

出國報告（出國類別：實習）

## 2019 年赴德國慕尼黑 ITG 核醫藥廠與 巴特貝爾卡中央醫院學習胜肽受體放 射性療法藥物開發技術及臨床應用

服務機關： 核能研究所  
姓名職稱： 郭裕民 研究助理  
派赴國家/地區： 德國  
出國期間： 108 年 9 月 14 日~108 年 9 月 28 日  
報告日期： 108 年 10 月 30 日



## 摘要

本次出國實習主要是赴德國慕尼黑 ITG 核醫藥廠與巴特貝爾卡中央醫院，學習胜肽受體放射性療法(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)藥物開發技術及臨床應用，出國公差日期為 2019 年 9 月 14 日至 28 日共計 15 天，預期能獲得最新型核醫藥物資訊以及國際 PRLT 臨床用藥操作經驗。

攝護腺癌為男性常見癌症之一，近年研究發現攝護腺癌細胞表面大量表現攝護腺特異膜抗原(Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA)可作為癌症治療的標靶；Dr. Richard P. Baum 是德國巴特貝爾卡中央醫院(Zentralklinik Bad Berka, ZBB)核醫部主席兼臨床主任，其帶領之醫療團隊在攝護腺癌的放射治療擁有全球頂尖研究成果；該醫院每年有近 1200 人次的攝護腺癌患者於此進行診斷治療，其中約 400 人次的攝護腺癌患者接受 PRLT (PSMA-targeted Radio-Ligand Therapy)療程(PRLT 為 PRRT 之延伸應用，其針對攝護腺癌生物標記 PSMA 作為藥物標靶)，為全球 PRLT 的醫療重鎮。在 ZBB 跟著放射治療中心的臨床醫師進行 PRLT 的過程，觀察到了對於腎臟保護措施的相關臨床程序；於 ZBB 學習到了完整的核醫藥物標誌後包裝、到運送至病房、再進行個人化劑量的調劑分裝、一直到最後給藥與給藥後照顧的流程。在劑量評估方面，ZBB 則是以給藥後五次全身造影(Whole Body Scan, WBS)的結果作出全身和重要器官的時間-活度曲線，再比對 SPECT/CT 的時間-活度曲線做校正；在不同患者間的比對則以大腿區域背景值做標準化後再行比較。於 ZBB 所學習的 PRLT 管理辦法與劑量評估做法可作為同位素組開發 PRLT 核醫藥物的管理標準依據，藥物推向臨床時也可提供醫院端作為重要參考指標。

德國 ITG 公司是 Dr. Baum 合作團隊，其為一家位於慕尼黑的核醫藥物生產廠商，此藥廠除生產發生器與自動合成盒外、也供應 Lu-177 核種進行臨床治療使用。在此學習 Lu-177 核種自動標誌合成盒的操作，並於斯圖加特凱薩琳醫院進行實作練習，依照 ITG 建議 1:10 的射：胜肽比例進行核醫藥物標誌反應並進行 HPLC 品管分析。於 ITG 純化分離實驗室了解高品質之 n.c.a Lu-177 射源透過有機樹脂管柱分離、產製過程後，進入慕尼黑工業大學研究用反

應爐(FRM II)參訪 Yb-176 反應生成 n.c.a Lu-177 之過程，並了解 ITG 公司供應 n.c.a Lu-177 射源的產量、配送途徑與檢驗 CoA 品項，其檢驗放化純度、金屬離子含量與核種純度的標準，可作為同位素組未來開發診療型核醫藥物標誌反應的參數調整依據，同時 ITG 所提供的 n.c.a Lu-177 射源的產量也可做為未來推廣 Lu-177-PSMA 診療型核醫藥物時穩定射源供應來源之一。

參加本次實習目標在了解德國診療型核醫藥物製程技術與供應臨床流程，並取得 PRLT 臨床用藥操作經驗和操作規範，俾有利於未來本所同位素組診療型藥物的開發，以及做為與醫療院所討論銜接臨床試驗時的參考資訊。

# 目 次

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	1
二、過 程 . . . . .	2
三、心 得 . . . . .	4
四、建 議 事 項 . . . . .	78
五、附 錄 . . . . .	80

# 一、目的

本次出國實習主要目的為赴德國慕尼黑 ITG 核醫藥廠與巴特貝爾卡中央醫院，參學習胜肽受體放射性療法(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)藥物開發技術及臨床應用。

近年台灣攝護腺癌的發生率持續上升，目前國內臨床上在治療晚期攝護腺癌的成效有限且會對於患者的生活品質有相當之影響，而德國巴特貝爾卡中央醫院由 Dr. Richard Baum 所帶領的醫療團隊在攝護腺癌的放射性同位素治療擁有全球頂尖研究成果，其使用放射性同位素銻-177(Lutetium-177, Lu-177)所標誌的 PSMA 胜肽來治療攝護腺癌(PSMA-targeted Radio-Ligand Therapy, 亦即 PRLT 療程)，可將攝護腺癌晚期病人的存活期從 9 個月延長到 36 個月且幾乎無副作用的發生，該醫院每年有近 1,200 人次的攝護腺癌患者從世界各地來此進行診斷治療，為全球 PRLT 研究的發展重地。

銻-177 放射性核種的供應是來自於位於德國慕尼黑城市北邊的 ITG 核醫藥廠，其研發產品包括鍺-68/鎵-68 放射性核種發生器、自動化核醫藥物合成盒，ITG 亦提供了高品質的 n.c.a.(non-carrier added) Lu-177 的供應，其不僅供應德國大部分醫療院所 n.c.a Lu-177 作為癌症診斷與治療使用，亦供應至世界各地的醫院與研究機構作為 n.c.a Lu-177 應用開發與臨床試驗使用。ITG 公司同時也是巴特貝爾卡中央醫院 Dr. Baum 的合作團隊，在此可初步了解 Lu-177 核種的純化分離作業與核醫藥物從藥廠到醫院使用端的標誌/分裝/運送程序，同時於此學習核醫藥物關鍵合成步驟與成品品管檢驗操作。

本次實習赴德國慕尼黑 ITG 核醫藥廠與巴特貝爾卡中央醫院，目標在學習巴特貝爾卡中央醫院豐富之 PRLT 實作經驗，以了解其核醫藥物給藥途徑、藥物管理與病人管理流程，並且在 ITG 核醫藥廠學習其藥物標誌、品管程序以及瞭解其原物料供應鏈，以期對未來同位素組在開發診療型核醫藥物的應用以及做臨床推廣做更完善的準備。

## 二、過 程

同位素組研究助理郭裕民赴德國慕尼黑 ITG 核醫藥廠與巴特貝爾卡中央醫院，學習胜肽受體放射性療法(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)藥物開發技術及臨床應用，出國公差自 108 年 9 月 14 日至 9 月 28 日止共計 15 天，本次公差行程安排如下：

日期 (2019)	星期	地點	工作摘要
9/14	六	台灣 桃園	啟程 桃園中正機場
9/15	日	德國 慕尼黑	奧地利維也納機場轉機->德國慕尼黑機場
9/16	一	慕尼黑 ITG 核醫藥廠	1、學習 Lu-177-PSMA 藥物標誌流程 2、學習 Lu-177 核醫藥物品管程序 3、練習操作 iQS-TS 自動合成盒
9/17	二	慕尼黑 ITG 核醫藥廠	1、學習 Lu-177 核醫藥物品原物料來源及保管方式 2、學習自動合成盒以及發生器之設計 3、練習操作 iQS-TS 自動合成盒標誌 Lu-177-PSMA 與 Ga-68-DOTATOC 藥物之流程
9/18	三	慕尼黑 ITG 核醫藥廠、斯圖加特 凱薩琳醫院	1、至 ITG 合作之凱薩琳醫院參觀 Lu-177-PSMA 藥物標誌及操作管理程序 2、以 iQS-TS 系統實作 Lu-177-PSMA 標誌以及品管分析
9/19	四	慕尼黑 ITG 核醫藥廠、慕尼黑工 業大學	1、參訪製作 Lu-177 射源之慕尼黑工業大學反應爐以及純化生產 n.c.a Lu-177 射源的 ITG 實驗室 2、學習 Lu-177 射源與核醫藥物之運送及管理規範
9/20	五	慕尼黑 ITG 核醫藥廠	1、了解德國 Lu-177 生產、發展與銷售情形 2、學習 Lu-177-PSMA 藥物於德國臨床現況
9/21-9/22	六-日	德國 慕尼黑	慕尼黑->巴特貝爾卡
9/23	一	德國 巴特貝爾卡 中央醫院	1、學習關於 Lu-177-PSMA 臨床供藥方式 2、學習關於 Lu-177-PSMA 病人管理規範

9/24	二	德國 巴特貝爾卡 中央醫院	1、學習關於 Lu-177-DOTATOC 臨床供藥方式 2、學習關於 Lu-177-DOTATOC 病人管理規範
9/25	三	德國 巴特貝爾卡 中央醫院	1、學習巴特貝爾卡中央醫院 Lu-177-PSMA 標誌 程序及品管措施 2、學習核醫藥物於醫院內之運送及管理規範
9/27	四	德國 巴特貝爾卡 中央醫院	1、學習 PRRT、PRLT 醫師巡房間診、病患管 理措施 2、學習關於 Lu-177-PSMA 於病患體內進行劑 量評估之方式
9/27	五	德國 慕尼黑	回程 德國慕尼黑機場->奧地利維也納機場轉機
9/28	六	台灣 桃園	桃園中正機場

表一、2019 德國實習公差行程表



圖 1、本次實習地點為 1.位於德國南部的慕尼黑 ITG 核醫藥局；2.位於德國中部的巴特貝爾卡中央醫院。(圖片摘錄自 GOOGLE 地圖)

### 三、心得

#### (一) 慕尼黑 ITG核醫藥廠 (Isotope Technologies Garching GmbH, ITG)

德國實習的第一站是ITG公司，其公司位於德國南部慕尼黑加興市，公司全名為Isotope Technologies Garching GmbH，母公司為ITM (Isotopen Technologien München)，近年由於生產n.c.a Lu-177並行銷全球而有豐富的收益，其核醫藥物的相關產品有Ge-68/Ga-68發生器、Ac-225/Bi-213發生器、放射性同位素n.c.a Lu-177、蛋白質胜肽(DOTATOC與PSMA 1)、自動合成盒iQS-TS系統以及品質檢驗儀器HPLC，目前因為射源純化專利以及相關技術需求門檻高，全球供應n.c.a Lu-177的廠商屈指可數，主要供應商為Global Morpho Pharma以及ITG，也由於兩家廠商生產之產品品項相近，故也時常做為產品性價比比較的對象。



圖2、ITG核醫藥廠於慕尼黑加興市的行政作業辦公室，照片為作者與ITG銷售部技術支援工程師Mayer先生合影。

本次於德國實習的預定目標如下→

1. Lu-177-PSMA的原物料管理。
  1. Lu-177射源取得、分析條件
  2. PSMA合成條件/取得途徑、檢驗規格
  3. 反應試劑成分、規格、使用比例
2. Lu-177-PSMA的製程
  1. 放射性同位素標誌流程、主原料反應比例、反應條件
  2. 產品純化、成品分析、合格標準
  3. 最終滅菌、分裝步驟
  4. 成品外包裝、核醫藥物運送條件
3. ITG的核醫藥物相關規範
  1. 製藥人員放射性同位素操作訓練
  2. 人員、場地的輻射暴露評估
  3. 德國法規對於核醫藥廠規範
  4. 廠房與軟硬體設備

由於本次實習於慕尼黑ITG核醫藥廠停留的天數僅有五天，因此在到達ITG辦公室與其銷售技術部組長Susan Corroll以及技術人員Bernhard Mayer、Angel Pino等人會談過後，將學習重點設定為ITG iQS-TS自動合成盒操作、成品品管程序執行練習、n.c.a. Lu-177射源產生及純化分離運輸管理和ITG合作醫院觀摩Lu-177-PSMA標誌流程並進行hot-run實作練習四大面向分別進行。



圖3、ITG研發路徑圖。ITG於2018年9月剛結束Solucin<sup>®</sup>第三期安全性與有效性臨床試驗，Solucin是以Lu-177標誌Edotreotide胜肽，應用於治療胃腸道-胰腺神經內分泌腫瘤，而以Ga-68標誌Edotreotide胜肽的TOCscan<sup>®</sup>則用以診斷神經內分泌腫瘤。其他還有以n.c.a Lu-177標誌的DOTA-Zoledronate應用於骨轉移的腫瘤治療其他核醫藥物等尚在開發中。(圖片來源為ITG官方網頁)

放射性同位素Lu-177的半衰期為6.73天，β輻射能量為0.498 MeV(78.6%)，β輻射能於水中傳遞距離為1.6 mm，γ輻射能量為208 keV(11.0%)與113 keV(6.4%)。無載體的Lu-177射源之所以在科學研發、醫療使用方面被視為高品質的放射性同位素，是因為相對於有載體的Lu-177射源中有長半衰期的metastable Lu-177 (Lu-177m)，Lu-177m的半衰期長達160.4天，且Lu-177m無法從中產品中純化分離，若使用c.a. Lu-177作為核醫藥物標誌使用，則可能面臨長半衰期的放射性廢棄物處理問題，包括具放射性的病患排泄物都需要使用特別容器與貯存空間來安置；n.c.a Lu-177的核種純度較高 (>90%)，而在c.a. Lu-177射源中，Lu-177原子大概僅佔25%；在製作核醫藥物的胜肽標誌步驟時，有較佳的標誌效率，也意味著可以用較少量的胜肽含量、較少量的成本，來得到較高品質的最終產品；根據ITG先前的研究，若使用n.c.a Lu-177標誌的核醫藥物在安定性方面的表現於12天內即可見到顯著差異。

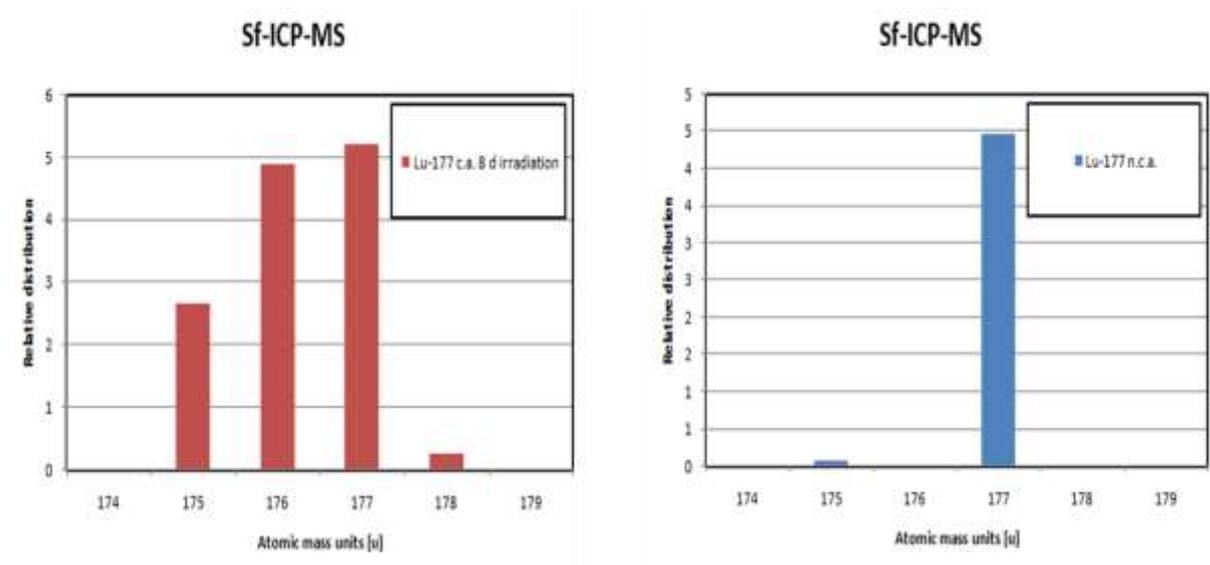


圖4、n.c.a Lu-177射源與c.a. Lu-177射源的比較圖。c.a. Lu-177由Lu-176所產生，射源中包含長半衰期的Lu-177m，n.c.a Lu-177由Yb-176所產生，其具有較高的Lu-177核種純度。(圖片摘錄自ITG常務董事兼任同位素生產/純化實驗室總負責人Dr. Henkelmenn的n.c.a Lu-177介紹檔案)

	Producer 1	Producer 2	ITG Isotope Technologies Garching GmbH
	c.a	c.a	n.c.a
Specific Activity	> 740 GBq/mg at calibration date	~ 740 GBq/mg at calibration time	> 3,000 GBq/mg at expiry date
<sup>177m</sup> Lu content	< 0.05 % at calibration date	< 0.1 % at expiry date	< 10 <sup>-5</sup> % at expiry date
Calibration time/ Delivery	12:00 at production day, delivery after calibration time	12:00 on Monday, Tuesday, Wednesday, Friday	upon request, 24 h on 365 d/a

圖5、相較於c.a. Lu-177射源，ITG所生產的n.c.a Lu-177有較佳的比活度。(圖片摘錄自Dr. Henkelmenn的n.c.a Lu-177介紹檔案)

Radionuclide	Halflife	E mean (keV)	E (y) keV	Range in tissue
Y-90	64 h	934 $\beta$	-	12 mm
Re-188	17 h	763 $\beta$	155	11 mm
I-131	8 d	182 $\beta$	364	3 mm
Lu-177	7 d	134 $\beta$	208	2 mm
Tb-161	7 d	154 $\beta$	75	2 mm
Bi-213	46 m	5870 $\alpha$	440	45 $\mu$ m
Ac-225	10 d	5830 $\alpha$	100	45 $\mu$ m

圖6、Lu-177的半衰期為6.94天，且在人體內組織穿透作用距離約2 mm，作用半徑短、對正常組織傷害較低。(圖片摘錄自Dr. Henkelmann的n.c.a Lu-177介紹檔案)

放射性同位素Lu-177可藉由兩種不同途徑在反應爐進行生產，其中一種是經由直接將天然的Lu-176作為靶材進行照射，可獲得c.a. Lu-177射源；ITG所生產的n.c.a Lu-177主要是在德國慕尼黑工業大學(Technische Universität München, TUM)的研究用反應爐 (TUM FRMII)完成，其反應為藉由高度濃縮的靶材釷-176 (Ytterbium-176, Yb-176)，以容器裝載投入反應爐反應數天後，再將射源送到鄰近的ITG實驗室，經由陽離子交換色層分析將Lu-177從其中分離出來。由於TUM FRMII並不僅提供給ITG做使用，當其排程滿檔時，ITG也會將Yb-176送至加拿大或南非的反應爐進行反應，在將反應後的產物送回德國ITG實驗室進行n.c.a Lu-177的純化分離。



圖7、放射性同位素Lu-177可經由兩種反應途徑獲得，藉由Yb-176照射而獲得的n.c.a Lu-177具有較高應用價值，其產製、純化分離也具較高技術需求。ITG生產的n.c.a Lu-177比活度可達3,000 GBq/mg，其中所含的Lu-177m含量 $< 10^{-5} \%$ 。(圖片摘錄自慕尼黑工業大學論文系統)

## 1.1 慕尼黑工業大學(Technische Universität München, TUM)

本次實習為了解ITG的原物料供應來源、n.c.a Lu-177生產與管理程序，在ITG同位素生產/純化實驗室總負責人Dr. Richard Hemkelmann的帶領下，進入其生產n.c.a Lu-177射源的研究用反應爐(TUM FRMII)廠房了解其內部大致結構以及Yb-176/Lu-177的反應生產程序，之後進入與其相鄰的ITG n.c.a Lu-177分離純化實驗室，參觀其分離純化設備與射源包裝配送流程。



圖 8、慕尼黑工業大學(Technische Universität München, TUM)校園內部的輻射反應爐 Forschungsreaktor München II (FRMII)，其提供 ITG 作為生產 Lu-177 使用。(照片為作者於 FRMII 外拍攝)

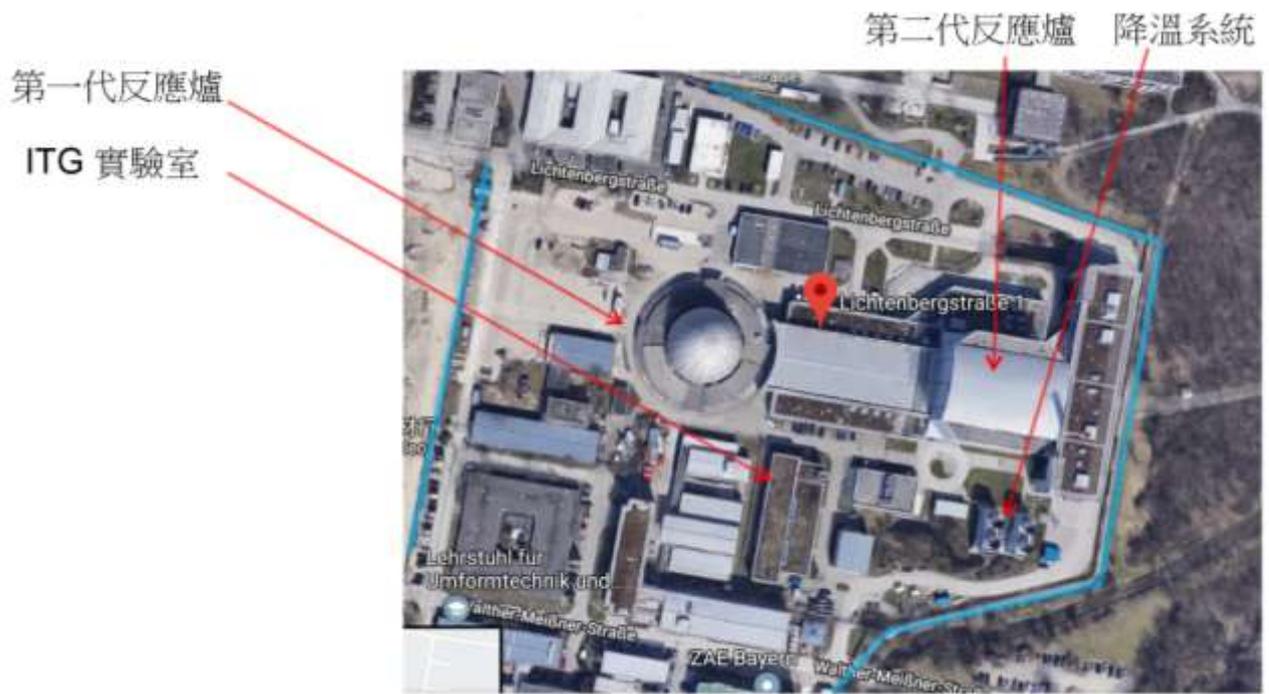


圖9、FRMII為TUM第二代研究用反應爐，而ITG純化分離實驗室也位於TUM輻射管制區域(藍線所圍區域)之中。(圖片摘自GOOGLE地圖)



圖 10、ITG 進行 n.c.a Lu-177 純化分離之實驗室，位於慕尼黑工業大學(Technische Universität München, TUM)校園輻射作業管制區內。(作者於 ITG 實驗室外拍攝)



圖11、作者與Dr. Henkelmenn於ITG 實驗室外合影。



圖12、TUM管制區採人員出入管制，須登記領證進出。(照片為作者於TUM拍攝)



圖13、TUM管制區進出道路之車輛輻射偵檢器。(照片為作者於TUM拍攝)



圖14、ITG實驗室入口之人員輻射偵檢器。(照片為作者於ITG實驗室拍攝)



圖15、TUM第一代反應爐模型。(照片為作者於TUM拍攝)

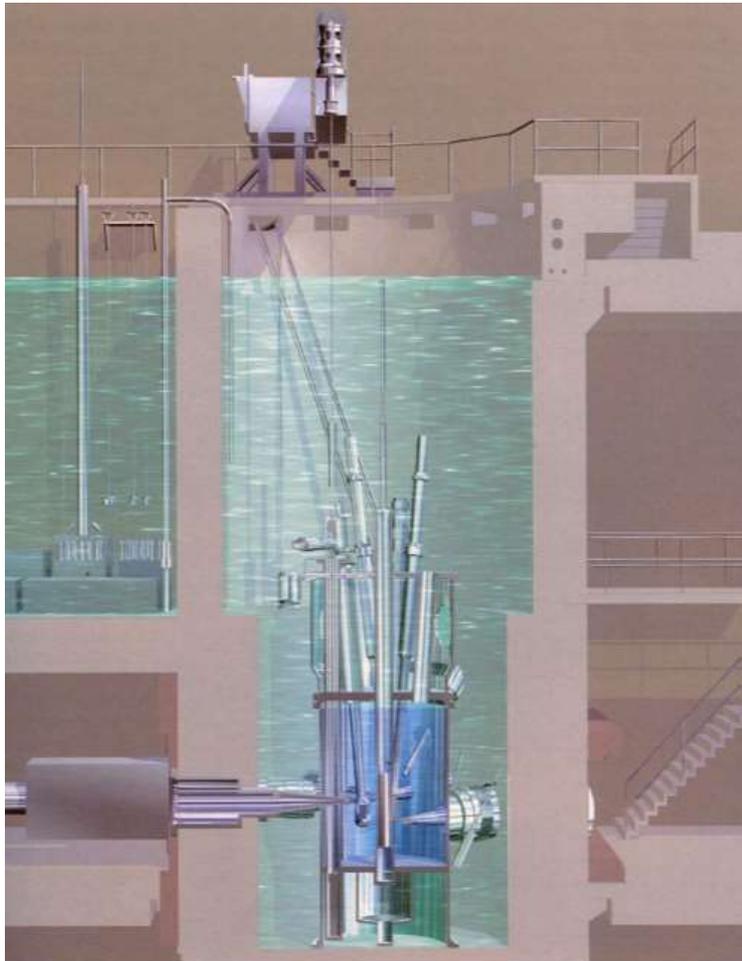


圖16、慕尼黑工業大學研究用反應爐FRM II示意圖，工作人員將裝有Yb-176的安瓿瓶置入一容器中，再經由連通管將之投入反應爐中進行反應。(圖片摘錄自TUM介紹檔案)

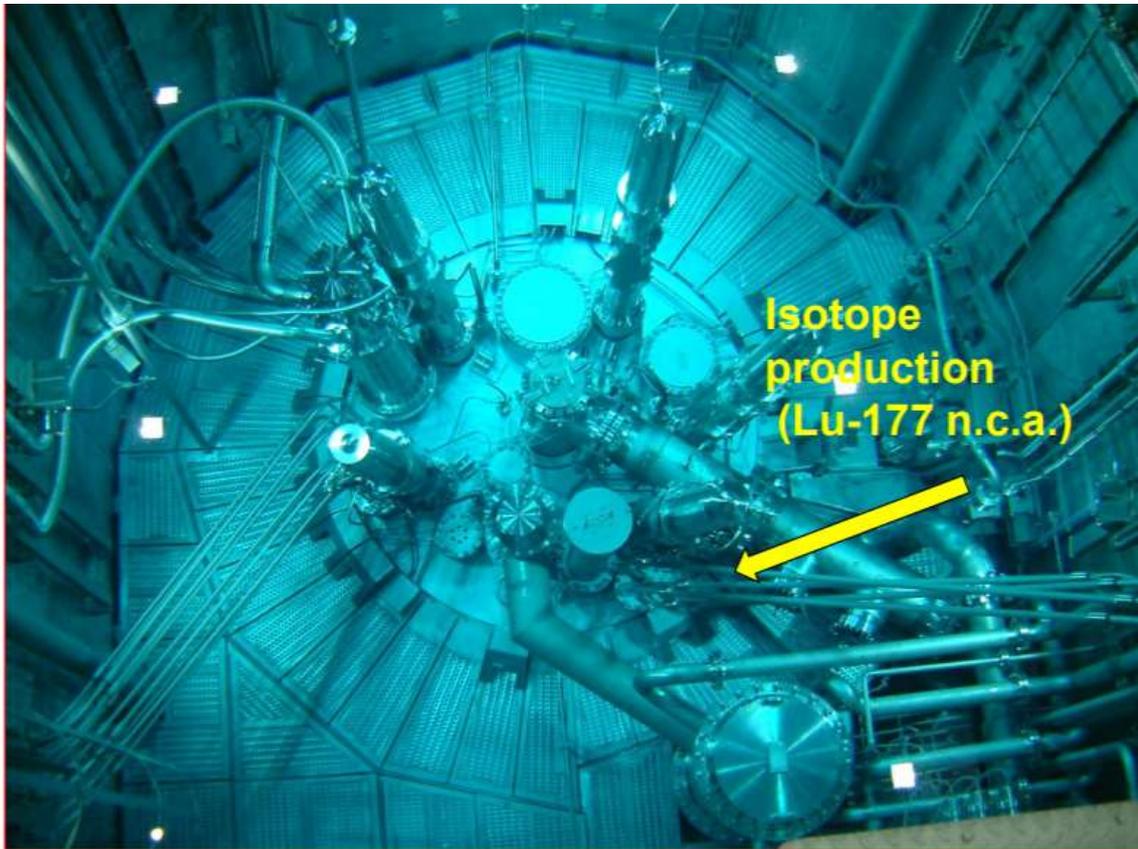


圖17、FRMII內部的俯視圖，工作人員將裝有Yb-176的安瓿瓶置入一容器中，再經由連通管將之投入反應爐中進行反應，待數天後將反應終產品送至ITG實驗室進行純化分離。藍色輝光為契忍可夫輻射(Cherenkov radiation)(圖片摘錄自TUM介紹檔案)



圖18、Yb-176裝載於安瓿瓶之樣品。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖19、TUM研究人員將Yb-176安瓿瓶置入容器中。(圖片摘錄自ITG介紹影片)



圖20、TUM研究人員將裝有Yb-176之容器投入連通管入口。(圖片摘錄自ITG介紹影片)



圖21、TUM研究人員將裝有Yb-176之容器投入連通管入口。(圖片摘錄自ITG介紹影片)



圖22、生產之Lu-177射源從FRM II運送到相鄰建築的ITG實驗室進行純化分離。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖23、ITG純化分離實驗室鉛室。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)

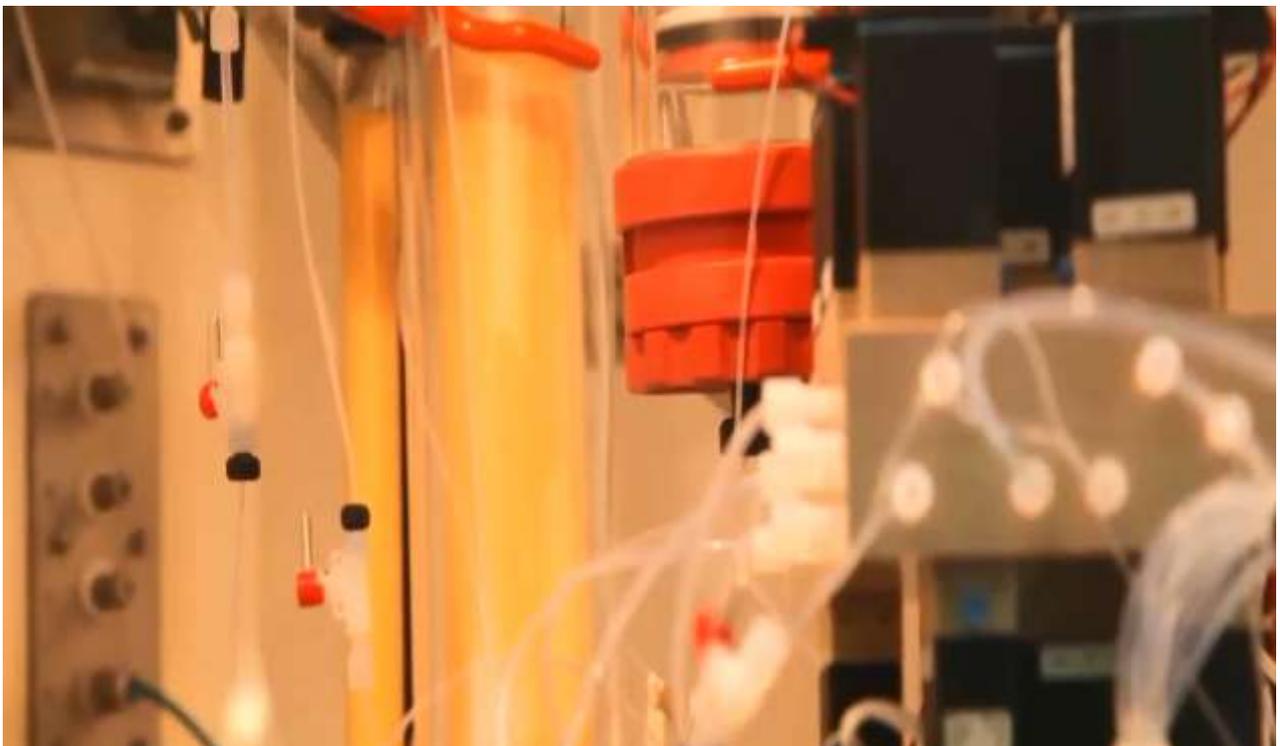


圖24、Lu-177在ITG實驗室進行純化分離。(圖片摘錄自ITG介紹影片)



圖25、ITG實驗室內將分離純化出的n.c.a Lu-177射源以自動分裝器依照客戶需求活度分裝。(圖片摘錄自ITG介紹影片)

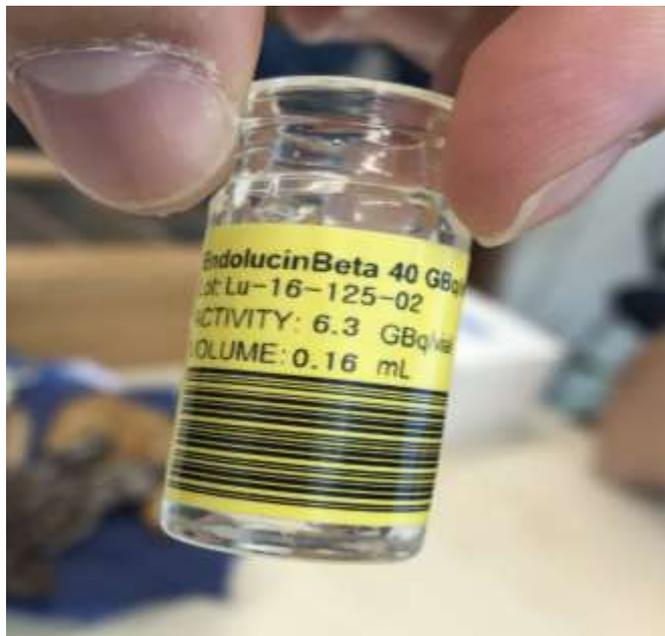


圖26、ITG生產之n.c.a. Lu-177射源以無菌空瓶承裝，商品名為EndolucinBeta<sup>®</sup>。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖27、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>第二層包裝以一公分厚鉛罐包裝。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖28、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>第三層包裝以一密封鐵罐包裝並塞入防撞泡棉，以避免運送途中可能發生之碰撞導致第一層玻璃瓶破裂發生滲漏。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖29、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>第四層包裝以保麗龍固定密封鐵罐包裝並裝入貨運紙箱。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)

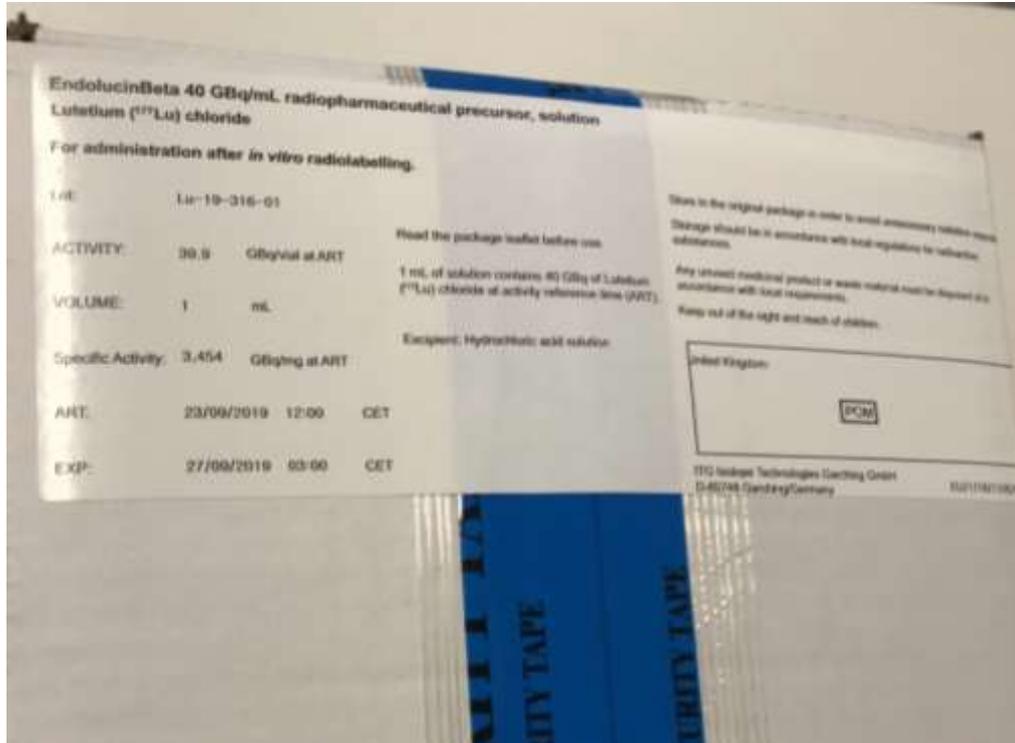


圖30、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>紙箱上蓋封條，註記射源名稱、批號、活度、比活度(校正時間)與保存期限。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)



圖31、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>紙箱側邊貼紙，註記射源來源(ITG)以及運送目的地。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)

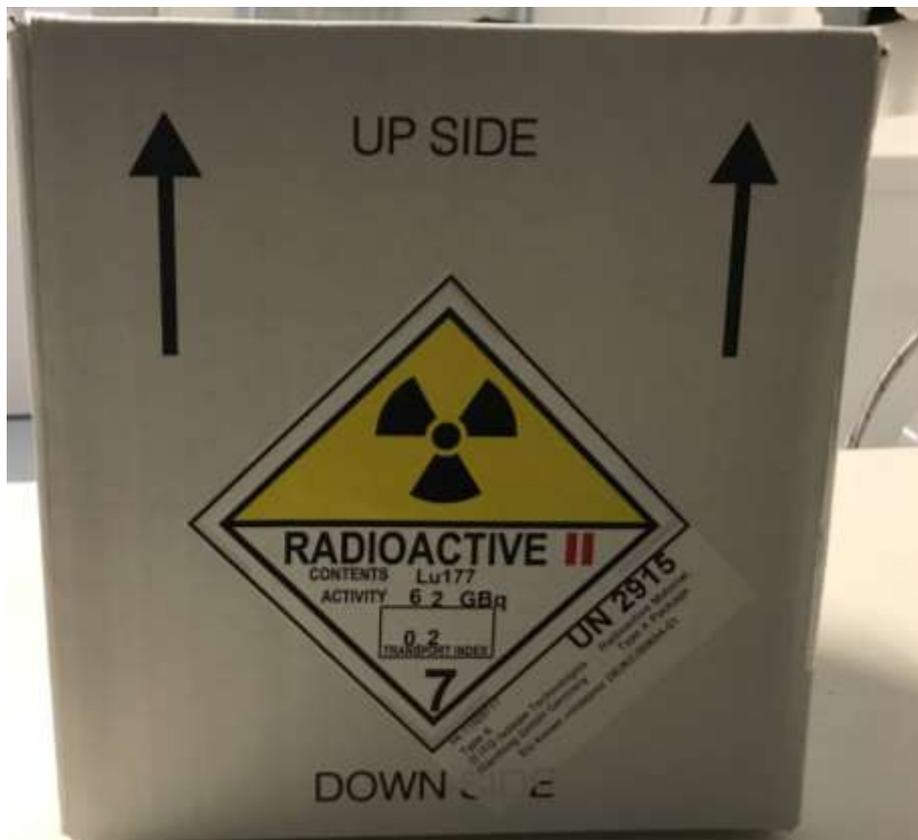


圖32、ITG EndolucinBeta<sup>®</sup>紙箱側邊放射性物質警示貼紙。(照片為作者參訪ITG實驗室時拍攝)

ITG所產製的n.c.a. Lu-177以無菌空瓶裝載，置於鉛罐中運送，外包裝再由內而外以泡棉、鉛罐、保麗龍與紙箱包裝，經由ITG同位素生產/純化實驗室總負責人、同時也是ITG常務董事的Richard Henkelmann教授表示參訪當日即有20多箱n.c.a Lu-177要送往全球各地，一般從ITG出貨的高峰時段為星期四與星期五，花三個工作天以內即可到各目的地供使用者做研發或醫療使用。由於ITG實驗室即位在FRMII的相鄰建築物，兩者同樣都是在TUM的輻射作業管制區中，因此不論人員、車輛進出皆需要登記管制並進行偵檢作業，也由於ITG近幾年n.c.a Lu-177銷售業務的蓬勃發展，不論是在其行政辦公室或是純化分離實驗室中皆可見相當多的德國當地年輕工作人員，顯見其n.c.a. Lu-177市場擴張之速度與發展潛力。



圖33、目前市面上常見到之核醫藥物自動合成盒。右上角為第一代ITG的iQS系統，僅能合成Ga-68核醫藥物，左上角為新款iQS-TS系統，可合成Ga-68或Lu-177核醫藥物，不須外接幫浦或是電源供應器，僅需連接電腦即可使用，空間需求小且操作簡便。(圖片摘錄自ITG銷售報告)

## 1.2 ITG實驗室：iQS-TS核醫藥物自動合成盒

針對醫院標誌Lu-177-PSMA核醫藥物的需求，ITG所設計的全自動合成系統iQS-TS，搭配其銷售的蛋白質胜肽以及耗材試劑組，可簡易的完成Ga-68或是Lu-177放射性核種標誌的胜肽藥物(DOTATOC或是PSMA)，且標誌效率不需經純化即可達到95 %以上。第一代的iQS系統僅可適用於Ga-68核醫藥物的標誌，第二代的iQS-TS於2016年推出，搭配不同的耗材、試劑組與內建的程式可全自動合成符合GMP規範的Ga-68或Lu-177標誌胜肽藥物。本次實習作者即於ITG實驗室內了解iQS-TS自動合成盒的設計，並以生理食鹽水模擬射源，做cold-run模擬操作練習。



圖34、iQS-TS自動合成盒連接Ge-68/Ga-68發生器準備標誌核醫藥物。其依不同顏色來對應胜肽樣品、0.9 %氯化鈉溶液以及注射水瓶，耗材組以卡榫對應避免誤裝。(圖片摘錄自ITG型錄)



圖35、iQS-TS自動合成盒連接Lu-177射源合成核醫藥物。耗材組與Ga-68相比少一側卡樺可作為明顯區別，其他試劑組顏色標記相同，最終產物通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜作為最終滅菌。(圖片摘錄自ITG型錄)



圖36、ITG第一代iQS設計，僅用以合成Ga-68核醫藥物。(作者於ITG實驗室拍攝)



圖37、iQS-TS空機樣式，耗材組與試劑組須每次標誌時安裝、調配。(作者於ITG實驗室拍攝)



圖38、Lu-177標誌耗材組，下方有兩個卡榫，與Ga-68耗材組的三個卡榫有明顯區別，用以減少安裝時人為造成的失誤。(作者於ITG實驗室拍攝)

以往核研所也有設計全自動或半自動合成盒，大多使用微型幫浦作為試劑混和的流向與流速控制，iQS-TS系統則是簡單地藉由一隻10 mL針筒以及下方微電腦控制的三向閥旋鈕來操控試劑的混合與流向。在左方反應瓶的凹槽內側具有溫度控制系統可快速升溫至反應需求溫度，同時也配有溫度計紀錄其反應升降溫度，反應瓶的凹槽後方以及接近合成盒中間位置的內部設置有活度偵檢器，可偵測反應瓶內的輻射相對活度，以做為系統監控藥物合成的參考依據。iQS-TS系統右上方ITG標誌的右側有三個RFID tag的插槽，分別對應為試劑組、耗材組以及胜肽樣品，RFID tag會於ITG銷售時隨每批商品包裝盒附上，確保客戶是使用合格來源的試劑與胜肽進行反應，已獲得符合GMP規格的最終產品。



圖39、ITG iQS-TS系統在耗材組中設計一個針筒，做為控制其封閉系統內溶液之混和與流動控制，下方三下閥旋鈕各自獨立，可控制溶液之流向。(作者於ITG實驗室拍攝)



圖40、白色凹槽為反應槽，其以加熱器包覆並設有溫度偵測器，儀器內後方並設置有輻射偵檢器可偵測相對活度。(作者於ITG實驗室拍攝)



圖41、RFID條碼插槽，確保使用者所使用的耗材組、試劑組與胜肽藥物來源皆來自於ITG合格供應貨源。(作者於ITG實驗室拍攝)

系統的操作介面設計也相當人性化，選擇標誌胜肽種類為DOTATOC或是PSMA後即進入確認選單，詳細引導操作者一步一步完成耗材組、試劑組與胜肽樣品瓶的安裝，以避免在安裝時的人為失誤造成的風險與誤差。安裝完確認後即可開始標誌反應，系統中的即時監控介面可以觀察當下進度以及反應瓶內的溫度與相對輻射活度的變化，為求反應過程全程符合GMP規範，程式內反應步驟以及各項參數皆已鎖定，若是研究機構要將此套系統用於新藥研發則需要聯繫工程師作修改調整。在標誌反應完成後，藥物經過一個0.22 μm親水性濾膜作為最終滅菌，流入最終產品瓶，隨後即進行濾膜完整性測試，以作為核醫藥物的無菌檢驗驗證。

Checklist : Consumable Placement

Please type the peptide name involved in this production\*

- 1) Place the cassette\*
- 2) Connect the tube of valve N°9 going upwards to the blue filter of final product vial\*
- 3) Insert the needle of the horizontal tube of valve N°9 into the waste vial (silver cap)\*
- 4) Place the reagents: HCl on red spike, Saline on green spike and EtOH on yellow spike\*
- 5) Formulate the peptide with the buffer and inject it in the reactor (red connector)\*
- 6) Connect generator outlet to the reactor (red connector)\*
- 7) Connect generator inlet to the tube of valve N°2 (white connector)\*
- 8) Rip off the detachable tags from the cassette, reagents and peptide\*

Next >

圖42、iQS-TS的引導介面，讓使用者一步一步進行組裝並確認，以減少人為失誤產生的風險。  
(圖片摘錄自ITG型錄)



圖43、iQS-TS組裝完成的射源、耗材組與產品瓶，預備進行Lu-177核醫藥物標誌反應。藥物留至產品瓶前先經過一個藍色、0.22  $\mu\text{m}$ 親水性濾膜作為最終滅菌步驟。(作者於ITG實驗室拍攝)

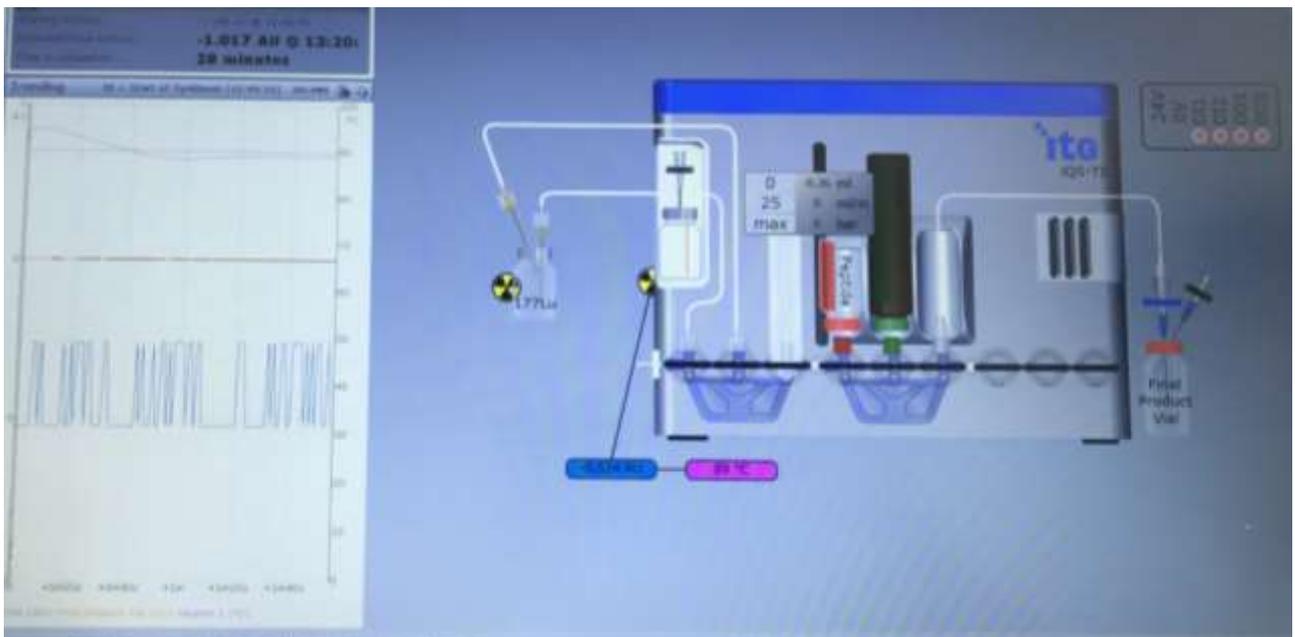


圖44、iQS-TS標誌反應時的即時監控介面。於此介面中可得知試劑的流向、反應步驟以及樣品反應瓶的即時溫度(°C)與相對輻射活度(activity unit, AU)，監控介面圖表中粉紅色的曲線代表溫度、藍色曲線代表相對輻射活度。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)

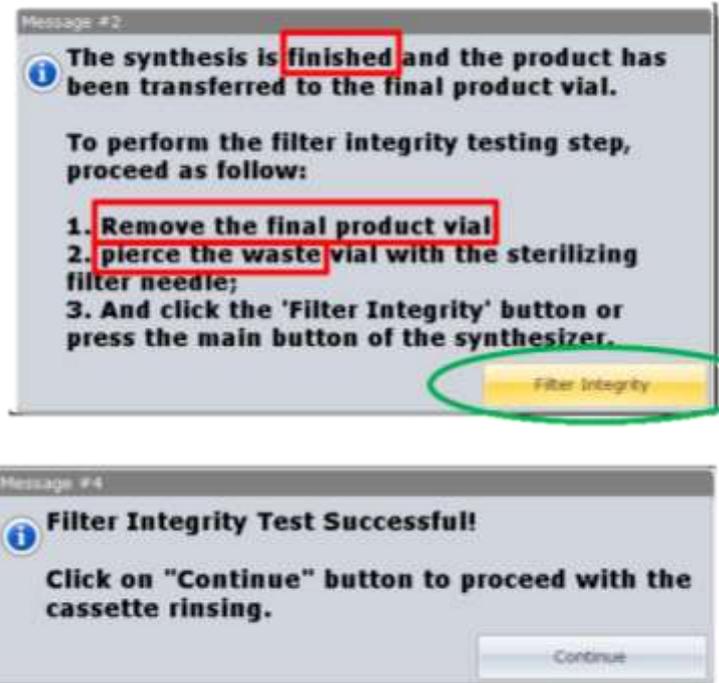


圖45、iQS-TS系統於標誌反應完成後，接續檢測用以做最終滅菌的濾膜完整性，以確保終產品有通過無菌檢測。



圖46、iQS-TS反應完成後產生之報告(上)，紀錄反應程序、過程溫度、活度變化，此為作者9月16號cold-run之結果。

Lab: 100064 916020		Synthesis Report 177Lu Peptide		itg	
<b>Reagents Materials</b>					
Manufacturer	Lot (#C)	Expiration	Qty		
Cassette	ITG	07/2022-01/	05/2025	1000 (See B)	
Reagent Sol	ITG	07/2022 (15)	05/2025	1000 (See A)	
Peptide	ITG	N/A (15)	05/2025	1000 (See A)	
<b>Events</b>					
Date	Description				
20190916 12:00:00	Work Production started by user ITG				
20190916 12:01:14	Message #1: A custom message defined in the sequence is displayed.				
20190916 12:01:21	Message #2: Click on 'Start Synthesis' if you are ready to start the synthesis. If necessary, return back to return to the consumable disposable code after 5 seconds, the user ITG clicked on 'Start Synthesis'.				
20190916 12:04:06	The step 'Synthesis' has been paused by user ITG.				
20190916 12:04:22	The step 'Synthesis' has been resumed by user ITG.				
20190916 12:04:58	Manual mode requested by user ITG.				
20190916 12:04:54	Message #3 (code #1000): The automated execution is paused. The manual mode is active on the equipment. You can now adjust the equipment manually (water, motor, ...). After 5 seconds, the user ITG clicked on 'Stop'.				
20190916 12:04:50	Message #3 (code #1000): The automated execution is paused. The manual mode is active on the equipment. You can now adjust the equipment manually (water, motor, ...). After 5 seconds, the user ITG clicked on 'Stop'.				
20190916 12:05:05	Manual operation requested by user ITG. Ready to start: Code Strength Position.				
20190916 12:05:07	Manual operation requested by user ITG. Ready to start: Code Up Position (Magnet).				
20190916 12:05:15	Manual operation requested by user ITG. Ready to start: Code Strength Position.				
20190916 12:05:26	Software manual mode requested by user ITG.				
20190916 12:05:28	Manual mode requested by user ITG.				
20190916 12:05:28	Message #4 (code #1000): The automated execution is paused. The manual mode is active on the equipment. You can now adjust the equipment manually (water, motor, ...).				
20190916 12:05:35	Message #4 (code #1000): The automated execution is paused. The manual mode is active on the equipment. You can now adjust the equipment manually (water, motor, ...). After 4 seconds, the operator clicked on 'Continue'.				
20190916 12:05:46	Auto read line of the chip 13 of the tag 'Synthesis' requested by user ITG.				
20190916 12:07:14	Message #5: A custom message defined in the sequence is displayed.				
20190916 12:07:20	Message #6: The synthesis is stopped and the product has been transferred to the final product (M). To perform the final integrin binding test, proceed as follow: 1. Remove the final product vial, 2. insert the vial in with the chemistry fiber needle, 3. And click the 'Filter integrity' button, 4. press the read button of the software. After 2.7 minutes, the user ITG clicked on 'Filter integrity'.				
20190916 12:07:34	Message #6: A custom message defined in the sequence is displayed.				
20190916 12:08:00	Message #6: 'Filter integrity' has been successful. Click on 'Continue' button to remove the synthesis. After 30 seconds, the user ITG clicked on 'Continue'.				
<b>Analysis</b>					
	Yield (%) (Raw decay corrected)	Expected Yield (%)	Deviation (%)		
Labeling and Formulation*	82.5 %	97.8 %			

圖47、iQS-TS反應完成後產生之報告(下)，紀錄反應程序完指步驟、耗材組/試劑組/胜肽藥物批號，此為作者9月16號cold-run之結果。

在進行PRLT時所使用的PSMA標的物有PSMA I&T、PSMA-617、PSMA I&S、MIP-1095與MIP-1404等各式胜肽，在台灣已經有林口長庚醫院與台灣大學附設醫院開始使用PSMA-11標誌Ga-68來對攝護腺癌進行診斷造影的臨床試驗。ITG所生產、提供的是PSMA I&T(其商品名稱為ITG-PSMA-1)，化學名稱DOTAGA-(I-y)fk(Sub-KuE)，每瓶1 mg包裝，其可標誌Ga-68、Lu-177、Y-90、Cu-64與In-111射源作為攝護腺癌的診斷或治療使用，在品管項目尚包括了目視檢查、HPLC純度分析、化學元素分析與MS鑑定，以確保其胜肽藥品每批出場時皆符合GMP品質。

Example 1: X GBq Lu177 x 15 = X  $\mu$ g of DOTA-TOC  
Example 2: X GBq Lu177 x 12.5 = X  $\mu$ g of PSMA 617

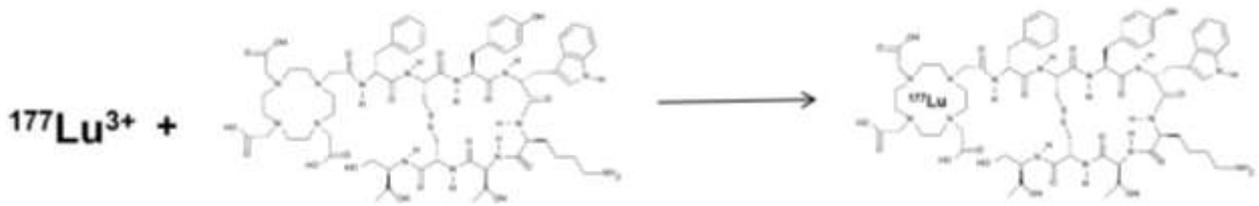


圖48、Lu-177標註DOTATOC，ITG所建議的射源(GBq)與胜肽( $\mu$ g)比例。

依照ITG所建議的n.c.a Lu-177標註胜肽反應條件，在標註DOTATOC時使用胜肽的重量( $\mu$ g)為射源活度(GBq)的15倍，在在標註PSMA時使用胜肽的重量( $\mu$ g)為射源活度(GBq)的12.5倍。在使用7.4 GBq的n.c.a Lu-177射源進行標註時，其重量為1.82  $\mu$ g、換算即為10.2 nmol，若要標註DOTATOC則會需要115  $\mu$ g、換算為81 nmol的胜肽量；若要標註PSMA時則會需要100 mg、換算為96 nmol的胜肽量，加入緩衝液讓pH值保持在4.0~4.5，加熱95 $^{\circ}$ C反應20分鐘，冷卻15分鐘後通過無菌濾膜即可得到終產品。

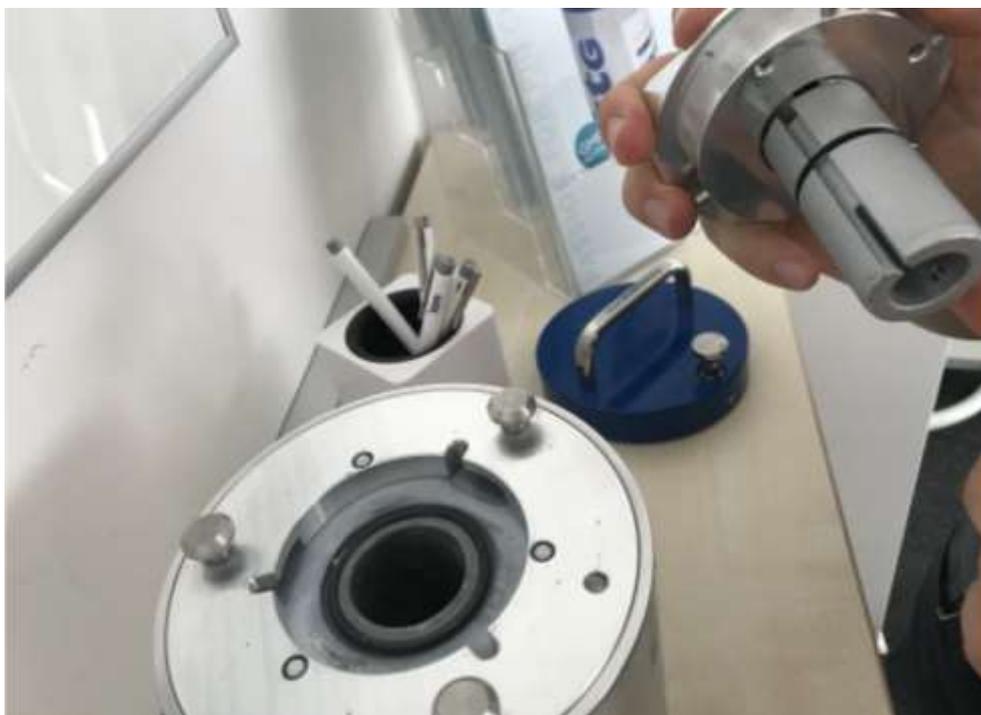


圖49、Ge-68/Ga-68發生器內部。(照片為作者於ITG實驗室拍攝)



圖50、裝載完試劑組與Ga-68耗材組，三個卡榫明顯與Lu-177耗材組相異，作者於ITG實驗室進行Ga-68-DOTATOC標誌cold-run模擬測試。

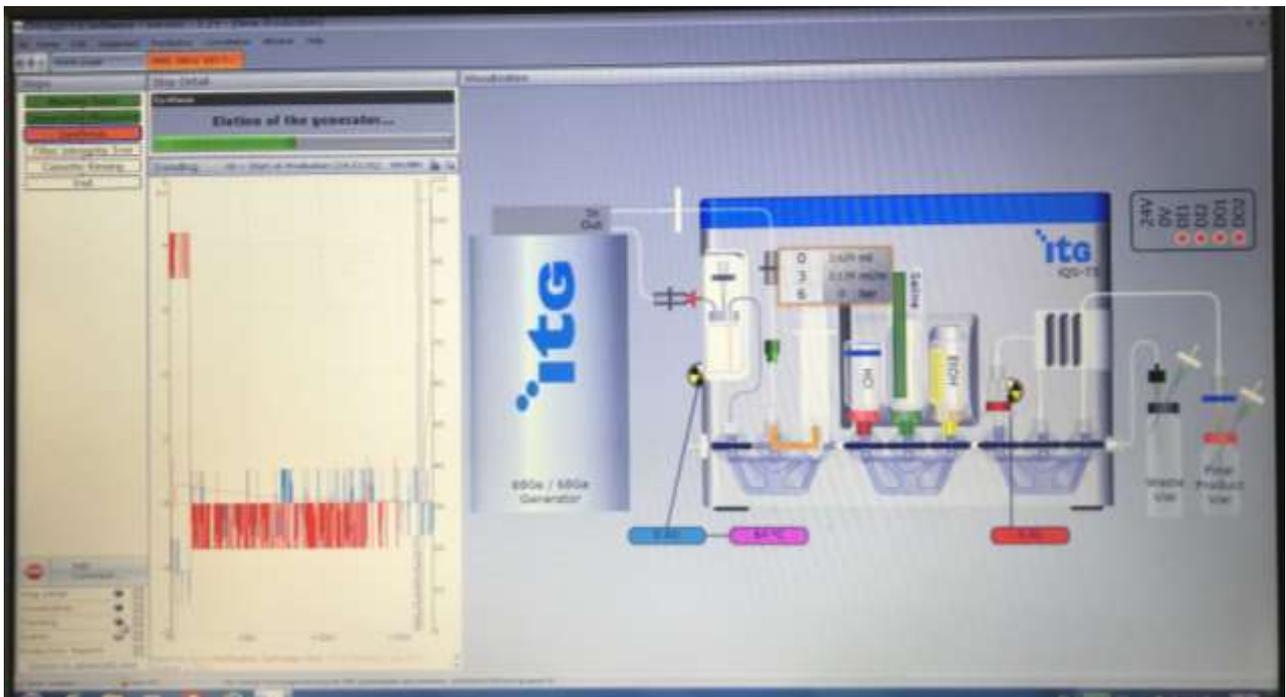


圖51、Ga-68標誌胜肽藥物之介面與Lu-177略有不同，圖中顯示有發生器以及Ga-68之專屬耗材組。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)



圖52、標誌完成進行基本的標誌效率測試，此為ITG radioHPLC，Lu-177-PSMA合格標準需大於99 %。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)



圖53、ITG radioHPLC所使用的管柱為Thermo C-18管柱。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)



圖54、ITG radioHPLC可選擇進樣量，在Lu-177-PSMA的檢驗輸入25  $\mu$ L的樣品進行檢驗。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)

ITG所提供的Lu-177核醫藥物放化純度分析方式有三種，前兩種為使用silica gel的TLC檢測方式，第三種為較快速也較為精確的radioHPLC檢驗方式。第一種TLC檢測方式是以pH值4~5的0.1 M檸檬酸鈉溶液作為移動相，以5  $\mu$ L樣本做純度鑑定，未標誌上胜肽的游離Lu-177小於2%為合格標準。第二種TLC檢測方式則是以77 g/L醋酸胺溶液(水與甲醇50:50, V/V)作為移動相，5  $\mu$ L樣本作純度鑑定，未標誌上胜肽的游離Lu-177小於2%為合格標準。在本次參訪的德國醫院-包括凱薩琳醫院以及巴特貝爾卡中央醫院，為求檢驗精確以及時效性，都採用第三種radioHPLC的檢驗方法，使用C-18管柱，移動相A為水+0.1% TFA，移動相B為乙腈(acetonitrile, ACN)+0.1% TFA，梯度從100%移動相A拉至40%移動相A，使用25  $\mu$ L樣本做純度鑑定，未標誌上胜肽的游離Lu-177小於1%為合格標準。



圖55、ITG radioHPLC的軟體ChromeStar操作介面。(作者於ITG公司實地操作時拍攝)

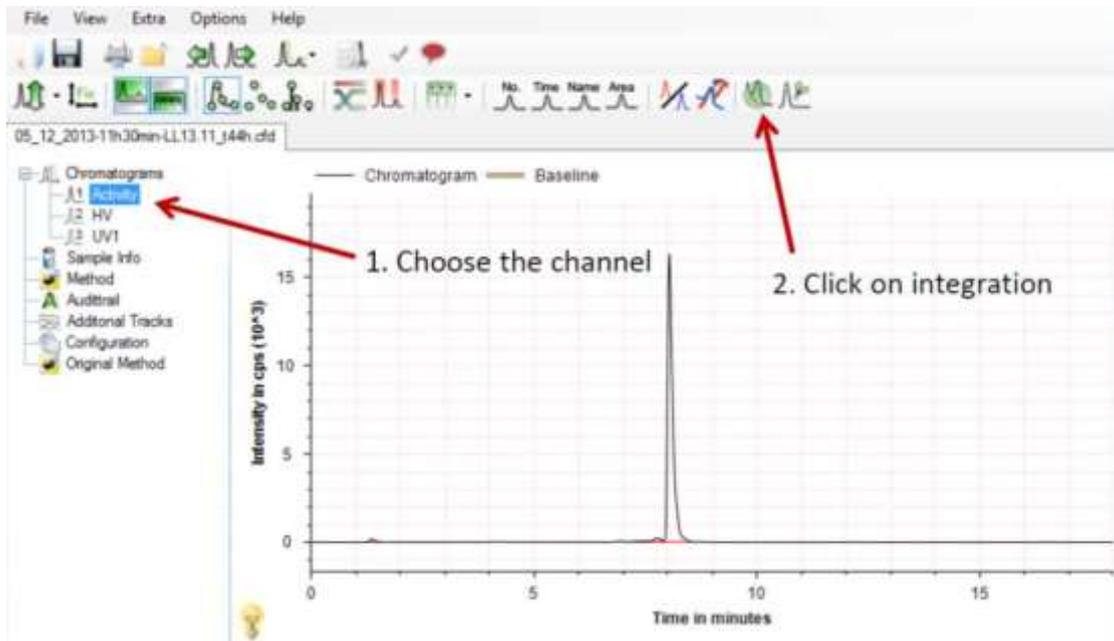


圖56、Lu-177-PSMA藥物使用ITG radioHPLC檢驗，retention time約為8分鐘。(圖片節錄自ITG技術支援報告)



圖57、Ga-68試劑組之內容物。(作者於ITG公司實驗室拍攝)

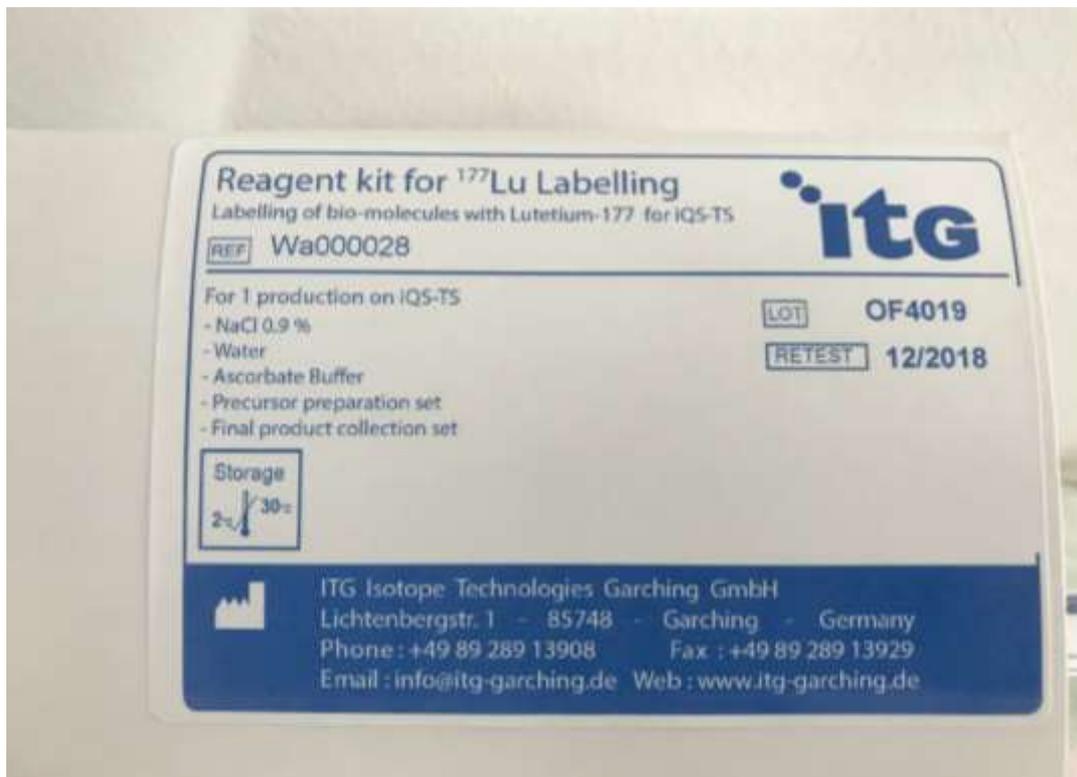


圖58、Lu-177試劑組之內容物。(作者於ITG公司實驗室拍攝)

### 1.3 斯圖加特凱薩琳醫院核醫藥局：iQS-TS hot-run操作測試



圖 59、ITG 合作之凱瑟琳醫院(Katharinenhospital)，其位於斯圖加特(Stuttgart)，核醫部門在進行 PRLT 時使用 ITG 所供應之 n.c.a Lu-177 以及自動合成盒 iQS-TS 進行核醫藥物標誌。(作者於 Katharinenhospital 外拍攝)

本次的實習目標之一，即為了解PRLT在德國的運作管理模式，包括核醫藥廠如何提供原物料、成品以及技術支援，醫院端如何接收、調劑、給藥途徑、病人管理等都是學習重點，因此在ITG技術支援部協助安排下參訪與其合作的凱薩琳醫院，來實地了解在醫院端的Lu-177-PSMA的標誌流程、品管與調劑作業。

在斯圖加特的凱薩琳醫院的核醫藥局，在接收到ITG運送的射源後，即使用iQS-TS於核醫藥局內進行標誌，標誌反應完成後以HPLC進行純度分析並同時進行內毒素檢驗，接著再視醫囑上病所患需求之劑量多少進行調配分裝，將藥劑裝載至給藥裝置後再運送至核醫科病房。



圖60、作者與ITG技術支援部工程師Bernhard Mayer以及Katharinenhospital核醫藥師Ulrike女士於核醫藥局合影。



圖61、凱薩琳醫院核醫科病房，其為管制區域須刷卡進入。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)



圖62、進入核醫藥局前，須先登記並配戴個人輻射偵檢器。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)



圖63、凱薩琳醫院的Ga-68發生器與iQS-TS系統。這一組是專用於標誌Ga-68-DOTATOC或是Ga-68-PSMA-11所使用，整組置至於鉛磚內、操作人員隔著鉛玻璃操作，儀器所佔空間需求小。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)

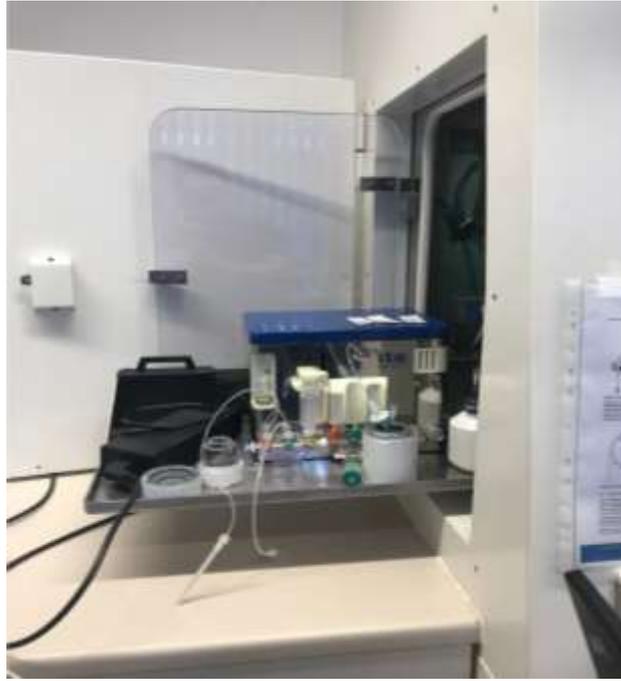


圖64、凱薩琳醫院的鉛櫃與iQS-TS系統。這一組是專用於標誌Lu-177-DOTATOC或是Lu-177-PSMA所使用，鉛櫃的側門加上滑動槽設計，讓操作者可在外部完成耗材組與試劑組的安裝，再推動滑動槽至鉛櫃內完成後續反應步驟，對周圍醫事人員的輻射暴露降到最低。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖65、凱薩琳醫院核醫藥局之鉛櫃外觀，其下方小鉛櫃可置放放射性廢棄物。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖66、凱薩琳醫院核醫藥局之輻射活度校正儀，其連接標籤機可自動列印出藥物射源種類與活度數值。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)

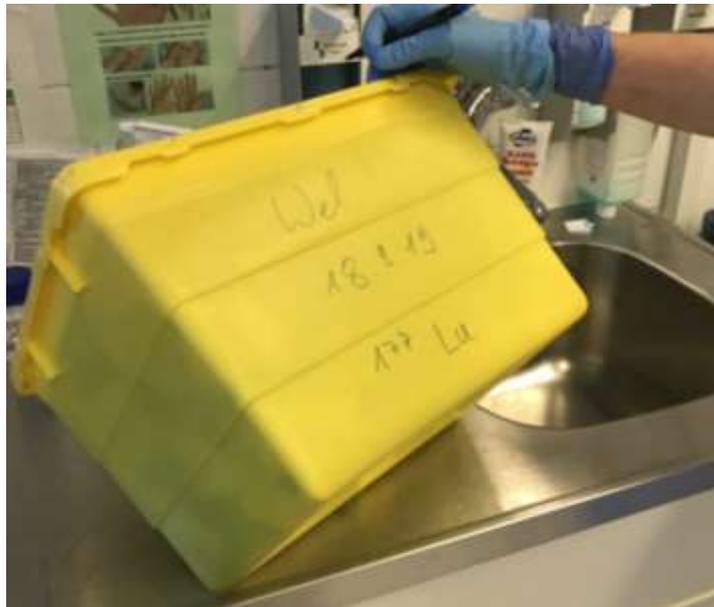


圖67、凱薩琳醫院核醫藥局之放射性廢棄物收集桶，蒐集殘留活度之針筒、導管與反應瓶等。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖68、凱薩琳醫院核醫藥局之放射性廢棄物收集桶，裝置於壓克力箱中再置入小鉛櫃中，待其活度衰退至無法測得，再以一般醫療廢棄物處理辦法處置。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖69、凱薩琳醫院核醫藥局之運送推車，部分核醫藥物調劑完會以此送至核醫部病房。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖70、凱薩琳醫院核醫藥局之運送推車，內部為3公分厚鉛罐，上蓋為滑軌設計。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)

凱薩琳醫院採用同時使用ITG radioHPLC與Eckert-Ziegler的radioHPLC兩台儀器進行藥物放化純度分析，後者較快可以得到結果，retention time(RT)約為1分40秒，前者RT較長、約為8分鐘，但是分離效果較好、在極少數其況下可發現不純物的存在，通常是在胜肽藥物開封後重新冷凍貯存較久或是保存狀況不良時發生。



圖71、凱薩琳醫院核醫藥局之ITG radioHPLC，用於Lu-177-PSMA核醫藥物的放化純度檢驗，凱薩琳醫院以兩套系統並行確保標誌產物有達到99 %放射化學純度的合格標準。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)

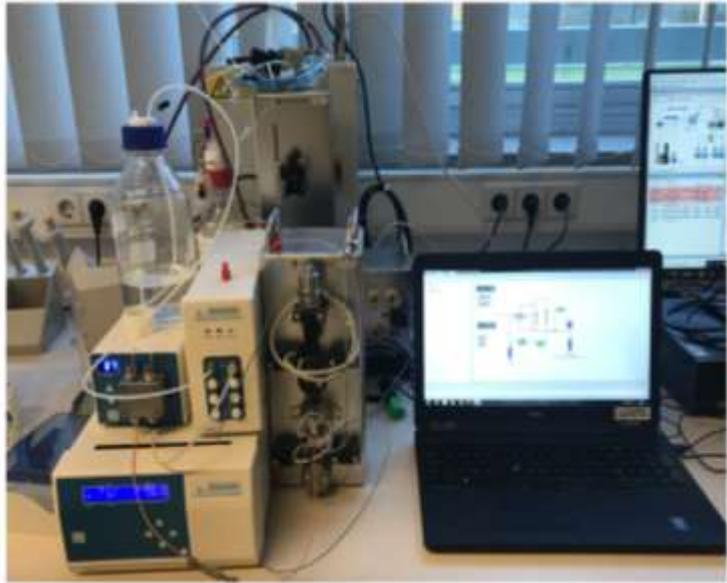


圖72、凱薩琳醫院核醫藥局之Eckert-Ziegler radioHPLC，用於Lu-177-PSMA、Ga-68-DOTATOC 核醫藥物的放化純度檢驗，凱薩琳醫院以兩套系統並行以確保檢驗效率與品質。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)

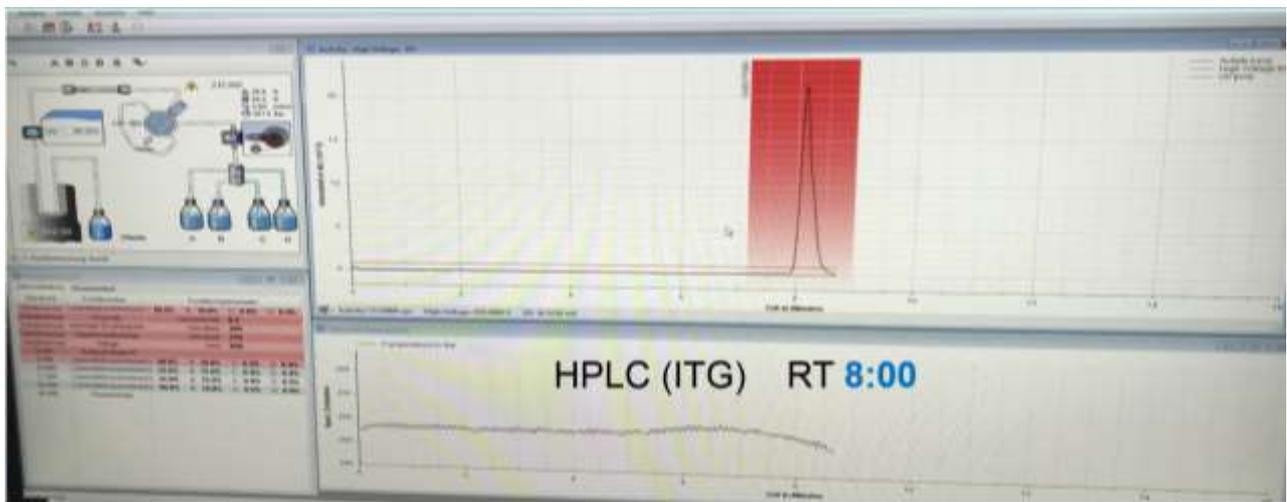


圖73、以ITG radioHPLC鑑定Lu-177-PSMA核醫藥物放化純度，RT約為8分鐘，分析所需時間較長但是分離鑑定效果較佳。(照片為作者於凱薩琳醫院實地參訪時拍攝)

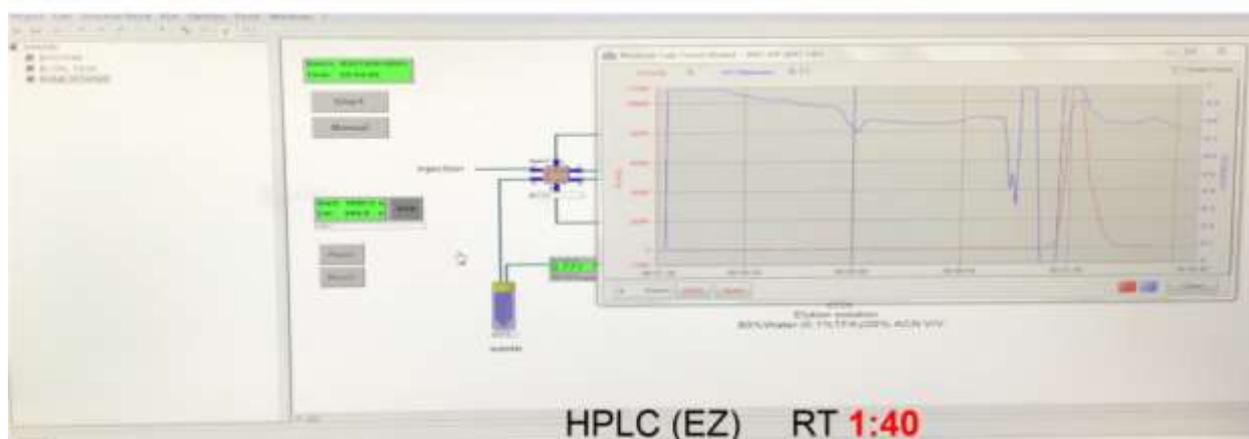


圖74、以Eckert-Ziegler radioHPLC鑑定Lu-177-PSMA核醫藥物放化純度，RT約為1分40秒，分析所需時間較短，可做為比較參考。(照片為作者於凱薩琳醫院實地參訪時拍攝)



圖75、凱薩琳醫院使用之PSMA胜肽來源為ABX PSMA-617。(照片為作者於凱薩琳醫院實地參訪時拍攝)

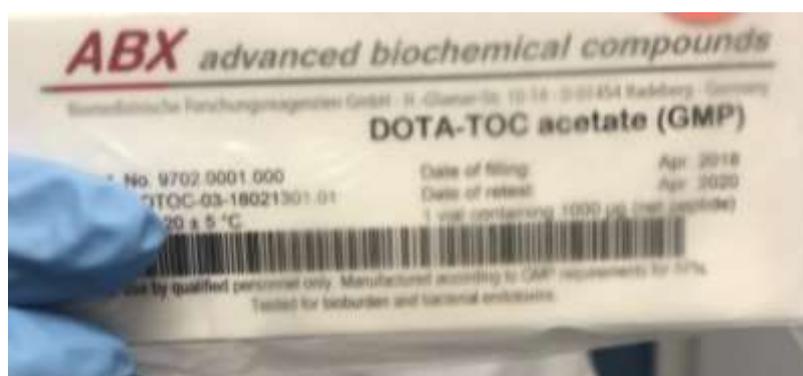


圖76、凱薩琳醫院使用之DOTATOC胜肽來源為ABX DOTA-TOC acetate。(照片為作者於凱薩琳醫院實地參訪時拍攝)

Lu-177-PSMA核醫藥物除了放射化學純度分析以外，其他檢驗項目還有外觀、pH值、比活度、核種純度、無菌試驗與內毒素檢測。大部分檢測項目都在醫院的核醫藥局內進行，當藥物標誌反應完畢當下及抽樣檢測，再將核醫藥物裝箱送至核醫科病房，交由核醫藥師依照醫師指示每位病患所需之劑量需求進行調劑分配，再裝載至核醫藥物注射器中。其中無菌室檢驗項目若是使用ITG iQS-TS系統，則會在標誌反應結束後自動進行濾膜完整性測試，確認在最終滅菌步驟中所使用的0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜在使用後仍為完整，即可判定無菌試驗通過。而內毒素檢測亦為必須項目，作者在凱薩琳醫院與巴特貝爾卡醫院核醫藥局所見皆是使用ENDOSAFE® PTS儀器作快速地內毒素篩檢。



圖77、核醫藥局標誌完成的最終產品須經內毒素檢測，確認無內毒素污染後才可進行給藥治療。(照片為作者參訪凱薩琳醫院時拍攝)



圖78、凱薩琳醫院之Lu-177-PSMA給藥系統。核醫藥物以設定好的針筒幫浦定速定量給藥，藥劑與幫浦一同置於鉛磚圍成的屏蔽內，一旁連接的是預備用以清洗導管內殘留藥劑的生理食鹽水、視病患情況偶爾會使用的輻射敏感性化療藥物和氨基酸溶液。此為較舊型的給藥方式，新型給藥裝置使用鎢作為屏蔽材質，體積較小也方便移動。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)



圖79、凱薩琳醫院核醫藥局內的輻射劑量校正儀，檢測剛標置完畢的Lu-177-PSMA核醫藥物活度，每位病患接受的劑量範圍約為6~8 GBq。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)



圖80、凱薩琳醫院核醫藥局內的輻射劑量校正儀，檢測核醫藥物從iQS-TS系統最終產品瓶轉移到給藥裝置後，最終產品瓶內殘留的輻射活度。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)

Klinikum Stuttgart - Nuklearmedizin

### Protokoll zur Lu-177-PSMA-Therapie

Patient  Datum

Zyklusphase

#### Synthese

Aktivität Produkt bei Anlieferung im Originalfläschchen [MBq]	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Isotop/Pharmakon:</td> <td>Lu-177 Fläschchen</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>Messaktivität:</td> <td>6,524 GBq</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Datum/Zeit:</td> <td>18.09.2019 09:32</td> <td></td> </tr> </table>	Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen		Messaktivität:	6,524 GBq		Datum/Zeit:	18.09.2019 09:32	
Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen									
Messaktivität:	6,524 GBq									
Datum/Zeit:	18.09.2019 09:32									
Aktivität Produkt nach Synthese im Produktfläschchen [MBq]	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Isotop/Pharmakon:</td> <td>Lu-177 Fläschchen</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>Messaktivität:</td> <td>6,188 GBq</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Datum/Zeit:</td> <td>18.09.2019 11:36</td> <td></td> </tr> </table>	Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen		Messaktivität:	6,188 GBq		Datum/Zeit:	18.09.2019 11:36	
Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen									
Messaktivität:	6,188 GBq									
Datum/Zeit:	18.09.2019 11:36									

#### Applikation

Zeitpunkt Applikation [hh:mm]  Aktivität [MBq]

#### Post Applikation bis planare Ganzkörperaufnahme

Aktivität Standard (Rest im Produktfläschchen nach Applikation) [MBq]	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Isotop/Pharmakon:</td> <td>Lu-177 Fläschchen</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>Messaktivität:</td> <td>12,91 MBq</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Datum/Zeit:</td> <td>18.09.2019 11:46</td> <td></td> </tr> </table>	Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen		Messaktivität:	12,91 MBq		Datum/Zeit:	18.09.2019 11:46	
Isotop/Pharmakon:	Lu-177 Fläschchen									
Messaktivität:	12,91 MBq									
Datum/Zeit:	18.09.2019 11:46									

圖81、核醫藥局Lu-177調劑的登記表，紀錄射源活度、標誌完成後終產品的活度以及給藥後的殘留活度。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)

Erster planarer Ganzkörperscan			
Datum	<input type="text"/>	Uhrzeit	<input type="text"/>
Protokoll	Lu 177 WB		
Lagerung	Rückenlage;	Arme am Körper entlang;	Kopfschale
Position des Standards	In Standardhalterung zw. OSG		
Zweiter planarer Ganzkörperscan			
Datum	<input type="text"/>	Uhrzeit	<input type="text"/>
Protokoll	Lu 177 WB		
Lagerung	Rückenlage;	Arme am Körper entlang;	Kopfschale
Position des Standards	In Standardhalterung zw. OSG		
Zweifach SPECT/CT-Scan ab Hals abwärts			
Datum	<input type="text"/>	Uhrzeit	<input type="text"/>
Protokoll	Tomo WB		
Lagerung	Rückenlage	Arme über Kopf	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

圖82、核醫藥局Lu-177患者檢查的登記表，紀錄第一次、第二次全身照影與SPECT/CT造影之時間與部位。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)



圖83、作者於凱薩琳醫院實際操作iQS-TS，以Lu-177標誌DOTATOC胜肽。(照片於凱薩琳醫院拍攝)



圖84、作者於凱薩琳醫院實際操作iQS-TS，試劑調配並組裝好以後，準備推入鉛櫃開始標誌反應。(照片於凱薩琳醫院拍攝)

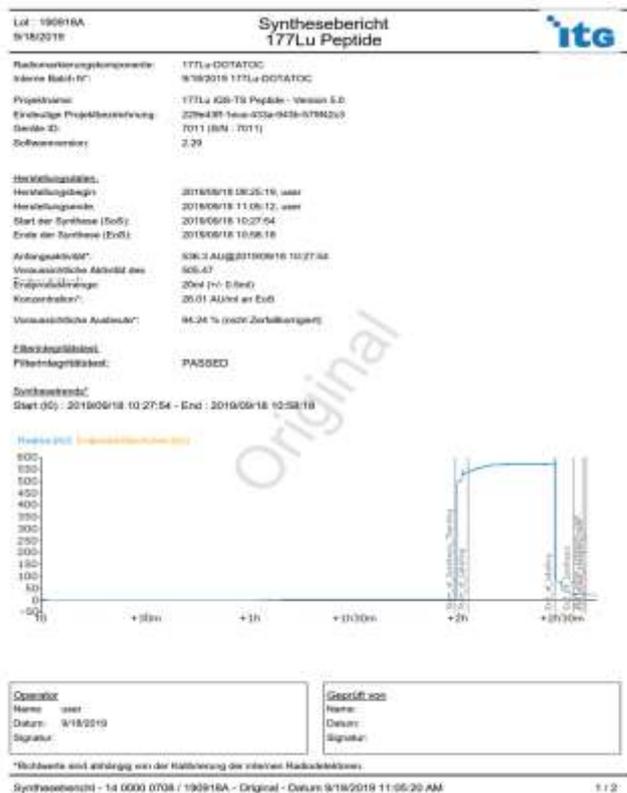


圖85、作者於凱薩琳醫院實際操作iQS-TS，以Lu-177標誌DOTATOC胜肽之標誌反應報告上頁。(照片於凱薩琳醫院拍攝)

Lit. 19019A 0183018		Synthesebericht 177Lu Peptide		itg	
<b>TSR Daten</b>					
Konsole:	HTG	Unit (v1):	Verfall:	Ref:	
Handgeräten:	HTG	CP-1508 (Rev. B):	09/2019	10886 (Rev. B)	
Papier:	HTG	CP-1508 (Rev. A):	09/2019	12123 (Rev. A)	
		CP-2462 (Rev. A):	03/2020	11851 (Rev. A)	
<b>Logfiles</b>					
Zeit	Beschreibung				
2019/09/18 09:20:18	Equipment loaded by user 'user'				
2019/09/18 09:20:18	Mode: 'Production' started by user 'user'				
2019/09/18 10:24:20	Message #2: A custom message defined in the scenario is displayed.				
2019/09/18 10:24:29	Message #2: Klicken Sie auf 'Synthese starten' wenn Sie bereit sind die Synthese durchzuführen. Klicken Sie auf 'Zurück' um gegebenenfalls zum Schritt 'Produktions-Verfahrensparameter' zurückzukehren.				
2019/09/18 10:24:29	Nach 6 Sekunden hat der Anwender 'user' die Schaltfläche 'Synthese starten' ausgewählt.				
2019/09/18 10:26:18	Message #3: A custom message defined in the scenario is displayed.				
2019/09/18 11:00:08	Message #3: Synthese ist abgeschlossen und der Produktwert wurde in das Produktbuch eingetragen. Für Filterung NEUEN; geben Sie Folgendes ein: 1. Suchen Sie Produktbuch 2. Drücken Sie den Abkürzertaste mit der Hand des Benutzers 3. und betätigen den Filterregler bis der Wert über dem Handrad am Meter Nach 2.823 Minuten, hat der Anwender 'user' die Schaltfläche 'Filterung NEU' ausgewählt.				
2019/09/18 11:03:11	Message #4: A custom message defined in the scenario is displayed.				
2019/09/18 11:04:53	Message #4: Einige Filtereinstellungen 'Übersicht' sind verfügbar zu bzw. über den Nach 2.7 Minuten, hat der Anwender 'user' die Schaltfläche 'Vorbereitung' ausgewählt.				
<b>Arbeits</b>					
	Ausbeute (%)	Ertragsrate (%)	Anweichung (%)		
Markierung und Formierung / Faser 34.2 %		87.0 %			
*Nichtwerte sind abhängig von der Kalibrierung der relevanten Produktionslinien.					

圖86、作者於凱薩琳醫院實際操作iQS-TS，以Lu-177標誌DOTATOC胜肽之標誌反應報告下頁。  
(照片於凱薩琳醫院拍攝)



圖87、於核醫藥局離開時的手足偵檢器。(照片為作者於凱薩琳醫院拍攝)

## (二) 巴特貝爾卡中央醫院 (Zentralklinik Bad Berka, ZBB)

本次實習另一重點即為巴特爾卡醫院的核醫科，ZBB的核醫科分為兩大部門，負責診斷的部門由Dr. Christoph Robiller所領導，另一部門為作者本次拜訪的診療部門-分子放射治療及分子影像中心，則為Dr. Richard Baum所領導。



圖88、巴特貝爾卡中央醫院(Zentralklinik Bad Berka, ZBB)，其位於德國中部圖林根洲的巴特貝爾卡，其為使用放射性同位素治療攝護腺癌的PRLT療法發展重鎮，核醫部主席兼臨床主任Dr. Richard Baum更是PRLT的重要推手與領導角色。(照片摘錄於Zentralklinik Bad Berka介紹網頁)

相較於斯圖加特的凱薩琳醫院，巴特貝爾卡中央醫院每年收置的攝護腺癌病患人數更多，根據其核醫部主席兼任臨床主任Dr. Baum所統計每年有近1,200攝護腺患者從世界各地來此求診，核醫部資深主治醫師Dr. Harshad Kulkarni表示其治療的去勢抗性轉移性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者為凱薩琳醫院的6~10倍多，更有約400人次的前列腺癌患者於巴特貝爾卡中央醫院接受PRLT療程。



圖89、巴特貝爾卡醫院已有悠久歷史。(照片為作者於ZBB拍攝)

根據台灣泌尿科醫學會的統計每年在台灣有5,000名攝護腺癌新病人，診斷時的平均年齡為74歲，每年約有1,200人死於攝護腺癌，近年由於攝護腺特異抗原(prostate-specific antigen)的抽血檢驗日漸普遍，因此也常用於攝護腺癌的診斷以及預後追蹤標的。在使用賀爾蒙療法、去勢療法、放療及化療等治療方式皆使用無效的情況下，PRLT即為患者可考慮之治療方式，在接受PRLT的治療後，患者的平均存活期從9個月延長到36個月且幾乎無副作用的發生，表示其治療確實有顯著之成效。台灣至今尚未進行過使用Lu-177-PSMA核醫藥物來做攝護腺癌治療的臨床試驗當然亦無衛生福利部通過的許可，在德國的醫院是以恩慈療法(Compassionate Use)的型式來進行PRLT治療，由於Lu-177-PSMA核醫藥物在歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)的申請尚在審核中，預計2020年才會通過，因此須由醫師提出治療計畫交付院內倫理審查委員會通過，在經過地方政府醫政機關審查核准後始得執行PRLT治療。



圖90、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心，出入須刷卡進出。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖91、巴特貝爾卡醫院之核醫部病房，病患住兩人一間之隔離病房。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖92、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心平面圖，其內有約10 間病房。(照片為作者於ZBB 拍攝)



圖93、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心入口處之手足偵檢器。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖94、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心於參訪期間須配戴個人輻射偵檢器。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖95、進入巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心管制區須換鞋或穿著鞋套。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖96、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心醫療站內準備好之Granisetron 3 mg。(照片為作者於ZBB拍攝)



圖97、作者與診療中心資深臨床醫師Dr. Harshad Kulkarni合影。

在作者參訪巴特貝爾卡中央醫院的四天當中，當週即有6位病人接受Lu-177-PSMA治療、4位病人接受Lu-177-DOTATOC治療神經內分泌腫瘤，據Dr. Kulkarni表示一般來此接受治療的攝護腺癌與神經內分泌腫瘤病患人數比例為4：6，而其中有六成是來自德國，作者參訪當週的病患來自捷克、印度、加拿大與土耳其，其中一位攝護腺癌病患則是來自台灣，其表示是自費前往德國接受一次10,000歐元的PRLT治療(醫護人員表示巴特貝爾卡中央醫院內的德國病患大多都有醫療保險給付，而外國人則多為自費前去治療)，且前去接受PRLT治療的台灣籍患者據其所知至少有六位以上，代表國內確實有開發、引進PRLT療程的需求。



圖98、巴特貝爾卡中央醫院核醫部病房的核醫藥物分裝系統，其採用義大利廠牌TEMA的整套作業裝置。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖99、義大利廠牌TEMA的核醫藥物分裝裝置，將核醫藥局標誌完成的Lu-177-PSMA核醫藥物至於儀器中央凹槽。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖100、義大利廠牌TEMA的核醫藥物分裝裝置，將預備給病患使用的核醫藥物容器至於右側的輻射劑量校正儀。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)

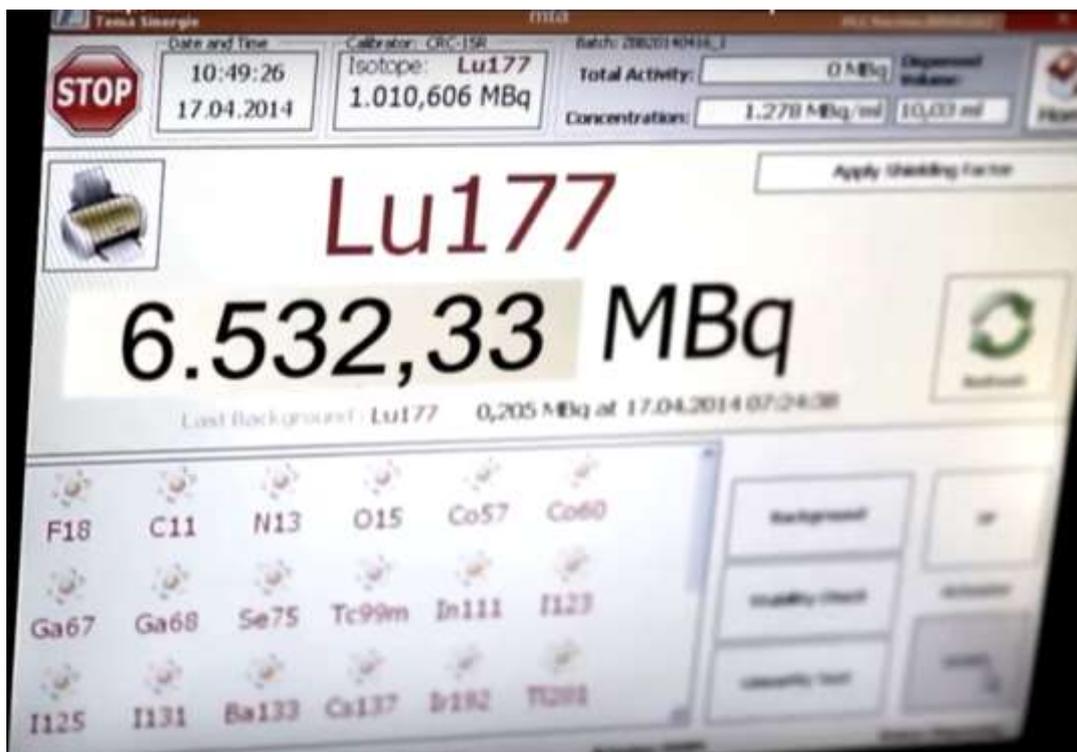


圖101、義大利廠牌TEMA的核醫藥物分裝裝置控制面板，當設定好射源種類與預計分裝的核醫藥物活度數值後，儀器啟動後其微型幫浦將藥物從中央凹槽內抽至預備容器中，預備容器內的核醫藥物活度達到設定值後，微型幫浦停止運轉，分裝完成。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)

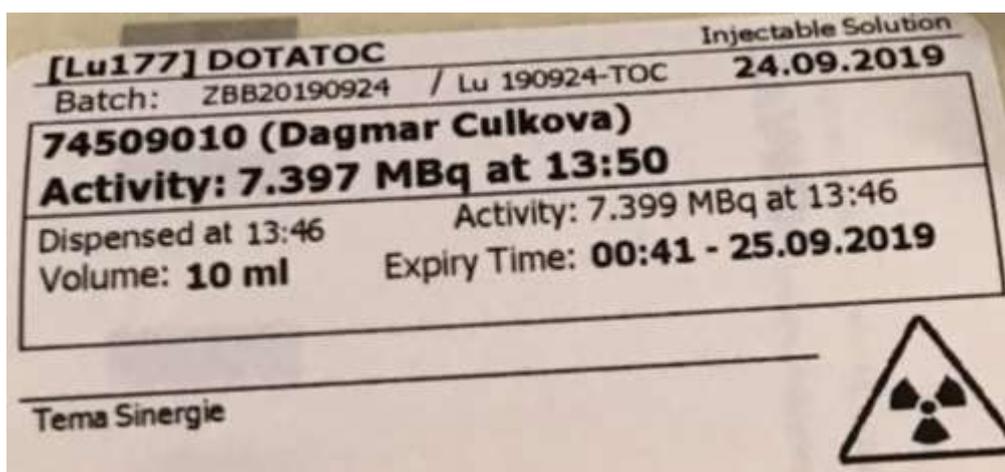


圖102、義大利廠牌TEMA的核醫藥物分裝裝置連接標籤機，自動印出分裝之射源種類與活度數值。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖103、義大利廠牌TEMA的核醫藥物分裝裝置全套外觀。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖104、義大利廠牌TEMA的核醫藥物預備容器。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖105、義大利廠牌TEMA的輻射藥物微型注射器RAD-INJECT，其使用2公分厚的鎢材質作為屏蔽，可將周圍的輻射暴露降至 $\mu\text{Sv/h}$ 。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖106、醫護人員將裝載核醫藥物之預備容器以長柄夾置入注射器。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖107、醫護人員將裝載核醫藥物之預備容器以長柄夾置入並裝上注射器之後，再接上下方連結導管。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖108、給藥裝置架設完成，導管連接到患者手上的留置針，給藥前一小時醫師會先藉由留置針注射20 mL生理食鹽水，給藥後會以生理食鹽水或是胺基酸溶液點滴注射兩小時，醫師並會囑咐要在8小時內飲水2.5~3 L。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖109、給藥時醫師與醫護人員會即時監控病人血壓、心跳變化，Lu-177-PSMA藥物給藥時間約5分鐘，給藥後病人通常並無特殊感覺、立即反應，Lu-177-DOTATOC給藥時間約15分鐘，給藥時會造成病人短暫的心跳、血壓上升，須特別留意，若有骨轉移，則給藥時病人可能會感覺到疼痛。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)。

在巴特貝爾卡中央醫院接受PRLT的患者為攝護腺癌確診且有PSA上升趨勢、手術無法切除之轉移、去勢療法抗性、經泌尿科與腫瘤科醫師評估其他治療方式無效且經Ga-68-PSMA-PET/CT確認轉移病灶有表現PSMA，大部分患者在之前有接受過體外放療，曾接受使用Docetaxel、Cabazitaxel或合併Taxotere/Cabazitaxel化療，患者接受PRLT的劑量以及治療次數取決於治療前Ga-68-PSMA-PET/CT (PSMA表現、腫瘤位置與大小)、腎臟功能、血液毒性、曾接受過的治療、腫瘤反應以及體能狀態(Karnofsky Performance Score, KPS)，其大致與Dr. Baum醫療團隊在為了篩選PRRT病患時所使用的巴特貝爾卡評分標準(Bad Berka Score, BSS)相符。

#### 巴特貝爾卡評分標準(Bad Berka Score, BSS)→

- 1.受體PET/CT結果
- 2.腎功能
- 3.血球數
- 4.肝臟牽連

- 5.肝外腫瘤負荷
- 6.Ki-67指數
- 7.F-18-FDG PET/CT結果
- 8.腫瘤動態(倍增時間、新病灶)
- 9.KPS或生活品質評估(ECOG)量表
- 10.減重情形
- 11.距第一次診斷時間
- 12.腫瘤的功能活性
- 13.先前接受之治療。

巴特貝爾卡中央醫院的攝護腺癌患者接受PRLT以後的療效評估則是依據歐洲癌症研究及治療組織(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)標準與固體腫瘤療效評價標準(The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1。患者接受治療期間都接受了臨床監測，以記錄可能會發生的副作用(噁心、嘔吐、呼吸困難、疲勞和口乾舌燥等)，藥物毒性反應評估是依據常見不良事件評估標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0版本。患者在接受PRLT治療後基本需住院觀察2~4天，接受5次的全身掃描(Whole Body Scan, WBS)以及至少一次的Lu-177-PSMA-SPECT/CT造影，經由Dr. Baum與Dr. Kulkarni的評估後才可出院。

PRLT患者體內的輻射劑量評估則是根據給藥後的各個時間點WBS結果來取得全身或是欲觀察臟器的時間-活度曲線，配合SPECT/CT或是PET/CT的影像做臟器的圈選以及活度曲線的校準，平均吸收劑量則是以OLINDA/EXM軟體來執行。若是要在患者間做相對比較的話，則會圈選大腿附近(無轉移，無病灶)的區域作為背景值，做標準化(internalization)後再來進行其他器官的藥物分佈比較。

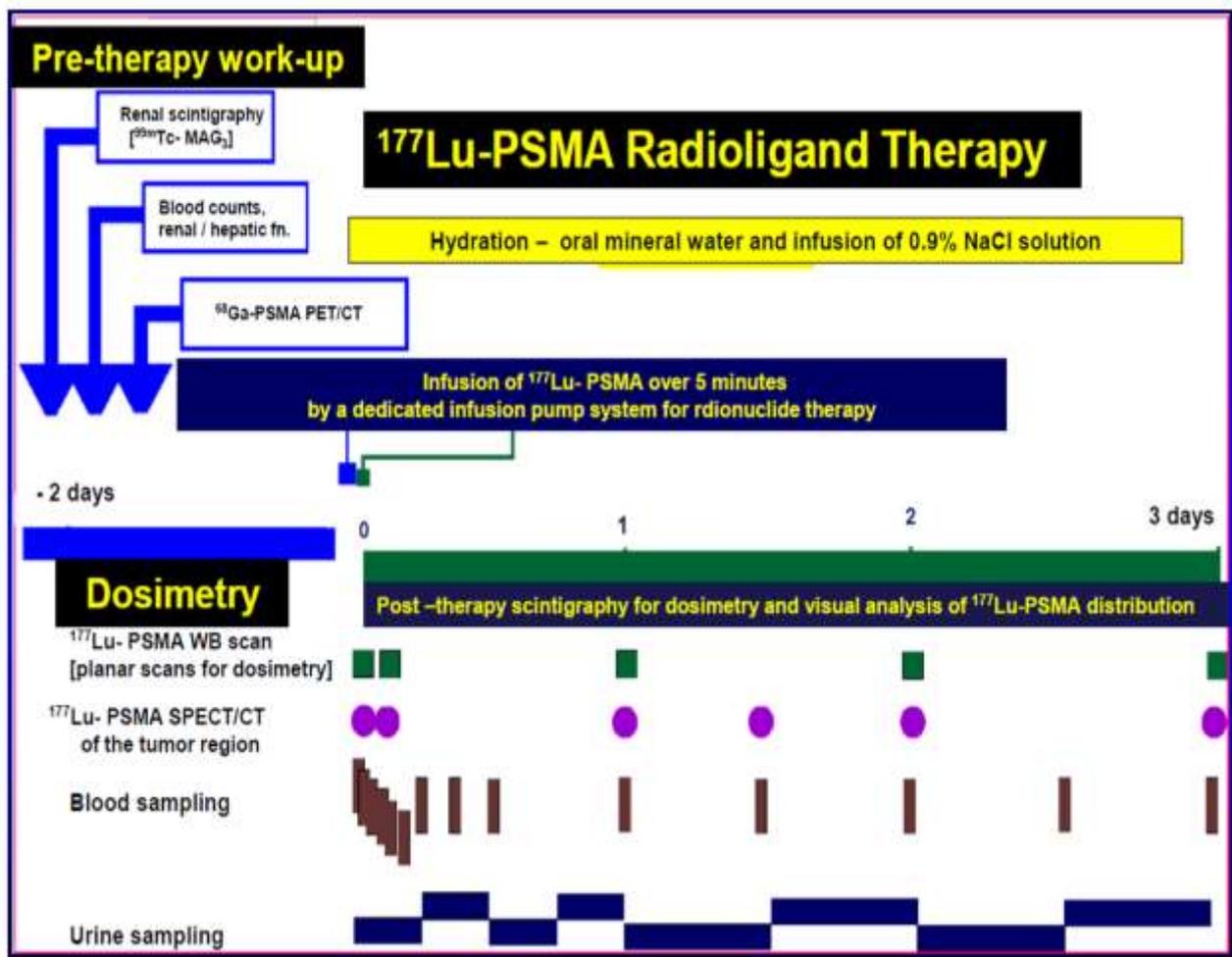


圖 110、巴特貝爾卡中央醫院患者接受 PRLT 程序。包括治療前的腎臟功能評估、血液實驗室數據分析、Ga-68-PSMA-PET/CT 療效預估，給藥時間約 5 分鐘、並在術前/術後給予生理食鹽水，給藥後的劑量評估程序與療效追蹤(五次 WBS、SPECT/CT、血液與尿液樣本分析)。(圖片摘錄自 Dr. Baum 簡報檔案)



圖 111、PRLT 患者於給藥後需住院 2~4 天，期間會接受 5 次 WBS，巴特貝爾卡中央醫院所使用的機型為 MEDISO 的 Nucline™SPIRIT，WBS 所得的結果會比對 PET/CT 或 SPECT/CT 進行校正後運用於劑量評估。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)



圖 112、PRLT 患者於接受治療前會先接受 Ga-68-PSMA-PET/CT 的診斷，評估腫瘤的 PSMA 表現量，並預估藥物生體分布位置，巴特貝爾卡中央醫院使用的機型是 SEIMENS 的 RT Pro Edition for Biograph Vision。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)

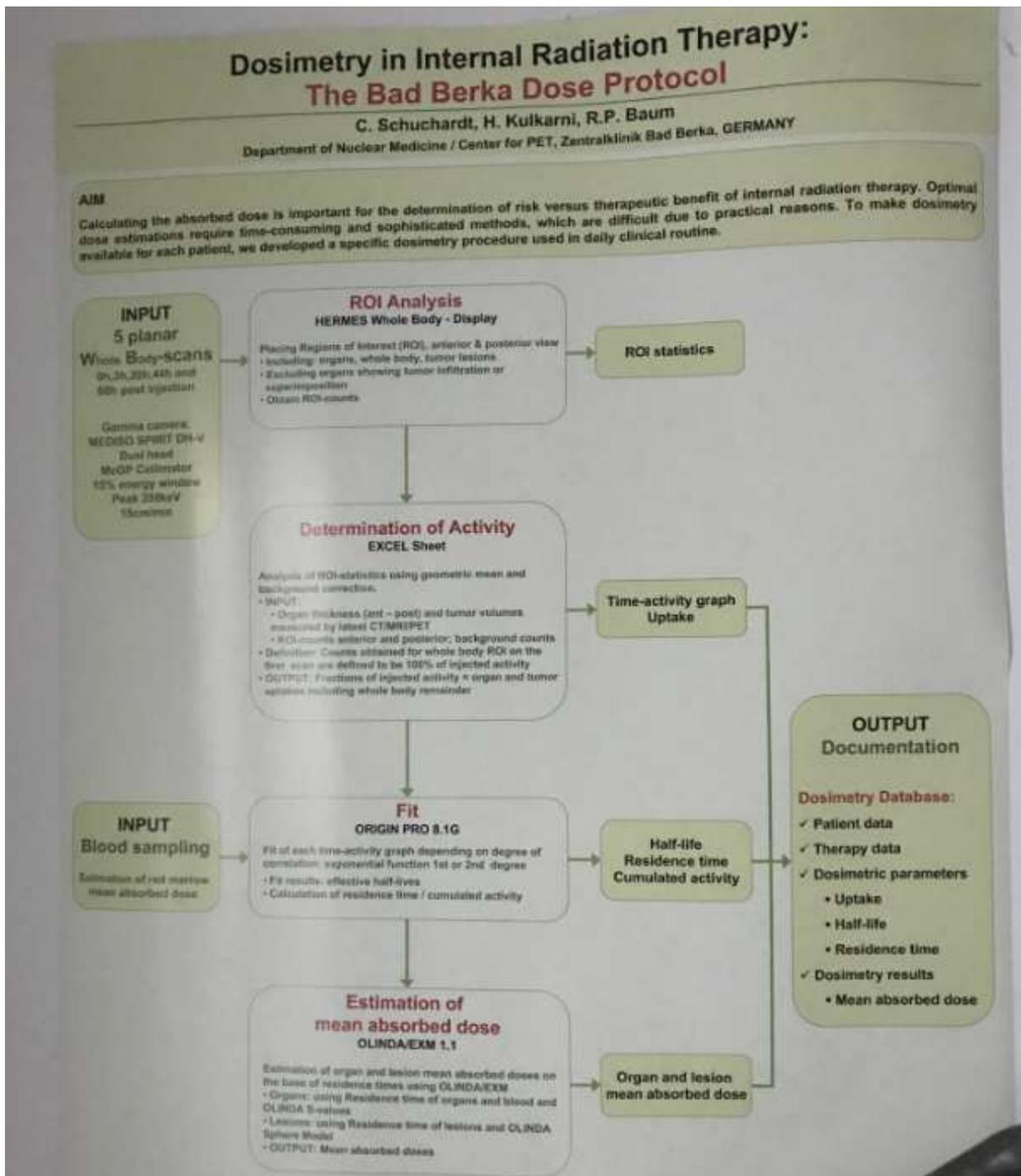


圖 113、巴特貝爾卡中央醫院劑量評估流程圖。PRLT 患者在住院期間接受五次 WBS，參考 PET/CT 的 3D 影像決定圈選 ROI 範圍，之後做出時間-活度曲線，再比對 PET/CT 結果做校正，平均吸收劑量則以 OLINDA/EXM 軟體做計算。(照片為作者參訪巴特貝爾卡中央醫院時拍攝其展示海報)



圖 114、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局的迴旋加速器。核醫藥局為獨立於醫院本館的一棟獨立建築，其迴旋加速器機型為 GE PETtrace 800 cyclotron。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)



圖 115、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局的製劑作業室，其室內設計唯一環形建築，實驗室對外側皆有玻璃窗可從外環走到觀察室內作業情形。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)

本次參訪巴特貝爾卡中央醫院時，帶領參觀核醫製藥作業室的是核醫製藥負責人 Dr. Dirk Muller，經詢問巴特貝爾卡中央醫院 PRLT 的 PSMA 藥物使用從 PSMA-617 改為 PSMA I&T 時，其表示由於 PSMA-617 來源取得須透過特定廠商、價格較高(相較於其他醫院、巴特貝爾卡中央醫院的使用頻率、使用量相當高)且藥物效果相當，故後來改採從慕尼黑工業大學所取得之 PSMA I&T 胜肽藥物來進行 PRLT 治療。另外，相較於凱薩琳醫院使用 ITG iQS-TS 系統，巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局使用的是 SCINTOMICS 的自動合成盒，檢測項目為 1.外觀、2.pH 值、3.比活度、4.放化純度、5.核種純度、6.無菌測試與 7.內毒素檢驗，在標誌完成後經由 B1 地下通道從核醫藥局運送至巴特貝爾卡中央醫院本館的地下室，再由電梯送往 3 樓的核醫科病房進行分裝後投予病人使用。



圖 116、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局所使用的品管儀器，Biostep CR35 TLC 分析儀。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖 117、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局所使用的品管儀器，MiniGITA Elysia-Raytest TLC 掃描儀。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖 118、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局所使用的離子層析儀，型號 Thermo Scientific Dionex™ ICS-5000。(照片為作者參訪巴特貝爾卡中央醫院時拍攝)



圖 119、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局所使用的離子阱質譜儀，型號 Thermo Scientific LCQ Fleet Ion Trap LC/MS。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)

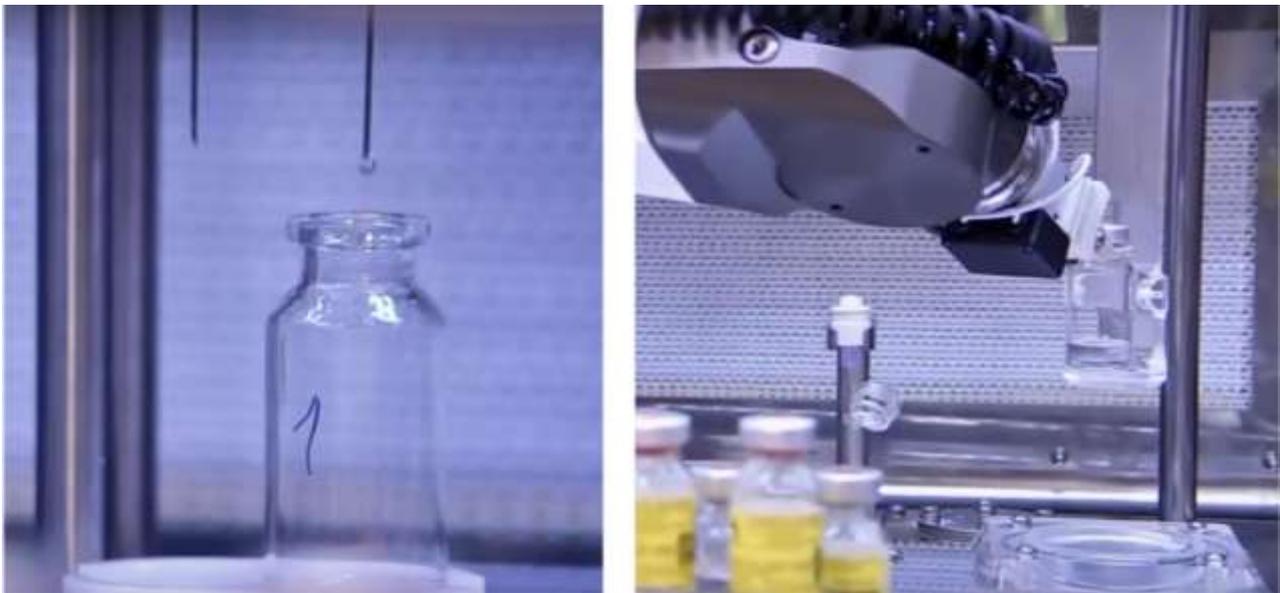


圖 120、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局藥物分裝裝置。標誌完成的核醫藥物藉由鉛室內的機械手臂自動進行分裝。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)



圖 121、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局藥物分裝裝置監控平台及機械吊臂。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)。



圖 122、巴特貝爾卡中央醫院核醫藥局藥物分裝裝置可從螢幕監控作業情形或是調整參數。(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖 123、醫事人員將分裝完成並裝入鉛罐的核醫藥物以機械吊臂吊起。(圖摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)



圖 124、裝載核醫藥物的鉛罐置入運送箱內，內部以泡棉固定避免翻覆。(圖摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)



圖 125、標誌完成的核醫藥物藉由地下通道從核醫藥局運送到醫院本館核醫科病房進行分裝。  
(照片為作者於巴特貝爾卡中央醫院拍攝)



圖 126、作者與核醫藥局負責人 Dr. Dirk Muller 合影。



圖 127、核醫部醫師巡房。每週四早上 Dr. Baum 帶領核醫部醫師與醫護人員訪視每一位病患，由醫護人員先就病歷說明患者病情、治療處置、已接收的核醫藥物劑量，病人接受 PRRT 或 PRLT 治療三~六次為一個循環，結束一個循環(約三個月) 進行腫瘤再分期(restaging)評估，Dr. Baum 會詢問病患的身體徵狀，說明引發徵狀的原因以及後續的醫院處理措施。(圖片摘錄自巴特貝爾卡中央醫院專訪影片)

## 四、建議事項

本次奉派至德國 ITG 藥廠實習並到巴特貝爾卡中央醫院觀摩 PRLT 療程臨床管理程序，在與工程師討論並實地走訪 ITG 純化分離實驗室與參觀反應爐，對於 n.c.a Lu-177 的生產與供應、以及接續其應用的自動合成盒 iQS-TS 系統以及品管程序，都有了更深一層的了解，到 PRLT 的發展重鎮巴特貝爾卡中央醫院之前也參訪了思圖加特的凱薩琳醫院，更可比較兩者設備、藥物管理程序的不同，在巴特貝爾卡中央醫院見到世界各地來此求診的病患，其使用 Lu-177-PSMA 的現況與其病況的診斷與預後評估，都見證了準化治療時代來臨，醫師們常掛在最上的【We see what we treat, and we treat what we see.】不僅是口號、而是醫院每日巡診的例常，核醫藥物的精準使用、不論是劑量或是使用方式都是未來開發診療型核醫藥物時必須仔細思考的地方。

- (一)ITG 設計的 iQS-TS 系統，外觀簡約、操作系統直觀且引導介面人性化，搭配耗材組設計降低人員在組裝時發生人為失誤的風險，以顏色標誌試劑組與反應瓶也讓組裝更容易，以針筒取代微型幫浦並以為電腦操控三向閥旋鈕設計，可做為未來設計核醫藥物自動合成盒的參考。
- (二)目前全球有生產提供高品質 n.c.a Lu-177 射源的國家有德國 ITG、美國 Global Morpho Pharma、加拿大與俄羅斯，在觀察 ITG 的 n.c.a Lu-177 出貨量並查閱醫療研究相關的期刊論文數量，可以發現 n.c.a Lu-177 的應用研究持續呈正向成長的趨勢，而在所內繼續進行 Lu-177-PSMA 診療型核醫藥物研究並計畫在外來推向臨床時，如何保持品質穩定、供應穩定的射源也是一個需要思考的議題，評估需求後與 ITG 或其代理商簽訂供應契約或為一項解決辦法。
- (三)在巴特貝爾卡中央醫院 Dr. Baum 的研究/治療團隊進行使用 Lu-177-PSMA 的 PRLT 治療時，會在術前注射 20 mL 生理食鹽水、注射後提供胺基酸溶液並且醫師再三囑咐達到 2.5~3 L 飲水量，多層措施確保病人體內多餘的核醫藥物會儘速從腎臟排出而不造成腎毒性，且由於 Lu-177 的短作用半徑讓藥物在體內對正常組織的傷害降到最低而不會造成血液毒性。
- (四)在巴特貝爾卡中央醫院 PRLT 多在下午 2 點至 3 點間開始，在每日上午期間醫師們會討

論病人的給藥劑量，其增減取決於腫瘤大小、腫瘤對藥物之反應以及病患本身的腎臟功能等治療後檢查報告數據。除了在術前以 Ga-68-PSMA-11 預估藥物作用位置與成效評估，術後以全身造影輔以 SPECT/CT 作劑量評估，有時也會比對 F-18-FDG 的影像對腫瘤的增殖或凋亡作出預估以修正治療方向。

# 五、附 錄

## 附錄一、ITG 邀請函



ITG Isotope Technologies Garching GmbH  
Schleissheimer Strasse 91 - 85748 Garching, Germany

Taipeh Representation  
In the Federal Republic of Germany  
Office Munich  
Leopold Street 28a  
80802 Munich

**2019-08-08**

Dr. Susan Carroll  
Head of Technical Support & Services  
+49 (0)89 3298986-400  
susan.carroll@itg-garching.de

### Invitation Letter

Dear Sir,

We would like to invite Mr. Kuo to our company ITG Technologies GmbH, Lichtenbergstr. 1, 85748 Garching, which is dedicated to the development, production and global supply of targeted diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals and radionuclides for use in cancer treatment. Mr. Kuo is invited to our facility for education and training in this field.

Name:	Kuo, Yu-Min
Date of Birth:	29 Sep. 1981
Passport No.:	301094544
Nationality:	Republic of China

Please find below the details of his stay in Munich:  
Date of arrival in Munich: 16<sup>th</sup> Sept. 2019  
Date of departure: 20<sup>th</sup> Sept. 2019  
Place of Stay: Munich- Garching

Best Regards



ITG Isotope Technologies Garching GmbH  
Lichtenbergstraße 1 - 85748 Garching  
Phone: +49 (0)89 329 8986 00 - Fax: +49 89 329 8986 67  
info@itg-garching.de - www.itg-garching.de

*Dr. Susan Carroll*  
Dr. Susan Carroll

ITG Isotope Technologies Garching GmbH  
Lichtenbergstraße 1 - 85748 Garching, Germany - Phone: +49 (0)89 329 8986 00 - Fax: +49 (0)89 329 8986 67 - Mail: info@itg-garching.de  
Managing Director: Dr. Hubert Hankelmann, Stephan Schwab, Dr. Ralf Hartenstein - Aufgussweg 11, 85384 München, HRB 189 905 - Tax Number: 143/151/00767  
VAT Number: DE 256009927 - Registered Office: Garching near Munich - HypoVereinsbank AG - BRAN: DE00700202700609543328 - BIC: HYVEDE33XXX

A company of the ITM Group.



PASSION FOR PRECISION



No-carrier-added  
Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride

**endolucin**  
**beta**

EndolucinBeta® 40GBq/mL radiopharmaceutical precursor, solution.  
Active substance: Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride.

EndolucinBeta<sup>®</sup> is an innovative radiopharmaceutical precursor for targeted radionuclide therapies and contains the active substance <sup>177</sup>Lu chloride as a no-carrier-added radioisotope.

The use of no-carrier-added (n.c.a.) <sup>177</sup>Lu is excellent for the efficacy and quality of therapeutic radiopharmaceuticals. The production route of EndolucinBeta<sup>®</sup> takes advantage of highly enriched Ytterbium-176 as starting material, thereby providing the highest specific activity and an unprecedented level of radionuclidic purity.

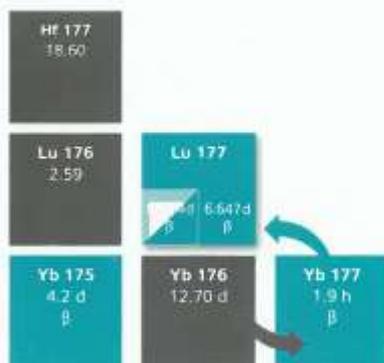
Using <sup>177</sup>Lu in its pure form enables the specific radioactivity to be greatly increased by up to 6-times. As a result, the superior performance creates favorable preconditions for efficient radiolabeling of biomolecules such as peptides and antibodies.

With us, you can choose your day of Activity Reference Time (ART) at one of 7 days within shelf life, right according to your needs.

Through our reliable, longstanding partnerships with nuclear reactors we can guarantee security of supply and daily availability of EndolucinBeta<sup>®</sup> 365 days a year. The ITM Group and its subsidiary ITG strive for excellence in establishing an innovative, fully-integrated n.c.a. <sup>177</sup>Lu platform, setting new standards.

EndolucinBeta<sup>®</sup> is GMP certified and received EU Marketing Authorization.

## PRODUCTION ROUTE



Using the indirect production route, by taking <sup>176</sup>Yb as starting material we are able to offer no-carrier-added <sup>177</sup>Lu with superior characteristics when compared to the carrier-added radioisotope.

## DEFINITION OF ART



Choose the day of Activity Reference Time (ART) and get EndolucinBeta<sup>®</sup> according to your needs, any day of the week.

## FIXED PARAMETERS

Characteristics	Acceptance Criteria	Characteristics	Acceptance Criteria
Element	Lutetium	Volume per vial	0.075–3.75 mL
Nuclide	<sup>177</sup> Lu	Radiolabeling yield	≥ 99.0% (based on radiolabeling with <sup>177</sup> Lu of DOTA-derivate, molar ratio 1:4)
Half-life	6.647 days	Packaging	Type I glass vial, closed with fluorotec® coated bromobutyl septum and center hole crimp cap
Decay mode	Beta decay	Shelf-life	9 days from production (filling of product)
Beta max. energy	0.498 MeV		
Main gamma radiation	112.9498 keV (6.17%), 208.3662 keV (10.36%)		
Chemical form	Lu <sup>3+</sup> in aqueous HCl solution		
Solvent	0.04 M HCl solution		

## PHYSICAL DATA

Characteristics	Description
Content	Range: 3–150 GBq per vial at ART
ART	Specifiable to 12:00 (CET) of days 0–7 after production
Primary Packaging	Options: <ul style="list-style-type: none"> <li>• vial 2 mL, conical bottom (Available for 3–80 GBq)</li> <li>• vial 10 mL, flat bottom (Available for 8–150 GBq)</li> </ul>

## RELEASE PARAMETERS

Characteristics	Acceptance Criteria	Method
Specific activity	≥ 3,000 GBq/mg at ART	ICP-MS
Radionuclidic purity	<sup>177</sup> Lu: ≤ 0.01 % Sum of others (the total radioactivity due to other radionuclidic impurities): ≤ 0.01 %	Gamma spectrometry, corrected to <sup>177</sup> Lu activity at end of shelf life
Activity per vial	90 %–110 % of the declared <sup>177</sup> Lu radioactivity at the date and time stated on the label (ART)	Dose calibrator
Radioactivity concentration	36–44 GBq/mL at ART	Dose calibrator/Weighing
Identity <sup>177</sup> Lu	113 keV gamma line existing 208 keV gamma line existing	Gamma spectrometry
Identity chloride	White precipitate visible	Chloride detection reaction (Ph. Eur. 2.3.1)
pH	1–2	pH-strip
Appearance	Clear and colorless solution	Visual
Chemical purity	Fe ≤ 0.25 µg/GBq, Cu ≤ 0.5 µg/GBq, Zn ≤ 0.5 µg/GBq, Pb ≤ 0.5 µg/GBq, <sup>176</sup> Lu ≤ 0.1 µg/GBq Sum of impurities ≤ 0.5 µg/GBq	ICP-MS, impurities content corrected to <sup>177</sup> Lu activity at end of shelf-life
Radiochemical purity	≥ 99.0% as <sup>177</sup> LuCl <sub>3</sub>	TLC (Ph. Eur. 2.2.27)
Radiolabeling yield	≥ 99.0% (based on radiolabeling with <sup>177</sup> Lu of DOTA-derivate, molar ratio 1:4)	TLC (Ph. Eur. 2.2.27)
Bacterial endotoxins	≤ 20 EU/mL	Turbidimetric-kinetic (Ph. Eur. 2.6.14)
Sterility	Sterile (final autoclaving)	Direct inoculation (Ph. Eur. 2.6.1)

Produced by ITG.  
A company  
of the ITM Group.

### About ITM Group

ITM Isotopen Technologien München AG is a privately held group of companies dedicated to the development, production and global supply of innovative diagnostic and therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals.

ITM's main objectives are to significantly improve outcomes and quality-of-life for cancer patients while at the same time reducing side-effects and improving health economics through a new generation of targeted radionuclide therapies in precision oncology.

### Your contact:

Phone: +49 89 329 8986-60  
Mail: [info@itm.ag](mailto:info@itm.ag)  
[www.itm.ag](http://www.itm.ag)

ITM Isotopen Technologien München AG  
Lichtenbergstrasse 1  
85748 Garching, Germany





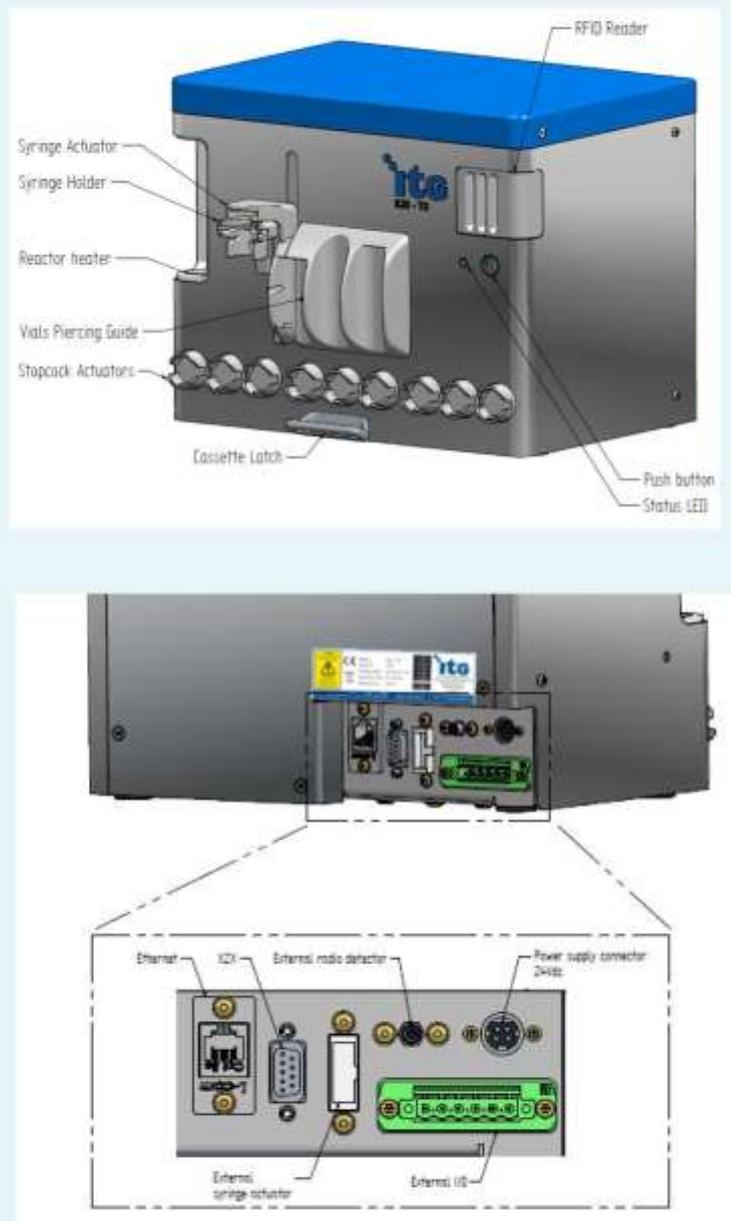
PASSION FOR PRECISION



## iQS-TS

Fully automated Theranostics Synthesizer for the preparation of radiolabeled biomolecules

**Manufacturer's recommendation:** It is recommended to leave the iQS-TS switched on. Repeated on-off switching might shorten the life-time of the built-in PLC.



**Figure 1:** Front panel (upper Figure) and Back panel (lower Figure) of the module



PASSION FOR PRECISION



## **iQS-TS**

Fully automated Theranostics Synthesizer for the preparation of radiolabeled biomolecules

## QUALITY CONTROL SOLUTION

### S 3700 $\gamma$ -DETECTOR UNIT

Half-life correction	Online correction
Material	PEEK; PFA
Detector	2 x 2" NaI(Tl) pinhole
Shielding	40 mm Pb equivalent
Energy range	0.02 – 1.2 MeV
Background noise	40 cpm
Dynamic range	0 – 400,000 cps
Flow cells	Variable 5, 20 and 50 $\mu$ l by fitting setting
Column cabinet	Integrated with lead shielding 25 mm Pb-equivalent
Injection valve	Integrated
Data output	Digital, pulse counting
Column selection valve	Optional
Weight	38 kg
Dimensions	396 x 165 x 478 mm
Power supply	100 – 250 V (47 – 63 Hz)
Column oven	up to 70°C, fully shielded

### S 1125 HPLC PUMP SYSTEM

Material	Stainless steel/PEEK*, Teflon AF <sup>®</sup> , PVDF, ceramics, sapphire, ruby
Flow rate	Adjustable Micro: 0.001 – 2,000 ml/min Analytical: 0.001 – 10,000 ml/min
Flow-accuracy	$\pm 1.0\%$ 1,000 ml/min
Flow precision	$\pm 0.1\%$ RSD 1,000 ml/min
Pressure range	0 – 40 MPa (0 – 6000 PSI)
Pressure pulsation	Typically < 0.1 MPa or < 1.0%
Compressibility compensation	integrated
Dimensions	310 x 165 x 478 mm
Weight	11 kg
Power supply	100 – 250 -V (47 – 63 Hz)

\* Depending on design

### S 3245 UV/VIS DETECTOR

Material	Stainless steel/PEEK*
Baseline noise	$\pm 1 \times 10^{-5}$ AU (@240 nm, 1 sec risetime)
Baseline drift	$2 \times 10^{-4}$ AU/h
Wavelength range	190 – 900 nm
Wavelength accuracy	$\pm 2$ nm
Linearity	> 2.0 AU
Light source	Deuterium lamp, tungsten lamp
Wavelength program	Adjustable in 10 steps
Analogue output	1x 1 V (optional: 2x 1 V)
Additional features	Peak detector with +24 V switch contact for magnetic valve
Dimensions	396 x 165 x 478 mm
Weight	11 kg
Power supply	100 – 250 -V (47 – 63 Hz)

\* Depending on configuration

**Produced by ITG.**  
A company  
of the ITM Group.

#### About ITM Group

ITM Isotopen Technologien München AG is a privately held group of companies dedicated to the development, production and global supply of innovative diagnostic and therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals.

ITM's main objectives are to significantly improve outcomes and quality-of-life for cancer patients while at the same time reducing side-effects and improving health economics through a new generation of targeted radionuclide therapies in precision oncology.

#### Your contact:

Phone: +49 89 329 8986-60

Mail: [info@itm.ag](mailto:info@itm.ag)

[www.itm.ag](http://www.itm.ag)

ITM Isotopen Technologien München AG  
Lichtenbergstrasse 1  
85748 Garching, Germany



Version 3.0, 01/2017