*J. Toxicol. Pub. Health*
Vol. 21, No. 1, pp. 51-55 (2005)

**Official Journal of Korean Society of Toxicology**
Available online at http://www.toxmut.or.kr

# 산삼배양추출물의 비글견을 이용한 단회 경구투여 독성시험

송시환[1] · 양덕춘[2] · 정세영[3]
[1](주) Chemon, [2]경희대학교 한방재료가공센터, [3]경희대학교 약학대학 위생화학교실

# Acute Oral Toxicity of Adventitous Roots Extract Derived from Wild Ginseng in Beagle Dogs

**Si-Whan Song[1], Deok Chun Yang[2] and Se Young Choung[3]**
*[1]Chemon Inc., Gyenggi-do 449-826*
*[2]Oriental Medicine Material and Processing Center, Kyung Hee University, Yongin 449-701*
*[3]Department of Hygenic Chemistry, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea*

*Received January 17, 2005; Accepted March 16, 2005*

**ABSTRACT.** To investigate the acute toxicity of adventitious roots extract derived from wild ginseng, it was orally administered to beagle dogs with a single dose. In acute toxicity test, three groups (9 beagle dogs of male) were administered with different dosages of adventitious roots extract (prepared by Biopia Corp.) 500 mg/kg (G2), 1,000 mg/kg (G3), 2,000 mg/kg (G4) and one group (G1, 2 beagle dogs of male) were received by only capsule without the extract according to the Regulation on Korea Food and Drug Administration (1999. 12. 22). There were vomitus for a time and mucous stool at the day, and anorexia and mucous stool at the first day in the group of 2,000 mg/kg administration. There were mucous stool in one and anorexia for a while in two beagle dogs at the first day in the 1,000 mg/kg administration. But no death or abnormal clinical sign was observed through the study period. Therefore, the adventitious roots extract derived from wild ginseng is considered not to have the acute toxicity in the beagle dogs. These results suggest that $LD_{50}$ value of the test substance was considered to be more than 2,000 mg/kg in the beagle dogs.

**Keywords:** Beagle dogs, Acute toxicity, Adventitious roots, Wild ginseng.

## 서 론

산삼은 산중에서 자생하는 인삼으로 예로부터 선약(仙藥) 또는 영약(靈藥)으로 취급되어 온 매우 희귀한 약용식물이다. 이러한 산삼은 그 희귀성과 효능면에서 인삼보다 탁월하다고 인식되어져 재배인삼과는 비교도 안 되는 고가에 매매되고 있다(Mizuno *et al.*, 1994). 재배인삼의 시조인 산삼은 영약으로 여러 가지 질병의 치료와 병후 회복에 놀라운 효험을 갖고 있는 것으로 구전되어 왔으며, 오늘날에도 산삼은 불로장생의 효험이 매우 큰 것으로 믿고 있어 많은 사람들이 산삼을 동경하고 있다(남, 1996). 그러나 산삼은 한 뿌리에 수 백 만원에서 수 천 만원에 거래되기도 할 뿐만 아니라 그 희귀성 때문에 일반 대중이 산삼을 접하기란 극히 어려운 실정이다.

식물조직배양을 통하여 유용물질을 생산하려는 연구는 1980년대 후반에 시작되어, 시코닌 생산을 통한 상업화(Curtin, 1983)를 시작으로 최근에는 주목 세포의 대량배양을 통한 항암제 택솔의 대량생산이 이루어지고 있다(Kwon *et al.*, 1998; Shin and Kim, 1996). 이처럼 고가의 약제생산이나 희귀한 약초를 기내배양을 통하여 대량으로 생산하려는 시도가 최근에 많이 연구되고 있다. 우리나라의 대표적인 자생 약용식물인 산삼도 그 희귀성 때문에 최근 조직배양기술을 이용하여 산삼뿌리로부터 식물성 호르몬을 처리하여 모근과 동일한 유전자형질을 가진 뿌리(산삼배양근)를 유도하고, 이들로부터 특수 사포닌을 고생산하는 산삼 배양근을 선발한 후에 기내배양

Correspondence to: Se Young Choung, Department of Hygenic Chemistry, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea
E-mail: sychoung@khu.ac.kr

을 통한 대량생산방법이 개발되었다(Han *et al.*, 2003; Yoo *et al.*, 2003). 기내배양을 통하여 대량 생산된 산삼 배양근은 기존에 구전되어 왔던 다양한 산삼의 효험을 연구하는 의약계에 연구시료를 제공함으로써 산삼의 숨겨진 약리효능을 토대로 신의약품 개발에 크게 기여할 것으로 기대되며, 최근에 산삼 배양근 추출물을 이용한 고지혈증의 약리효능에 대한 연구가 보고되었다(Lee *et al.*, 2003).

본 연구에서는 야생 산삼의 뿌리조직으로부터 식물조직 배양기술을 이용하여 유도된 산삼배양근을 대량 배양하고 이들로부터 추출된 산삼 배양추출물을 식품원료로서 사용하기 위한 안전성 평가를 위해서 비 설치류를 이용한 일반 독성시험에 실험동물로 널리 사용되고 있는 비글견(beagle dog)을 대상으로 단회 경구투여 독성시험을 실시하였다. 비글견은 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있어서, 시험결과를 해석하고 평가할 때에 이러한 자료를 이용하는 것이 가능하기 때문이다(Ahn *et al.*, 2001; Henrik *et al.*, 2003). 따라서 본 연구에서는 기내배양을 통하여 배양된 산삼 배양추출물의 식품원료사용을 위한 안전성 평가의 일환으로 비글견에 단회 경구투여를 통한 급성독성의 유무와 섭취량의 한계를 조사하기 위하여 "의약품 등의 독성시험 기준"(식품의약품 안전청고시 제1999-61호, 1999년 12월 22일 제정)에 준하여 수행하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

## 실험재료 및 방법

### 시험물질

야생 산삼으로부터 유도한 산삼 배양근을 영양배지에서 4주간 배양한 후 배양근을 수거하여 물로 3회 수세하고 45°C 건조기에서 12시간 건조하였다. 건조된 산삼 배양근 1 kg에 대하여 1차 증류수 150 l(1 : 10)를 첨가하고 85°C의 수조에서 4시간 동안 추출하고 회전진공농축기를 사용하여 brix 60 이상으로 농축하여 산삼배양 추출물을 조제하였으며, 냉장 보관하면서 실험에 사용하였다.

### 시험물질 성분 분석

산삼 배양근의 표준화를 위하여 시료를 HPLC로 분석하였으며 그 조건은 다음과 같다.

2 g의 시료를 잰 뒤 250 ml 둥근바닥후라스크에 넣고 에테르 50 ml로 40°C에서 2번 reflux 시킨 후 에테르만 decantation했다. 에테르냄새가 제거된 후 80% 에탄올 50 ml를 넣어 80°C에서 1시간 씩 3회 reflux 시킨 후 모두 모아 농축하여 증류수 50 ml에 녹였다. 분액여두에 넣고 100 ml 수포화 부탄올로 3회 추출하여 부탄올층을 모았으며 다시 증류수 30 ml로 3회 수세 후 부탄올층을 농축하고 5 ml HPLC용 methanol에 녹여서 분석하였다. Column; Lichrosorb-$NH_2$ column(25×0.4 cm, 5 m, Merck Co.), Mobile phase: solvent A(acetonitrile/water/isopropanol=80 : 5 : 15)와 solvent B (acetonitrile/water/isopropanol=80 : 20 : 15), Flow rate; 1.0 ml/min로 분석하였다. Chromatogram의 각 peak는 표준화 사포닌의 chromatography에 의해 동정하고, 각 ginsenoside의 함량은 표준품과 비교하여 peak height로 계산하였다.

### 실험계 및 사육환경

실험동물로는 DHPPL, B.b(Ar), Parve에 대한 백신접종과 기생충을 구제한 5개월된 비글견 수컷 12마리를 한림실험동물에서 구입하여 약 2주간 순화시킨 후 그 기간 중 일반증상을 관찰하여 체중감소가 없는 건강한 동물을 11마리 선발하여 실험에 사용하였다. 실험기간 중 사육실 환경조건은 온도 23±3°C, 상대습도 55±15%, 환기횟수 10~20회/hr, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 주식회사 켐온의 전임상연구센터 제2 동물사육구역의 9호실에서 수행되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121°C, 20분)된 멸균작업복과 보호장구를 착용하였다. 비글견은 스테인레스제망 사육상자(900 L×800 W×750 H mm)에 순화기간 및 투여 관찰기간 공히 각 1마리씩 사육하였으며, 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하여 식별하였다. 사료는 (주)Purina로부터 공급받은 Puppy chow ((주) 랄스톤 퓨리나 오스트레일리아, Lot 1, Mallee Road, Dubbo, NSW 2830 Australia)를 1일 300 g씩 제한 급여하였다. 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유 섭취시켰다.

### 군 분리 및 투여용량의 설정

5개월 된 비글견 12마리 중 선발된 11마리의 동물에 대하여 경구투여 독성시험의 한계용량으로 사용하고 있는 2,000 mg/kg 투여군을 최고용량으로 하고 예비실험을 실시하지 않았기 때문에 공비 2를 두어 아래로 2개의 용량

**Table 1.** Experimental groups for oral administration to beagle dogs

| Group | Sex | Animal per dose | Anima no. | Dose (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| Control G1 (V, C) | Male | 2 | 1~2 | 0 |
| G2 | Male | 3 | 3~5 | 500 |
| G3 | Male | 3 | 6~8 | 1,000 |
| G4 | Male | 3 | 9~11 | 2,000 |

**Table 2.** Content of saponins of adventitious roots extract derived from wild ginseng (unit : mg/g)

| Saponins | Rg2 | Rg1 | Rg3 | Rf | Re | Rd | Rc | Rb2 | Rb1 | PT/PD | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Content | 1.487 | 1.2525 | 0.345 | 0.2925 | 1.0725 | 0.44 | 0.3375 | 0.325 | 0.6275 | 1.97 | 5.552 |

군을 추가하였다(Table 1). 대조군으로는 빈 캡슐을 투여하는 부형제 투여 대조군을 설정하였다. 동물의 군분리는 순화기간 중에 일반증상을 관찰하여 건강한 동물을 군분리에 사용하였다. 군분리 당일에 동물의 체중을 측정하여 순위화하였으며, 체중이 가장 낮은 동물을 시험에서 제외한 후 "ㄹ"자 법으로 각 군에 평균체중이 고르게 분포하도록 하였다.

### 시험물질의 조제 및 투여방법

산삼배양 추출물은 짙은 갈색의 점성이 강한 액체(brix 60 이상)로서 원제를 캡슐에 충진하여 조제하였다. 선발된 동물은 투여 전 하룻밤 절식시킨 후 경구투여용 젤라틴 캡슐(11 size, Torpac Inc., Japan)에 시험물질을 충진시킨 캡슐을 개체 당 2개씩 투여 당일 오후에 개체별로 단회 투여하였다. 투여 당일 사료는 시험물질 투여 3시간 후에 급여하였다.

### 관찰 및 검사항목

**일반증상 및 사망동물의 관찰.** 실험기간 동안 동물에 대하여 매일 1회 이상 투여 후 14일 동안 증상관찰을 실시하였다. 단 투여 당일에는 투여 후 6시간까지 매시간 관찰하였다. 일반 임상증상 항목으로서 anorexia, mucous stool, vomitus의 정도를 기록하였으며 사망 유・무를 관찰하였다.

**체중 및 사료섭취량 측정.** 모든 동물에 대하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7 및 14일째의 체중을 측정하였으며, 사료섭취량은 300 g 제한 급여를 하면서 매일 측정하였다.

**부검소견의 관찰.** 14일간 관찰기간이 종료된 후에 모든 생존 동물을 케타민(유한케타민 50주사, 유한양행)을 30 mg/kg으로 정맥내로 과량 주사하여 심마취후 액와동맥을 절단하여 방혈 치사시킨 후에 육안으로 흉강 및 복강장기의 소견을 관찰하였다.

### 통계학적 방법

실험결과의 측정치는 통계학적 분석 컴퓨터 프로그램인 SAS(SAS Institute, 1989a, b; Zar, 1990)를 이용하여 등분산 검정 후 one-way ANOVA에서 유의한 F값이 관찰되는 항목에 대하여 대조군과 각 용량군 사이에 유의수준 $P<0.05$로 Dunnett's t-test를 이용하여 비교하였고, 비모수인 경우는 분산에 대하여 Kruslal-Wallis test를 실시하였다.

## 결 과

### 산삼배양근 추출물의 성분 분석표

**일반증상.** 야생 산삼에서 조직배양에 의하여 유도된 산삼 부정근 배양추출물의 식품원료 사용을 위한 비글견 단회 독성시험을 실시하였다. 비글견을 4그룹으로 나누고 캡슐에 산삼 배양근 추출물을 충진하여 투여한 본 실험에서 관찰된 일반증상은 2,000 mg/kg 투여군의 경우 투여 후 3시간째에 1마리에서 일시적인 구토물(vomitus)이 관찰되었고, 투여 후 6시간째 및 투여 1일째에 소량의 점액변(mucous stool) 및 사료섭취 불량(anorexia)증상이 각각 1마리에서 관찰되었다(Table 2). 1,000 mg/kg 투여군에서는 투여 다음날에 점액변이 1마리 및 사료섭취 불량이 2마리에서 관찰되었으나, 투여 후 2일째부터는 어떠한 이상증상도 관찰되지 않았고 500 mg/kg 투여군에서는 전혀 이상증상이 관찰되지 않았다(Table 2). 산삼배양 추출물을 전혀 투여하지 않은 대조군에서는 투여후 6일, 7일 및 13일 째에 사료섭취 불량이 산발적으로 관찰되었다

**Table 3.** Incidence of clinical signs of male dogs in the dose toxicity

| Day | Sign observed | Dose level (mg/kg) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 500 | 1,000 | 2,000 |
| 0 | Appears normal | 2/2* | 3/3 | 3/3 | 1/3 |
| | Mucous stool | 0/2 | 0/3 | 0/3 | 1/3 |
| | Vomitus | 0/2 | 0/3 | 0/3 | 1/3 |
| 1 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 0/3 | 1/3 |
| | Mucous stool | 0/2 | 0/3 | 1/3 | 1/3 |
| | Anorexia | 0/2 | 0/3 | 2/3 | 1/3 |
| 2 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 3 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 4 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 5 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 6 | Appears normal | 1/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| | Anorexia | 1/2 | 0/3 | 0/3 | 0/3 |
| 7 | Appears normal | 0/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| | Anorexia | 2/2 | 0/3 | 0/3 | 0/3 |
| 8 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 9 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 10 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 11 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 12 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| 13 | Appears normal | 1/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |
| | Anorexia | 1/2 | 0/3 | 0/3 | 0/3 |
| 14 | Appears normal | 2/2 | 3/3 | 3/3 | 3/3 |

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

(Table 2).

### 사망동물 및 $LD_{50}$ value

비글견을 4그룹으로 나누고 산삼 배양추출물을 캡슐에 최고 2,000 mg/kg까지 충진하여 사람의 섭취방법과 같은 경구투여를 실시하였다. 실험기간 14일 동안 처리군에서 사망동물은 관찰되지 않았으며, 물을 충진하여 경구투여한 대조군에서도 사망동물은 관찰되지 않았다(Table 3). 따라서 $LD_{50}$ value는 비글견에 있어서는 고농도 처리구인 2,000 mg/kg 보다 높은 것으로 나타났다.

### 체중변화

산삼 배양추출물을 경구투여한 후 14일간 사료를 300 g씩 제한급여하면서 관찰한 결과 대조군에서 투여 후 6일, 7일 및 13일째에 사료섭취 불량이 산발적으로 관찰되었으나 유의할 만한 변화를 없었으며, 대조군 및 투여군 모두에서 정상적인 성장이 관찰되었다(Table 4).

**Table 4.** Mortality of male dogs in the single dose toxicity

| Dose (mg/kg) | No. dead/ No. dosed | Number of death | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Days after dosing | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8~14 | $LD_{50}$ value |
| 0 | 0/2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 500 | 0/3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 1,000 | 0/3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 2,000 | 0/3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | >2,000 |

**Table 5.** Body weights of male dogs in the single dose toxicity

| Dose (mg/kg) | Animal# | Body weights (kilograms) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 day | 1 day | 3 day | 7 day | 14 day | Gain |
| 0 | 1 | 6.452 | 6.956 | 6.765 | 6.806 | 6.930 | 0.478 |
| | 2 | 8.826 | 8.831 | 8.795 | 9.123 | 9.240 | 0.414 |
| Mean | | 7.64 | 7.89 | 7.78 | 7.96 | 8.09 | 0.45 |
| S.D. | | 1.68 | 1.33 | 1.44 | 1.64 | 1.63 | 0.05 |
| N | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 500 | 3 | 6.949 | 7.316 | 7.202 | 7.499 | 7.890 | 0.941 |
| | 4 | 8.559 | 8.807 | 8.735 | 8.724 | 8.827 | 0.268 |
| | 5 | 8.907 | 9.299 | 9.130 | 9.267 | 9.503 | 0.596 |
| Mean | | 8.14 | 8.47 | 8.36 | 8.50 | 8.74 | 0.60 |
| S.D. | | 1.04 | 1.03 | 1.02 | 0.91 | 0.81 | 0.34 |
| N | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 1,000 | 6 | 6.978 | 7.399 | 7.190 | 7.216 | 7.325 | 0.347 |
| | 7 | 7.924 | 8.137 | 8.312 | 8.500 | 9.124 | 1.200 |
| | 8 | 9.734 | 10.023 | 9.765 | 9.757 | 9.927 | 0.193 |
| Mean | | 8.21 | 8.52 | 8.42 | 8.49 | 8.79 | 0.58 |
| S.D. | | 1.40 | 1.35 | 1.29 | 1.27 | 1.33 | 0.54 |
| N | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 2,000 | 9 | 7.015 | 7.525 | 7.479 | 7.596 | 7.572 | 0.557 |
| | 10 | 7.531 | 7.850 | 7.835 | 8.020 | 8.576 | 1.045 |
| | 11 | 10.287 | 10.736 | 10.313 | 10.457 | 10.743 | 0.456 |
| Mean | | 8.28 | 8.70 | 8.54 | 8.69 | 8.96 | 0.69 |
| S.D. | | 1.76 | 1.77 | 1.54 | 1.54 | 1.62 | 0.31 |
| N | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

### 부검소견

산삼 배양추출물을 비글견에 단회 경구투여하여 14일간 관찰한 후 부검한 결과 고용량(2,000 mg/kg)과 중간용량(1,000 mg/kg), 저용량(500 mg/kg) 투여군의 모든 개체의 장기에서 유의성 있는 변화나 시험물질의 투여로 인한 용량 의존적인 특이할만한 소견은 관찰되지 않았다(Table 5). 본 실험에 사용된 산삼 배양추출물은 비글견에 대한 단회경구투여 독성시험을 실시한 결과 이 물질에 의한 어떠한 이상도 발견할 수 없었다.

## 고 찰

야생 산삼뿌리에서 유도하여 기내 배양을 통하여 생산한 산삼 배양근으로부터 산삼 배양추출물을 제조하고 이를 식품원료로서 사용하기 위한 안전성 평가를 위하여 산삼 배양추출물의 비글견 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하였다. 시험물질을 0, 500, 1,000 및 2,000 mg/kg의 용량으로 각 2 또는 3마리의 수컷 비글견에 투여하고 2주간 사망률, 일반증상, 체중측정 및 부검소견을 관찰하였다.

본 실험에서 관찰된 일반증상은 2,000 mg/kg 투여군에서 관찰된 일시적인 구토, 점액변 및 사료섭취 불량이었고, 1,000 mg/kg 투여군에서 관찰된 점액변과 사료섭취 불량이었다(Table 2). 이러한 소화기의 증상은 절식된 상태에서 과량의 시험물질이 적용되어 관찰된 것으로 생각되었다. 사료섭취 불량의 경우 하루에 300 g의 사료를 제한 급여한 후 다음날에 사료를 남기 경우 사료섭취 불량으로 하였는데 대조군의 경우에도 투여 후 6일부터 13일 사이에 산발적으로 관찰되어 우발적인 변화로 생각되지만, 시험물질 투여군에서는 모두 투여 1일째에만 관찰되어 시험물질의 투여에 의한 소화기 증상과 관련이 있는 것으로 추정되었다. 그러나 이러한 증상들은 모두 일시적인 것이었고 그 발생 빈도도 낮았으며 다른 증상은 관찰되지 않

**Table 6.** Gross findings of male dogs in the single dose toxicity

| Dose (mg/kg) | Gross observation | | Frequency | |
|---|---|---|---|---|
| | Location | Gross findings | Death | Survivors |
| 0 | No gross findings | | 0/0* | 2/2 |
| 500 | No gross findings | | 0/0 | 3/3 |
| 1,000 | No gross findings | | 0/0 | 3/3 |
| 2,000 | No gross findings | | 0/0 | 3/3 |

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

은 것으로 보아 공복에 과량 적용된 시험물질의 물리적인 자극으로 민감한 개체에서 나타난 증상으로 생각되어 전신적인 독작용에 의한 변화는 아니라고 판단되었다. 또한 체중의 변화에서도 대조군과 비교하여 이상이 관찰되지 않아 정상적인 증가가 있었던 것으로 생각되었다(Table 4).

위의 결과로 보아 산삼배양추출물의 비글견에 대한 단회 경구투여독성시험에서는 1,000 mg/kg 이상으로 과량 적용된 시험물질의 물리적인 자극에 의해 감수성이 큰 개체에서 소화기 증상이 일부 관찰되었으나, 모든 투여 용량군에서 사망 예는 전혀 관찰되지 않았으며 아울러 일반적인 임상증상에서도 아무런 이상이 발견되지 않았다(Table 3). 또한 동물의 사후 도살부검 결과에서도 각 장기의 독성학적인 변화는 관찰되지 않았다(Table 5). 따라서 산삼 배양추출물의 비글견에서 최소치사량은 2,000 mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다.

## 참고문헌


Ahn, D.C., Choi, Y.S., Park, D.H., Park, S.Y., Han, Z.Z., Song, I.S., Kim, E.J., Lee, M.S. and Kwon, M.S. (2001): Chronic toxicity of dry yeast-G (Biogrmanium) orally administered to beagle dogs for 10 consecutive months. *Korean J. Lab. Anim. Sci.*, **17**, 99-108.

Curtin, M.E. (1983): Harvesting profitable products from plant tissue culture. *Bio/Technology*, **1**, 649-657.

Han, E.J., Kim, Y.S., Yu, K.W., Jeong, C.S. and Paek, K.Y. (2003): Adventitious root cultures of *Panax ginseng* C. V. Meyer and ginsenoside production through large-scale bioreactor system. *J. Plant Biotechnology*, **5**, 1-6.

Henrik, A., Wolfgang, K., Magnus, K., Rolf, H. and Mats, O.K. (2003): The dosing solution influence on the pharmacokinetics of degarelix, a new GnRH antagonist, after s.c. administration to beagle dogs. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 335-340.

Kwon, I.C., Yoo, Y.J., Lee, J.H. and Hyun, J.O. (1998): Enhancement of taxol production by in situ recovery of product. *Process Biochem.*, **33**, 701-708.

Lee, E.J., Zhao, H.L., Li, D.W., Jeong, C.S., Kim, J.H. and Kim, Y.S. (2003): Effect of the MeOH extract of adventious root culture of *Panax ginseng* on hyperlipidemic rat induced by high fat-rich diet. *Kor. J. Pharmacogn.*, **34**, 179-184.

Mizuno, M., Yamada, J., Terai, H., Kozukue, N., Lee, Y.S. and Tsuchida, H. (1994): Differences in immunomodulating effects between wild and cultured *Panax ginseng*. *Biochem. Biophysic. Res. Comm.*, **200**, 1672-1678.

SAS Intitute (1989a): SAS/STAT User's guide, Version 6, 4th ed., Vol. **1**, Cary, NC., USA.

SAS Intitute (1989b): SAS/STAT User's guide, Version 6, 4th ed., Vol. **2**, Cary, NC., USA.

Shin, S.W. and Kim, Y.S. (1996): Production of taxane derivatives by cell culture of Korean taxus species (I). *Korean J. Pharmacogn.*, **27**, 262-266.

Yoo, B.S., Chang, M.S. and Byun, S.Y. (2003): Characterization of cell cultures and ginsenoside production by cultured ginseng and wild mountain ginseng. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **18**, 133-139.

Zar, J.H. (1990): Bioststistical Analysis, 2nd Edition, Prentice-Hall International Editions.

남기열 (1996): 최신고려인삼(성분 및 효능편). 천일인쇄사, 서울 pp. 1-3.

식품의약품안전청 (1999): 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 제1999-61호.