



HPLC로 표준화한 가미삼황산(加味三黃散) 분획물(SH-21-B)의 랫드에 대한 단회경구투여독성시험

유영범 · 김선형¹ · 윤유식

한국한의학연구원 의료연구부, ¹인수당 한의원

Acute Oral Toxicity Study of Standardized Herbal Preparations (*Gami-Samhwang-San*, SH-21-B) in Rats

Young-Beob Yu, Seon Hyeong Kim¹ and Yoo-Sik Yoon

Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-810
¹Insoo Dang Oriental Clinic, Seongsu 2 ga 3dong, Seongdong-gu, Seoul 133-832, Korea

Received June 20, 2005; Accepted September 5, 2005

ABSTRACT. *Gami-Samhwang-San*, a herbal prescription for obesity treatment, is composed of seven crude herbs such as *Rehmanniae Radix Preparata*, *Ephedrae Herba*, *Scutellariae Radix*, *Acori Gramineri Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Typhae Pollen*, *Armeniacae Semen*, *Menthae Herba*. In this study, marker substances in n-butanol fraction (SH-21-B) from *Gami-Samhwang-San* were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) and acute toxicity of standardized SH-21-B was evaluated by good laboratory practices (GLP) guideline of Korea Food and Drug Administration. Therefore, we confirmed that there were baicalin of 15.92%, amygdalin of 6.57% and ephedrine of 2.49% in SH-21-B. SH-21-B was administered in rats at dose of 0 mg/kg, 2,000 mg/kg, and 5,000mg/kg. Clinical signs of both sexes of rats were observed daily for 14 days after single oral administration. Two female rats, one administered at 2,000 mg/kg and the other administered at 5,000 mg/kg, died, but no dead animal was observed among male rats. Therefore LD₅₀ in the female rat is observed to be 8,710 mg/kg, and MLD (Minimum Lethal Dose) of the male rat is observed to be more than 5,000 mg/kg.

Keywords: Herbal preparations, *Gami-Samhwang-San*, HPLC, Acute oral toxicity study, GLP, Rats.

서 론

한약은 한의학이라는 독특한 이론체계의 근거로 사용되는 천연약물로 화학약품에 비하여 상대적으로 인체에 안전하다고 인식되고 있다. 특히 인구의 고령화에 따른 대사성질환, 성인병 등이 증가하고 있어, 이로 인해 새로운 약물에 대한 수요 증가와 보조적 치료요법, 건강기능식품의 기호가 급증하고 있는 실정이다. 그러나 한약제를 이용한 건강식품 혹은 한약제제가 과학적 근거에 따른 안전

성을 확보하고 있지 못하고 있는 것이 현실이다. 특히 합성의약품을 복용하고 있는 환자의 경우 한약성분과 약물간의 상호작용 등으로 인한 부작용은 보고조차 되지 않고 있어 그 위해성을 예측할 수도 없다.

저자 등은 한약제나 한약처방의 안전성을 확보하기 위하여 당귀(유와 조, 2000), 작약(Yu *et al.*, 2004), 구기자(조 등, 2000) 등의 유전독성학적 연구를 시행하여 그 안전성을 확인하였으며, 한방처방인 가미홍화탕의 급성독성을 랫드와 beagle 견에서 확인한 바 있다(유 등, 2005).

가미삼황산(加味三黃散) 분획물(SH-21-B)은 전임상에서 비만 개선효과가 확인된 한약조성물로, 마황, 황금, 포황, 석창포, 행인, 하엽, 원지등 7가지 약물로 구성된 한약 신처방(조성물)의 열수 추출물을 n-butanol로 분획화 하여 얻은 분획물이다.

Correspondence to: Young Beob Yu and Yoo Sik Yoon,
Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental
Medicine, Jeonmin-dong 461-24, Yuseong-gu, Daejeon 305-
810, Korea
E-mail: ybyu@kiom.re.kr, ysyoon2@kiom.re.kr

Table 1. The botanical origins of crude drugs in SH-21-B

Herbal name	Pharmaceutical name	Marker substance ((%) criterion on KP, KHP)	Amount (g)
麻黃	Ephedrae Herba (EH)	total alkaloids [ephedrine, pseudoephedrine], >0.7%	KP 3
黃芩	Scutellariae Radix (SR)	baicalin, >10%	KP 3
石菖蒲	Acori Gramineri Rhizoma (AG)		KHP 3
遠志	Polygalae Radix (PR)		KP 2
蒲黃	Typhae Pollen (TP)		KHP 3
杏仁	Armeniaca Semen (AS)	amygdalin, >3%	KP 3
荷葉	Menthae Herba (MH)		KP 2

KP : Korean Pharmacopoea, KHP : Korean Herbal Pharmacopoea.

본 연구에서는 high performance liquid chromatography(HPLC)로 표준화한 한약조성물(SH-21-B)의 랫드에서의 급성독성시험 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

시료의 제조

SH-21-B의 구성약재 및 기원은 Table 1에 표시하였으며 이를 혼합하여 2 kg의 혼합물에 10의 정제수를 가하고 100°C에서 3시간 추출하였다. 이것을 여과하여 감압농축한 후 10의 n-butanol을 가하여 2회 분획 추출한 후 감압농축하여 56 g의 황갈색분말인 SH-21-B를 얻었으며, 이를 부형제인 주사용 멸균중류수(주) 대한약품공업에 녹여 실험용 시료로 사용하였다.

HPLC를 이용한 SH-21-B의 표준화

기기는 agilent 1100series HPLC, 컬럼은 YMC J, sphere-H80 C18, 250 × 4.6 mm I.D., 컬럼오븐의 온도는 30°C(±1°C), 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 10.0 µl로 하였다. 마황의 ephedrine, pseudoephedrine을 210 nm에서 분석하였고, 황금, 석창포, 원지의 baicalin(210 nm), β-asarone(210 nm), tenuifoliside(330 nm)를 동시에 분석하였으며, 포황의 naringenin을 290 nm에서, 행인의 amygdalin. 박하의 hyperoside는 210 nm에서 각각 분석하였다. 용매는 0.1 N H₃PO₄, 또는 25 mM TEA(A): Acetonitrile(B)을 gradient로 하여 분석하였다.

랫드를 이용한 독성시험

본 시험은 의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청, 1999)과 비임상시험관리기준을 참조하여 실시하였다.

실험동물

7주령된 Sprague-Dawley(SD) 계통의 특정병원균 부재(SPF) 랫드를 (주)샘타코 BIO KOREA: 경기도 오산시 서량동 77-1)에서 암수 각각 23마리씩을 구입하였다. 1주간의 적응기를 둔 다음 수컷 258.71 g~269.06 g, 암컷

171.86 g~189.40 g의 체중의 SD 랫드를 각각 15마리씩 실험에 투입하였다. 본 시험은 온도 23 ± 3°C, 상대습도 55 ± 15%, 환기횟수 10~20회/hr., 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 주식회사 캠온의 전임상연구센터 동물사육구역에서 수행되었다. 사료는 방사선조사로 멸균된 실험동물용 고품사료(Harlan, 미국)를 급이기를 이용하여 자유섭취 시켰다.

시험물질의 투여

본 시험의 예비시험에서 수컷(5,000 mg/kg)에서 사망이 1례 발생하여 최소 치사량 5,000 mg/kg 부근일 것으로 생각되어 설치류에서의 고전적인 단회 경구투여 한계 용량으로 사용되는 5,000 mg/kg을 최고용량으로 하고 그 다음 용량으로 2,000 mg/kg과 부형제 대조군을 설정하였다. 동물의 군분리는 우선, 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정 후 5 g 간격으로 구분하여 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 15마리씩을 선택하였다. 이렇게 선택된 암수 각 15마리를 각 군에 5마리씩 균등하게 분배되도록 순위화한 체중을 이용하여 무작위법으로 분배하였다.

투여경로는 경구투여를 선택하였다. 투여 방법은 동물을 경배부 피부 고정법으로 고정하고 급속제 경구 투여용 존대를 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 사람에서의 적용 예상경로로서 경구투여를 선택하였다. 투여횟수는 1일 1회로 투여 당일 오전에 투여하였다. 투여개시 직전의 16시간 절식된 체중을 측정하고 이를 기준으로 투여 액량을 계산하였다. 투여 액량은 10 ml/kg으로 산출하였다.

관찰 및 검사항목

전 동물에 대하여 매일 1회 이상 임상 증상을 관찰하였다. 단 투여 당일에는 투여 직후 및 투여 후 6시간까지는 매 시간마다 관찰하였다. 모든 동물에 대하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7 및 14 일체의 체중을 측정하였다. 계획도살시까지 생존한 동물들에 대하여는 ether를 이용하여 마취시킨 후 개복하여 후대동맥을 절단하는 방법으로 방혈치사시켜 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

통계학적 방법

체중은 군별 평균 및 표준편차를 구하여 대조 비교하였다. 반수 치사량은 SPSS 10.1 Program을 이용한 Probit 법에 따라 산출하였다.

결 과

SH-21-B의 표준화

SH-21-B의 지표물질의 분석을 실시하여 좋은 분리능을 가진 크로마토그램을 얻었으며(Figs. 1, 2, 3, 4, 5), 표준품들의 검량선은 0.05~2 mg/ml 농도에서 회기직선방정식과 0.9959~0.9999까지의 상관계수를 나타내었다(Table 2). SH-21-B의 지표물질들을 정량분석한 결과 황금의 지표성분인 baicalin이 15.92%로 가장 많이 함유되어 있었으며, 행인의 amygdalin(6.57%), 마황의 ephedrine (2.49%), pseudoephedrine(1.02%)순서로 함유되어 있었다. 석창포의 β -asarone은 0.06% 함유되어 있었으나 변동계수(coefficient of variation)의 값이 95%로 너무 커서 정량분석에는 적합하지 않은 것으로 생각되었다 (Table 3).

사망동물, 반수치사량 및 최소치사량

본 시험에 앞서 실시한 예비시험에서 수컷 5,000 mg/kg 투여군에서 사망이 1례 발생하였고 암컷의 경우는 사망이 발생하지 않았으나 본시험에서는 수컷의 경우 사망 동물은 발생하지 않았고 암컷에서만 사망이 관찰되었다.

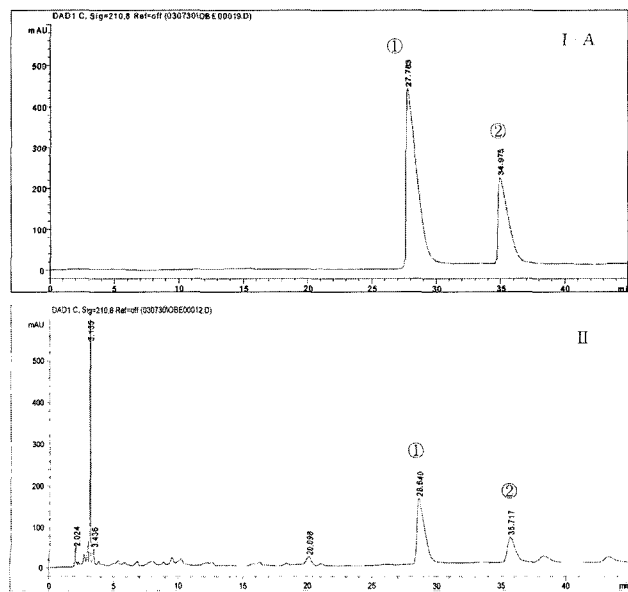


Fig. 1. I-A : HPLC chromatogram of ephedrine (①) and pseudoephedrine (②) II : HPLC chromatogram of SH-21-B.

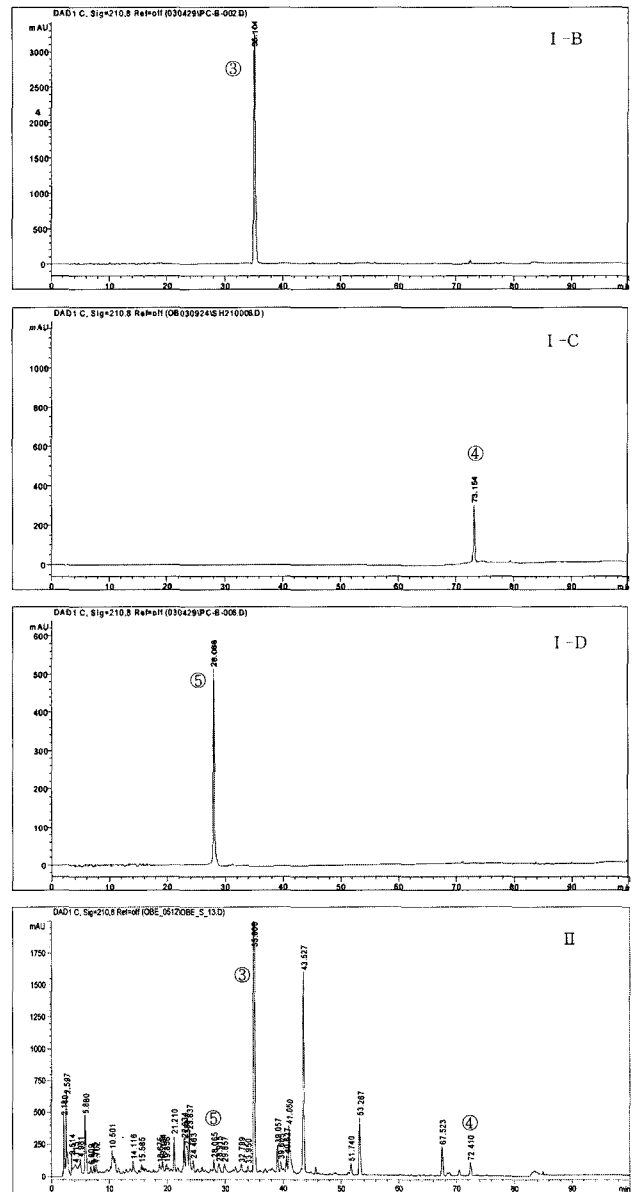


Fig. 2. I : HPLC chromatogram of marker substances. I-B : baicalin (③), I-C : β -asarone (④), I-D : tenuifoliside (⑤). II : HPLC chromatogram of SH-21-B.

본시험에서 시험물질 투여 이후 사망동물은 암컷 2,000 mg/kg 투여군 및 5,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 2일째 각각 1례씩 발생하였다. Probit 방법에 의한 암컷의 반수치사량(LD₅₀)은 8,710 mg/kg(신뢰한계는 산출되지 않음)으로 관찰되었다. 수컷의 경우 최소 치사량(MLD)은 5,000 mg/kg 이상으로 생각되었다.

일반증상

본 시험물질의 투여와 관련된 일반증상으로는 수컷의 경우 2,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 1일째와 2일째 입

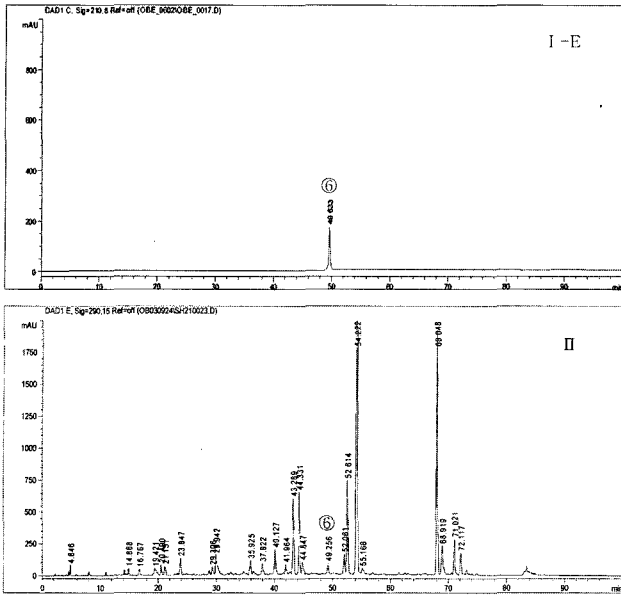


Fig. 3. I-E : HPLC chromatogram of naringenin (⑥). II : HPLC chromatogram of SH-21-B.

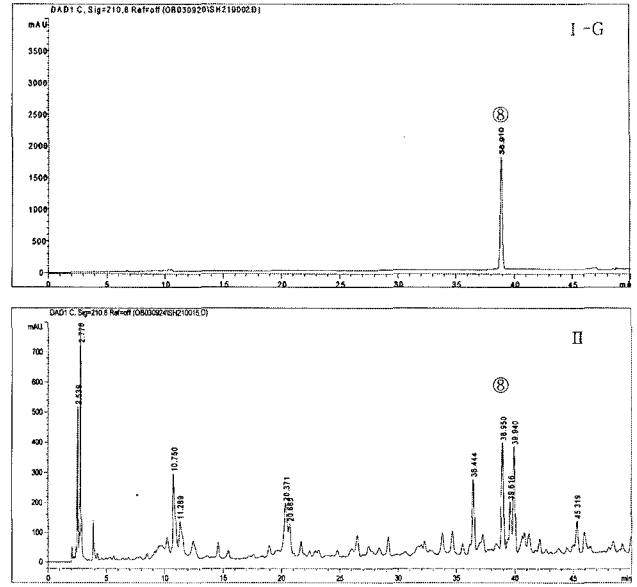


Fig. 5. I-G : HPLC chromatogram of hyperoside (⑧). II : HPLC chromatogram of SH-21-B.

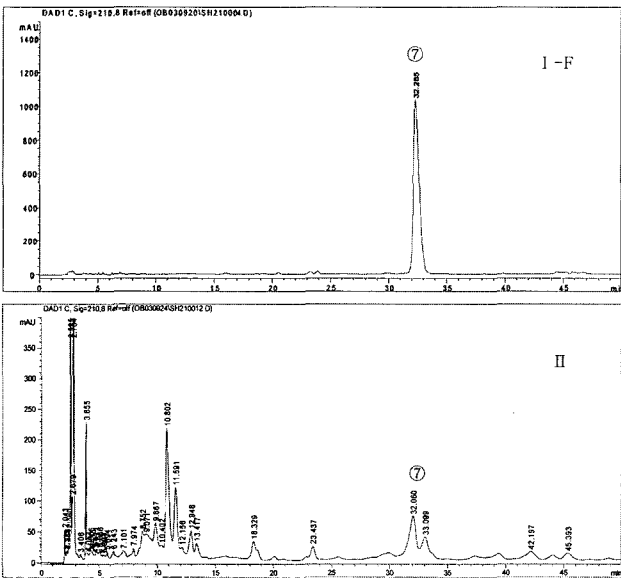


Fig. 4. I-F : HPLC chromatogram of amygdalin (⑦). II : HPLC chromatogram of SH-21-B.

주위 오염(staining around mouth)이 1례, 5,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 1일째와 2일째 입 주위 오염과 설사(diarrhea)가 1례, 입 주위 오염이 1례씩 관찰되었다. 암컷의 경우 2,000 mg/kg 투여군 1례에서 투여 후 1일째 입 주위 오염을 보이다 투여 후 2일째 사망하였고 5,000 mg/kg 투여군에서는 투여 후 1일과 2일째 입 주위 오염이 4례에서 관찰되었고 나머지 1례에서는 투여 후 1일째 입 주위 오염과 적색 유루(red tear)를 보인 후 2일째 사망하였다.

체중변화

체중의 변화에서 사망동물의 경우 투여 후 1일째 급격한 체중의 감소를 보인 후 2일째 사망하였다. 사망동물 이외의 동물에서는 수컷 2,000 mg/kg 투여군 및 5,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 3일째까지 체중의 감소가 각각 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군 1례에서 투여 후 3일째, 5,000 mg/kg 투여군에서는 3례에서 투여

Table 2. Average migration times and correlation coefficients of calibration graphs of marker substances (n=3)

Analytes	Migration time (min)	Linear Range (mg/ml)	Slope	Intercept	Correlation coefficients of calibration graphs (R ²)
ephedrine	29.020	0.1~0.8	33146	625.3	0.9997
pseudoephedrine	36.182	0.1~0.8	36045	133.67	0.9999
baicalin	35.820	0.25~2	29445	4199.4	0.9959
b-asarone	72.075	0.125~0.5	72667	1807.6	0.9999
tenuifolioside	29.480	0.125~1	21338	506.42	0.9971
naringenin	49.256	0.05~0.4	31075	-10.039	0.9999
amygdalin	32.058	1~4	7832.6	1163.1	0.9994
hyperoside	38.839	0.1~0.57	6024	-2324.6	0.9990

Table 3. Quantitative analysis of marker substances in SH-21-B (n=3)

	Contents (%)	S.D.	C.V. (%)
ephedrine	2.49	0.16	6.42
pseudoephedrine	1.02	0.16	15.82
baicalin	15.92	1.76	11.05
b-asarone	0.06	0.06	95.45
tenuifolside	0.65	0.17	25.90
naringenin	0.07	0.02	27.19
amygdalin	6.57	2.10	32.02
hyperoside	0.91	0.12	13.27

후 1일째까지 체중의 감소가 관찰되었다. 다른 기간동안은 모두 정상적인 성장이 관찰되었다.

부검소견

부검소견에서 수컷 2,000 mg/kg 투여군의 경우 폐에서 적색 반점(red spots), 옅은 회색 반점(pale gray spots) 및 좌측 고환의 위축소견(atrophy)이 각각 1례씩 관찰되었다. 5,000 mg/kg 투여군의 경우 폐에서 암적색 반점(dark red spots)이 3례 및 옅은 회색 반점이 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군의 경우 폐에서 암적색 반점(dark red spots)과 옅은 회색 반점이 각 1례씩 관찰되었다. 2,000 mg/kg 투여군에서는 흉선의 암적색 반점이 1례 관찰되었다. 5,000 mg/kg 투여군에서는 폐에서 옅은 회색 반점이 2례 및 흉선의 암적색 반점이 1례 관찰되었다. 사망동물의 부검소견에서는 폐의 암적색

Table 4. Mortality of male (M) and female (F) rats administered orally with SH-21-B

	Dose (mg/kg)	No. dead/ No. dosed	Number of death														lethal dose				
			Days after dosing																		
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14			
M	0	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	2,000	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5,000	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>5,000 (MLD ^a)
F	0	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2,000	0/5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5,000	0/5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,710 (LD ₅₀ ^b)

^a: Minimum lethal dose, ^b: 50% lethal dose.

Table 5. Incidence of clinical signs of male and female rats in the single dose toxicity of SH-21-B

Day	Sign observed	Dose level (mg/kg)					
		male			female		
		0	2,000	5,000	0	2,000	5,000
0	Normal	5/5*	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
	Staining around mouth	0/5	1/5	2/5	0/5	1/5	5/5
1	Diarrhea	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5
	Red tear	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	Normal	5/5	4/5	3/5	5/5	4/5	0/5
2	Death	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5
	Staining around mouth	0/5	1/5	2/5	0/5	0/5	4/5
	Diarrhea	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
3-14	Normal	0/5	4/5	3/5	0/5	4/5	3/5
	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

*; Number of animals with the sign/Number of animals examined.

Table 6. Body weights of male (M) and female (F) rats in the single dose toxicity of SH-21-B

Dose (mg/kg)	Body weights (grams) n=5						
	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day	gain	
M	0	260.41 ± 1.2	284.68 ± 6.4	296.35 ± 7.1	329.29 ± 11.7	363.99 ± 13.2	103.59 ± 12.5
	2,000	261.19 ± 2.0	267.45 ± 15.6	279.29 ± 28.0	320.28 ± 14.7	362.03 ± 22.6	99.84 ± 22.49
	5,000	264.35 ± 3.1	267.87 ± 13.2	277.2 ± 20.6	321.15 ± 13.8	365.78 ± 12.86	101.44 ± 12.4
F	0	181.56 ± 5.1	195.22 ± 7.2	200.91 ± 11.2	219.58 ± 17.3	239.29 ± 16.8	57.73 ± 12.6
	2,000	181.42 ± 6.4	184.41 ± 12.4	194.26 ± 5.7	206.76 ± 8.7	223.7 ± 8.2	42.61 ± 3.3
	5,000	179.25 ± 4.4	174.51 ± 10.9	192.52 ± 7.48	216.99 ± 9.1	236.87 ± 9.9	56.49 ± 6.2

Table 7. Gross findings of male (M) and female (F) rats in the single dose toxicity of SH-21-B

Dose (mg/kg)	Gross observation			
	Orgnas	gross findings	frequency	
0		No gross findings	5/5*	
M	2,000	Lung	No gross findings	2/5
			Red spots	1/5
		Testis	Pale gray spots	1/5
			Atrophy (left)	1/5
5,000	Lung	No gross findings	1/5	
		Dark red spots	3/5	
		Pale gray spots	1/5	
F	0	Lung	No gross findings	3/4*
			Dark red spots	1/5
			Pale gray spots	1/5
	2000	Thymus	No gross findings	3/4
			Dark red spots	1/4
	5000	Lung	No gross findings	5/5
Pale gray spots			2/4	
Thymus			Dark red spots	1/4

*; Number of animals with the sign/Number of animals examined.

조(dark red), 위의 시험물질 저류(test article stasis)와 가스 저류(gas stasis) 및 장의 가스 저류로 인한 팽대(enlargement)와 유약(weakness)이 모두 동일하게 관찰되었다.

고 찰

가미삼황산은 마황, 황금, 포항, 석창포, 행인, 원지, 하엽으로 구성되어 있으며, 전통적으로는 폐(肺)를 도와서 담을 없애고, 혈액순환을 도와서 어혈과 통증을 치료하는데 활용되어 왔다. 이 처방을 한방임상에 사용하다 보니 변비가 심하던 사람들이 대변이 잘 통하면서 입맛이 떨어지고 살이 빠지면서 몸이 건강해 지는 것을 알게 되었고, 최근 수년간은 주로 요통이나 슬통이 있는 환자들에서 체중을 감소시켜 허리와 무릎에 가해지는 하중을 단기간에 줄이려는 목적으로 사용되었다. 본 처방의 유효성을 전임상 시험에서 확인하고 이의 임상시험을 위한 단회 경구 독성시험을 랫드를 이용하여 실시하였다.

본 시험에 사용된 SH-21-B를 표준화하기 위하여 각 생약들의 표준품으로 검량선을 작성하여 회귀직선 방정식을 얻었고, 이를 이용하여 처방내의 표준품의 함량을 정량분석하였다. 그리고 본 시험에서는 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하기 위한 것으로 암수 공히 5마리씩의 Sprague-Dawley(SD) 계통 랫드에 시험물질 2,000 mg/kg 및 5,000 mg/kg 투여군과 부형제 투여 대조군을 설정하여 2주간의

사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검소견을 관찰하였다.

본 시험의 결과 암컷 2,000 mg/kg 투여군 및 5,000 mg/kg 투여군에서 사망이 각각 1례씩 관찰되어 Probit법에 의한 반수 치사량은 8,710 mg/kg으로 관찰되었고 수컷의 경우는 사망이 관찰되지 않아 최소 치사량(minimal lethal dose, MLD)은 5,000 mg/kg 이상일 것으로 생각되었다.

사망동물의 경우 투여 1일째 체중이 급격히 감소한 후 회복하지 못하고 투여 2일째 사망하였으며 부검 소견으로는 두 마리 모두 위내에 시험물질이 남아 있었으며 장에는 가스가 차 있었는데, 시험물질에 의한 영향으로 소화 불량 내지 식이 불능으로 인한 사망으로 판단되었다. 일반증상의 변화로는 입주위의 오염과 설사 및 적색 유루가 관찰되었다. 입 주위의 오염의 경우 고농도의 시험물질을 경구투여시 종종 입 주위 오염 및 유루의 형태로 관찰되며 본 시험물질에 특이적인 독성 증상은 아닌 것으로 판단되었으며, 투여에 숙달된 투여자가 위저부까지 존재를 주입하여 시험물질을 주입하므로 투여 실수에 의한 것은 아닌 것이라 판단되었다. 사망동물을 제외한 체중변화에서 시험물질 투여군에서 관찰된 투여 후 1일째 및 3일째까지의 체중의 감소는 일반증상에서 관찰된 입 주위 오염 및 설사와 관련이 있는 것으로 생각되며 암컷 부형제 투여군 1례에서 관찰된 체중의 감소는 우발적 변화로 생각되었다. 부검소견에서 관찰된 폐의 암적색 반점, 열은 회색 반점 및 흉선의 암적색 반점은 동일 실험동물 공급회사의 동일 주령의 실험동물에서 가끔 발견되는 소견으로 용량상관성 없이 발견된 것으로 보아 본 시험물질과는 관련 없는 것으로 생각되었다. 또한 폐의 암적색 반점의 경우 SPF 사육구역에서 2~5개월령의 SD 랫드에서 원인불명의 간질성 폐렴의 빈도가 높다는 보고와 일치하며 본 시험물질에 의한 독성학적인 변화는 아닌 것으로 판단되었다(Farrar, 1997; 손우찬, 2004).

수컷 2,000 mg/kg 투여군에서 발견된 좌측 고환의 위축소견 또한 본 시험물질과는 관련 없는 우발적인 변화로 생각되었다. 사망동물에서 관찰된 위내 시험물질의 저류와 위장과 장의 가스에 의한 팽대는 사후변화와 자가용해로 흔히 관찰되는 소견들이었다.

위의 결과로 보아 본 시험물질의 랫드에 대한 단회 경구투여 독성시험에서 암컷의 반수치사량(LD₅₀)은 8,710 mg/kg(신뢰한계는 산출하지 않음), 수컷의 경우 최소치사량(MLD)은 5,000 mg/kg 이상으로 생각되었다.

참고문헌

김은정, 문귀임, 이문홍, 오현숙, 최중동, 정정순, 안경아, 김영림, 장문익, 김지연 (2001): Microwave를 이용한 생약재 잔류농

- 약의 추출방법에 관한 연구. 식품의약품안전청보고서, **5**, 278-290.
- 손우찬 (2004): 안전성 평가의 평가 기법 및 최신동향 조사. 한국과학기술정보연구원 보고서.
- 식품의약품안전청 (1999): 의약품등의 독성시험기준. 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호.
- 식품의약품안전청 (2000): 비임상시험관리기준. 식품의약품안전청고시 제 2000-63호.
- 안병민, 이동수, 백종태, 장성희, 장이선 (2002): 식물제제에 의한 간손상의 빈도. 식품의약품안전청연구보고서, **6**, 1045-1046.
- 유영범, 조성기 (2000): 감마선 조사 당귀(*Angelica gigas Nakai*)의 유효성분 안정성 및 유전독성학적 안전성. 한국식품영양과학회지, **29**, 300-306.
- 이병철, 최기림, 이진신, 장원만, 안영민, 안세영, 두호경 (2000): Chinese Herb Nephropathy란 용어는 올바른 것인가? 대한한방내과학회지, **21**, 543-548.
- 이영자, 김우성, 이창희, 허문희, 정지윤, 이선화, 김재이, 진종성, 김미경, 진선경, 이명자, 박영채, 홍기형 (2002): 유통 한약재의 잔류농약 및 잔류이산화황에 대한 모니터링. 식품의약품안전청보고서, **6**, 678-693.
- 이지현, 류인열, 윤성준, 신원혁, 이정석, 최의혁, 홍수희, 유종훈, 김영목, 이동운, 이준상 (1998): 한약재 복용으로 인한 간염 17예에 대한 임상적 고찰. 대한소화기학회지, **32**, 69-74.
- 조성기, 유영범, 오현, 곽연길, 변명우 (2000): 감마선 조사 생약재(어성초, 구기자)의 안전성에 관한 유전독성학적 평가. 한국식품저장유통학회지, **7**, 68-73.
- 허옥순, 이진하, 김세은, 주인선, 신동우, 이정호, 김지연, 강숙경, 이형규, 백승화, 문병우, 김진수 (2000): 유통 방기의 화학적 분석. 식품의약품안전청연구보고서, **4**, 111-118.
- Farrar, P.L. (1997): Diagnostic exercise: Interstitial pneumonia in viral and mycoplasmal antibody-free sprague dawley rats. *ACLAD NEWSLETTER (American Committee on Laboratory Animal Diseases)*, Fall Vol. **18**, 5-9.
- He, J.X., Akao, T. and Tani, T. (2002): Development of a simple HPLC method for determination of paeoniflorin-metabolizing activity of intestinal bacteria in rat feces. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1233-1237.
- Jiang, Y., Lu, H.T. and Chen, F. (2004): Preparative purification of glycyrrhizin extracted from the root of liquorice using high-speed counter-current chromatography. *J. Chromatogr. A.*, **1033**, 183-186.
- Lee, J.H., Koh, J.A., Hwang, E.Y. and Hong, S.P. (2002): Quantitative determination of 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde from rehmannaie radix preparata according to various processings. *Kor. J. Herbology*, **17**, 145-149.
- OECD (2002): Acute Oral Toxicity-OECD fixed dose method. 425.
- Vanherweghem, J.L., Depierreux, M., Tielemans, C., Abramowicz, D., Dratwa, M., Jadoul, M., Richard, C., Vandervelde, D., Verbeelen, D., Vanhaelen-Fastre, R. and Vanhaelen, M. (1993): Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*, **341**, 387-391.
- Wang, S.F., Chen, X.G., Hu, Z.D. and Ju, Y. (2003): Analysis of three effective components in *Fructus corni* and its preparations by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Biomed Chromatogr.*, **17**, 306-311.
- Yu, Y.B., Jeong, I.Y., Park, H.R., Oh, H.H. and Jung, S.K. (2004): Toxicological safety and stability of the components of an irradiated Korean medicinal herb, *Paeoniae Radix Job.* *Radiation Physics and Chemistry*, **71**, 115-119.
- Zhao, X. and Sun, Y. (2003): Analysis of *Paeoniae Radix* by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. *Anal Sci.*, **19**, 1313-1315.