

## 두릅나무와 황백피의 혼합추출물 P55A의 랫트 및 개에 대한 경구투여 급성독성

강부현\* · 손화영 · 송시환 · 차신우 · 서동욱<sup>1</sup> · 이상봉<sup>2</sup> · 정영신<sup>3</sup> · 홍은경<sup>3</sup>  
김해리<sup>4</sup> · 김성진<sup>5</sup>

한국화학연구소 안전성연구센터,  
서울대학교 <sup>1</sup>약화대학, <sup>4</sup>가정대학, <sup>2</sup>미국 국립 보건원, <sup>3</sup>태림제약(주),  
<sup>5</sup>경희대학교, 치과대학 약리학교실

## Acute Oral Toxicity Studies of 1:1 mixture of *Phellodendron amurense* cortex and *Aralia elata* cortex P55A in SD Rats and Beagle Dogs

Boo-Hyon KANG\*, Hwa-Young SON, Si-Whan SONG, Sin-Woo CHA, Dong Oook SEO<sup>1</sup>,  
Sang Bong LEE<sup>2</sup>, Young-Sin JUNG<sup>3</sup>, Eun-Kyung HONG<sup>3</sup>, Harriet KIM<sup>4</sup> and Sung-Jin KIM<sup>5</sup>

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
P.O. Box 107, Taejeon 305-600, Korea,

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, College of Pharmacy,

<sup>4</sup>Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology,  
Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

<sup>2</sup>Lab. of Cell Signaling, NHLBI, NIH, USA

<sup>3</sup>Taelim Pharmaceutical Company, Seoul, 110-012, Korea

<sup>5</sup>Department of Pharmacology, School of Dentistry, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received March 22, 1999; accepted May 12, 1999)

**Abstract** – The current study was performed to determine the acute oral toxicity of P55A, a crude extract of 1:1 mixture of *Phellodendron amurense* cortex and *Aralia elata* cortex, in SD rats and beagle dogs. 5 rats of each sex were treated with a single dose of P55A orally at doses of 0 and 5,000 mg/kg respectively. Also 2 dogs of each sex were treated with a single dose of P55A orally at doses of 0 and 2,000 mg/kg, respectively. After the treatment, clinical signs, and body weight change were observed for 14 days. All rats survived during the study and did not show any clinical sign. Body weight gain showed no significant difference between the control and treated rats. Grossly, no lesion was observed in the rats. All dogs survived during the study. In clinical signs, dark stool was observed in the 2,000 mg/kg treated dogs at day 1 after administration. The animals recovered from general signs at day 2 after administration. Body weight gain showed no significant difference between the control and treated dogs. Grossly, no lesion was observed in the dogs. It is suggested that the LD<sub>50</sub> of P55A by oral administration was estimated to be over 5,000 mg/kg in both sexes of rats and 2,000 mg/kg in both sexes of beagle dogs.

**Keywords** □ P55A, *Phellodendron*, *Aralia*, Acute toxicity, Dog, Rat, LD<sub>50</sub>

두릅나무(*Aralia elata* SEEM; Araliaceae)는 한방에서 당뇨, 류마치스 관절염, 신장염 등에 사용된 약용식물로서 (Kim, 1998) (6'-O-palmitoyl)-beta-sitosterol-3-O-beta-D-glucoside(A5), silphioside A(A9), chikusetsusaponin Ib (A11), araloside A(A12), araloside C(A15), acanthoside D(B1), terasaponins I-VII 등 여러가지의 화합물이 함유되어 있다 (Jiang 등, 1992; Sakai 등, 1994; Satoh 등, 1994). 또한

\*To whom correspondence should be addressed.

elatoside E, elatoside F를 비롯한 elatosides A and C, oleanolic acid 3-O-[alpha-L-arabinofuranosyl(1→4)]-beta-D-glucopyranosiduronic acid, oleanolic acid 3-O-beta-D-glucopyranosiduronic acid, stipuleanosides R1 and R2, and chikusetsusaponins IV and IVa 등의 화합물이 들어 있으며, 이들 oleanolic acid와 oleanolic acid oligoglycoside들은 혈당저하작용이 있는 것으로 알려져 있다 (Yoshikawa 등, 1996). 그리고 elatosides A, B, C, D는

ethanol 흡수억제 작용이 있는 것으로 알려져 있다(Yoshikawa 등, 1993).

황백피(Amur cork-tree; Siberian cork-tree; cortex of *Phellodendron amurense* Rupr. Rutaceae)는 항염증(Uchiyama, 1989), 항고혈압, 혈당조절제(Chen과 Xie, 1987)로 사용되고 있다. 황백피에는 berberine, plamatine(Wang 등, 1989), magnoflorine, phellodendrine(Mori 등, 1994), limonoids(Miyake 등, 1992)등의 alkaloids가 함유되어 있다. Berberine은 혈당강하작용(Ni, 1988; Chen과 Xie, 1987; Ni 1994), 살균작용, anti-cholera toxin effect, 항염증작용, 항게양작용(Uchiyama, 1989)이 있다. 또한 magnoflorine과 phellodendrine은 local graft-versus-host(GvH) 반응을 억제하는 작용이 있으며, phello-dendrine은 마우스에서 면양적혈구에 의한 지연형과민반응과기니픽에서 tuberculin에 의해 유발된 지연형면역반응도 억제한다(Mori 등, 1995).

두릅나무와 황백피의 혼합 추출물은 한방에서 오래 전부터 당뇨병의 치료에 이용되어 왔으며, 혼합추출물 중 정제된 butanol 추출물(butanol extract of P55A)이 ERK2와 PI<sub>3</sub>-kinase의 활성화와 간에서 glycogen의 합성을 자극함으로써 혈당을 조절한다고 보고되었다(Kim 등, 1998). 또한, 두릅나무와 황백피의 혼합추출물은 당뇨병의 수정체의 aldose reductase에 대한 억제효과와 항산화작용이 뛰어난 것으로 알려져 있다(Lee 등, 1999, 출판중).

본 연구는 P55A(두릅나무와 황백피 1:1 혼합추출물)의 랫트와 개에 있어서 급성경구독성을 평가하기 위하여 시행하였다. 이를 위해 SD 랫트와 비글견에 시험물질을 1회 경구투여한 후 14일간 치사율, 체중변화, 임상증상 등을 관찰하였으며, 부검을 실시하여 육안적인 검사를 실시하였다.

## 실험재료 및 방법

본 연구는 식품의약품안전본부 고시 제 1996-8(1996년 4월 16일) “의약품 등의 독성시험기준”에 준하여 실시하였다.

### 실험재료 및 동물

#### 실험재료

두릅나무(300 g)와 황백피(300 g)껍질을 미세분말로 만들어 5 l의 증류수에 넣고 50시간 동안 교반하였다. 추출물을 121°C/15 pound/in<sup>2</sup>의 압력으로 농축한 후 원심분리하여 응고단백질을 제거하였다. 상층액을 클로로포름(2 l)과 혼합한 후 크로로포름층에 함유된 단백질, resin, 섬유질을 제거한 후 증류수층은 n-hexane(2 l)과 다시 혼합하였다. n-hexane층도 제거한 후 증류수층은 talc를 첨가하여 혼합한 후 membrane filter apparatus를 이용하여 여과하였다. 최종산물(P55A)을 동결건조하여 사용하였다.

#### 랫트

체중 68.6~112.5 g의 4주령 랫트(한국화학연구소) 20마리를 구입하여 시험을 실시하는 동물실에서 1주간의 순화기간을 두어 육안적으로 일반증상을 관찰하여 건강한 동물 암수 각 10마리를 시험에 제공하였다. 동물의 균분리를 위해서 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정하였다. 그리고 이 체중을 근거로 시험계를 체중 5 g 간격으로 구분시켜 암수 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 10마리씩을 선택하였다. 5 g 간격으로 구분되어 선택된 암수 각 10마리를 각 군에 5마리씩 균등히 들어가도록 체중을 이용한 무작위법으로 분배하였다. 동물의 개체식별은 피모색소마킹법 및 개체식별카드 표시법으로 실시하였다.

#### 비글견

체중 7.3~8.8 kg의 수컷과 체중 7.3~8.2 kg의 암컷 beagle dog(Marshall Farm Co., 5800 Lake Bluff Road North Rose, NY 14516, USA) 각각 5마리를 구입하였다. 2주간의 순화기간을 두어순화기간 중 일반증상 및 혈액검사를 통해 건강한 동물 암수 각 4마리를 시험에 제공하였다. 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 전례에 대하여 체중을 측정하였다. 그리고 이 체중을 근거로 각 군에 균등히 들어가도록 무작위법에 의해서 분배하였다. 동물의 개체식별은 이개부 tattoo 번호 및 개체식별카드 표시법으로 실시하였다.

#### 사육조건

##### 환경조건

본 시험은 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시), 환기횟수 10-20회/hr 및 조도 150~300 Lux로 설정된 동물실에서 실시되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121°C, 20분)된 작업복, 두건, 마스크 및 장갑 등을 착용하고 작업을 실시하였다.

##### 사육환경모니터링

시험기간 중 동물실의 온 습도는 자동온습도측정기에 의하여 매시간마다 측정되었으며, 조도 등의 환경조건은 정기적(월 1회)으로 측정되었다. 환경측정의 결과, 시험에 영향을 미칠 것으로 사료되는 변동은 없었다.

##### 사육상자, 사육밀도 및 사육상자의 식별

순화기간 및 시험기간 중에는 랫트는 스테인레스제 사육상자(220 W×410 L×200 H mm)를 5마리/사육상자로 수용하였으며, 개는 스테인레스제 사육상자(700 W×700 L×800 H mm)를 1마리/사육상자로 수용하였다. 시험기간 중 사육상자에 부착된 플라스틱카드에 시험번호 및 동물번호를 기재하였다.

##### 사료 및 물의 급여방법 및 오염물질의 확인

사료는 실험동물용 고형사료(제일사료주식회사 : 대전광역시 대덕구 대화동 40-36)을 방사선(2.0 Mrad) 멸균하여 자유섭취시켰다. 개는 견용 고형사료(오리엔탈효모사 : 日本 東

**Table I.** Mortality of SD rats after a single oral administration of P55A

Sex	Dose (mg/kg)	Days after dosing							
		0	1	2	3	...	12	13	14
Male	0	0/5*	0	0	0	0	0	0	0
	5000	0/5	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0/5	0	0	0	0	0	0	0
	5000	0/5	0	0	0	0	0	0	0

\* Death incidences/the number of animals per group.

**Table II.** Mortality of beagle dogs after a single oral administration of P55A

Sex	Dos (mg/kg)	Days after dosing							
		0	1	2	3	...	12	13	14
Male	0	0/2*	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0/2	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0/2	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0/2	0	0	0	0	0	0	0

\* Death incidences/the number of animals per group.

京都 板橋區 小豆泥 3-6-10)를 하루 300 g씩 제한급여 하였다. 사료의 오염물질 확인은 공급처에서 제공한 자료를 근거한 바 시험에 영향을 미치는 요인은 발견되지 않았다.

물은 상수도수를 자외선살균기로 소독시킨 후 자유섭취시켰다. 물에 대하여는 급여 전에 미리 대전광역시 보건환경연구원(대전광역시 유성구 구성동 21-1)에 의뢰하여 일반수질검사를 실시하였다. 물 중의 오염물질 분석에 있어서 시험에 영향을 미치는 요인은 발견되지 않았다.

#### 투여량 및 시험군의 구성

##### 투여량 설정

본 시험물질에 대한 예비시험결과 독성이 아주 미약한 것으로 나타나 본 시험에 있어서 최고용량에 한계용량을 적용하여 랫트는 5,000 mg/kg, 개에서는 2,000 mg/kg을 최고용량으로 설정하였다. 국내의 식품의약품안전본부의 '의약품 등의 독성시험기준' 에는 한계용량시험에 대한 내용이 없기 때문에 일본 후생성의 '의약품 비임상시험 guideline 해설(1997)' 을 참고로 하였다.

##### 시험물질의 투여

시험물질을 원제 그대로 투여하였다. 랫트는 투여전에 하룻밤 절식시킨 후 경구투여용 주사침을 이용하여 위내에 직접 투여하였다.

개는 16시간 이상 절식시킨 후 경구투여용 젤라틴 capsule(size 11, Torpac Inc.)을 이용하여 시험물질을 투여 당일 개체별로 단회 강제 경구투여 하였다. 임상적용 예정경로 중 하나로서 경구투여를 선택하였으며, 투여량은 투여 당일의 체중을 기준으로 하여 계산하였다.

##### 관찰 및 검사항목

##### 일반증상 및 사망동물의 관찰

투여당일은 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매시간마다,

투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회 이상씩 일반증상의 변화, 중독증상 및 사망동물의 유무를 관찰하였다.

##### 체중측정

시험에 사용된 모든 동물에 대하여 투여개시전과 투여 후 1, 3, 7 및 14일에 체중을 측정하였다.

##### 부검소견

랫트에 있어서는 전 생존동물을 CO<sub>2</sub> 가스로 질식시킨 후 개복하여 방혈치사시켜 육안적으로 모든 내부장기를 관찰하였다.

개에 있어서는 14일간의 관찰기간 종료 후에 생존동물을 pentothal sodium(중외제약)으로 마취한 후 액외동맥 절단으로 방혈치사시켜 육안적으로 모든 내부장기를 관찰하였다.

##### 통계학적 분석

모든 실험에 관한 유의성 검정은 one way analysis of variance(ANOVA)에 의한 다중 분산비교법인 Dunnett's test에 의하여 실시하였다.

#### 실험결과 및 고찰

##### 사망률

랫트 및 개의 암 수 모든 동물에서 시험기간을 통하여 사망동물은 관찰되지 않았다(Tables I, II).

##### 일반증상

랫트에서 투여 후 14일간 임상증상을 관찰한 결과 암수의 모든 동물에서 아무런 변화도 관찰되지 않았다(Table III).

개에서는 2,000 mg/kg 투여군의 암·수 모든 동물에서 투여 다음날 흑색변이 관찰되었으나 이후 모두 회복되었다

**Table III.** Clinical signs of SD rats after a single oral administration of P55A

	Dose (mg/kg)	Observations	Range
Male	0	Appears normal	Day 0 - Day 14
	5000	Appears normal	Day 0 - Day 14
Female	0	Appears normal	Day 0 - Day 14
	5000	Appears normal	Day 0 - Day 14

**Table IV.** Clinical signs of beagle dogs after a single oral administration of P55A

	Dose (mg/kg)	Observations	Range
Male	0	Appears normal	Day 0 - Day 14
	2000	Appears normal	Day 0 - Day 14
		Dark stool	Day 1
Female	0	Appears normal	Day 0 - Day 14
	2000	Appears normal	Day 0 - Day 14
		Dark stool	Day 1

**Table V.** Body weights of SD rats after a single oral administration of P55A

Sex	Dose (mg/kg)	Animal number	Body WT. (g)					
			Day 0	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14	Gain
Male	0	1	130.2	137.0	159.3	193.1	256.5	126.3
		2	116.4	139.6	161.3	192.1	251.3	134.9
		3	125.4	149.0	172.7	203.3	258.4	133.0
		4	112.6	134.0	154.7	191.5	259.2	146.6
		5	111.3	132.7	152.0	182.2	231.5	120.2
		MEAN	119.2	138.5	160.0	192.4	251.4	132.2
		SD	8.27	6.47	7.99	7.49	11.53	9.93
	5000	6	111.2	137.2	161.7	199.2	262.0	150.8
		7	113.4	135.2	159.3	193.8	248.6	135.2
		8	107.2	129.2	148.1	182.9	236.4	129.2
9		111.7	133.8	154.8	188.5	242.2	130.5	
10		110.4	133.5	155.5	189.8	244.0	133.6	
	MEAN	110.8	133.8	155.9	190.8	246.6	135.9	
	SD	2.28	2.95	5.18	6.09	9.64	8.69	
Female	0	11	108.3	126.3	134.1	142.1	159.9	51.6
		12	112.1	134.6	147.0	160.2	186.0	73.9
		13	107.5	126.7	142.3	155.2	179.7	72.2
		14	109.7	129.5	138.5	153.4	169.3	59.6
		15	107.7	125.1	145.5	163.2	181.8	74.1
		MEAN	109.1	128.4	141.5	154.8	175.3	66.3
		SD	1.90	3.80	5.26	8.11	10.60	0.18
	5000	16	108.0	128.2	141.2	154.6	178.2	70.2
		17	108.9	131.0	145.1	157.0	175.8	66.9
		18	112.2	132.9	146.2	160.0	175.8	63.6
19		105.5	124.1	140.8	155.7	191.7	86.2	
20		109.0	128.7	145.1	156.4	180.5	71.5	
	MEAN	108.7	129.0	143.7	156.7	180.4	71.7	
	SD	2.40	3.31	2.49	2.03	6.61	8.68	

(Table IV).

**체중변화**

시험 기간동안 랫트의 체중증가는 수컷에서 대조군이 132.2±9.93 g과 5,000 mg/kg, 투여군이 135.9±8.69 g, 암컷에서 대조군이 66.3±10.18 g과 5,000 mg/kg, 투여군이 71.7±8.68 g으로서 정상적인 체중증가를 보였으며, 투여군에서 약간 더 증가하였으나 대조군과 투여군간의 통계학적 유의성은 없었다(Table V).

개의 체중증가는 수컷에서 대조군이 411±183.8 g과 2,000 mg/kg 투여군이 441±228.4 g, 암컷에서 대조군이 262±183.1 g과 2,000 mg/kg 투여군이 262±71.0 g으로서 정상적인 체중의 증가를 보였으며, 대조군과 투여군간에 통계학적 유의성이 없었다(Table VI).

**부검소견**

랫트 및 개의 암 수의 모든 동물을 투여 14일후에 부검하여 육안적인 관찰을 수행 한 바 육안적으로 이상소견은 관찰되지 않았다(Tables VII, VIII).

**Table VI.** Body weights of beagle dogs after a single oral administration of P55A

Sex	DOSE (mg/kg)	ANIMAL NUMBER	BODY WT. (G)					
			DAY 0	DAY 1	DAY 3	DAY 7	DAY14	Gain
Male	0	1	9379	9475	9512	9557	9660	281
		2	8375	8418	8472	8522	8916	541
		MEAN	8877	8947	8992	9040	9288	411
	2000	3	8457	8620	8664	8684	9059	602
		4	8379	8508	8558	8587	8658	279
		MEAN	8418	8564	8611	8636	8859	441
Female	0	5	8156	8246	8278	8315	8547	391
		6	8767	8772	8793	8856	8899	132
		MEAN	8462	8509	8536	8586	8723	262
	2000	7	432.0	371.9	364.2	382.6	248.9	183.1
		8	8288	8276	8302	8315	8500	212
		MEAN	8401	8443	8483	8504	8713	312
SD	8345	8360	8393	8410	8607	262		
SD	79.9	118.1	128.0	133.7	150.6	71.0		

**Table VII.** Necropsy findings of SD rats after a single oral administration of P55A

Sex	Dose(mg/kg)	Necropsy findings	Frequency
Male	0	No gross finding	0/0* 5/5
	5000	No gross finding	0/0 5/5
Female	0	No gross finding	0/0 5/5
	5000	No gross finding	0/0 5/5

\* Necropsy finding incidences/the number of animals per group.

**Table VIII.** Necropsy findings of beagle dogs after a single oral administration of P55A

Sex	Dose(mg/kg)	Necropsy findings	Freque
Male	0	No gross finding	0/0* 2/2
	2000	No gross finding	0/0 2/2
Female	0	No gross finding	0/0 2/2
	2000	No gross finding	0/0 2/2

\*Necropsy finding incidences/the number of animals per group.

이상의 결과를 종합해 볼 때 두릅나무와 황백피 1:1 혼합추출물(P55A)에 대한 급성경구 독성시험을 0 및 5,000 mg/kg의 용량으로 SD 랫트 암 수 각각 5마리씩을 이용하여 실시한 결과 사망동물, 일반증상, 체중변화 및 부검소견에 있어서 시험물질투여에 기인한 변화가 관찰되지 않았으므로 LD<sub>50</sub> 값은 암 수 모두 5,000 mg/kg 이상으로 사료된다.

또한 0 및 2,000 mg/kg의 용량으로 beagle dog의 암 수 각각 2마리씩을 이용하여 실시한 결과, 사망율, 체중변화 및 부검소견에 있어서 시험물질의 투여에 기인한 변화

가 관찰되지 않았다. 일반증상의 경우 투여 다음날 흑색변이 관찰되었는데 이러한 증상은 관찰기간 동안 모두 회복되었다. 이것은 투여된 시험물질의 일부가 소화흡수되지 않아서 변에 섞여 배출된 것으로 시험물질의 독성에 의한 것은 아니라고 판단된다. 따라서 LD<sub>50</sub> 값은 암수 모두 2,000 mg/kg 이상으로 사료된다.

결론적으로 두릅나무와 황백피 1:1 혼합추출물(P55A)에 대한 급성경구 독성시험에서 LD<sub>50</sub> 값은 SD랫트에서는 암수 모두 5,000 mg/kg 이상, beagle dog에서는 암·수 모두 2,000 mg/kg 이상이였다. 따라서 P55A는 혈당 조절 및 당뇨병의 합병증 치료제로서 안전하게 사용될 수 있으리라 사료된다.

**감사의 글**

본 연구는 '97~'98년도 보건복지부의 보건의료기술연구비(HMP-96-D-1-1006) 지원에 의해 이루어졌다.

**참고문헌**

Chen, Q. M., Xie, M. Z. (1987). Effect of berberine on blood glucose regulation of normal mice. *Yao Hsueh Pao* 22, 161-165.  
 Jiang, Y. T., Xu, S. X., Gu, X. H., Ren, L., Chen, Y. J., Yao, X. S., Miao, Z. C. (1992). Studies on the chemical constituents from *Aralia elata*. *Yao Hsueh Pao* 27(7), 528-32.  
 Kim, S. J., Kim, Y. Y., Ko, K. H., Hong, E. K., Han,

- Y. B., Kang, B. H., Kim H. (1998). Butanol extract of 1:1 mixture of *Phellodendron* cortex and *Aralia* cortex stimulates PI<sub>3</sub>-kinase and ERK2 with increase of glycogen levels in HepG2 cells. *Phytother Res.* **12**, 255-260.
- Lee, Y. M., Kim, H., Choi, H. S., Kang, B. H., Han, Y. B., and Kim, S. J. (1999). Effects of water extract of 1:1 mixture of *Phellodendron* cortex and *Aralia* cortex on polyol pathway and oxidative damage in lenses of diabetic rats. *Phytother. Res.* (in press)
- Miyake, M., Inaba, N., Ayano, S., Ozaki, Y., Maeda, H., Ifuku, Y., Hasegawa, S. (1992). Limonoids in *Phellodendron amurense*. *Yakugaku Zasshi* **112**(5), 343-347.
- Mori, H., Fuchigami, M., Inoue, N., Nagai, H., Koda, A., Nishioka, I., Meguro, K. (1995). Principle of the bark of *Phellodendron amurense* to suppress the cellular immune response: effect of phellodendrine on cellular and humoral immune responses. *Planta. Med.* **61**(1), 45-49.
- Ni, Y. X. (1988). Therapeutic effect of berberine on 60 patients with type II diabetes mellitus and experimental research. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* **8**(12), 711-713.
- Ni, Y. X. (1994). Clinical study on jiang tang san in treating non-insulin dependent diabetes mellitus patients. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* **14**(11), 650-652.
- Sakai, S., Katsumata, M., Satoh, Y., Nagasao, M., Moya-koshi, M., Ida, Y., Shoji, J. (1994). Oleanolic acid saponins from root bark of *Aralia elata*. *Phytochemistry* **35**(5), 1319-1324.
- Satoh, Y., Sakai, S., Katsumata, M., Nagasao, M., Moya-koshi, M., Ida, Y., Shoji, J. (1994). Oleanolic acid saponins from root bark of *Aralia elata*. *Phytochemistry* **36**(1), 147-152.
- Uchiyama, T. (1989). Anti-ulcer effects of extract from *Phellodendron cortex*. *Yakugaku Zasshi* **109**(9), 672-676.
- Wang, Z., Su, Z., Li, C., Li, R., Zheng, H. (1996). Dynamic assay of oleanolic acid in *Aralia taibaiensis* Z. Z. Wang et H. C. Zheng. *Chung Kuo Chung Yai Tsa Chih* **21**(4), 200-202.
- Yoshikawa, M., Harada, E., Matsuda, H. Murakami, T., Yamahara, J., Murakami, N. (1996). Elatosides A and B, potent inhibitors of ethanol absorption in rats from the bark of *Aralia elata* Seem: the structure-activityrelationships of oleanolic acid. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **41**(11), 2069-2071.
- Yoshikawa, M., Murakami, T., Harada, E., Murakami, N., Yamahara, J., Matsuda, H. (1996). Bioactive saponins and glycosides. VII. On the hypoglycemic principles from the root cortex of *Aralia elata* Seem: structure related hypoglycemic activity of oleanolic acid oligoglycoside. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **44** (10), 1923-1927.
- 식품의약품안전본부 (1996년). 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전본부 고시 제 96-8호.
- 日本厚生省 (1997). 醫藥品 非臨床試験 ガイドライン, 薬事日報社.