

Toxicological properties of the Thyrokitty injection (I-131) for the treatment of the feline hyperthyroidism

Jae Cheong Lim^{1*}, Da Mi Kim¹, Sung Soo Nam¹, Eun Ha Cho¹,
So-Young Lee¹, Hye Kyung Chung², Inki Lee²

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



Received: Nov 15, 2022

Revised: Nov 29, 2022

Accepted: Nov 30, 2022

*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

Copyright © 2022 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>

Da Mi Kim

<https://orcid.org/0000-0003-0824-6286>

Sung Soo Nam

<https://orcid.org/0000-0003-1961-7476>

Eun Ha Cho

<https://orcid.org/0000-0002-1064-4323>

So Young Lee

<https://orcid.org/0000-0002-8758-252X>

Hye Kyung Chung

<https://orcid.org/0000-0003-0767-7332>

Inki Lee

<https://orcid.org/0000-0003-4786-1732>

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,

Abstract

Following the previous study, the toxicity of a single subcutaneous administration of the Thyrokitty injection (I-131) and the side effects that may occur at therapeutic doses were confirmed. The Thyrokitty injection (I-131) was administered subcutaneously once at a dose of 0, 2.0, 6.0, and 18.0 mCi/kg, 5 male and female rats per group, and 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. Mild hair loss, fissures, and crusting were observed by general symptom observation, but it was not a toxic change related to the Thyrokitty injection (I-131). Gastric atrophy and a decrease in the size of the spleen were observed by the autopsy. As a results of single subcutaneous administration of the Thyrokitty Injection (I-131) to rats at a maximum dose of 18.0 mCi/kg, a decrease in the size of the spleen and gastric atrophy were observed as the dose of the Thyrokitty Injection (I-131) increased, which may be related to the test substance. No abnormal findings related to the Thyrokitty injection (I-131) were observed. Therefore, the approximate lethal dose of the Thyrokitty injection (I-131) was 18.0 mCi/kg or more. In addition, as reported for the treatment of feline hyperthyroidism with radioiodine (¹³¹I), side effects of the Thyrokitty injection (I-131) are expected to be extremely rare. Temporary dysphagia and fever may occur, but it will recover naturally. It should be administered with caution in cats with diseases such as urinary system, cardiovascular system, gastrointestinal system and endocrine system, especially with kidney disease. And it should not be used in cats who are pregnant, lactating, or likely. It is expected that the Thyrokitty injection (I-131) can be used for clinical treatment in Korea as a veterinary drug.

Keywords: feline hyperthyroidism; radioactive iodine; sodium iodide I 131; Thyrokitty injection (I-131); toxicity

INTRODUCTION

방사성요오드(¹³¹I)는 치료효과가 높고 부작용이 작으며 마취가 필요 없기 때문에 고양이 갑상선기능항진증의 치료에 가장 효과적인 치료법으로 권장되며, 미국, 유럽 등에서는 1990년대부터

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 the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (#kirams2022-0080).

방사성요오드(^{131}I)를 이용한 고양이 갑상선기능항진증 치료법을 사용하고 있다[1-3].

이전 연구인 “Pharmacological properties of the Thyrokitty injection(I-131) for the treatment of the feline hyperthyroidism”에서는 싸이로키티 주사액(I-131)의 약리학적 특성을 확인하였다. 싸이로키티 주사액(I-131)은 갑상선 세포에서 유의적으로 높은 세포 섭취율을 보였으며, 이는 요오드와의 경쟁 반응에 의하여 감소되었다. 이에 따라 싸이로키티 주사액(I-131)은 요오드와 동일한 기전으로 갑상선에 섭취된다는 것을 확인하였다. 또한, 싸이로키티 주사액(I-131)은 방사성요오드(^{131}I)를 주성분으로 하며, 방사선을 방출함으로써 갑상선 세포 사멸 효과를 유발한다는 것을 확인하였다. 그 밖에도 싸이로키티 주사액(I-131)의 흡수, 대사, 분포, 배설에 대한 약리학적 특성 등을 확인하였다.

이전 연구에 이어, 본 연구에서는 싸이로키티 주사액(I-131)의 독성학적 특성을 확인한다.

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. 동물용 의약품등의 독성시험방법(제3조관련); (2016년 3월 9일)에 따라 시험하였으며, 한국원자력의학원 동물실험윤리위원회(IACUC, Institutional Animal Care and Use Committee) 심의를 통과하였다(심의번호: kirams2022-0080). 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 싸이로키티 주사액(I-131)은 한국원자력연구원에서 제조되었으며, 제조소의 시험 및 기준법에 따라 시험물질의 성상, 확인, pH, 방사화학적 순도, 엔도톡신, 불용성이물, 방사능량 등이 시험되었다(Supplementary Fig. S1).

시험물질 조제 및 투여

시험물질인 싸이로키티 주사액(I-131)은 고용량(18.0 mCi/kg)으로 조제하고, 고용량을 이용하여 중용량(6.0 mCi/kg) 및 저용량(2.0 mCi/kg)을 3배 계대 희석하여 조제하였다. 대조물질로는 증외엔에스주사액(Jw-lifescience, Dangjin, Korea)을 사용하였다.

투여 경로는 피하투여를 선택하였다. 목덜미부위의 진피와 근육 사이에 있는 피하조직에 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 개체 별 시험물질을 소분한 주사기의 투여 전후 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(specific pathogen free) 동물로써 건강한 랫드[Sprague-Dawley/Crl:CD(SD), Orientbio, Seongnam, Korea]를 시험에 사용하였다. 5주령의 수컷 20마리와 암컷 20마리를 6일간 순화시킨 후, 투여가 시작되기 전 1일간의 투여전 기간을 두었으며, 6주령에 시험물질을 투여하였다. 미부표시법을 사용하여 개체를 식별하였으며, 가장 최근에 측정된 체중을 근거로 '근'자 법을 이용하여 각 군에 배치하였다.

3마리 이하로 사육상자(215 × 430 × 200 mm)에 수용하여 사육하였으며, 온도는 22 ± 3°C, 습도는 30%–70%, 조명은 12시간 명주기/12시간 암주기, 조도는 150–300 Lux, 환기 횟수는 시간당 10–20회, 청소 등은 시험시설의 표준작업지침서에 따라 실시하였다. 순화기간 6일 오전, 사육실의 습도가 허용범위인 30%–70%를 일시적으로 벗어나(최대값 80.86%) 측정되었으나, 1시간 이내에 정상범위로 회복되었다. 이후 시험기간동안 습도의 정상범위를 유지하여, 시험에 미치는 영향은 없는 것으로 판단되었다.

이 밖에 감마선이 조사된 실험동물용 고형사료(2918C, Lot No. 011022MA, Envigo, Indianapolis, IN, USA)를 자유 급여하였고, 물은 역삼투압시스템과 자외선 유수살균장치를 통과한 상수도수를 자유급여 하였으며, 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. 싸이로키티 주사액(I-131)은 고양이에게 최대 6.0 mCi/3 kg(고양이 평균 체중)을 치료용으로 사용할 예정이므로, 2.0 mCi/kg를 최소 투여용량으로 하고, 공비 3으로 설정하여 증용량 6.0 mCi/kg, 고용량 18.0 mCi/kg 설정하였다. 또한 생리식염수를 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 포함하는 일반증상을 관찰하고, 날짜와 시간, 지속 정도 등을 확인하였으며, 체중을 측정하였다(Table 2).

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	2.0
	Female	5	26–30		
T2	Male	5	11–15	1	6.0
	Female	5	31–35		
T3	Male	5	16–20	1	18.0
	Female	5	36–40		

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	Day 1 (before administration), 3, 5, 8, 12, and 15

부검

모든 동물은 CO₂ 흡입을 이용하여 안락사를 시행하였다. 계획 도살된 모든 동물은 병리책 임자(한국원자력의학원 장효선 박사)의 감독 아래에 부검하였다. CO₂ 흡입을 이용하여 심마 취후, 후대정맥과 복대동맥을 절단하여 방혈치사 시켰다. 외관상 비정상 유무를 상세히 관찰하고 복강 및 흉강의 비정상 유무를 관찰하였다.

통계 분석

이번 실험의 모든 결과는 Microsoft excel, GraphPad Prism(Prism 5 version 5.01, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 및 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS version 23.0, Chicago, IL, USA)를 이용하여 각 그룹 간 통계학적으로 유의미한 차이를 분석하였다. 일표본 Kolmogorov-Smirnov Z Test를 실시하여 정규성을 검정한 후, 정규성이 확인되면 일원배치분산분석(ANOVA)으로 검정하였다. 군간 차이는 Levene test로 등분산검정을 실시하여 등분산이 가정되면 Tukey 다중비교를 실시하였다. 정규성이 만족하지 않은 경우 Kruskal-Wallis T 검정을 실시하였다.

RESULTS

시험물질의 품질 확인 및 투여

싸이로키티 주사액(I-131)은 방사성요오드(¹³¹I)가 단일 유효성분이기 때문에, 시험물질이 약리적 효과를 발휘하기 위해서는 방사성요오드(¹³¹I) 핵종에 대한 확인과 방사화학적 순도의 확인이 필수적이다. 품질 확인 결과, 싸이로키티 주사액(I-131)은 방사성요오드(¹³¹I)의 주피크인 0.364 MeV가 확인되고 방사화학적 순도 또한 95% 이상으로써 일반적으로 방사성의약품에 요구되는 기준을 충족하였다(Supplementary Fig. S1).

시험물질의 투여 전후 방사능량을 측정하여 실제 투여된 방사능량을 확인한 결과, T2군의 31, 32, 35번 동물과 T3군의 20번 동물에 오차허용 한도(± 10%)를 벗어난 방사능량(각각 111.2%, 110.2%, 133.8%, 136.4%)이 투여되었다. T2군과 T3군의 투여 계획용량에 비해 더 높은 용량으로 투여된 것으로, 관찰 및 측정 결과 T2군과 T3군의 모든 동물에서 시험물질 투여에 따른 체중 및 일반증상 변화가 관찰되지 않았으므로 시험에 미치는 영향은 없다고 판단되었다.

사망률

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

일반증상

수컷의 경우 T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체(동물번호 16)에서 Day 15에 경도의 가피형성(직경 1 cm 미만)이 관찰되었다. 관찰된 피부병변들은 부검 시에 상처로 확인되었다(Table 4, Supplementary Table S2, S3). 암컷에서는 또 다른 T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체(동물번호 38)에서 투여 10일 후부터 경도의 탈모가 관찰되어 분리사육하였으며, 투여 13일 후부터는 경도의 열창(직경 1.5 cm 미만)으로 관찰되어 부검시까지 지속되었다(Table 5, Supplementary Table S4, S5).

투여 당일 일반증상 관찰을 1일 7회 수행하는 것으로 계획하였으나, 마지막 투여 직후 일반증상을 추가 관찰하여 총 8회 관찰하였다. 일반증상 관찰의 1회 추가로 인한 일탈로써 추가 조치 없이 해당 데이터를 채택하였다. 일반증상 관찰의 1회 추가 관찰로 인한 일탈이므로 시험에 미치는 영향은 없었다.

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
	T1/2.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T2/6.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T3/18.0	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
	T1/2.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T2/6.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	T3/18.0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

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							
	T1/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T2/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5							
	T3/18.0	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	5
	T1/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	T2/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	T3/18.0	5	Asymptomatic	5	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

¹⁾ Crust formation.

체중

시험기간 동안 통계적으로 유의한 체중 변화는 관찰되지 않았다(Table 6 and 7, Supplementary Table S6-S9, Fig. S2-S3).

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	5	5	5	5
	T1/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	T2/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	T3/18.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	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	
	T1/2.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T2/6.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	T3/18.0	5	Asymptomatic	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	
			Abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ¹⁾	1 ¹⁾	1 ¹⁾	1 ²⁾	1 ²⁾	1 ²⁾

¹⁾ Hair loss; ²⁾ Fissure.

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)	210.79	228.52	250.51	279.89	321.73	353.04
		S.D. (g)	7.09	6.00	6.01	3.72	6.30	10.98
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T1/2.0	Average (g)	211.31	225.20	246.05	277.03	317.46	349.95
		S.D. (g)	9.31	7.96	8.53	10.29	14.72	20.22
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T2/6.0	Average (g)	210.91	224.69	244.21	272.07	308.99	336.87
		S.D. (g)	7.97	10.02	8.93	9.87	13.01	15.65
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
T3/18.0	Average (g)	210.73	228.25	247.13	275.06	309.97	333.10	
	S.D. (g)	7.40	10.39	11.84	15.45	22.95	33.69	
	The number of animal	5	5	5	5	5	5	
Female	V.C./0	Average (g)	166.15	174.03	185.30	202.34	220.74	235.40
		S.D. (g)	5.97	7.43	5.52	6.77	9.31	13.29
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T1/2.0	Average (g)	167.52	172.29	186.74	200.20	215.19	234.39
		S.D. (g)	4.50	6.88	7.60	11.40	15.47	13.80
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T2/6.0	Average (g)	167.65	172.96	184.81	196.70	214.50	231.97
		S.D. (g)	5.68	6.60	5.48	5.79	8.51	9.66
		The number of animal	5	5	5	5	5	5
	T3/18.0	Average (g)	168.16	173.03	185.86	198.59	213.98	226.95
		S.D. (g)	4.96	3.73	5.37	4.96	7.28	8.89
		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)	17.73	39.72	69.10	110.95	142.25
		S.D. (g)	1.52	2.77	4.06	9.58	16.46
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T1/2.0	Average (g)	13.90	34.74	65.72	106.15	138.64
		S.D. (g)	2.16	5.35	7.96	9.69	15.56
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T2/6.0	Average (g)	13.78	33.30	61.16	98.08	125.97
		S.D. (g)	2.20	1.33	2.65	7.24	9.57
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T3/18.0	Average (g)	17.52	36.41	64.33	99.24	122.38
		S.D. (g)	3.52	4.56	8.94	16.64	27.33
		The number of animal	5	5	5	5	5
Female	V.C./0	Average (g)	7.89	19.15	36.19	54.59	69.26
		S.D. (g)	5.40	2.30	4.47	6.76	10.68
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T1/2.0	Average (g)	4.77	19.23	32.68	47.67	66.87
		S.D. (g)	3.48	3.34	7.23	11.79	9.42
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T2/6.0	Average (g)	5.32	17.17	29.06	46.85	64.33
		S.D. (g)	3.61	2.13	3.31	5.53	6.11
		The number of animal	5	5	5	5	5
	T3/18.0	Average (g)	4.87	17.70	30.42	45.81	58.79
		S.D. (g)	3.77	2.55	4.28	5.00	7.17
		The number of animal	5	5	5	5	5

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

부검 소견

Table 8 및 Supplementary Table S10과 같이 T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체에서 왼쪽 등에 경도의 열창(직경 1.5 cm 미만)과 T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체에서 오른쪽 등에 경도의 가피(직경 1 cm 미만)를 확인하였으나, 일반증상에서 관찰된 증상이 지속된 것으로 시험물질과 관련된 소견은 아닌 것으로 판단된다. V.C군의 1개체, T2(6.0 mCi/kg)군의 2개체에서 위 위축 소견이 관찰되었으며, T3(18.0 mCi/kg)군의 3개체에서 비장 크기의 감소가 관찰되었다. 이러한 위 위축과 비장 크기의 감소가 관찰된 개체는 타 개체와 비교하여 체중이 적게 측정되었다.

DISCUSSION

본 연구에서는 방사성요오드(¹³¹I)를 단일 유효성분으로 하여 고양이 갑상선기능항진증 치료제로 개발되고 있는 싸이로키티 주사액(I-131)의 단회 피하투여에 따른 독성학적 특성을 시험하였다. 유의적인 체중 변화는 나타나지 않았고, 경도의 가피, 탈모, 열창, 비장 크기의 감소, 위 위축 등이 관찰되었으며, 개략의 치사량(approximate lethal dose)이 도출되었다.

시험기간 동안 암수 모든 투여군에서 사망동물은 발생하지 않았다.

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	1	3
	Gastric atrophy	-	-	1	-
	Fissure	-	-	-	1
	Reduction in spleen size	-	-	-	2
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	1	0	1	2
	Gastric atrophy	1	-	1	-
	Fissure	-	-	-	1
	Reduction in spleen size	-	-	-	1

시험물질을 투여하고 실제 투여된 방사능량을 확인하였을 때, T2(6.0 mCi/kg)군의 3개체와 T3(18.0 mCi/kg)의 1개체에서 오차범위(10%)를 벗어나 시험물질이 투여되었다. 그러나 임상 예정 용량보다 많은 양이 투여되었고, 시험물질 투여에 따른 체중 및 일반증상 변화가 관찰되지 않았으므로, 시험에 미치는 영향은 없다고 판단하였다.

T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체에서 투여 10일 후부터 경도의 탈모 증상이 관찰되었으며, 시험물질 투여 13일 후부터는 경도의 열창으로 관찰되어 부검 시까지 지속되었으며, T3(18.0 mCi/kg)군의 1개체에서 시험물질 투여 15일 후에 경도의 가피형성이 관찰되었다. 열창 및 가피형성의 부위는 투여 부위가 아니며, 부검 결과에서 상처(wound)로 확인되었다. 이는 집단 사육 중 싸움으로 발생한 상처로써 시험물질과 관련된 독성 변화는 아닌 것으로 판단하였다.

대조군(V.C)의 1개체, T2(6.0 mCi/kg)군의 2개체에서 위 위축 소견이 관찰되었으며, T3(18.0 mCi/kg)군의 3개체에서 비장 크기의 감소가 관찰되었다. 이러한 소견들이 관찰된 개체는 타 개체와 비교하여 체중이 적게 측정되었다. 각 군의 평균체중은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, T2(6.0 mCi/kg)군과 T3(18.0 mCi/kg)군에서 관찰된 체중감소, 위 위축 소견 및 비장 크기의 감소는 시험물질과의 연관성을 배제할 수 없다. 이 외, 시험항목에서 시험물질 투여와 관련된 이상소견은 보이지 않았다.

이와 같이 싸이로키티 주사액(I-131)을 최대 18.0 mCi/kg의 용량으로 암수 랫드(Sprague-Dawley)에 단회 피하 투여한 결과, 시험물질의 용량이 높아짐에 따라 비장 크기의 감소와 위 위축 소견이 관찰되어, 시험물질과 연관 가능성이 있다고 판단된다. 이 밖에 다른 시험항목에서 시험물질 투여와 관련된 이상소견은 관찰되지 않았다. 따라서 싸이로키티 주사액(I-131)의 개략의 치사량(approximate lethal dose)은 암수 모두 18.0 mCi/kg 이상인 것으로 판단된다. 방사선 유도 독성은 지연된 양상을 보일 수 있으므로, 단회 독성시험 기간인 2주 이후에도 발생할 수 있으며, 확대된 단회독성시험을 통하여 이에 대한 추가적인 확인이 필요할 것이다.

단회독성시험은 과량의 의약품에 의한 독성을 예방하기 위한 시험이므로, 싸이로키티 주사액(I-131)의 급성 독성을 확인하기 위하여 비설치류 단회독성시험을 추가로 수행하는 것은 추천되지 않는다. 방사성요오드(¹³¹I)는 오랜 기간 동안 갑상샘 질환의 치료에 사용되고 있어, 치료 용량과 그에 따른 독성 효과가 검증된 의약품이다. 스코어링 시스템과 같이 독성을 유발하지 않는 투여량을 산정하는 방법이 확립되어 있으므로, 이러한 시스템을 활용하는 경우 독

성을 유발할 위험성은 극히 희박하다[4-8]. 또한, 기존 보고를 통하여 방사성요오드(^{131}I)의 최소유해용량(lowest observed adverse effect level, LOAEL)은 0.05-60 Gy이며, 방사선의 반수치사용량(lethal dose 50%, LD50)은 사람에서는 2-8 Gy, 마우스에서는 6.5-9 Gy임을 확인할 수 있으며, 많은 임상 치료 결과를 확인할 수 있다[9-14]. 이와 같이 기존 연구를 통하여 방사성요오드(^{131}I)의 투여 용량과 급성 독성 효과가 확립되어 있으므로, 추가적인 비설치류 단회독성시험은 필요하지 않다.

방사성요오드(^{131}I)는 인체에서는 1960년대부터 갑상선기능항진증과 갑상선종의 치료에 사용되고 있으며, 동물에서는 1990년대부터 고양이 갑상선기능항진증의 치료에 사용되고 있다. 이에 따라 독성을 제외하고도 축체 각 부위 및 기능에 미치는 영향이 잘 연구되어 보고되고 있다. 특히, 동물에서 고양이 갑상선기능항진증의 치료에 사용되는 방사성요오드(^{131}I)는 갑상샘에 특이적으로 섭취되어 영향을 미치기 때문에 부작용은 극히 드물다고 보고된다[15]. 고양이 갑상선기능항진증에 이환된 524마리의 고양이에게 스코어링 시스템(scoring system)에 따라 2-6 mCi 용량의 방사성요오드(^{131}I)를 피하 투여하였을 때, 1.5%의 고양이에서 방사선갑상샘염(radiation thyroiditis)으로 인한 것으로 추정되는 일시적인 삼킴곤란(dysphagia)이 관찰되었으며, 모든 고양이에서 평균 9.5일 이내에 별다른 치료 없이 증상이 해소되었다[4]. 싸이로키티 주사액(I-131)은 이러한 방사성요오드(^{131}I)를 단일 유효성분으로 한다. 따라서 스코어링 시스템(scoring system)에 따른 용량의 싸이로키티 주사액(I-131)을 갑상선기능항진증에 이환된 고양이에게 피하투여하는 경우에도 부작용은 극히 드물 것으로 예상되며, 일시적인 삼킴곤란과 발열이 나타날 수 있으나 자연적으로 회복될 것이다.

또한, 방사성요오드(^{131}I)를 이용한 고양이 갑상선기능항진증의 치료는 생리적으로 안정한 고양이에서 치료효과가 높다고 보고된다. 따라서 비뇨기계, 심혈관계, 위장관계, 당뇨 등 내분비계 질병을 가진 고양이에서 방사성요오드(^{131}I)를 사용한 치료는 신중히 결정되어야 하며, 특히 치료 후 격리에 따라 발생할 수 있는 위험성을 고려해야 한다[1]. 특히, 고양이 갑상선기능항진증에 이환되어 치료받은 167마리의 고양이를 조사하였을 때, 신장질환이 없는 고양이에 비하여 신장질환을 가진 고양이에서 항갑상선제(methimazole) 또는 방사성요오드(^{131}I) 치료가 이루어진 경우에 평균생존기간(median survival time)이 짧았다($p = 0.023$)[16]. 따라서 싸이로키티 주사액(I-131)을 고양이 갑상선기능항진증에 적용할 때에는 비뇨기계, 심혈관계, 위장관계, 당뇨 등 내분비계 질병을 가진 고양이에서는 신중히 투여되어야 하며, 특히 신장 질환을 가진 고양이에서는 평균 생존 기간이 짧아질 수 있으니 주의하여야 한다.

이 밖에 방사성요오드(^{131}I)는 태반을 통과하여 신생 동물에게 심각하고 비가역적인 갑상선기능저하증을 유발할 수 있으며, 이에 따른 유산이 발생할 수 있다. 또한, 방사성요오드(^{131}I)는 모유를 통해 배출되어 젖먹이동물의 갑상샘 기능에 영향을 줄 수 있다[17]. 따라서 싸이로키티 주사액(I-131)은 임신 또는 수유 중이거나 가능성이 있는 고양이에게 사용하면 안된다. 그리고 싸이로키티 주사액(I-131)은 방사성의약품으로써 전리방사선을 방출하므로 유전독성, 발암성 및 생식발생독성을 가지므로 전문가의 판단에 따른 적절한 용량을 사용해야 한다.

결론적으로 싸이로키티 주사액(I-131)의 피하 투여에 의한 개략의 치사량은 암수 모두 18.0 mCi/kg 이상인 것으로 판단된다. 그리고 싸이로키티 주사액(I-131)을 고양이 갑상선기능항진증의 치료에 사용함에 따른 부작용은 극히 드물 것으로 예상되며, 일시적인 삼킴곤란과 발열이 나타날 수 있으나 자연적으로 회복될 것이다. 신장 질환 등 비뇨기계, 심혈관계, 위장관계, 당뇨 등 내분비계 질병을 가진 고양이에서는 신중히 사용해야 하며, 임신 또는 수유 중이거나 가능성이 있는 고양이에게 사용하면 안된다. 향후 본 연구 결과를 활용하여 싸이

로키티 주사액(I-131)을 동물용 방사성의약품으로 허가 받아 한국에서 싸이로키티 주사액(I-131)이 임상 치료에 사용될 수 있기를 기대한다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials are only available online from: <https://doi.org/10.12729/jbtr.2022.23.4.179>.

REFERENCES

1. Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Renee Rucinsky A. 2016 AAFP guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2016;18:400-416.
2. Mooney CT. Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: efficacy and administration routes. *J Small Anim Pract* 1994;35:289-294.
3. Lucy JM, Peterson ME, Randolph JF, Scrivani PV, Rishniw M, Davignon DL, Thompson MS, Scarlett JM. Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2017;31:326-334.
4. Peterson ME, Becker DV. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1995;207:1422-1428.
5. Turrel JM, Feldman EC, Hays M, Hornof WJ. Radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:554-559.
6. Broome MR, Turrel JM, Hays MT. Predictive value of tracer studies for ¹³¹I treatment in hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* 1988;49:193-197.
7. Meric SM, Rubin SI. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986–1989). *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:621-623.
8. Jones BR, Cayzer J, Dillon EA, Smidt KP. Radio-iodine treatment of hyperthyroid cats. *N Z Vet J* 1991;39:71-74.
9. Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, Gavrilin YI, Khrouch VT, Kuvshinnikov AV, Kuzmenkov YN, Minenko VP, Moschik KV, Nalivko AS, Robbins J, Shemiakina EV, Shinkarev S, Tochitskaya SI, Waclawiw MA. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res* 1998;150:349-356.
10. Hamilton TE, van Belle G, LoGerfo JP. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *J Am Med Assoc* 1987;258:629-636.
11. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3563-3569.
12. Holm LE. Cancer risks after diagnostic doses of ¹³¹I with special reference to thyroid cancer. *Cancer Detect Prev* 1991;15:27-30.

13. Ron E, Doody MM, Becker DV, Bertrand Brill A, Curtis RE, Goldman MB, Harris BSH III, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Ellen Warshauer M, Lennie Wong F, Boice JD Jr. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 1998;280:347-355.
14. Williams JP, Brown SL, Georges GE, Hauer-Jensen M, Hill RP, Huser AK, Kirsch DG, Macvittie TJ, Mason KA, Medhora MM, Moulder JE, Okunieff P, Otterson MF, Robbins ME, Smathers JB, McBride WH. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure. *Radiat Res* 2010;173:557-578.
15. Peterson ME. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21:34-39.
16. Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:559-563.
17. Leide-Svegborn S, Ahlgren L, Johansson L, Mattsson S. Excretion of radionuclides in human breast milk after nuclear medicine examinations. Biokinetic and dosimetric data and recommendations on breastfeeding interruption. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:808-821.