

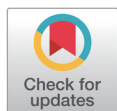
Toxicological properties of Technekitty injection (Tc-99m) in diagnosing feline hyperthyroidism

Jae Cheong Lim^{1*}, So-Young Lee¹, Eun Ha Cho¹, Yu Mi Jung¹,
Ki Hwan Park¹, Young Uk Park¹, Sung Soo Nam¹, Tae Hoon Lee¹,
Jae Won Lee¹, Yiseul Choi², Inki Lee², Yeon Chae³, Byeong-Teck Kang³

¹Radioisotope Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 34057, Korea

²Korea Radioisotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul 01812, Korea

³Laboratory of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea



Received: Oct 6, 2024

Revised: Dec 3, 2024

Accepted: Dec 9, 2024

*Corresponding author

Jae Cheong Lim
Radioisotope Research Division, Korea
Atomic Energy Research Institute,
Daejeon 34057, Korea
Tel: +82-42-868-8344
E-mail: limjc@kaeri.re.kr

We have conducted a study on the pharmacological and toxicological characteristics of Technekitty injection (Tc-99m) under development. Because of the large volume, we will report it in two papers. Following the previous study, which investigated the pharmacological properties of the Technekitty injection (Tc-99m), we report this study about toxicological properties of it.

Copyright © 2024 Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID

Jae Cheong Lim
<https://orcid.org/0000-0002-0248-8228>
So-Young Lee
<https://orcid.org/0000-0002-8758-252X>
Eun Ha Cho
<https://orcid.org/0000-0002-1064-4323>
Yu Mi Jung
<https://orcid.org/0009-0002-1973-7160>

Abstract

Following the previous study, which investigated the pharmacological properties of the Technekitty injection (Tc-99m), the toxicity of a single intravenous administration of the Technekitty injection (Tc-99m) and the side effects that may occur at the diagnostic dose were confirmed. The Technekitty injection (Tc-99m) was administered intravenously once at a dose of 0, 0.67, 2.0, and 6.0 mCi/kg to 5 male and female rats per group. Mortality, general symptom observation, and weight measurement were performed for 2 weeks, followed by observation of autopsy findings. There were no deaths, and no statistically significant weight change was observed. No abnormal systemic signs related to the Technekitty injection (Tc-99m) were observed. These results confirmed that Technekitty injection (Tc-99m) can be safely administered intravenously at doses up to 6.0 mCi/kg. Additionally, technetium-99m at an average dose of 2 mCi (74 MBq) has been verified as a diagnostic dose without adverse effects, allowing the Technekitty injection (Tc-99m) to be used safely without side effects at this dosage. This study demonstrates that the Technekitty injection (Tc-99m) has a wide safety margin, supporting its potential for clinical application. Moreover, these findings align with the nonclinical safety standards for radiopharmaceuticals, reinforcing its utility in veterinary medicine. The Technekitty injection (Tc-99m) is expected to be applicable for clinical diagnosis as a veterinary drug in Korea.

Keywords: feline hyperthyroidism; technetium-99m (^{99m}Tc); sodium pertechnetate Tc 99m; Technekitty injection (Tc-99m); toxicological properties

INTRODUCTION

테크네튬-99m(Technetium-99m, ^{99m}Tc)을 이용한 갑상선 스캔은 갑상선의 해부학적 구조와 생리적 기능을 평가할 수 있는 중요한 도구이다. 이는 고양이 갑상선 질환의 진단, 병기 설정 및 관리에 중요한 역할을 한다[1-4]. 특히, 갑상선기능항진증과 같은 과활성 갑상선을 가진 고양이에서, 모든 과기능성, 선종성 갑상선 조직을 탐지하고 범위를 파악하는 데 가장 적합한 영상 진단 기술로 널리 사용된다. 또한, 이 기술은 일측성 갑상선 질환과 양측성 갑상선 질환을 구분하고,

Ki Hwan Park
<https://orcid.org/0009-0003-7387-8930>
 Young Uk Park
<https://orcid.org/0009-0009-3933-3244>
 Sung Soo Nam
<https://orcid.org/0000-0003-1961-7476>
 Tae Hoon Lee
<https://orcid.org/0009-0004-4887-2323>
 Jae Won Lee
<https://orcid.org/0009-0004-4366-7013>
 Yiseul Choi
<https://orcid.org/0009-0009-0011-524X>
 Inki Lee
<https://orcid.org/0000-0003-4786-1732>
 Yeon Chae
<https://orcid.org/0000-0002-9816-6900>
 Byeong-Teck Kang
<https://orcid.org/0000-0002-4471-4342>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgements

This work was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry (IPET) through Companion Animal Life Cycle Industry Technology Development Program, funded by Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (322095-04).

Ethics Approval

These animal studies are approved by IACUC of Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (#kirams2024-0064).

갑상선 크기와 활성도를 평가하며, 이소성 또는 전이성 갑상선 조직을 진단할 수 있는 장점이 있다[5].

1960년대부터 테크네튬-99m을 이용한 갑상선 스캔은 인체의 갑상선기능항진증 진단에 사용되어 왔으며, 수의학 분야에서도 고양이 갑상선기능항진증 진단 및 병기 설정을 위한 표준 진단법으로 자리잡았다[5]. 이전 연구인 “Pharmacological properties of the Technekitty (Tc-99m) for the diagnosis of the feline hyperthyroidism”에서는 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 약리학적 특성을 확인하였으며, 이 주사액이 요요드와 동일한 기전으로 갑상선에 흡수된다는 사실을 확인하였다[6]. 또한, 테크네키티 주사액(Tc-99m)은 테크네튬-99m을 주성분으로 하므로 감마선을 방출하는 물리적 특성이 있으며, 감마 카메라로 촬영하는 갑상선 스캔에 적합함을 확인하였다. 그 밖에도 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 흡수, 대사, 분포, 배설에 대한 약리학적 특성 등을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로, 본 연구에서는 동물용의약품의 독성시험 기준에 따른 단회 투여 독성 시험을 통하여 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 독성학적 특성을 확인하고자 한다.

MATERIALS AND METHODS

시험방법 개요

본 시험은 non-GLP 시험으로 실시되었으나, 한국원자력의학원 방사선비임상센터(서울특별시 노원구 노원로 75)에서 비임상시험관리기준(식품의약품안전처고시 제2018-93호 [2018. 11. 21.]) 및 OECD Principles of Good Laboratory Practice(1997) 등 GLP 규정에 준하여 실시되었다. 또한, 농림축산검역본부고시 제2016-22호 동물용의약품등 독성시험지침 별표, 동물용의약품등의 독성시험방법(제3조 관련; 2016년 03월 09일)에 따라 시험하였으며, 한국원자력의학원 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC) 심의를 통과하였다(심의번호: kirams2024-0064). 표준작업지침서에 따라 동물에 대한 일반적인 복지를 실시하고, 실험동물복지법, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals(by ILAR publication)에 따라 동물의 고통과 통증을 최대한 예방할 수 있는 의약적 조치를 취했다.

시험물질의 품질 확인 시험

시험물질인 테크네키티 주사액(Tc-99m)은 한국원자력연구원의 방사성의약품 제조시설에서 제조되었으며, 시험 및 기준법에 따라 시험물질의 성상, 확인, pH, 순도(방사화학적 이물, 폴리브텐-99, 알루미늄), 무균, 엔도톡신, 불용성이물, 방사능량 등의 품질이 확인되었다(Supplementary Fig. S1).

시험물질 조제 및 투여

시험물질인 테크네키티 주사액(Tc-99m)은 고용량(6.0 mCi/mL)으로 조제하고, 고용량을 이용하여 중용량(2.0 mCi/mL) 및 저용량(0.67 mCi/mL)을 중외엔에스주사액(제이더블유생명과학(주), 한국)으로 3배 계대 희석하여 조제하였다. 대조물질로는 중외엔에스주사액을 사용하였다.

투여 경로는 임상 예정 경로인 정맥투여를 선택하였다. 미정맥에 일회용 주사기(1 mL, 25 G 주사침)로 투여하였다. 투여량은 가장 최근에 측정된 체중에 따라 1 mL/kg로 계산하였다.

방사성 시험물질의 실제 투여량을 확인하기 위해 각 개체별 시험물질을 소분한 주사기의 투여 전·후 방사선량을 측정하여 실제 투여량을 확인하였다. 주사기의 방사선량은 시험기관의 dose calibrator를 이용하여 측정하였다. 시험물질의 단회 정맥투여 후 발현되는 독성 결과의 결과 해석 시에는 실제 투여량을 고려하여 해석하였다.

실험동물 사육 관리

특정병원체부재(SPF) 동물로써 건강한 랫드(Sprague-Dawley/Crl:CD[SD], Orient Bio, Seongnam, Korea)를 시험에 사용하였다. 5주령의 수컷 20마리와 암컷 20마리를 6일간 순화시킨 후, 투여가 시작되기 전 1일간의 투여 전 기간을 두었으며, 6주령에 시험물질을 투여하였다. 미부표시법을 사용하여 개체를 식별하였으며, 가장 최근에 측정된 체중을 근거로 ‘그’자 법을 이용하여 각 군에 배치하였다.

3마리 이하로 사육상자(215 × 430 × 200 mm)에 수용하여 사육하였으며, 온도는 19℃–25℃, 습도는 30%–70%, 조명은 12시간 명주기/12시간 암주기, 조도는 150–300 Lux, 환기 횟수는 시간당 10–20회, 청소 등은 시험시설의 표준작업지침서에 따라 실시하였다.

이 밖에 감마선이 조사된 실험동물용 고형사료(2918C, Lot No. 011022MA; Envigo, Indianapolis, IN, USA)를 자유 급여하였고, 물은 역삼투압시스템과 자외선 유수살균장치를 통과한 상수도수를 자유 급여하였으며, 감마선이 조사된 실험동물용 깔짚(7115, Lot No.160921A, 221121A, 081021A; Envigo)을 사용하였다. 사료, 물 및 깔짚에서 본 시험에 영향을 미칠만한 오염물질은 발견되지 않았다.

실험 설계

실험을 위한 투여 용량에 따라 Table 1과 같이 군을 구성하였다. 방사성의약품의 경우 주요한 독성이 방사선유도독성이기 때문에 방사성의약품의 실제 투여량을 고려하여 독성 시험을 실시해야 한다. 테크네튬 주사액(Tc-99m)은 고양이에게 최대 2.0 mCi/3kg(고양이 평균 체중)을 치료용으로 사용할 예정이므로, 0.67 mCi/kg를 최소 투여용량으로 하고, 공비 3으로 설정하여 중용량 2.0 mCi/kg, 고용량 6.0 mCi/kg으로 설정하였다. 또한 중외엔에스주사액(생리식염수)을 투여하는 vehicle control을 설정하였다.

관찰 및 측정

모든 동물을 대상으로 측정 및 관찰을 시행하였다. 관찰 기간 동안 1일 2회(작업 개시 전 및 작업 종료 후) 동물의 사망 및 빈사 상태를 관찰하였다. 사망률, 빈사, 외관 및 행동 변화 등을

Table 1. Group composition and dosage

Group	Gender	The number of animal	Animal No.	Dosage (mL/kg)	Dosage (mCi/kg)
V.C. (vehicle control)	Male	5	1–5	1	0
	Female	5	21–25		
T1	Male	5	6–10	1	0.67
	Female	5	26–30		
T2	Male	5	11–15	1	2.0
	Female	5	31–35		
T3	Male	5	16–20	1	6.0
	Female	5	36–40		

포함하는 일반증상을 관찰하고, 날짜와 시간, 지속 정도 등을 확인하였으며, 체중을 측정하였다(Table 2).

부검

모든 동물은 CO₂ 흡입을 이용하여 안락사를 시행하였다. 계획 도살된 모든 동물은 병리책임자(한국원자력의학원 장효선 박사)의 감독 아래에 부검하였다. CO₂ 흡입을 이용하여 심마취 후, 후대정맥과 복대동맥을 절단하여 방혈 치사시켰다. 외관상 비정상 유무를 상세히 관찰하고 복강 및 흉강의 비정상 유무를 관찰하였다.

통계 분석

시험기간 중 수집된 자료는 최종보고서에 Microsoft excel을 이용하여 군간 평균과 표준편차로 나타냈다. 시험자료의 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS version 23.0, IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하여 통계적으로 분석하였다. 군간 비교는 다중비교 분석을 실시하였다. 일표본 Kolmogorov-Smirnov Z Test를 실시하여 정규성을 검정한 후, 정규성이 확인된 경우 일원배치분산분석(ANOVA)으로 검정하였으며, 군간 차이는 Levene test로 등분산검정을 실시하여 등분산이 가정되면 Tukey 다중비교를 실시하였다.

RESULTS

시험물질의 품질 확인 및 투여

테크네키티 주사액(Tc-99m)은 테크네튬-99m이 활성성분이기 때문에, 시험물질이 약리적 효과를 발휘하기 위해서는 핵종에 대한 확인과 방사화학적 순도의 확인이 필수적이다. 품질 확인 결과, 시험물질은 테크네튬-99m의 주피크인 0.141 MeV가 확인되고 방사화학적 순도 또한 95% 이상으로써 일반적으로 방사성의약품에 요구되는 기준을 충족하였다(Supplementary Fig. S1).

사망률

본 시험에서 시험물질의 주사 후 사망한 개체는 없었다(Table 3, Supplementary Table S1).

Table 2. Observation of general symptoms and weight measurement

	Period	Frequency
Observation of general symptoms	Acclimatization period	Once a day
	Pre-administration period	Once a day
	On the day of administration	8 times a day (before administration, immediately after administration, every hour until 6 hours after administration)
	Observation period	Once a day
	Autopsy date	1 time before autopsy
Weight measurement	When receiving animals	1 time
	Acclimatization period	1 time
	Group separation	1 time
	Observation period	5 time (Day 1 [before administration], 2, 6, 9 and 12)
	Autopsy date	1 time before autopsy

Table 3. Mortality by group

Gender	Group/dosage (mCi/kg)	The number of animal	Observation period (day)															Mortality
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Male	V.C./0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T1/0.67	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T2/2.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T3/6.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
Female	V.C./0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T1/0.67	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T2/2.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T3/6.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

일반증상

시험기간 동안 일반증상은 관찰되지 않았다(Tables 4 and 5, Supplementary Table S2, S3, S4, and S5).

Table 4. General symptoms by group (male)

Gender	Group/dosage (mCi/kg)	The number of animal	General symptoms	Day of administration (day 1), time after administration (hour)														
				0	1	2	3	4	5	6								
Male	V.C./0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T1/0.67	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T2/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T3/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
Gender	Group/dosage (mCi/kg)	The number of animal	General symptoms	Observation period after administration (day)														
				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Male	V.C./0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T1/0.67	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T2/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T3/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
			Abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 5. General symptoms by group (female)

Gender	Group/dosage (mCi/kg)	The number of animal	General symptoms	Day of administration (day 1), time after administration (hour)														
				0	1	2	3	4	5	6								
Female	V.C./0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T1/0.67	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T2/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T3/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
Gender	Group/dosage (mCi/kg)	The number of animal	General symptoms	Observation period after administration (day)														
				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Female	V.C./0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T1/0.67	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T2/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T3/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
			Abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

체중

Day 2 측정 결과, 수컷 T1(0.67 mCi/kg), T2(2.0 mCi/kg) 및 T3(6.0 mCi/kg) 군에서 V.C 군 대비 체중 증가량의 증가 경향이 관찰되었다. T1(0.67 mCi/kg)군의 시험물질 투여 전과 비교한 체중 증가량 평균은 6.49 ± 2.39 g으로 V.C.군(평균 1.36 ± 2.47 g)의 체중 증가량 평균의 약 477%로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). T2(2.0 mCi/kg)군의 경우 시험물질 투여 전과 비교한 체중 증가량 평균은 7.84 ± 1.39 g으로 V.C.군(평균 1.36 ± 2.47 g)의 체중 증가량 평균의 약 576%로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 또한, T3(6.0 mCi/kg)군의 시험물질 투여 전과 비교한 체중 증가량 평균은 6.64 ± 2.18 g으로 V.C.군(평균 1.36 ± 2.47 g)의 체중 증가량 평균과 비교하였을 때, 약 488%로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 수컷 군의 경우 V.C.군 동물번호 1, 2, 5번이 Day 2에 Day1 투여 전 측정한 체중보다 다소 감소하였으나 이후 회복되었으며, 암컷 군의 경우 V.C.군 동물번호 21, 25번, T1군 동물번호 29번, T2군 동물번호 31, 34, 35번, T3군 동물번호 38번이 Day 2에 직전 측정한 체중보다 다소 감소하였으나 이후 회복되었다. 하지만, 전체 관찰 기간 동안 암수 모든 군의 체중은 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Tables 6 and 7; Supplementary Tables S6, S7, S8, and S9; Supplementary Figs. S2 and S3).

Table 6. Weight by group

Gender	Group/dosage (mCi/kg)		Observation period (day)					
			1	3	5	8	12	15
Male	V.C./0	Average (g)	223.79	225.16	272.62	305.51	337.50	368.22
		S.D. (g)	7.88	5.80	6.68	9.32	9.62	8.66
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T1/0.67	Average (g)	222.52	229.01	272.89	302.89	333.05	361.22
		S.D. (g)	11.69	11.47	12.59	13.37	10.86	11.93
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T2/2.0	Average (g)	222.95	230.79	274.00	302.10	328.09	356.21
		S.D. (g)	7.39	6.71	9.52	10.35	10.91	12.57
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T3/6.0	Average (g)	220.55	227.18	271.41	303.47	338.26	368.45
		S.D. (g)	8.20	9.75	11.64	13.11	14.68	17.93
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
Female	V.C./0	Average (g)	173.21	174.50	193.97	209.58	225.01	238.01
		S.D. (g)	7.90	6.78	5.76	11.90	12.06	12.83
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T1/0.67	Average (g)	173.93	176.26	193.69	210.93	220.36	230.39
		S.D. (g)	7.02	6.43	9.88	9.08	7.52	9.00
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T2/2.0	Average (g)	171.71	169.58	192.36	211.46	223.14	236.00
		S.D. (g)	10.26	12.34	15.59	17.37	19.61	23.27
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T3/6.0	Average (g)	174.02	178.97	199.26	211.46	224.21	243.43
		S.D. (g)	10.29	11.31	11.79	13.86	18.07	17.19
		The number of animal	5	5	5	5	5	5

There was no statistically significant difference in group comparison using SPSS.

Table 7. Weight gain by group

Gender	Group/dosage (mCi/kg)		Observation period (day)				
			3	5	8	12	15
Male	V.C./0	Average (g)	1.36	48.82	81.71	113.70	144.43
		S.D. (g)	2.47	3.60	3.95	7.32	7.85
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T1/0.67	Average (g)	6.49*	50.37	80.37	110.53	138.70
		S.D. (g)	2.39	5.33	4.25	5.31	7.04
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T2/2.0	Average (g)	7.84 [†]	51.05	79.15	105.14	133.26
		S.D. (g)	1.39	3.24	5.58	6.87	7.82
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T3/6.0	Average (g)	6.64 [‡]	50.86	82.92	117.72	147.90
		S.D. (g)	2.18	4.78	7.52	9.74	12.45
		The number of animal	5	5	5	5	5
Female	V.C./0	Average (g)	1.30	20.76	36.37	51.80	64.81
		S.D. (g)	3.68	5.97	8.86	7.70	10.73
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T1/0.67	Average (g)	2.33	19.76	36.99	46.43	56.46
		S.D. (g)	2.15	5.28	6.53	5.01	9.16
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T2/2.0	Average (g)	-2.12	20.66	39.75	51.44	64.29
		S.D. (g)	4.67	7.16	8.56	11.61	14.84
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T3/6.0	Average (g)	4.96	25.24	37.44	50.20	69.42
		S.D. (g)	5.45	6.06	8.09	12.70	10.35
		The number of animal	5	5	5	5	5

Amount increased compared to body weight on the day of administration (g).

* $p < 0.05$ (V.C. vs T1).[†] $p < 0.05$ (V.C. vs T2).[‡] $p < 0.05$ (V.C. vs T3).

부검 소견

부검 결과, 이상소견은 관찰되지 않았다(Table 8, Supplementary Table S10).

Table 8. Autopsy findings by group

Gender		Group/dosage (mCi/kg)			
		V.C./0	T1/2.0	T2/6.0	T3/18.0
Male	The number of animal per group	5	5	5	5
	The number of animal necropsied	5	5	5	5
	The number of abnormal findings	0	0	0	0
Female	The number of animal per group	5	5	5	5
	The number of animal necropsied	5	5	5	5
	The number of abnormal findings	0	0	0	0

DISCUSSION

본 연구에서는 테크네튬-99m을 단일 활성성분으로 하여 고양이 갑상선기능항진증 진단제로 개발되고 있는 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 단회 정맥투여에 따른 독성학적 특성을 연구하였다. 군당 각각 암수 5마리씩 0, 0.67, 2.0, 6.0 mCi/kg의 용량으로 테크네키티 주사액(Tc-99m)을 단회 정맥투여한 후 2주간 사망률과 일반증상 관찰, 체중측정 및 부검소견 관찰을 실시하였으며, 개략의 치사량(approximate lethal dose)을 도출하였다.

시험기간 동안 암수 모든 투여군에서 시험물질 투여와 관련된 사망동물은 발생하지 않았고, 그 외 모든 시험항목에서 시험물질 투여와 관련된 이상소견은 관찰되지 않았다. 체중 측정 결과 Day2에 수컷 투여군에서 V.C군과 비교하여 체중 증가량 평균이 다소 증가하였다. 암컷의 경우 T1(0.67 mCi/kg)군과 T3(6.0 mCi/kg)군에서 V.C군과 비교하여 체중 증가량 평균이 다소 증가하였으며, T2(2.0 mCi/kg)군에서는 V.C군과 비교하여 체중 증가량 평균이 다소 감소하였다. 관찰기간동안 암수 몇몇 개체의 체중이 직전 측정한 체중보다 감소하는 것이 관찰되었으나, 이후 회복되는 양상이 관찰되어 시험 물질과 연관된 체중 감소가 아니라 일시적인 스트레스 등에 의한 것으로 판단하였다. 또한, 전반적으로 체중을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 체중의 감소는 관찰되지 않으며, 체중 증가량의 증가가 시험 물질의 용량에 따른 반응성을 보이지 않아 시험물질에 의한 체중 감소는 아닌 것으로 판단되었다. 또한, 부검 결과 암수 모든 투여군의 주요장기에서 특이 소견이 관찰되지 않았다. 이러한 결과를 통하여 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 개략의 치사량은 6.0 mCi/kg 이상이며, 투여 용량(2 mCi/마리)에 의하여 유발되는 독성 효과는 없다는 것을 확인하였다.

개발 중인 의약품의 독성시험과 관련된 ICH 가이드라인에서, 약물의 투여량이 100 ug 이하인 경우에는 설치류 1종 대상의 단회 독성시험만을 권고한다[7]. 이러한 기준은 미국식품의약청(Food and Drug Administration, FDA)의 관련 가이드라인에서도 동일하며, 약물의 투여량이 100 ug 이하에 해당되는 진단용 방사성의약품은 1종의 포유류(보통은 설치류)에 대한 단회독성시험 만이 요구된다[8]. 한국의 기준도 동일하며, 식품의약품안전처의 관련 가이드라인에서 약물의 투여량이 100 ug 이하에 해당되는 진단용 방사성의약품은 설치류 1종 대상의 단회독성시험 만을 요구한다[9]. 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 투여량은 1 ug 이하로써, 위와 같은 가이드라인에 따라 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 개발에 비설치류 단회독성시험, 아급성독성시험, 만성독성시험, 생식독성시험, 변이원성시험, 암원성시험, 면역계 이상 시험, 국소독성시험, 그 밖의 특수독성시험 등이 필요하지 않다. 또한, 테크네튬-99m은 고양이 갑상선기능항진증의 영상 진단에 가장 널리 사용되고 있는 방사성의약품으로써 이미 오랜 기간 임상 진단에 사용되고 있어, 수많은 임상 진단 결과에 대한 문헌 보고를 통하여 부작용을 유발하지 않는 투여 용량이 검증되어 있다[1, 2, 5, 10-15]. 테크네키티 주사액(Tc-99m)은 기존 임상에서 안전하게 사용되고 있는 2 mCi(74 MBq)의 투여 용량을 적용하므로[16], 독성을 유발할 위험성이 극히 희박하다. 따라서 테크네키티 주사액(Tc-99m)의 개발에 추가적으로 비설치류 단회독성시험을 수행하는 것은 필요하지 않으며, 이미 독성이 검증되어 임상 진단에 사용 중인 의약품에 대하여 추가적인 동물시험을 실시하는 것은 동물윤리에도 부합하지 않는다.

다만, 임상 시험 단계에서 대상 동물인 고양이에 대한 안전성 연구는 중요하다. 방사성의약품은 독성을 내재하므로 과량 투여시 당연히 부작용이 발생할 수 있고, 건강한 환자를 대상으로 과량의 방사성의약품을 투여하는 것은 국제방사선방어위원회(ICRP)에서 권고하는

ALARA(as Low As Reasonably Achievable) 원칙에 부합하지 않으며, 취급자와 사용량이 엄격하게 관리되므로 과량 투여의 가능성이 극히 희박하다. 이러한 특성으로 인하여 일반적으로 방사성의약품의 경우에는 적응증에 이환된 환자를 대상으로 단일 임상투여용량에 대하여 안전성 연구가 실시된다. 따라서 테크네티 주사액(Tc-99m)의 개발을 위하여 갑상선기능항진증에 이환된 고양이를 대상으로 임상투여용량(2 mCi)에 대한 안전성 연구가 필요할 것이다.

테크네티 주사액(Tc-99m)은 갑상선에 특이적으로 섭취되므로 진단 용량에 따른 부작용은 극히 드물며, 감마 방사선을 방출하는 방사성의약품이므로 유전독성, 발암성 및 생식발생독성을 내재한다. 테크네튬-99m은 신장과 위장관으로 배설되기 때문에 폐색성 환자에게 투여하면 안되며, 드물게 과민증, 혈관미주신경반응, 발열, 알레르기반응이 나타날 수 있다[17, 18]. 과량의 테크네튬-99m이 투여되는 경우, 갑상선에 농축되어 발생하는 방사선 피폭에 의하여 갑상선기능저하증이 유발될 수 있다. 그러나 테크네튬-99m은 방사성물질로써 국가별 관련 법령에 따라 허가 받은 기관과 전문가만 사용이 가능하므로, 과량투여의 가능성은 극히 희박하다. 우발적으로 과량의 테크네튬-99m이 투여되는 경우에는 갑상선에 섭취되는 용량을 감소시키기 위하여 갑상선흡수저해제 및 구토제를 투여하고, 소변량을 증가시켜 배설을 촉진시켜야 한다. 또한, 갑상선기능저하증의 발생을 관찰하고, 그에 따른 적절한 처치가 필요하다.

결론적으로 테크네티 주사액(Tc-99m)을 최대 6.0 mCi/kg 용량으로 암수 랫드(Sprague-Dawley)에 단회 정맥투여한 결과, 모든 시험항목에서 시험물질 투여와 관련된 독성변화는 관찰되지 않았다. 이 연구를 통하여 테크네티 주사액(Tc-99m)의 개략의 치사량(approximate lethal dose)은 암수 모두 6.0 mCi/kg 이상임이 확인되었다. 부작용과 독성을 유발하지 않는 투여 용량으로써 2 mCi(74 MBq)의 테크네튬-99m이 검증되어 있어, 테크네티 주사액(Tc-99m)을 고양이에 정맥 투여하였을 때 발생하는 부작용과 독성 효과는 극히 드물 것으로 예상된다. 향후 본 연구 결과를 활용하여 테크네티 주사액(Tc-99m)을 동물용 방사성의약품으로 허가 받아 한국에서 테크네티 주사액(Tc-99m)이 임상 진단에 사용될 수 있기를 기대한다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials are only available online from: <https://doi.org/10.12729/jbtr.2024.25.4.201>.

REFERENCES

1. Mooney CT, Thoday KL, Nicoll JJ, Doxey DL. Qualitative and quantitative thyroid imaging in feline hyperthyroidism using technetium-99m as pertechnetate. *Vet Radiol Ultrasound* 1992;33:313-320.
2. Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:374-382.
3. Peterson ME, Becker DV. Radionuclide thyroid imaging in 135 cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol* 1984;25:23-27.

4. Broome MR. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:10-16.
5. Peterson ME, Broome MR. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol Ultrasound* 2015;56:84-95.
6. Lim JC, Lee SY, Cho EH, Jung YM, Park KH, Park YU, Nam SS, Lee TH, Lee JW, Sun J, Chung HK, Lee YJ, Chae Y, Kang BT. Pharmacological properties of the Technekitty injection (Tc-99m) in diagnosis feline hyperthyroidism. *J Biomed Transl Res* 2024;25:185-199.
7. Baldrick P. Nonclinical safety testing of imaging agents, contrast agents and radiopharmaceuticals. *J Appl Toxicol* 2021;41:95-104.
8. Food and Drug Administration. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations: guidance for industry. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2018.
9. Lee DH. Guidelines for nonclinical testing of diagnostic radiopharmaceuticals for microdose. Cheongju: National Institute of Food Drug Safety Evaluation; 2019.
10. Henrikson TD, Armbrust LJ, Hoskinson JJ, Milliken GA, Wedekind KJ, Kirk CA, Nachreiner RF. Thyroid to salivary ratios determined by technetium-99m pertechnetate imaging in thirty-two euthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46:521-523.
11. Lee Y. Thyroid imaging in 53 cats with hyperthyroidism using technetium-99m as pertechnetate. *Korean J Vet Res* 1999;39:394-397.
12. Harvey AM, Hibbert A, Barrett EL, Day MJ, Quiggin AV, Brannan RM, Caney SMA. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2009;11:96-106.
13. Fischetti AJ, Drost WT, DiBartola SP, Chew DJ, Schenck PA, Meadows C. Effects of methimazole on thyroid gland uptake of 99mTC-pertechnetate in 19 hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46:267-272.
14. Nieckarz JA, Daniel GB. The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2001;42:448-457.
15. Page RB, Scrivani PV, Dykes NL, Erb HN, Hobbs JM. Accuracy of increased thyroid activity during pertechnetate scintigraphy by subcutaneous injection for diagnosing hyperthyroidism in cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2006;47:206-211.
16. Volckaert V, Vandermeulen E, Daminet S, Saunders JH, Peremans K. Hyperthyroidism in cats: part II: scintigraphic diagnosis and radioiodine treatment. *Vlaams Diergen Tijds* 2016;85:265-273.
17. Lee DH. Guideline on clinical considerations for therapeutic cancer vaccines. Cheongju: National Institute of Food Drug Safety Evaluation; 2020.
18. Sohn YW. Radiopharmaceutical guidelines for PET. Cheongju: National Institute of Food Drug Safety Evaluation; 2015.