

Original Article

흰쥐에서 GLP 기준에 의한 한약처방 77종의 단회 투여 급성 독성 연구

신현규¹, 전우영², 서창섭¹, 이미영^{3*}

¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²한국한의학연구원 한의약융합연구부, ³한국한의학연구원 비임상연구협력팀

Acute toxicity study of 77 herbal formulas according to GLP guidelines in rats

Hyeun-kyoo Shin¹, Woo-Young Jeon², Chang-Seob Seo¹, Mee-Young Lee^{3*}

¹KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²KM Convergence Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

³Research Infrastructure Team, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives: This study aimed to investigate the acute oral toxicity of 77 herbal formulas and performed in male and female Sprague-Dawley (SD) rats as per the guidelines mentioned in Ministry of Food and Drug Safety.

Methods: Each sex of SD rat were administered a single dose (2000 or 5000 mg/kg) of 77 herbal formulas via oral gavage; the control group received vehicle only. After administration, the mortality, clinical signs, gross findings, and body weight were followed up for 15 days.

Results: After administration of 77 herbal formulas, mortality, clinical signs, body weight changes, and gross findings related to the test substances were not observed in both male and female groups.

Conclusion: Our results demonstrate the single-dose oral administration of 77 herbal formulas produced no mortality indicating the approximate lethal dose is greater than 2000 or 5000 mg/kg body weight.

Key Words : Herbal formulas, Acute toxicity, Good Laboratory Practice, approximate lethal dose

서론

의약품을 총괄 관리하는 ‘약사법’ 제 31조에서, 의약품 제조 허가를 받으려면 식품의약품안전처장(이하 식약처)에게 의약품의 품질, 비임상 시험, 임상 시험 3개 분야 자료를 제출하여 심사 승인 받아야 한다¹⁾. 이에 따라 하부 규정으로 ‘의약품 등의 안전에 관한

규칙’ 제 9조에서는, 이와 관련된 자료제출 대상 목록, 자료 작성 요령, 각 자료의 요건 및 면제 범위·심사 기준 등에 관한 세부 규정과 독성 및 약리작용 등에 관한 자료의 작성을 위하여 실시하는 비임상 시험 관리에 필요한 사항을 자세하게 고시하고 있다²⁾. 이 제출 자료들 중 독성자료는 ‘의약품등의 독성시험 기준’ 따른 평가 결과를 제출하도록 하고 있다³⁾. 이

· Received : 7 April 2023

· Revised : 13 July 2023

· Accepted : 14 July 2023

· Correspondence to : Mee-Young Lee, Ph.D.

Research Infrastructure Team, Korea Institute of Oriental Medicine

1672 Yuseong-daero, Daejeon 34054, Republic of Korea

Tel : +82-42-868-9356, E-mail : cozy11@kiom.re.kr

· 본 연구는 한국한의학연구원의 ‘한방의료기관 한약처방 안전성·유효성 구축 사업 (KSN1823310, KSN1823311)’에 대한 연구비 지원으로 진행되었습니다.

와 같이 각종 법률에 따라 제약회사 한약제제 또한, 제조 허가를 위한 독성 자료를 제출하여야 한다. 하지만 기존 의약품과는 다르게 ‘한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 대한 규정’ 24조에서는 <동의보감>, <방약합편>, <향약집성방>, <경약전서>, <의학입문>, <제증신편>, <광제비급>, <동의수세보원>, <본초강목> 및 ‘한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정’으로 정한 <한약조제지침서>에 수재된 한약처방 품목은 안전성 유효성 심사 대상에서 제외되어 있어 독성시험 평가 자료가 필요 없는 것으로 규정되어 있다⁴⁾. 이는 지난 수 천년 동안 전통적으로 복용하여 온 한약의 안전성을 국가가 인정하여 의약품 제조 허가 심사에서 한약제제는 제외하고 있다. 따라서 현재 한약제제 처방들은 기존 한의서적에 기록된 안전성 유효성 근거를 바탕으로 환자들에게 투여되고 있는 것이다. 하지만 오늘날 현대 사회는 제약회사 제조 한약제제나 한방의료기관 조제 첩약 처방에 대해 안전하다는 개념을 과학적 결과로 증명해야 소비자가 믿는 시대이다⁵⁾.

본 연구에서는 의약품인 첩약 및 한약제제 처방 안전성을 기존 전통 경험 영역에서 법적 규정에 따른 과학적 평가를 통해 안전성 근거로 마련하고자 한다. 한편 식약처는 의약품 독성시험을 시험 과정 및 결과에 대한 신뢰성을 확보하기 위하여 지정된 비임상 시험 수행기관의 자료만을 인정한다고 규정하고 있다⁶⁾. 따라서 연구 시료 77종 한약처방 추출물을 식약처 지정 비임상 시험시험기관에서 ‘의약품등의 독성시험기준’에 따라 가장 기본 독성시험인 단회 투여 급성 독성시험을 수행하였다. 본 연구에서는 77종 한약처방 독성시험 평가 결과 중 이미 학계에 보고된 한약처방을 포함하여, 보건복지부 고시에 수록된 한약처방을 기준으로 하여 분류하였다. 이는 정부가 공적으로 공표한 한약처방에 대해서 최소한의 단회 투여 안전성 정보를 제공하는데 도움을 주고자 한다.

재료 및 방법

1. 처방 선정

본 실험 대상 77종 한약처방은 방제학 교과서 193종, 건강보험 급여 한약제제 56종, 한약사 및 한약조제약사 대상 한약조제지침서 100종을 기본으로 하고, 한국, 일본, 중국에서 다빈도로 사용하는 한약제제 각 50종 중에서 서로 중복되는 상위 순위 처방을 선정하였다⁷⁾. 그 외 계지탕, 마황탕, 사물탕, 사군자탕 등과 같이 구성 약물 개수가 상대적으로 적은 처방을 포함시켰다.

2. 시험재료

77종 한약처방 중 75종은 한의서를 기준으로 하여 구성 한약재들은 광명당제약(Ulsan, Korea), 옴니허브(Yeongcheon, Korea) 및 (주)에이치엠에이엑스(Jecheon, Korea)로부터 식약처 검사기준을 통과한 규격품들을 구입하였다. 그리고 한약처방에 따라 각각 배합하여 10배수의 물을 넣은 후 (주)경서이엔피의 Cosmos660 초고속진공저온추출기(Incheon, Korea)를 이용하여 100°C에서 2시간 추출하였다. 추출된 전탕액은 (주)일신바이오베이스의 LP100R 동결건조기(Dongducheon, Korea)를 사용하여 분말화 하였다. 하지만 2종 한약처방인 공진단과 경옥고는 익수제약(Gwangju, Korea)과 한풍제약(Jeonju, Korea)으로부터 완제품을 각각 구매하여 사용하였다. 각각의 구성 한약재 및 처방의 표본은 한국한의학연구원 한의과학연구부(Daejeon, Korea)에 보관하였다 (Table 1, 2, 3).

3. 독성평가

1) 동물실 환경

본 시험은 식약처 Good Laboratory Practice(GLP) 지정 기관인 한국안전성평가연구소(Korea Institute of Toxicology), 한국한의학진흥원(National Institute for Korean Medicine Development), 한국건설생활

환경시험연구원(Korea Conformity Laboratories), 한국화학융합시험연구원(Korea Testing and Research Institute) 동물실험윤리위원회에 의해 검토, 심의 및 승인을 받았다. 동물실 환경은 표준작업지침서에 따라 자동으로 제어되며(온도: $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도: 30 - 70%, 명암주기: 12시간 점등/일, 조도: 150 - 300 Lux, 환기: 시간당 10 - 20회), 온도와 상대습도는

자동으로 모니터링하고 기록하였다.

2) 실험동물

5 - 7주령의 Sprague-Dawley 랫드는 오리엔트바이오(Seongnam, Republic of Korea), 지바이오(Gwangju, Republic of Korea) 및 샘타코 BIO KOREA(Osan-si, Korea)에서 구입하였고, 스테인리스 사육상자에서

Table 1. Acute Oral Toxicity of 28 Kinds of Herbal Formula in Health Insurance

Herbal formula	Reference Herbal formula	Extract code (KE)	Single-serving size (g)	Yield of extract (%)	GLP organizations	Human equivalent dose for rats (mg/kg)	ALD (mg/kg)
Gamisoyo-san	B	57	31.870	26.80	KIT	882.6	> 5,000
Galgeun-tang	U	02	44.000	12.60	KIT	572.9	> 2,000
Gumiganghwal-tang ²²⁾	B	16	37.500	22.76	KIT	882.0	> 2,000
Gungha-tang	B	58	21.270	20.14	KIT	442.7	> 5,000
Naeso-san	B	52	41.250	11.98	KIT	510.6	> 5,000
Daesihotang	B	61	50.640	25.62	KIT	1340.6	> 5,000
Daehwajung-eum	B	62	37.520	21.38	KIT	828.9	> 5,000
Banhabaekchulcheonma-tang	B	11	43.750	17.60	KIT	795.7	> 5,000
Banhasasim-tang ²³⁾	D	38	37.500	14.99	KIT	580.9	> 5,000
Banhahubag-tang	B	72	26.500	11.66	NIKOM	319.3	> 5,000
Bojungikgi-tang	B	12	22.875	25.40	KIT	600.4	> 2,000
Bulhwangeumjeonggi-san	D	55	33.750	12.48	KIT	435.2	> 5,000
Samsotang	D	28	41.250	18.60	KIT	792.8	> 2,000
Samchulgeonbi-tang	D	06	43.500	24.50	KIT	1101.3	> 2,000
Saengmaek-san	B	40	15.000	26.58	KIT	412.0	> 5,000
Sosihotang	B	26	35.625	22.94	KIT	844.5	> 2,000
Socheongryong-tang ²⁴⁾	B	13	37.500	21.70	KIT	840.9	> 2,000
Yeongyopaedog-san	D	59	35.690	23.00	KIT	848.2	> 5,000
Ojeotang	B	04	56.250	21.00	KIT	1220.6	> 2,000
Ijung-tang ²⁵⁾	B	19	26.250	24.80	KIT	672.7	> 2,000
Ijin-tang ²⁶⁾	B	08	20.625	18.50	KIT	394.3	> 2,000
Insampaedok-san	D	14	45.000	24.30	KIT	1130.0	> 5,000
Jaeumganghwa-tang	B	01	43.125	20.80	KIT	926.9	> 5,000
Palmul-tang ²⁷⁾	B	05	36.000	25.90	KIT	963.5	> 5,000
Pyeongwi-san ²⁸⁾	D	18	26.250	23.40	KIT	634.7	> 2,000
Hyangsapyeongwi-san	B	51	33.750	18.75	KIT	653.9	> 5,000
Hyeonggaeyongyo-tang	B	60	33.440	25.93	KIT	896.0	> 5,000
Hwangryeonhaedok-tang	B	20	18.000	17.10	KIT	318.1	> 2,000

ALD (approximate lethal dose), B (Bang-Yak-Hap-Pyun), BW (body weight), D (Dong-Ui-Bo-Gam), GLP (good laboratory practice), KE (KIOM (Korea Institute of Oriental Medicine) evidence-based medicine), KIT (Korea Institute of Toxicology), NIKOM (National Institute for Korean Medicine Development), U (Ui-Hak-Ip-Mun)

자유식과 자유급수를 통해 사육하고 1주일 동안 순화하였다. 건강한 동물은 무작위로 배치하여 대조물질과 77종의 한약처방은 경구로 투여하였고, 투여액은 최근 측정된 체중에 따라 10 - 20 mL/kg으로 계산하였다.

3) 용량설정

식품의약품안전원 가이드라인⁸⁾에 따르면 최대투여

가능용량(maximum feasible dose)은 2,000 mg/kg이고 예외적으로 5,000 mg/kg을 한계용량으로 포함할 수 있다. 본 연구에서는 2,000 mg/kg을 기본으로 하고, 한약처방의 경우 하루 복용량이 이 기준을 초과하는 처방이 있어 5,000 mg/kg도 한계용량으로 설정하였다. 멸균 증류수를 투여하는 부형제 대조군을 두어 암수 각 군당 5마리씩 시험에 적용하였다.

Table 2. Acute Oral Toxicity of 26 Kinds of Herbal Formula in Dispensing Instructions

Herbal formula	Reference	Extract code (KE)	Single-serving size (g)	Yield of extract (%)	GLP organizations	Human equivalent dose for rats (mg/kg)	ALD (mg/kg)
Goakhyangjeonggi-san	D	32	33.750	12.89	KIT	449.5	> 5,000
Gwibi-tang ²⁹⁾	D	22	43.000	24.30	KIT	1079.7	> 2,000
Danggwisu-san	D	33	30.375	16.91	KIT	530.8	> 5,000
Danggwijakyak-san	K	75	22.000	24.13	KIT	548.6	> 5,000
Daegunjoong-tang	K	65	8.000	12.13	KIT	100.3	> 5,000
Dokhwalgisaeng-tang	D	74	31.800	22.27	NIKOM	731.8	> 5,000
Bangpungtongseong-san ³⁰⁾	D	23	44.125	17.70	KIT	807.0	> 2,000
Baenongsangeup-tang	K	68	18.000	26.46	KIT	492.2	> 5,000
Buhnsimgi-eum	B	54	47.250	14.57	KIT	711.4	> 5,000
Sangunja-tang ³¹⁾	D	24	18.750	22.30	KIT	432.1	> 5,000
Samul-tang ³²⁾	D	25	18.750	33.30	KIT	645.2	> 5,000
Samryeongbaekchul-san	D	39	91.875	14.10	KIT	1338.6	> 5,000
Sogeejung-tang	D	63	39.800	17.74	KIT	729.6	> 5,000
Sopung-san	T	71	36.000	17.44	NIKOM	648.8	> 5,000
Sibjeondaebo-tang ¹⁹⁾	D	03	45.000	22.90	KIT/KTR	1064.9	> 5,000
Ssanghwa-tang ³³⁾	D	21	37.500	25.50	KIT	988.1	> 2,000
Yeonggyechulgam-tang	D	48	22.500	12.73	KIT	296.0	> 5,000
Oyaksungi-san	D	27	46.125	24.40	KIT	1163.0	> 2,000
Onkyeong-tang	D	41	45.000	30.60	KIT	1422.9	> 5,000
Yongdamsagan-tang	D	49	26.500	18.53	KIT	507.4	> 5,000
Wiryeong-tang	D	50	41.250	12.50	KIT	532.8	> 5,000
Yukmijihwang-tang ²¹⁾	U	07	46.875	27.00	KIT	1307.8	> 2,000
Jagamcho-tang	D	73	43.020	26.12	NIKOM	1161.1	> 5,000
Chokyungjogok-tang	B	64	45.730	24.02	KIT	1135.0	> 5,000
Cheongsangbangpung-tang	M	69	27.460	28.20	KIT	800.2	> 5,000
Chengsimyeunja-eum	D	43	31.875	13.03	KIT	429.2	> 5,000

ALD (approximate lethal dose), B (Bang-Yak-Hap-Pyun), BW (body weight), D (Dong-Ui-Bo-Gam), GLP (good laboratory practice), K (Keum-Kyue-Yo-Rak), KE (KIOM (Korea Institute of Oriental Medicine) evidence-based medicine), KIT (Korea Institute of Toxicology), KTR (Korea Testing and Research Institute), M (Man-Byeong-Ye-Chun), NIKOM (National Institute for Korean Medicine Development), T (text of Herbal Formula), U (Ui-Hak-Sim-O)

4) 관찰 및 측정

단회 투여 후, 14일 또는 15일 관찰기간동안 사망률 및 빈사, 외관, 행동변화 등을 포함하는 일반증상을 관찰하고 체중을 측정하였다.

5) 부검

계획 도살되는 모든 동물은 부검일에 CO₂ 흡입을 이용하여 안락사 시킨 후, 수의병리학자의 감독하에 부검하였다. 후대정맥과 복대동맥을 절단하여 방혈치사 시키고, 육안적으로 외관상 비정상 유무를 상세히

관찰하고 모든 장기(두개강, 복강 및 흉강)의 비정상 유무를 관찰하였다.

6) 통계분석

모든 값은 구간 평균과 표준편차로 나타내었다. 시험자료의 분석은 Path/Tox system, Pristima System, IBM SPSS Statistics 25 및 SPSS 12.0 K 등의 통계 프로그램을 이용하여 통계적으로 분석하였고, 구간 비교는 다중비교분석을 실시하였다.

Table 3. Acute Oral Toxicity of 23 Kinds of the Rest Herbal Formula

Herbal formula	Reference	Extract code (KE)	Single-serving size (g)	Yield of extract (%)	GLP organizations	Human equivalent dose for rats (mg/kg)	ALD (mg/kg)
Gamisoyo-san	D	45	35.250	19.41	KIT	707.0	> 5,000
Gamiondam-tang	B	66	29.750	22.55	KIT	693.2	> 5,000
Gyejibokryeong-hwan	D	31	18.750	11.82	KIT	229.0	> 5,000
Gyeji-tang	D	46	30.000	9.75	KIT	302.3	> 5,000
Daeyoung-jeon	B	53	80.625	27.57	KIT	2296.9	> 5,000
Mahwang-tang	D	47	38.500	4.52	KIT	179.8	> 5,000
Maekmundong-tang	B	37	43.125	9.26	KIT	412.6	> 5,000
Sanjoin-tang	K	90	56.25	16.80	KIT	976.5	> 5,000
Sokyunghwalhyeol-tang	M	79	44.500	26.54	NIKOM	1220.4	> 5,000
Siryung-tang	B	89	27.54	21.43	KIT	609.9	> 5,000
Youngseonjetong-eum	B	76	33.300	26.72	NIKOM	919.4	> 5,000
Oryung-san ³⁴⁾	D	17	28.125	22.70	KIT	659.7	> 2,000
Jagyakgamcho-tang	D	42	22.500	19.35	KIT	449.9	> 5,000
Jodeung-san	M	78	33.000	20.13	NIKOM	686.4	> 5,000
Cheonwangbosim-dan	D	34	48.750	21.30	KIT	1073.0	> 5,000
Takrisodok-eum	B	70	63.750	24.67	NIKOM	1625.1	> 5,000
Palmijihwang-hwan	D	35	101.250	24.79	KIT	2593.7	> 5,000
Paljung-san	D	56	36.000	9.34	KIT	347.4	> 5,000
Hyangsayukgunja-tang	D	36	43.125	12.95	KIT	577.1	> 5,000
Hyangso-san	D	44	33.750	13.41	KIT	467.7	> 5,000
Hyulbuchukeo-tang	T	77	76.000	26.72	NIKOM	2098.4	> 5,000
Gongjin-dan	B	92	6.887	-	NIKOM	711.7	> 5,000
Kyuongok-go	B	93	23.000	-	KCL	2376.7	> 5,000

ALD (approximate lethal dose), B (Bang-Yak-Hap-Pyun), BW (body weight), D (Dong-Ui-Bo-Gam), GLP (good laboratory practice), K (Keum-Kyue-Yo-Rak), KCL (Korea Conformity Laboratories), KE (KIOM (Korea Institute of Oriental Medicine) evidence-based medicine), KIT (Korea Institute of Toxicology), M (Man-Byeong-Ye-Chun), NIKOM (National Institute for Korean Medicine Development), T (text of Herbal Formula)

결 과

단회 독성시험 평가를 수행한 총 77종 한약처방은 한방의료기관 국민건강보험 급여 한약제제 처방을 규정한 ‘보건복지부 고시 제2022-168호’에 공표된 한약처방 56종에 속하는 28종, 한약사와 한약조제약사의 조제 첩약 처방을 규정한 ‘보건복지부 고시 제1994-26호’에 공표된 한약처방 100종 중 26종, 그리고 이들 고시 규정에 제외된 한약처방 23종으로 구분하였다.

1. 국민건강보험 급여 한약처방

56종 한약처방 중 급여 다빈도 순위로 선정한 28종 한약처방의 단회 투여 독성평가를 하였다 (Table 1).

1) 사망률

본 실험에 사용된 28종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 사망동물은 발생하지 않았다.

2) 일반증상 관찰

본 실험에 사용된 28종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 일반증상은 관찰되지 않았다.

3) 체중 측정

본 실험에 사용된 28종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 체중변화는 관찰되지 않았다.

4) 육안적 관찰

본 실험에 사용된 28종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 육안적 소견은 관찰되지 않았다.

2. 조제지침서 한약처방

100종 중 건강보험 급여 한약처방과 중복된 18종을 제외한 26종 한약처방의 단회 투여 독성평가를 하였다 (Table 2).

1) 사망률

본 실험에 사용된 26종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 사망동물은 발생하지 않았다.

2) 일반증상 관찰

본 실험에 사용된 26종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 일반증상은 관찰되지 않았다.

3) 체중 측정

본 실험에 사용된 26종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 체중변화는 관찰되지 않았다.

4) 육안적 관찰

본 실험에 사용된 26종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 육안적 소견은 관찰되지 않았다.

3. 기타 한약처방

두 개의 보건복지부 고시에서 제외된 23종 한약처방에 대한 단회 투여 독성평가를 하였다 (Table 3).

1) 사망률

본 실험에 사용된 23종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 사망동물은 발생하지 않았다.

2) 일반증상 관찰

본 실험에 사용된 23종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 일반증상은 관찰되지 않았다.

3) 체중 측정

본 실험에 사용된 23종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 체중변화는 관찰되지 않았다.

4) 육안적 관찰

본 실험에 사용된 23종의 한약처방 시험물질의 투여에 의한 육안적 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

한의학에서 한약 독성은 전통 한의서에 기술된 대독, 소독, 무독 혹은 상품, 중품, 하품 개념으로 분류하고 인식하여 왔다⁹⁾. 이러한 독성 정보가 한의학 교육과 임상에서 활용되고, 대외적으로도 한약 안전성 근거로 제시되었지만, 오늘날 현대 사회에서 의약품의 안전성을 몇 천년 전부터 쌓여온 경험을 기술한 문헌에서 근거로 대응하기에는 부족한 상황이다. 또 기존 한의서의 한약 독성 유무와 실험적 혹은 임상적 독성 결과가 상이하여, 이에 대한 평가가 필요하게 되었다⁹⁾.

그 동안 한의계는 한약 독성에 대해서 수십 년 전부터 연구하여 왔다. 1985년에 죽력을 ICR계 마우스에 급성 경구 투여하여 72시간까지의 사망 수를 계산하여 반수치사량(lethal dose 50%: LD₅₀)이 1,000 mg/kg 이상이라고 제시하였다¹⁰⁾. 그 후 녹용, 영지, 단삼, 홍삼, 인삼 약침 수액을 마우스나 랫드에 임상 투여 용량의 수 백배로 복강 혹은 피하 주사하여 개체 사망 수를 관찰하고 LD₅₀를 구하려고 하였다^{11,12,13,14)}. 이렇게 단미 한약재를 중심으로 식약처 독성시험기준에 따라 독성 평가를 하였고, 1995년에 들어서 한약처방인 소적백출산, 인진청간탕 5,000 mg/kg을 마우스에 투여한 결과 독성학적으로 의미 있는 증상은 없다고 학계에 발표하였다^{15,16)}.

현재 의약품의 안전성 평가는 국민의 건강에 직결되는 중요한 문제이므로, 이에 대한 개념과 연구방법 등을 국가가 법률적으로 규정하고 있다. 1970대 후반 미국을 시작으로 의약품에 대한 Good Manufacturing Practice, GLP 규정이 제정되었고, 이어서 유럽과 일본 등 선진국부터 시작하여 우리나라에서도 받아들여졌다¹⁷⁾. 이에 따라 1982년 국립보건원에서 ‘일반독성 시험 방법에 관한 규정’이 제정되었고, 1988년 ‘의약품 등의 독성시험기준’으로 모든 독성 시험 규정을 통합하였다¹⁴⁾. 그리고 1986년 ‘의약품안전성시험관리기준’이 최초 고시되어, 이 기준에 따라 독성

시험을 수행하는 GLP기관을 지정하고¹⁸⁾, 2022년 현재 국내에는 23개소가 있다⁶⁾.

그 동안 한의계는 단미 한약재, 한약처방의 독성 실험을 ‘독성시험기준’에 따라 실험을 하였지만, GLP기관에서 수행되지는 않았다. 2008년 처음으로 GLP기관에서 십전대보탕 5000 mg/kg을 랫드 암수에 단회 투여 독성시험을 실시하였고¹⁹⁾, 2010년 오적산 2000 mg/kg²⁰⁾, 2011년 육미지황탕 2000 mg/kg²¹⁾을 투여하여 평가하였다.

수 천년을 투약하여 온 한약 의약품은 법적으로 안전성 평가에서 제외되는 품목이지만, 오늘날 의약품은 과학적이고 객관적인 규정으로 독성을 평가하는 시대에 맞추어, 소비자인 환자의 신뢰를 얻어야 할 상황이다. 본 연구를 통해 77종 한약처방을 GLP 기관에서 단회 투여 급성 독성시험기준에 따라 독성을 평가하였다. 이러한 연구 결과를 토대로 향후 아 급성 및 13주 반복투여독성시험에 대한 용량 설정이 가능하게 되었고, 또한 한약처방을 투여하고 한의사와 복용하는 환자 및 관련 의료인들에게 한약처방의 초보적인 안전성 근거 자료로 활용되기를 바란다.

결 론

77종 한약처방에 대한 개략의 치사량(approximate lethal dose)은 암수 랫드 모두 시험에 적용된 한계용량인 2,000 mg/kg 또는 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 평가하였다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 ‘한방의료기관 한약처방의 안전성·유효성 구축 사업(KSN1823310, KSN1823311)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare. (2021). PHARMACEUTICAL AFFAIRS ACT (No.18307). <https://www.law.go.kr/>
2. Ministry of Food and Drug Safety. (2023). Regulations on the safety of Pharmaceuticals etc (No. 1848).
3. Ministry of Food and Drug Safety. (2022). Toxicity test standards for pharmaceuticals etc (No.2022-18).
4. Ministry of Food and Drug Safety. (2021). Regulations on notification of product approval for traditional herbal medicine & herbal medicine preparations etc (No. 2021-38).
5. Lee, S. D., & Kwang, S. S. (1991). A Toxicity Study of Herbal Drugs. The journal of Wonkwang Oriental Medicine, 1(1), 33-38.
6. Ministry of Food and Drug Safety. (2022). Non-clinical test management standard etc (No. 2022-93).
7. Shin, H. K., Ha, H. K., Seo, C. S., & Lee, M. Y. (2018). Standard herbal medicine formulary. Korea institute of oriental medicine. 1-3. ISBN: 9788959703791
8. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. (2021). Toxicity test method guideline for foods, etc. -Single dose toxicity test method-. 1-51.
9. Lee, S. D. (1999). Toxic Concept in Oriental Medicine. J Society Prevent Korean Med, 3(1), 157-172.
10. Chang, I. K., & Hong, N. D. (1985). Experimental studies on the acute toxicity and the efficacy of Phyllostachys juice. J Int Korean Med, 2(1), 83-101.
11. Cho, S. H., Lee, Y. H., & Park, Y. B. (1992). Acute Toxicity Study of Aqua-acupuncture of Cervi Cornu Parvum and Ganoderma Lucidum Karsten in Mice. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society, 9(1), 71-83.
12. Choi, M. K., & Lee, Y. H. (1992). Studies on the Safety assessment of Cervus elaphus Extract for Aqua-acupuncture. The journal of Kyung Hee Oriental Medicine, 15(1), 203-229.
13. Lee, H. J. (1993). Study for the Toxicity of Kinds of Ginseng Radix Aqua-acupuncture Extract. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society, 10(1), 167-173.
14. Nam, Y. S., & Lee, Y. H. (1996). Studies on the Safety Assessment of Red-ginseng Radix Extract Solution for Herb-acupuncture. J Korean Medicine, 17(1), 478-493.
15. Park, M. R. (1995). Studies on the Acute oral toxicity of Sojeokbaekchoolsan in mice. Taejeon university, 1-39.
16. Kim, Y. C., Lee, J. H., & Lee, H. J. (1997). Studies on oral toxicity of Inchinchunggan-tang in mice. The journal of Kyung Hee Oriental Medicine, 20(1), 57-89.
17. Yong, K. H. (1985). Prospect of good laboratory practice in Korea. Korean J. of Toxicology, 1(1), 43-48.
18. Park, G. L. (2005). Meaning and perspective of GLP. The Monthly Technology & Standards, 39, 93-96.
19. Ma, J. Y., Huang, D. S., Lee, N. H., Ha, H. K., Yu, Y. B., & Shin, H. K. (2008). Acute Toxicity Study on Sipjeondaebo-tang in Rats. Korean J. Oriental Physiology & Pathology, 22(5), 1192-1195.

20. Ha, H. K., Lee, J. K., Lee, H. Y., Seo, C. S., Kim, J. H., & Shin, H. K. et al. (2010). Evaluation of safety of the herbal formula Ojeok-san: acute and sub-chronic toxicity studies in rats. *J Ethnopharmacol*, 131(2), 410-416. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.011>
21. Ha, H. K., Lee, J. K., Lee, H. Y., Koh, W.S., Seo, C. S., & Shin, H. K. (2011). Safety Evaluation of Yukmijihwang-tang: Assessment of Acute and Subchronic Toxicity in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 672136. <https://doi.org/10.1155/2011/672136>
22. Shin, I. S., Kim, J. H., Ha, H. K., Seo, C. S., Huh, j. I., & Shin, H. K. et al. (2010). Acute Toxicity Study on Gumiganghwal-tang (Jiuweiqianguo-tang) in Sprague-Dawley Rats. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*, 18(1), 79-85.
23. Yoo, S. R., Jeong, S. J., Lee, M. Y., Shin, H. K., Seo, C. S., & Ha, H. K. (2018). Single Oral Acute Toxicity of Banhasasim-Tang and Its Antiobesity Effect on Diet-Induced Obese Mice and 3T3-L1 Adipocytes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 3865434. <https://doi.org/10.1155/2018/3865434>
24. Lee, M. Y., Seo, C. S., Kim, J. Y., & Shin, H. K. (2015). Evaluation of a water extract of So-CheongRyong-Tang for acute toxicity and genotoxicity using in vitro and in vivo tests. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 235. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0737-x>
25. Lim, H. S., Lee, M. Y., Seo, C. S., Shin, I.S., Huh, j. I., & Shin, H. K. et al. (2011). Single Oral Dose Toxicity Evaluation of Leejung-tang, a Korean Traditional Herbal Formula, in Crl:CD (SD) rats. *The Journal of Korean Oriental Medicine*, 32(3), 18-24.
26. Shin, I. S., Lee, M. Y., Seo, C. S., Lim, H. S., Ha, H. K., & Shin, H. K. (2012) Yijin-tang, an Oriental Herbal Formula Reduces Ethanol-induced Acute Gastric Injury in Rats. *J Korean Soc Appl Biol Chem* (55), 197-204. <https://doi.org/10.1007/s13765-012-1173-y>
27. Ma, J. Y., Huang, D. S., You, Y. B., Ha, H. K., & Shin, H. K. (2007). Acute Toxicity Study on Palmul-tang (Bawu-tang) in Mice. *Kor. J. Herbology*, 22(2), 13-16.
28. Shin, I. S., Kim, J. H., Ha, H. K., Huang, D. S., Huh, j. I., & Shin, H. K. (2010) Study on Safety of Pyungwi-san in Sprague-Dawley Rats. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*, 24(3), 426-429.
29. Lee, M. Y., Seo, C. S., Kim, Y. B., & Shin, H. K. (2015). Safety assessment of Guibi-tang: Subchronic toxicity study in Crl:CD SD rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73(2), 485-493. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.030>
30. Shin, I. S., Kim, J. H., Ha, H. K., Seo, C. S., Huh, j. I., & Shin, H. K. et al. (2010). Acute Toxicity Study on Bangpungtongsung-san (Fangfengtongsheng-san) in Sprague-Dawley Rats. *The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermatology*, 23(1), 111-117.
31. Ma, J. Y., Huang, D. S., You, Y. B., Ha, H. K., & Shin, H. K. (2007). Acute Toxicity Study on Sagunja-tang (Sijunzi-tang) in ICR Mice. *The Journal of Korean Medicine*, 28(2), 200-204.
32. Ma, J. Y., You, Y. B., Ha, H. K., Huang, D. S., Ma. C. J., & Shin, H. K. (2007). Acute Toxicity Study on Samul-tang (Siwu-tang) in

- Mice. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription, 15(2), 113-117.
33. Kim, S. J., Lee, M. Y., Shin, I. S., Seo, C. S., Huh, J. I., & Shin, H. K. et al. (2010) Single Dose Acute Toxicity of Ssanghwa-tang in Crl: CD (SD) Rats. Kor. J. Herbology, 26(2), 39-43.
34. Jeon, W. Y., Lee, M. Y., Shin, I. S., Lim, H. S., & Shin, H. K. (2012). Protective Effects of the Traditional Herbal Formula Oryongsan Water Extract on Ethanol-Induced Acute Gastric Mucosal Injury in Rats. Evidence-Based

Complementary and Alternative Medicine, 2012, 438191. <https://doi.org/10.1155/2012/438191>

ORCID

신현규 <http://orcid.org/0000-0003-2319-6678>
전우영 <http://orcid.org/0000-0002-3321-3788>
서창섭 <http://orcid.org/0000-0002-8156-446X>
이미영 <http://orcid.org/0000-0001-7337-2460>