Cancer Center Department of Experimental Diagnostic Imaging Standard Operating Procedure			
Subject:	<u>Use of Laboratory Notebook</u>	SOP No.:	EDL11.001
Supersedes:	EDL11.001	Date:	New
		Page 1 of 2	Version No. 1
Purpose:	To establish a policy and procedure for laboratory notebook documentation and maintenance for investigational new drug products (including radiopharmaceutical and imaging contrast agents), commercial drug products, and their components.		
Scope:	This procedure applies to all experiments or studies performed in support of regulatory submissions or the release and stability testing of investigational new drug products, commercial drug products, and their components.		

UT M. D. Anderson Cancer Center Department of Experimental Diagnostic Imaging Standard Operating Procedure			
Subject:	<u>Use of Laboratory Database</u>	SOP No.:	EDL11.002
Supersedes:	EDL11.002	Date:	New
		Page 1 of 1	Version No. 1
Purpose:	When use of a Laboratory Database is required, the following procedure is described for maintaining secondary records of experimentation.		
Scope:	This procedure applies to all experiments or studies performed in support of regulatory submissions or the release and stability testing of investigational new drug products, commercial drug products, and their components.		



Acute Toxicity Studies

Study 2. Acute toxicity study-hot N4-AMT

- place 30 rats in 4 groups
- radiolabel ^{99m}Tc - N4-AMT (5, 10 and 20 mg) and inject iv @0.3 mCi per dose per rat.

	G-I	G-II	G-III	G-IV
	Control	^{99m}Tc - N4-AMT	^{99m}Tc - N4-AMT	^{99m}Tc - N4-AMT
	(no treat)	(5 mg)	(10mg)	(20mg)
Kill	day 0	3,7,14	3,7,14	3,7,14

- Collect blood chemistry and randomly select one rat per dose for liver and kidney H&E exams. The dose given is at least 350 times higher than human dose.
- Total amount needed is 315 mg.



IsoTex Diagnostics, Inc.



- Iso-Tex diagnostics公司是一專業生產核醫藥物的公司並提供藥物（如蛋白質、抗體）的放射線核種的標識服務，這些委託標識的藥物有些是在研發中或是不同時期的臨床測試中的藥物。
- Iso-Tex diagnostics公司也是一個符合FDA GLP規範的實驗室，此外，也是符合GMP規範的藥廠，所以該公司生產或標識後的藥物可以直接用於醫療或人體試驗的研究。

Products:

Yttrium - 90 (Microspheres)	Radiolabeling
Iodine - 125	Microspheres 1-125
Gallium 67-125	NaI

Iodine - 125 (Microspheres)	
Microspheres 1-125	
NaI	



Iso-Tex diagnostics

16



IsoTex Diagnostics, Inc.



Radio Labeling Services:

Contract Drug Manufacturing

Labeling of your Proteins/Peptides/antibodies with your choice of Radioisotopes according to your specifications. Aseptic Filling, Terminal sterilization, Lyophilization to include inert atmospheres.

FDA Validation Studies

Perform your validation according to your specifications in accordance with cGMP/GLP and FDA regulations.

Testing

Perform your testing according to your specifications in accordance with cGMP/GLP/USP and FDA regulations. LAL (Gel Clot / Turbid metric), Sterility (Direct Inject / Membrane filtration), HPLC, ICP-AA, Sterilization, Refractive Index, Lyophilization, Bioburden, Poly Acrylamide Gel Electrophoresis, Spectrophotometers and various others.



IsoTex Diagnostics, Inc.



*Animal facility include Bio-Distribution/radiotoxicology studies

行政院原子能委員會核能研究所

18



ISO-TEX DIAGNOSTICS Manufacturing Work Order

Page 1 of 7

ITEM: Glycopeptide Tc-99m

WO NUMBER: WO-000

Revision: 001

Supersedes: 000

Effective Date: 05/21/00

Written By: Arthur Camp ITD

Date: 05/02/00

I. EQUIPMENT AND MATERIALS:

Control Number	Equipment/material	Manufacturer or Cat. Number	LOT #	Exp. Date
	GLYCOPET-100	ISOVAX		
	Auto-injector (Biosoft Systems)	TRISOL		
	Tc-99m	Mediatech		
	SW-1	Chang		
	Sodium Chloride for Injection 0.9%	Pharmacia		
	Sodium chloride 100	ISO		
	Sodium chloride 100	ISO		
	0.1 micron filter	Mediatech		
	0.1 micron vial	Chang Lab		
	0.1 micron vial	Chang Lab		
	0.1 micron vial	Chang Lab		
	Micro syringe 0.5ml			
	10ml syringe			
	10ml syringe			

AREA APPROVAL:

No other manufacturing activities are going on in this area.
Area is clean and has scheduled cleaning has not expired.
Participating personnel are properly trained.
All components have been released by Q.C. and are labeled properly.
All equipment and components to be used are within their respective expiration dates.
Correct product/intermediate brought to line.
Material is functioning properly.

RE: EIR:



19

行政院原子能委員會核能研究所

William D. Erwin, M.S

1991, DePaul University
UT MD Anderson Cancer Center
Department of Imaging Physics



Research Interests:

- Quantitative gamma camera imaging
- Septal penetration, scatter and attenuation correction
- Iterative SPECT reconstruction
- Hybrid SPECT/CT imaging
- yttrium-90 bremsstrahlung imaging
- Internal radionuclide dosimetry
- Radionuclide therapy treatment planning
- Current 2D imaging and dosimetry areas of research
- Current 3D imaging and dosimetry areas of research



Radiation dosimetry and biodistribution of ^{99m}Tc -ethylene dicysteine-deoxyglucose in patients with non-small-cell lung cancer

Nasser R. Schneider • William D. Erwin • David J. Yang • E. Edmund Kim •
Reginald F. Menden • Kenneth Forster • Lina C. Tsiang • James D. Cox •
Homer A. Macapagal • Donald A. Poddell

Int J Rad Med Mol Imaging (2009) 30:1583–1591

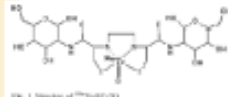
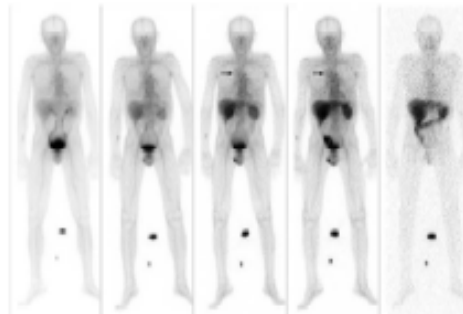


Fig. 1 Structure of ^{99m}Tc -EDC

Fig. 3 Anterior whole-body images of ^{99m}Tc -EDC in a patient with NSCLC in the right upper lung (arrow), obtained after administration of 925 MBq (25 mCi). The images were acquired (from left to right) immediately, and 2, 4, 6 and 24 h after injection. Each image is self-normalized for display for better visualization of the bio-distribution at each time point





Preclinical CRO for radiopharmaceuticals

Molecular Medicine Services ▶ Discovery and Pre-clinical

MDS Nordion's specialized knowledge in radiopharmaceutical development and manufacturing helps biotechnology and pharmaceutical companies bring new drugs from concept to market reality. We can help at each step of the drug discovery and development process. This diagram highlights the discovery and pre-clinical services that we offer for radiopharmaceutical development, clinical and commercial manufacturing, and radiation-based medical device development.

