

천남성 추출물의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 28일 반복 경구투여 DRF 독성시험

김민경¹, 이지선², 박영철², 최선미¹, 이상훈^{1*}

¹한국한의학연구원 한의기반연구부, ²대구카톨릭대학교 GLP 센터

A 28 Day Repeated Dose-Oral Toxicity Studies of Arisaema Rhizome Aqueous Extracts in Sprague-Dawley Rats

Min-Kyeoung Kim¹, Ji Sun Lee², Yeong Chul Park², Sun Mi Choi¹ and Sanghun Lee^{1*}

¹KM Fundamental Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea
²GLP Center, Catholic University of Daegu, Keongsan 712-702, Korea

Abstract - The object of this study was to obtain single oral dose toxicity of Arisaema Rhizome (*Arisaema amurense* f. *serratum* (Nakai) Kitag) aqueous extracts. Arisaema Rhizome (Chunnamsong in Korean) is one of the most important folk remedy plants used in Asia. In the study, a 28-day rat oral gavage study has been conducted with the extracts from Arisaema Rhizome at dose of 1,250, 2,500 and 5,000 mg/kg/day. The following endpoints were evaluated: clinical observations, body weight, gross and microscopic pathology, clinical chemistry, and hematology. Based on the analysis of these endpoints, it was estimated that NOEL (no observed effect level) for male rats and NOAEL (no observed adverse effect level) for female rats are 5000 mg/kg/day of the water-extracts from Arisaema Rhizome.

Key words - Arisaema Rhizome, Toxicity test, NOEL, NOAEL, Folk remedy

서 언

한약재 천남성은 천남성과(Araceae)에 속한 다년생 식물인 둥근잎천남성(*Arisaema amurense* Maxim.), 천남성(*Arisaema amurense* f. *serratum* (Nakai) Kitag) 또는 두루미천남성(*Arisaema heterophyllum* Blume)의 주피를 완전히 제거한 덩이 뿌리로(The Korean Pharmacopeia Tenth Edition, 2010), 최근 한의학에서 널리 상용되는 대표 거담제 천남성에 대한 각종 약리작용 및 효과에 대한 연구가 진행되고 있으며 ATP 효소활성화 효과, 혈관긴장성두통, 삼차신경에 의한 안면신경통 등 기타의 통증에 대한 진통, 진정 효과가 실험적으로 입증되고 있다(Jeon, 2000). 천남성의 주성분은 triterpenoid, saponin, amino acid, benzoic acid 등 다양한 성분이 밝혀져 있으며, 이 중 d-mannitol은 항암활성이 있다고 증명되었다(Jing *et al.*, 1996).

천남성은 강한 자극이 있어서 생 것을 입에 넣으면 입안이 부르트고 목안이 아리고, anemonin계 등의 유독성분이 함유되어 있어서 허약한 사람이나 임신부에게는 쓰는 것을 조심해야 하는 생약으로 국내에서 보고 된 사례에는 음독에 의한 구강과 인두의 충혈과 통증 부종에 대한 사례가 있으며(Hong *et al.*, 2003), 독성작용에 의한 촉각과 미각의 소실, 타액분비의 소실, 점막의 궤양, 인두부의 부종과 심한 경우 목소리의 소실 등이 알려져 있다(Jang, 2003; Huaug, 1999; Bensky, 1986).

한약 및 생약에 대한 수요가 증가함에 따라 다양한 한약과 생약을 원료로 사용하는 민간요법에서부터 기능성 식품 및 천연물 관련 의약품 등까지 무분별한 사용되어지고 있고(Oh *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2014), 이에 따라 안전성이 확보되지 않은 식품 및 의약품이 오·남용되고 있어 독성 및 부작용이 늘어나게 됨으로써 철저한 규제 및 관리가 요구되고 있으며 특히, 천연물에 대한 과학적 검증을 통한 안전성 확보 및 실험적 근거를 통해 이를 입증해야 하는 상황이 요구되고 있다(Hwang *et al.*, 2004;

*교신저자: ezhani@kiom.re.kr

Tel. +82-42-868-9461

© 본 학회지의 저작권은 (사)한국자원식물학회지에 있으며, 이의 무단전재나 복제를 금합니다.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Yoo *et al.*, 2007).

근래에 한약 자체 단미제의 독성 평가가 활발히 진행되고 있으며, 평가로는 금은화(Yoo *et al.*, 2010), 반하(Lee *et al.*, 2003), 죽력(Chang and Hong, 1985), 황금(Lee *et al.*, 2013), 포공영(Gu *et al.*, 2011), 황기(Park *et al.*, 2013) 등이 보고 되어왔다.

본 연구에서는 장기간 복용되었을 경우 있을 수 있는 독성에 대한 안전성평가를 실시하기 위해 천남성 추출물을 Sprague-Dawley 랫드에게 28일동안 반복 경구투여하여 일반증상 및 사망동물을 관찰하였으며, 체중변화, 안검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 혈액응고, 장기중량 등을 실시하여 독성에 대한 기초자료를 제공하고자 독성의 질적, 양적인 평가는 식품의약품안전처 독성시험관리기준(Korea food and drug administration, 2005 (KFDA))과 OECD 검정기준(Organization for Economic Co-operation and Development, 2011)에 준하여 실시하였다.

재료 및 방법

재료

약재

본 실험에서 사용된 천남성(*Arisaema Rhizome*)은 대한약전에 규정된, 주피를 완전히 제거한 덩이뿌리상태를 약업사(광명당 제약, K038201107)에서 구입하였으며, 현미경으로 관능검사를 실시한 뒤 시료로 선정하여 본 실험에 사용하였다.

천남성 추출

천남성은 경구투여 시 열수추출물에 의해 복용되므로, 본 실험은 열수 추출하였다. 선정된 천남성 800 g을 3,000~5,000 ml의 음용수에 넣어 2시간 동안 끓여, 그 후 남은 양(1,600 ml) 속에 천남성 800 g을 녹인 뒤, 5 g/10 ml로 맞추어 본 시험의 최고용량을 5,000 mg/kg/day로 하고 중, 저용량을 음용수로 단계 희석하였다.

마우스 경구 단회투여독성 실험

실험동물 및 사양관리

암수 각 20마리의 SPF 마우스(6-wk old upon receipt, Sparague Dawley ®™ SDR™ 랫드, (주)대한바이오링트를 5 일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 온도 23 ± 3°C, 상대습도 50 ± 20% 온·습도 범위를 유지하였다. 순화, 투여 및 관찰기간 중 Polysulfone 사

육상자(260 W×420 L×150H mm)에 2~3마리씩 수용하여 사육하였고, 명암 cycle은 형광등조명 12시간 주기로 조절하였으며 (조도 150~300Lux), 사료(Zeigler Bros., Inc. USA)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 모든 실험동물은 투여일 및 최종 부검일 17시간 전 절식을 실시하였으며, 부검 당일 Isoflurane으로 흡입 마취하여 복대동맥에서 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사를 위한 채혈을 실시하였다.

군 분리 및 약물의 투여

실험동물은 군당 5마리씩 Table 1에 기록한 8그룹으로 구분하여 식품의약품안전처 기준(Korea food and drug administration, 2005 (KFDA))과 OECD 실험기준(Organization for Economic Co-operation and Development, 2001)에 의거하여, 일반적인 반복투여 독성시험 한계용량인 1,000 mg/kg/day 보다 5배 높은 5,000 mg/kg/day 최고용량으로 설정하였다. 그리고 5,000 mg/kg/day 이상의 용량에서는 시험물질 자체의 독성보다 과용량에 의한 물리적 및 생리적 부작용에 영향을 주기 때문에 이 이상 더 투여는 고려되지 않아, 설치류 최고 한계투여 용량인 5,000 mg/kg/day을 최고 용량으로 하고 공비 2를 두어 2,500, 1,250 mg/kg/day을 중, 저용량군으로 군을 설정하였다. 또한 암수 각각에 대한 매체 대조군을 추가 하였다. 모든 투여군에서는 최근 체중측정일의 체중을 기준으로 투여역량을 10 ml/kg으로 산출하여 천남성 추출물을 overnight 절식 후 경구투여용 존테를 장착한 주사관을 이용하여 위내에 직접 투여하였다. 투여횟수는 1회/일, 7일/주, 4주간 투여하였으며, 투여는 12:00

Table 1. Experimental design used in single dose toxicity test

Group	Sex	NO. of animals	Dosage (ml/kg/day)	Total Dose (ml/kg)
G1M ^z	Male	5	10	0
G2M	Male	5	10	1,250
G3M	Male	5	10	2,500
G4M	Male	5	10	5,000
G1F ^z	Female	5	10	0
G2F	Female	5	10	1,250
G3F	Female	5	10	2,500
G4F	Female	5	10	5,000

^zM: Male, F: Female. Vehicle control: distilled water 20 ml/kg as vehicle in this study. All test articles in vehicle were once orally dosed in a volume of 10 ml/kg. Dissolved in distilled water.

이전에 완료하였다.

임상증상의 관찰

모든 실험군에 대해서 1일 1회 functional observational battery test (Irwin, 1968; Dourish, 1987)를 기초하여 일반증상의 종류, 발현일 및 증상의 정도를 관찰하였으며, 1일 2회 사망 및 빈사 동물을 관찰하였다. 관찰은 투여 0일부터 28일까지 4주간 실시하여 개체별로 기록하였다.

체중의 측정

모든 실험동물의 체중을 투여개시일에 측정하고, 이후에는 주 1회, 부검전일 및 부검일에 측정하였다. 부검일 체중은 절식을 실시하였으므로, 체중평가에서 제외하고 부검전일의 체중은 하룻밤 절식시킨 후의 체중을 평가하였다.

사료섭취량 산정

투여개시 전의 사료섭취량은 군분리일 부터 투여개시일까지 1일간 섭취량을 측정하였다. 투여기간에는 7일간의 섭취량을 측정하여 1일 평균섭취량을 산출하였다. 투여 4주째에는 6일간의 섭취량을 측정하여 마리당 평균섭취량(g/rat/day)으로 1일의 평균섭취량을 산출하였다.

안검사

동물 도입 시 모든 동물에 대하여 육안으로 눈의 외관을 관찰하였다. 투여 마지막 주에는 모든 동물을 육안으로 눈의 외관 관찰한 후, 각 군당 5마리에 대해서는 안구에 산동제(Ocrotropic ophthalmic drops, 로트번호: 021838, Samilpharma. Co., Ltd.)를 점적하여 동공확장을 유도한 다음, 안저사진기(Genesis, Gowa Co. Ltd., Japan)로 전안부, 중간투광체 및 안저를 관찰하였다.

요검사

각 군당 5마리에 대하여 투여 4주에 요검사를 실시하였다. 동물을 대사케이지에 수용하여 배설 후 약 3~4시간 이내 채뇨한 신선뇨 및 배설 후 약 24시간 축뇨 1 ml를 취하여 일반검사, 요침사 검사를 수행하였다. 24 시간 동안 계속 채집한 요로 요총량을 측정하였다.

일반검사

약 0.3 ml의 요를 요검사용 시험지(Multistix 10SG, SIEMENS,

USA)에 묻힌 후, 요자동분석기(CliniTex Advantus™, SIEMES, USA)를 이용하여 GLU (glucose, g/dl), BIL (bilirubin, mg/dl), KET (ketone body, mg/dl), LEU (leukocyte, Leu/μl), OB (occult blood, Ery/μl), PRO (protein, mg/dl), URO (urobilinogen, umol/l), NIT (nitrite), SG (specific gravity), pH, Color를 측정하였다.

요침사 검사

일반검사 후 남은 요를 1,500 rpm으로 5분간 원심분리(MF80, Hanil, Korea) 한 후, 그 침전물을 S.M (sternheimer-malbin)법으로 염색하여 RBC (red blood cell), WBC (white blood cell), Epithelial cell 및 Casts를 관찰하였다.

혈액학적 검사

부검 시 채혈한 혈액 일부를 항응고제인 EDTA-2K가 들어있는 CBC bottle (Vacutainer 3 ml, SEKISUI, JAPAN)에 주입한 후 자동혈액분석기(ADVIA 2120, SIEMENS, USA)로 일반혈액학적 검사와 백혈구감별계수를 나누어 측정하였다.

일반혈액학적 검사

WBC (white blood cell count), RBC (red blood cell count), HGB (hemoglobin conc.), HCT (hematocrit), MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin), MCHC (mean corpuscular Hb conc.), RDW (red cell distribution width), HDW (hb conc. distribution width), PLT (platelet), MPV (mean platelet volume), RET (reticulocyte).

백혈구감별계수

NEU (neutrophil), LYM (lymphocyte), MONO (monocyte), EOS (eosinophil), BASO (basophil), LUC (large unstained cells).

혈액생화학적 검사

혈액 일부를 clot activator가 들어있는 vacutainer tube (SEKISUI, Japan)에 주입하고 15~20분간 상온에 방치하여 응고시켰다. 이후 3,000 rpm으로 10분간 원심분리(MF80, Hanil, Korea)하여 얻은 혈청으로 혈액상화학분석기(KONELAB 20XT, Thermo, USA)를 활용하여 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), ALP (alkaline phosphatase), BUN (blood urea nitrogen), CRE (creatinine), GLU (glucose),

CHO (total cholesterol), PRO (total protein), CP K(creatine phosphokinase), ALB (albumin), BIL (total bilirubin), TG (triglyceride), IP (inorganic phosphorus), A/G ratio (albumin/globulin ratio)의 항목을 측정하였다. 또한 Na⁺ (sodium ion), K⁺ (potassium ion), Cl⁻ (chloride ion)의 항목을 전해질 분석기(744 Na⁺/K⁺/Cl⁻/ Analyzer, SIEMES, USA)로 측정하였다.

장기중량 측정

육안부검 조건을 관찰 기록한 후 난소(ovary), 부신(adrenal gland), 뇌하수체(pituitary), 기슴샘(thymus), 전립샘(prostate), 고환(testis), 부고환(epididymis), 비장(spleen), 신장(kidney), 심장(heart), 폐(lung), 뇌(brain) 및 간장(liver)을 적출한 후 전자저울을 이용하여 중량을 측정하였다. 양측성 장기는 양측 장기를 각각 측정하였다. 중량측정 장기에 대하여는 부검 시 체중에 대한 상대중량을 산출하였다.

조직병리학적 관찰

난소(ovary), 부신(adrenal gland), 뇌하수체(pituitary), 기슴샘(thymus), 전립샘(prostate), 고환(testis), 부고환(epididymis), 비장(spleen), 신장(kidney), 심장(heart), 폐(lung), 뇌(brain) 및 간장(liver) 등의 주요 장기 중량을 측정한 후 일부 조직을 10% 중성완충포름알린용액에 고정하되, 고환과 부고환은 Bouin's 용액에 고정하였다.

통계처리 및 결과 판정

대조군과 투여군 간의 평균비교에는 연속적인 자료의 분석으로 모수적인 비중비교(parametric multiple comparison procedures)과 불연속적인 자료의 분석으로 비모수적인 다중비교(non-parametric multiple comparison procedures)를 사용하였다.

모수적인 검사인 체중, 사료섭취량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량에 대하여 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance test)로 평균치에 대한 유의성을 검정하였다. 유의성이 있으면 Levene test로 등분산성을 검정하여 등분산일 경우에는 Duncan multiple range test, 이 분산일 경우에는 Dunnett's T-test를 이용하였다.

비모수검사인 요검사 결과 자료는 아래 표같이 척도변환을 실시한 후, Kruskal-Wallis's H-test를 실시한 후, 유의성이 있으면 Mann-Whitney U-test를 적용하여 대조군과 유의성을 확인하였다. 요색조는 Fisher's exact test를 적용하였다. 통계학적 분석은 상용으로 널리 사용되고 있는 통계 패키지인 SPSS 14.0을 이용하였다.

결 과

마우스 경구 단회 투여독성 실험

일반증상 및 사망률

천남성 추출물 투여와 관련 있는 사망례는 실험기간 중 대조

Table 2. Mortalities observed in female and male mice of single dose toxicity test^z

Group ID ^y	Day after dosing																												Total ^w		
	0 ^x	0 ¹	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27		28	
G1M ^v	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G2M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G3M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G4M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G1F ^v	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G2F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G3F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
G4F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)

^zNumber of died animals.

^yGroup ID was listed in Table 1.

^xDosing day.

^wTotal mortalities during 28 days of observation periods died animals/total observed animals (n=5).

^vM: Male, F: Female.

군을 포함한 모든 시험군에서 사망동물은 없었으며, 투여 중 일 반증상 관찰 결과 이상 소견은 없었다. 모든 실험동물(5/5; 100%)에서 최종부검을 실시하였다(Table 2).

체중 및 증체량의 변화

체중변화(body weight change) 및 증체량(body weight gains) 을 관찰한 결과, 모든 시험물질투여군 증체량이 부형제대조군 에 비해 다소 증가경향을 보였으나, 천남성 추출물 투여 시 암수 모두에서 대조군과 비교하여 유의성 있는 체중변화는 없었다 (Table 3).

안과학적 검사 소견

군분리시 외안검사와 투여 마지막 주에 수행한 안저검사 결과, 암수 모든 시험군에서 어떠한 증상도 관찰되지 않았다(Table 4).

요 검사 소견

요검사 결과(Table 5-1, 5-2, 5-3), 암수 모든 시험군에서 0~5,000 mg/kg 투여군에서 천남성 추출액에 의한 영향으로 판 단되는 결과는 없었다. 그 외, 뇨의 투명도(transparency)의 변 화, 뇨단백(protein), 케톤체(ketone body)가 관찰되었으나, 모 두 미량의 검출로서 용량의존성이 없거나 신장의 형태학적 변 화가 관찰되지 않았으므로 독성학적 의미는 없다고 사료된다.

Table 3. Body weight gains in female and male mice of single dose toxicity test^z

Group ID ^y	Interval				Gains ^w	N
	Day 0 ^x ~7	Day 8~14	Day 15~21	Day 22~28		
G1M ^y	272.6 ± 6.9	271.2 ± 9.4	270.3 ± 11.7	271.2 ± 14.95	166.7 ± 8.0	5
G2M	271.2 ± 9.4	316.4 ± 11.9	350.0 ± 11.5	372.1 ± 10.4	157.2 ± 5.3	5
G3M	270.3 ± 11.7	319.6 ± 13.0	354.8 ± 13.8	379.2 ± 13.2	163.7 ± 9.2	5
G4M	271.2 ± 14.95	319.5 ± 20.01	354.7 ± 25.48	375.6 ± 31.01	160.7 ± 22.85	5
G1F ^y	176.8 ± 5.1	207.5 ± 6.7	217.8 ± 4.9	229.1 ± 11.6	76.3 ± 9.4	5
G2F	177.5 ± 9.0	203.0 ± 16.2	222.5 ± 9.6	230.7 ± 19.1	74.2 ± 16.6	5
G3F	176.3 ± 4.4	208.7 ± 9.2	227.0 ± 6.7	235.1 ± 12.5	78.4 ± 11.8	5
G4F	176.1 ± 11.6	203.0 ± 11.6	217.4 ± 16.0	234.2 ± 12.6	78.0 ± 12.4	5

^zValues are expressed as mean ± S.D. of four mice.

^yGroup ID was listed in Table 1.

^xDay of dosing after overnight fasted.

^wWeight gains in the main groups are body weight difference between week 4 and 1stdosed day.

^vM: Male, F: Female.

Table 4. Ophthalmic findings in female and male after treatment

Group ID ^z	Sites		Observed signs	
	Left eye	Right eye	No observed signs	No observed signs
G1M ^y	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G2M	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G3M	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G4M	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G1F ^y	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G2F	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G3F	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
G4F	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5

^zValues are expressed as mean ± S.D. of four mice.

^yM: Male, F: Female.

Table 5-1. Urinalysis of male and female rats

Tests ^z	Result	Grade	Groups (mg/kg/day)								
			Male				Female				
			5	5	5	5	5	5	5	5	
			G1M ^y	G2M	G3M	G4M	G1F ^y	G2F	G3F	G4F	
			0	1,250	2,500	5,000	0	1,250	2,500	5,000	
GLU	-	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
BIL	-	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
KET	-	0	5	4	5	4	5	5	5	5	5
	+/-	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
SG	≤1.005	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	1.010	1	4	2	4	1	3	4	4	3	3
	1.015	2	0	2	0	3	1	0	0	0	2
	1.020	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	1.025	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	≥1.030	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0
pH	≤6.5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	7.0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
	7.5	2	2	0	0	1	2	3	3	2	2
	8.0	3	3	3	5	1	1	1	0	1	1
	8.5	4	0	1	0	2	0	0	1	1	1
PRO	-	0	1	0	2	0	5	5	5	5	5
	+/-	1	4	5	2	4	0	0	0	0	0
	1+	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
URO	0.2	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
NIT	-	0	4	5	5	5	3	5	4	5	5
	+	2	1	0	0	0	2	0	1	0	0
OB	-	0	3	2	5	5	5	5	5	5	5
	+/-	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0
LEU	-	0	3	1	3	2	3	4	5	5	5
	+/-	1	2	4	2	3	2	1	0	0	0

^zThe unit of urobilinogen is ehrlich unit /dl.

^yM: Male, F: Female.

GLU: glucose BIL: bilirubin KET: ketone body SG: specific gravity PRO: protein URO: urobilinogen. NIT: nitrite OB: occult blood LEU: leukocyte.

요검사 결과, GLU, BIL, URO에서는 모든 군에서 음성으로 관찰 되었으며, SG, pH, PRO, LEU의 약물 주입에 따른 용량의 존적인 변화는 관찰되지 않았다. KET의 경우 수컷 1,250과 5,000 (mg/kg/day)에서 반양성이 관찰 되었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

OB는 수컷에서 NIT, LEV는 암컷 군에서 감소하는 경향을 보였다.

혈액학적 검사

부검시 체혈한 혈액으로 혈액학적 검사를 실시한 결과(Table

Table 5-2. Urine sediments of male and female rats

Tests	Result	Severity	Urine sediments							
			Groups (mg/kg/day)							
			Male				Female			
			G1M ^z	G2M	G3M	G4M	G1F ^z	G2F	G3F	G4F
0	1,250	2,500	5,000	0	1,500	3,000	5,000			
RBC	-	0	5	4	5	5	5	5	5	5
	+/-	1	0	1	0	0	0	0	0	0
WBC	-	0	5	5	5	5	4	5	5	5
	+/-	1	0	0	0	0	1	0	0	0
EPITHELIAL CELL	-	0	5	5	5	5	5	5	5	5
CASTS	-	0	4	3	3	5	4	5	4	4
	+/-	1	1	2	2	0	1	0	1	1
No. of animals			5	5	5	5	5	5	5	5

^zM: Male, F: Female.

Table 5-3. Urine volume and color of male and female rats

Group ID ^z	Urine volume and color of rats		
	Volume (ml)	Tests	
		Color-yellow	No. of animals
G1My	10.4 ± 1.95	5	5
G2M	12.0 ± 1.87	5	5
G3M	11.8 ± 1.30	5	5
G4M	11.8 ± 3.96	5	5
G1F ^y	8.8 ± 1.79	5	5
G2F	8.4 ± 2.07	5	5
G3F	9.4 ± 2.07	5	5
G4F	8.0 ± 2.00	5	5

^zValues are expressed as mean ± S.D. of four mice.

^yM: Male, F: Female.

6), 호중구(NEU), 단구(MONO) 및 호산구(EOS)는 암컷 HCT 수치가 고용량군에서 유의한 감소를(p<0.05) 나타냈으나 정상범위(historical data)내 변화이며, PLT 수치도 중용량군에서 유의한 감소가(p<0.05) 나타냈으나 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유래 변화로 추정된다.

혈액생화학적 검사

생화학적 검사결과(Table 7), 수컷의 AST 수치가 대조군과 비교하여 중용량군에서 유의한 감소가(p<0.05) 나타냈으나 용량의존성이 없고 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유

래 변화로 추정된다. 또한 PRO, A/G 수치도 저용량군에서 각각 유의한 증가 및 감소가(p<0.05) 나타냈으나 용량의존성이 없고 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유래 변화로 추정된다.

혈액응고 검사결과, 대조군과 비교하여 특이변화가 관찰되지 않았다(Table 8).

장기중량 검사

장기중량의 측정결과(Table 9), 대조군과 비교하여 특이변화가 관찰되지 않았다.

Table 6. Hematological values of male and female rats

		Hematological values							
Tests	Units	Groups (mg/kg/day)							
		G1M ² (0)	G2M (1,500)	G3M (3,000)	G4M (5,000)	G1F ² (0)	G2F (1,500)	G3F (3,000)	G4F (5,000)
WBC	103/ μ L	2.75 \pm 1.705	3.29 \pm 2.249	2.66 \pm 1.348	2.76 \pm 0.559	2.87 \pm 0.904	3.08 \pm 0.565	2.67 \pm 0.802	2.85 \pm 0.917
RBC	106/ μ L	7.96 \pm 0.363	8.07 \pm 0.409	7.86 \pm 0.284	7.74 \pm 0.192	8.07 \pm 0.214	8.03 \pm 0.262	7.85 \pm 0.260	7.83 \pm 0.103
HGB	g/dL	16.00 \pm 0.510	15.72 \pm 0.277	15.72 \pm 0.327	15.70 \pm 0.158	16.16 \pm 0.329	15.84 \pm 0.365	15.96 \pm 0.439	15.52 \pm 0.311
HCT	%	44.62 \pm 1.882	43.92 \pm 1.596	44.02 \pm 1.486	43.74 \pm 1.001	46.56 \pm 0.716	45.58 \pm 1.055	45.24 \pm 1.547	44.36 \pm 0.792
MCV	fL	56.08 \pm 1.832	54.48 \pm 1.085	56.02 \pm 0.887	56.56 \pm 0.555	57.72 \pm 1.028	56.78 \pm 0.988	57.58 \pm 0.630	56.70 \pm 1.325
MCH	pg	20.10 \pm 0.857	19.46 \pm 0.706	20.00 \pm 0.574	20.30 \pm 0.524	20.04 \pm 0.365	19.74 \pm 0.313	20.30 \pm 0.394	19.80 \pm 0.561
MCHC	g/dL	35.84 \pm 0.786	35.76 \pm 0.737	35.74 \pm 0.669	35.92 \pm 0.779	34.72 \pm 0.179	34.76 \pm 0.207	35.24 \pm 0.602	34.96 \pm 0.416
RDW	%	11.12 \pm 0.701	10.58 \pm 0.683	10.42 \pm 0.438	10.86 \pm 0.673	9.88 \pm 0.342	9.82 \pm 0.377	10.06 \pm 0.270	9.92 \pm 0.383
HDW	g/dL	2.77 \pm 0.156	2.81 \pm 0.392	2.70 \pm 0.267	2.86 \pm 0.229	2.40 \pm 0.050	2.50 \pm 0.129	2.53 \pm 0.158	2.45 \pm 0.056
PLT	103/ μ L	1061.00 \pm 66.144	1146.40 \pm 82.764	1024.20 \pm 138.655	1062.40 \pm 61.699	1134.80 \pm 40.905	1092.20 \pm 69.572	964.80 \pm 54.154	1093.40 \pm 182.634
MPV	fL	8.56 \pm 1.036	8.06 \pm 0.261	8.02 \pm 0.130	7.96 \pm 0.134	8.40 \pm 0.235	8.14 \pm 0.114	8.56 \pm 0.378	8.36 \pm 0.365
RET	%	1.55 \pm 0.185	1.40 \pm 0.137	1.70 \pm 0.174	1.72 \pm 0.314	1.49 \pm 0.396	1.66 \pm 0.326	1.54 \pm 0.348	1.69 \pm 0.246
NEU	%	15.96 \pm 6.474	10.14 \pm 2.513	10.78 \pm 2.988	11.72 \pm 3.865	9.58 \pm 3.477	8.86 \pm 1.621	12.32 \pm 6.286	10.58 \pm 3.522
	103/ μ L	0.44 \pm 0.300	0.29 \pm 0.126	0.27 \pm 0.131	0.33 \pm 0.136	0.26 \pm 0.079	0.27 \pm 0.040	0.30 \pm 0.128	0.30 \pm 0.113
LYM	%	79.96 \pm 6.398	85.52 \pm 3.461	84.80 \pm 4.059	83.84 \pm 4.518	85.00 \pm 3.407	86.18 \pm 1.982	81.22 \pm 6.840	84.44 \pm 3.659
	103/ μ L	2.20 \pm 1.460	2.88 \pm 2.058	2.28 \pm 1.221	2.31 \pm 0.453	2.45 \pm 0.831	2.66 \pm 0.522	2.20 \pm 0.820	2.41 \pm 0.797
MONO	%	1.74 \pm 0.428	2.10 \pm 0.539	1.72 \pm 0.311	1.66 \pm 0.586	2.12 \pm 0.268	2.34 \pm 0.702	2.48 \pm 0.722	2.18 \pm 0.217
	103/ μ L	0.04 \pm 0.023	0.06 \pm 0.034	0.05 \pm 0.022	0.05 \pm 0.021	0.06 \pm 0.025	0.07 \pm 0.023	0.06 \pm 0.018	0.06 \pm 0.022
EOS	%	1.74 \pm 0.152	1.70 \pm 0.728	2.12 \pm 1.195	2.12 \pm 0.396	2.78 \pm 0.554	2.00 \pm 0.671	3.40 \pm 2.419	1.94 \pm 0.577
	103/ μ L	0.05 \pm 0.023	0.04 \pm 0.011	0.05 \pm 0.019	0.06 \pm 0.015	0.08 \pm 0.019	0.06 \pm 0.027	0.09 \pm 0.065	0.06 \pm 0.023
BASO	%	0.14 \pm 0.114	0.14 \pm 0.055	0.14 \pm 0.114	0.16 \pm 0.089	0.14 \pm 0.055	0.04 \pm 0.055	0.16 \pm 0.134	0.04 \pm 0.055
	103/ μ L	0.00 \pm 0.004	0.00 \pm 0.005	0.00 \pm 0.000	0.00 \pm 0.005	0.00 \pm 0.004	0.00 \pm 0.000	0.00 \pm 0.004	0.00 \pm 0.000
LUC	%	0.50 \pm 0.274	0.38 \pm 0.217	0.40 \pm 0.071	0.48 \pm 0.303	0.42 \pm 0.179	0.64 \pm 0.152	0.46 \pm 0.207	0.76 \pm 0.152
	103/ μ L	0.01 \pm 0.008	0.02 \pm 0.018	0.01 \pm 0.005	0.01 \pm 0.009	0.01 \pm 0.004	0.02 \pm 0.007	0.01 \pm 0.011	0.02 \pm 0.005
No. of animals		10	10	10	10	10	10	10	10

²M: Male, F: Female

부검소견

부검결과에서 암수 모두에서 가슴샘의 발적(redness)이, 암컷에서 자궁 내 맑은 액체 저류(retention of clear fluid)가 관찰되었다. 하지만 시험물질의 영향이 아닌 일반 Rat에서 흔히 나타나는 증상으로 비시험물질-유래 변화로 추정된다.

고찰

본 시험은 천남성 추출물의 반복투여에 따른 안전성을 평가하고자 6주령 Sprague-Dawley계 랫드에 시험물질을 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg의 용량으로 군당 암수 각 5 마리에 28일간 경구 투여하였다. 독성지표를 위해 일반증상관찰, 체중측정,

사료섭취량 측정, 안검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 부검 시 장기의 중량측정 및 육안적 검사 등이 수행되었다. 시험물질에 대한 영향 및 이에 대한 판단은 본 시험의 판단 기준에 따라 다음과 같이 확인되었다. 1. 투여기간 중 사망동물은 관찰되지 않았으며, 일반증상관찰 소견에서도 시험물질의 영향으로 보이는 특이증상은 없었다. 2. 관찰기간 동안 체중변화(body weight changes), 증체량(weight gains) 및 사료섭취량에서 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았다. 3. 요검사에서 수컷 OB 수치가 중용량 및 고용량군에서 유의한 감소를 ($p < 0.05$) 보였으나 정상범위(Historical data)내 변화이며, 대조군 및 저용량군에서만 관찰되어 용량의존성이 없어 비시험물질-유래 변화로 추정된다. 4. 혈액학적 검사에서 암컷 HCT 수

Table 7. Serum biochemical values of male and female rats

Tests	Units	Groups (mg/kg/day)							
		G1M ^f (0)	G2M (1,250)	G3M (2,500)	G4M (5,000)	G1F ^z (0)	G2F (1,500)	G3F (3,000)	G4F (5,000)
ALB	g/dl	3.19 ± 0.076	3.21 ± 0.018	3.19 ± 0.056	3.15 ± 0.031	3.06 ± 0.061	3.11 ± 0.081	3.05 ± 0.049	3.05 ± 0.034
ALP	U/l	432.14 ± 86.604	382.94 ± 73.935	399.42 ± 73.457	377.95 ± 50.126	273.90 ± 47.753	256.89 ± 49.703	242.93 ± 47.824	305.93 ± 62.566
ALT	U/l	22.08 ± 2.818	19.39 ± 2.056	20.41 ± 2.216	19.24 ± 1.119	22.04 ± 3.016	19.45 ± 1.842	18.24 ± 3.192	20.65 ± 1.433
AST	U/l	81.09 ± 5.932	75.12 ± 8.174	68.64 ± 5.224	70.36 ± 4.490	89.00 ± 3.551	83.44 ± 8.481	82.27 ± 9.965	91.87 ± 9.046
BIL	mg/dl	0.10 ± 0.017	0.10 ± 0.008	0.10 ± 0.011	0.10 ± 0.007	0.15 ± 0.020	0.15 ± 0.017	0.16 ± 0.059	0.13 ± 0.015
BUN	mg/dl	11.49 ± 1.204	10.28 ± 1.423	11.12 ± 0.382	11.33 ± 0.998	14.39 ± 0.889	14.09 ± 2.614	13.51 ± 1.544	12.81 ± 1.983
CHO	mg/dl	50.72 ± 6.928	52.18 ± 3.494	48.27 ± 6.457	49.36 ± 4.871	63.87 ± 20.236	60.57 ± 10.259	57.04 ± 9.239	57.49 ± 10.521
CPK	U/l	191.19 ± 75.791	171.92 ± 68.771	137.34 ± 32.514	136.00 ± 64.720	207.66 ± 101.474	204.13 ± 94.869	147.17 ± 37.057	204.18 ± 92.561
CRE	mg/dl	0.42 ± 0.059	0.36 ± 0.030	0.36 ± 0.062	0.35 ± 0.051	0.42 ± 0.103	0.38 ± 0.021	0.40 ± 0.039	0.38 ± 0.063
GLU	mg/dl	151.23 ± 28.045	157.87 ± 23.671	141.03 ± 16.669	146.90 ± 10.015	118.91 ± 13.701	126.92 ± 19.847	116.66 ± 13.025	111.93 ± 8.648
IP	mg/dl	5.68 ± 0.619	5.19 ± 0.577	5.64 ± 0.415	5.39 ± 0.503	5.22 ± 1.027	5.01 ± 0.271	4.89 ± 0.864	4.73 ± 0.491
PRO	g/dl	5.53 ± 0.294	5.84 ± 0.103	5.66 ± 0.160	5.58 ± 0.155	5.14 ± 0.160	5.15 ± 0.089	5.11 ± 0.179	5.09 ± 0.132
TG	mg/dl	30.87 ± 9.130	32.58 ± 8.959	31.42 ± 5.696	29.95 ± 6.750	29.50 ± 5.022	30.09 ± 4.586	29.56 ± 2.238	33.37 ± 15.213
A/G	ratio	1.37 ± 0.115	1.23 ± 0.054	1.30 ± 0.098	1.30 ± 0.059	1.47 ± 0.045	1.52 ± 0.040	1.49 ± 0.094	1.50 ± 0.071
Na ⁺	mg/dL	137.44 ± 1.078	137.82 ± 0.311	137.56 ± 0.416	137.02 ± 0.540	137.56 ± 0.522	137.04 ± 0.976	137.06 ± 1.115	137.12 ± 1.221
K ⁺	mmol/L	4.00 ± 0.265	4.02 ± 0.211	4.02 ± 0.232	4.08 ± 0.165	3.80 ± 0.289	3.69 ± 0.032	3.79 ± 0.199	3.99 ± 0.154
Cl ⁻	mmol/L	109.50 ± 0.908	108.98 ± 1.078	108.90 ± 1.027	111.06 ± 1.322	111.22 ± 0.335	110.74 ± 1.282	110.94 ± 1.282	111.98 ± 1.322

^fM: Male, F: Female.

Table 8. Plasma coagulation values of male and female rats

Tests	Plasma coagulation values							
	Groups (mg/kg/day)							
	G1M ^z (0)	G2M (1,250)	G3M (2,500)	G4M (5,000)	G1F ^z (0)	G2F (1,250)	G3F (2,500)	G4F (5,000)
PT (sec)	9.55 ± 1.020	10.7 ± 1.671	10.03 ± 0.476	10.23 ± 0.707	8.61 ± 0.481	8.37 ± 0.524	8.64 ± 0.361	8.43 ± 0.455
APTT (sec)	17.22 ± 0.876	25.56 ± 14.249	19.24 ± 1.163	18.76 ± 1.060	16.76 ± 2.302	16.28 ± 1.161	15.46 ± 1.119	16.68 ± 1.316
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10

^zM: Male, F: Female.

치가 고용량군에서 감소가(p<0.05) 관찰되었으나 정상범위 (historical data)내 변화이며, PLT 수치도 중용량군에서 유의한 감소가(p<0.05) 관찰되었으나 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유래 변화로 추정된다. 5. 생화학적 검사결과, 수컷의 AST 수치가 대조군과 비교하여 중용량군에서 유의한 감소가(p<0.05) 관찰되었으나 용량의존성이 없고 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유래 변화로 추정된다. 또한 PRO, A/G 수치도 저용량군에서 각각 유의한 증가 및 감소가(p<0.05) 관찰되었으나 용량의존성이 없고 정상범위 내 변화로 판단되어 비시험물질-유래 변화로 추정된다.

적 요

본 연구는 민속식물로 많이 사용되는 천남성(*Arisaema amurense* f. *serratum* (Nakai) Kitag) 추출물의 반복투여에 따른 안전성을 평가하기 위하여 6 주령 Sprague-Dawley계 Rat를 이용한 실험이다. 각 암수 5 마리에게 28일간 1,250, 2,500 그리고 5,000 mg/kg/day의 농도 별 열수 추출물을 경구 투여하여 독성지표를 위해 일반증상관찰, 체중측정, 안검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사 등을 측정하였다. 본 시험을 통해 암수 모두에게 1,250, 2,500 그리고 5,000 mg/kg의 모든 투여농도에서 시험물질에 의한 변화 관찰되지 않아 비시험물질-유래 변화가 확인되었다. 따라서 시험의 독성 판정기준에 따라 암수 모

Table 9. Relative organ weights of male and female rats (% body weight)

Organ weight (g)	Absolute of organ weights (g)							
	Groups (mg/kg/day)							
	G1M [♂] (0)	G2M (1,500)	G3M (3,000)	G4M (5,000)	G1F [♀] (0)	G2F (1,500)	G3F (3,000)	G4F (5,000)
Adrenal (L)	0.0091 ± 0.00236	0.0094 ± 0.00145	0.0095 ± 0.00148	0.0106 ± 0.00115	0.0342 ± 0.00554	0.0170 ± 0.00302	0.0165 ± 0.00198	0.0177 ± 0.00313
Adrenal (R)	0.0092 ± 0.00207	0.0090 ± 0.00077	0.0100 ± 0.00194	0.0109 ± 0.00103	0.0357 ± 0.00479	0.0168 ± 0.00171	0.0155 ± 0.00198	0.0168 ± 0.00329
Pituitary	0.0035 ± 0.00033	0.0036 ± 0.00072	0.0039 ± 0.00037	0.0038 ± 0.00056	0.0158 ± 0.00252	0.0071 ± 0.00085	0.0071 ± 0.00088	0.0065 ± 0.00128
Testis (L)	0.4660 ± 0.04651	0.5177 ± 0.01808	0.4856 ± 0.04294	0.5064 ± 0.03412	-	-	-	-
Ovary (L)	-	-	-	-	0.0638 ± 0.00388	0.0293 ± 0.00635	0.0281 ± 0.00355	0.0307 ± 0.00867
Testis (R)	0.4726 ± 0.05539	0.5088 ± 0.01319	0.4880 ± 0.04712	0.5049 ± 0.03496	-	-	-	-
Ovary (R)	-	-	-	-	0.0706 ± 0.00573	0.0304 ± 0.00541	0.0307 ± 0.00293	0.0321 ± 0.00376
Epididymis (L)	0.1380 ± 0.01876	0.1463 ± 0.01090	0.1435 ± 0.00832	0.1410 ± 0.01223	-	-	-	-
Epididymis (R)	0.1371 ± 0.02603	0.1418 ± 0.00708	0.1395 ± 0.00955	0.1485 ± 0.01020	-	-	-	-
Thymus	0.1793 ± 0.01638	0.1876 ± 0.04073	0.1882 ± 0.03278	0.1830 ± 0.02493	0.4375 ± 0.02234	0.2113 ± 0.02429	0.2028 ± 0.02950	0.2358 ± 0.02909
Prostate	0.1318 ± 0.04986	0.1472 ± 0.01555	0.1584 ± 0.02335	0.1679 ± 0.02796	-	-	-	-
spleen	0.2238 ± 0.02323	0.2316 ± 0.02183	0.2445 ± 0.01273	0.2296 ± 0.00842	0.6421 ± 0.07555	0.3064 ± 0.02386	0.2712 ± 0.01820	0.2779 ± 0.04745
kidney (L)	0.3207 ± 0.03206	0.3584 ± 0.01703	0.3392 ± 0.01877	0.3428 ± 0.02537	0.8068 ± 0.06592	0.3782 ± 0.03313	0.3705 ± 0.02119	0.3748 ± 0.02724
kidney (R)	0.3202 ± 0.03525	0.3544 ± 0.02089	0.3487 ± 0.01713	0.3444 ± 0.02208	0.8113 ± 0.03435	0.3664 ± 0.02311	0.3908 ± 0.03686	0.3933 ± 0.03385
Heart	0.3328 ± 0.01357	0.3369 ± 0.02993	0.3343 ± 0.02086	0.3417 ± 0.01450	0.8213 ± 0.02899	0.3931 ± 0.03295	0.3911 ± 0.01959	0.4233 ± 0.04707
Lung	0.4667 ± 0.04141	0.4681 ± 0.05628	0.4974 ± 0.01111	0.4650 ± 0.03557	1.1766 ± 0.06693	0.5422 ± 0.04338	0.5405 ± 0.02245	0.5489 ± 0.05076
Brain	0.5827 ± 0.02444	0.5855 ± 0.03008	0.5590 ± 0.02044	0.5875 ± 0.02817	1.8983 ± 0.03422	0.8907 ± 0.06302	0.8750 ± 0.06347	0.8884 ± 0.05165
Liver	2.9436 ± 0.08477	3.0217 ± 0.18573	2.9043 ± 0.18960	2.8736 ± 0.07622	5.8848 ± 0.34909	2.9560 ± 0.09284	2.8863 ± 0.13260	2.9283 ± 0.18597
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10

[♂]M: Male, [♀]F: Female.

두 NOEL (최대무영향용량)은 5,000 mg/kg/day로 추정된다. 이상의 결과를 바탕으로 추가적 임상시험을 진행하여 천남성 안전성 검사를 검증해야 한다.

사 사

본 연구는 국가과학기술연구회 YS 인건비(490009-1297)와 한국한의학연구원 민간요법 발굴·보존 및 DB구축을 통한 지식자원화(KI5060)의 지원으로 이루어졌다.

References

Bensky, D. and A. Gamble. 1986. Chinese Herbal Medicine - Revised Edition. Eastland Press, Seattle, WA (USA).
 Chang, I.K and N.D. Hong. 1985. Experimental studies on the acute toxicity and the efficacy of phyllostachys juice. Korean J. Orient. Int. Med. 2:83-101.
 Choi, H.K., H.S. Roh, J.Y. Jeong and H.Y. Ha. 2014. Acute oral toxicity of *Atractylodes macrocephala* KOIDZ. Korean J.

Plant Res. 27(1):11-21 (in Korean).
 Dourish, C.T. 1987. Effects of drugs on spontaneous motor activity: In Greenshaw, A.J. and C.T. Dourish (eds.), Experimental Psychopharmacology. Humana Press. Clifton, New York (USA). pp. 325-334.
 Gu, J.H., S.R. Kim, J.W. Lee, M.Y. Park, H.Y. Choi and J.D. Kim. 2011. Mouse single oral dose toxicity test of Taraxaci Herba aqueous extracts. J. of Oriental Medical Pathology 25(4):650-657.
 Hong, M.K., J.O. Park and S.J. Wang. 2003. A case of toxicity caused by Arisaematis Rhizoma ingestion. J. The Korean Society of Clinical Toxicology 1(1): 40-42.
 Huang, K.C. 1999. The Pharmacology of Chinese Herb II. CRC press, Boca Raton (USA).
 Hwang, S.Y., W. Kwon, H.Y. Chai, Y.M. Cho, N.J. Lee, J.M. Ryu, J.S. Sin, T.M. Kim, J.H. Cho, E.J. Kim, J.H. Pakr, J.K. Kang and Y.B. Kim. 2004. Four-week repeated-dose toxicity study on Mori Raddiceis cortex. The Korean Journal of Laboratory Animal Sci. 20(3):203-290.
 Irwin, S. 1968. Comprehensive observational assessment: Ia. A

- systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse. *Psychopharmacology* 13:222-257.
- Jang, I.Y. 2003. *Treaties on Asian Herbal Medicines I*. Natural Products Research Institute, Seoul National University Press, Korea. pp. 401-402.
- Jeon, H. 2000. Effect of *Arisaematis Rhizoma* on the proliferation of transplanted - L1210 cells in Mice. *Kor. J. Herbology* 15(2):9-16.
- Jing, J.H., C.O. Lee, Y.C. Kim and S.S. Kang. 1996. New bioactive cerebrosides from *arisaema amurense*. *J. Nat. Prod.* 59:319-322.
- Korea Food and Drug Administration. 2005. Testing guidelines for safety evaluation of drugs, notification No. 2005-60. Korea Food and Drug Administration, Seoul, Korea.
- Lee, L.E., H.J. Kim, E.K. Choi, H.Y. Chai, Y.W. Yun, D.J. Kim and S.Y. Nam. 2003. Four-week repeated-dose toxicity study on *Pinellia* Extract. *Korean J. Lab. Anim. Sci.* 19:127-153.
- Oh, T.W., H.S. Bae, C.H. Yoon and Y.K. Park. 2010. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of the modified *Wenpitang-Hab-Wulingsan (WHW®)* in sprague-dawly rats. *Korean Journal of Herbol.* 25(3):43-51.
- Park, Y.C., J.S. Lee, D.Y. Kim, H.Y. Son, J.W. Lee, Y.S. Chei, K.K. Kim, C.Y. Yu, I.M. Chung, M.H. Im, K.J. Lee, R.N. Choi, H.S. Shim and J.D. Lim. 2013. A 90 day repeated dose-oral toxicity study of extracts from *Astragalus membranaceus*-Aboveground parts in rats. *Korean J. Medicinal Crop Sci.* 21(6):474-485.
- Yoo, T.W., B.I. Kim, J.B. Kim, D.J. Kim, J.W. Kim, S.K. Baik, K.S. Kim and G.J. Cheon. 2007. Survey for the actual condition of drug medication and development of health care cost associated with toxic liver injury in Korean: A multicenter study for the detection and the development of nationwide reporting system of toxic. *Clinical and Molecular Hepatology* 13:34-43.
- Yoo, H.J., M.Y. Park, H.Y. Choi and J.D. Kim. 2010. Mouse single oral dose toxicity test of *Lonicerae Flos* aqueous extracts. *Korean J. Oriental Med.* 31(3):539-53.

(Received 18 September 2014 ; Revised 14 April 2015 ; Accepted 8 June 2015)