

흑생강의 단회투여독성시험과 안전성등급화

한영훈[#], 박영철^{*}

대구가톨릭대학교 화학물질독성평가학과 & GLP 센터

Single oral toxicity test and safety classification for *Kaempferia parviflora*

Young-Hoon Han[#], Yeong-Chul Park^{*}

Department of Toxicity assessment & GLP Center, Daegu Catholic University

ABSTRACT

Objectives : *Kaempferia parviflora* Rhizome is black ginger indigenous to Laos and Thailand. It has been used as a folk medicine to improve blood flow and promote vitality and longevity with good health and well being. For these reasons, *Kaempferia parviflora* Rhizome has been focused on developing it as a food or food supplement. In addition, *Kaempferia parviflora* Rhizome could be under consideration of new prescription based on its characteristic compounds, polymethoxyflavonoids. However, it needs to be certified as safe before it can be used. Here, a single-oral toxicity test and safety classification was carried out to identity acute information of the toxicity of *Kaempferia parviflora* Rhizome powder and to make sure of its safety in clinical applications.

Methods : Test substance was orally administered to male and female SD-rat at dose levels of 5000 mg/kg to estimate approximate lethal dose(ALD). Based on the acute information of the toxicity, the safety classification was estimated using the HED(human equivalent dose)-based MOS(margin of safety).

Results : At 14 days after treatment with test substance, there were no of test substance related with mortalities and clinical signs. In addition, no changes in the body or organ weights and no gross or histopathological findings were observed. Thus, the ALD of *Kaempferia parviflora* Rhizome powder was considered over 5,000 mg/kg in both female and male mice.

Conclusions : Based on the single oral toxicity test using the highest and limit dose, 5,000 mg/kg and the decision guideline for safety classification based on HED-based MOS, it was estimated that *Kaempferia parviflora* Rhizome powder is classified as "Specified class B" indicating that clinical dose is not limited to patients as safe as food.

Key words : *Kaempferia parviflora*, approximate lethal dose, Safety classification, Single oral toxicity test, margin of safety

I. 서 론

한방에서 건강이라고 불리는 생강(*Zingiber officinale* Rhizome)은 소시호탕 및 광항정기산 등의 수많은 처방전에 오랫동안 사용되어온 한약재이다. 생강의 항염증, 항산화성, 혈지질조절, 항고혈압 그리고 울혈성심질환에 대한 유효성 기

전인 양성변력작용(positive inotropic effect) 등의 기전으로 다양한 질환의 치료에 효능이 있는 것으로 요약되고 있다.¹⁾ 이와 같이 생강의 약리 효능과 더불어 최근에는 태국과 라오스 등에서 전통식품으로 사용되어온 흑생강(black ginger)이라고 불리는 *Kaempferia parviflora* Rhizome이 국내에 식품으로 등록되고 있어 한방에서 응용 가능한 새로운 약리적 효능이

*Corresponding author : Yeong-Chul Park, Department of Toxicity assessment & GLP Center, Daegu Catholic University, Gyeongsan-si, Hayang-eup 13-13, Korea.

· Tel : +82-53-850-3635 · E-mail : ycpark@cu.ac.kr

#First author : Young-Hoon Han, Department of Toxicity assessment & GLP Center, Daegu Catholic University, Gyeongsan-si, Hayang-eup, 13-13, Korea.

· Tel : +82-53-850-3629 · E-mail : yhh0727@cu.ac.kr

· Received : 11 June 2018 · Revised : 26 June 2018 · Accepted : 25 July 2018

기대되고 있다. 특히 흑생강은 민간요법(folk medicine)으로 영양보조제, 혈당강하제, 순환계 및 소화계의 기능개선제 등으로 복용되어 왔다.²⁻⁴⁾ 흑생강의 주요 성분으로는 Fig. 1에서 처럼 polymethoxyflavonoid 종류로 3,5,7-trimethoxyflavone, 3,5,7,4'-tetramethoxyflavone, 5,7-dimethoxyflavone, 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone, 5,7,4'-trimethoxyflavone, 5,7,4'-trimethoxyflavone 그리고 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone 등이 있다.³⁻⁵⁾ 이들 물질들에 의한 다양한 약리활성에 대한 연구가 이루어지고 있는데 항당화반응(anti-glycation), 항대사증후군(anti-metabolic syndrome effect), 항염증효능(anti-inflammatory effect), 항발기부전(erec-tile dysfunction), 항알레르기효능(anti-allergic effect) 그리고 복부통증(abdominal pain)완화 등이 대표적이다.^{2,3)} 특히 흑생강에 의한 항당화효능은 항염증 및 항대사증후군 등의 효능과 밀접한 관계가 있다. 당화반응은 효소반응에 기인하지 않고 당 자체가 단백질을 비롯하여 지질 분자와의 공유결합을 통해 당화된 단백질이나 지질을 생성하는 반응을 의미한다. 특히 이들 당화된 최종 산물을 AGE(advanced glycation end products)이라고 하는데 강력한 염증물질로 작용하여 노화와 관련된 당뇨, 만성신부전, 동맥경화증, 알츠하이머병 등의 퇴행성질환을 진행, 악화시킨다.⁶⁾ 이처럼 AGE는 거의 모든 종류의 세포와 분자에 영향을 주는 노화와 관련된 만성질환의 한 요소인데 흑생강은 효소 SIRT1의 활성을 유도하여 AGE 생성을 억제하는 것으로 확인되었다.⁷⁾ 이와 같이 현재까지 연구된 흑생강의 가장 중요한 효능은 항당화효능으로 이를 통해 다양한 질환을 예방 또는 치료할 수 있을 것으로 사료된다. 이러한 효능을 지닌 흑생강의 한방에서 응용 및 처방전 개발을 위해서는 무엇보다도 안전성에 대한 평가가 우선적으로 요구된다. 본 연구에서는 흑생강의 단회경구투여독성시험을 통해 한약의 안전성등급화를 확인하여 안전성을 확보하고자 하였다.

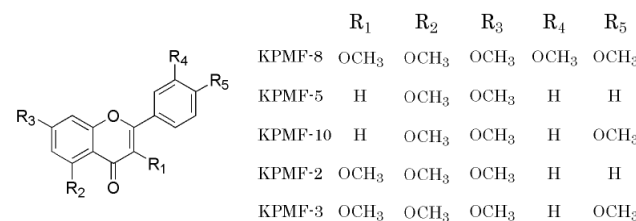


Fig. 1. Active components as polymethoxyflavonoids(PMP) from *Kaempferia parviflora* (KPMP)

II. 재료 및 방법

1. 시료제조 및 표준물질

시험물질 흑생강은 석봉영농조합법인(경기도, 대한민국)에서 제공되었다. 시험물질은 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말 형태로 입수되었으며 입수량은 용기를 포함하여 측정했을 때 8.11 kg으로 냉장 보관하였다. 투여를 위한 시험물질 부형제로 Carboxymethylcellulose sodium salt(0.5% CMC-Na)를 조제하였다. Carboxymethylcellulose sodium salt는 SIGMA-ALDRICH, 멸균증류수는 (주)중외제약에서 구입하였다.

시험물질은 청량 후 부형제에 현탁시켰으며 당일 투여 직전에 조제하였다.

2. 시험동물 및 사육환경

본 시험에 사용된 동물은 7주령의 Sprague-Dawley(SD) 랫드로 (주)오리엔트바이오에서 공급되었으며 입수 당시 체중은 수컷 186.9 g-204.9 g, 암컷 172.9 g-189.7 g이었다. 입수 후 8일간의 순화기간을 거쳐 건강한 암수 각 10마리를 선택하여 시험에 사용하였다. 시험기간 중의 사육환경은 온도 22±3℃, 상대습도 30%-70%, 환기 횟수 10-20회/시간, 암모니아농도 20 ppm 이하, 조명 12 hr(8:00~20:00), 조도 150-300 Lux, 소음 60 dB 이하의 조건에서 실험이 수행되었다. 고품사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet)는 ENVIGO에서 제조하였으며 방사선으로 멸균되어 시험기간 동안 공급되었다. 식이와 식수는 자유섭취가 이루어졌다. 본 시험은 대구가톨릭대학교 동물실험윤리위원회의 심의를 통한 승인(승인번호 제IACUC-2017-016호)이 이루어졌으며 식품의약품안전처 고시인 비임상시험관리기준(제2014-67호, 2014년 2월 12일)에 따라 수행되었다.

3. 단회경구투여독성시험 방법과 투여량 설정

시험제로 8주령의 Sprague-Dawley(SD) 랫드가 이용되었다. 입수한 동물 중 균분리일에 측정된 평균체중에 가장 가까운 암·수 각 10마리를 선택해 순위화한 체중에 따라 평균체중이 균등하도록 암·수 각 2군, 군당 5마리로 군구성이 이루어졌다. 투여 경로는 사람에게 대한 임상 투여가 목적이기 때문에 실험물질의 임상 투여 예정 경로를 경구로 선택하여 실험을 진행하였다. 경구투여용 존대를 장착한 주사관을 이용하여 위내에 직접 투여하였다. 투여액은 20 ml/kg으로 투여 당일에 측정된 체중을 기준으로 산출하였다. 투여 전날 15-18시간 동안 절식이 이루어졌으며 투여일에 암·수 1군에 0 mg/kg, 2군에는 예비시험을 통해 확인된 최고용량으로 5,000 mg/kg이 하루 2회에 걸쳐 분할투여로 이루어졌다.

4. 일반증상 관찰 및 부검

투여당일은 2회 투여 후 첫날은 30분, 1, 2, 4, 및 6시간일 때 관찰하였으며, 투여 다음날부터 부검일까지 1일 1회 일반증상을 대조군과 시험군을 비교하여 관찰하였다. 실험동물군의 체중변화를 확인하기 위해 입수일, 균분리일에 측정하였고, 균분리 후 투여 1일부터 3, 7, 14일에 측정하였다. 시험물질 투여 후 14일째 되던 날에 모든 군의 체중을 측정하고 isoflurane 마취하에 개복하여 복대동맥 및 정맥을 절단하는 방혈치사를 하였으며 부검 및 육안의 외관 관찰을 통한 내부 장기의 이상 유무를 확인하였다.

5. 통계학적 방법

통계학적 분석은 널리 상용되고 있는 패키지인 SPSS 19.0K를 이용하여 일원배치분산분석(ANOVA test)을 이용한 본 시험군의 독성지표인 증체량에 대해 대조군과 유의성이 검

정되었다. 모든 측정값은 평균 및 표준편차로 계산되었다. 통계 처리 후 $p > 0.05$ 의 유의성이 결정되었다. 실험기간 동안의 치사율을 바탕으로 1마리 개체의 죽음을 초래할 수 있는 용량인 개략치사량 ALD(Approximate lethal dose)를 산출하였다.

6. 안전성등급화 산출

안전성등급화는 안민지 등⁸⁾이 제시한 이론을 바탕으로 추 정되었는데 산출의 핵심 원리는 HED-based MOS(human equivalent dose-based margin of safety: 인체등가용량-기반 안전역)이다. HED-based MOS에서 MOS의 산출은 단 회투여독성시험의 정량적 지표인 LD₁과 ED₉₉(Effective dose 99%)의 비(ratio)가 각각 개략치사량(approximate lethal dose, ALD)과 임상용량으로 대체되어 아래의 공식에 서처럼 새로운 비로 이루어진다.

$$\text{HED-based MOS} = \frac{(\text{LD}_{50} \div \text{ALD 전환인자}) \times \text{Km(animal/human)}}{\text{임상최대투여용량}}$$

여기서 Km factor는 체중 단위와 피부 표면적 단위에 따른 대사율(metabolic rate)의 차이에 대한 상수이다.^{9,10)} 또한 Vit 연구¹¹⁾에 따르면 ALD와 LD₅₀은 전환인자를 통해 상호 대체가 가능하며 경구투여일 경우 전환인자 2를 적용하여 LD₅₀을 나누어주면 ALD 수치가 된다. 여기서 산출된 동물의 ALD를 사람에 대한 ALD로 전환하는 것을 인체등가용량 (HED)라고 하며 이를 얻기 위해 적용되는 동물과 사람에 대한 수치를 Km factor라고 한다. Table 1과 같이 성인 60 kg km factor는 37, 그리고 랫드의 km factor는 6이다.

Table 1. Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

Species	Weight (kg)	BSA(m ²)	Km factor
Human(Adult)	60	1.6	37
Rat	0.15	0.025	6

HED-based MOS에 의해 분류된 한약에 대한 안전성등급화는 안민지 등⁸⁾과 박영철 등¹²⁻¹⁵⁾에 의해 제시된 “decision guideline”를 참고하였다(Table 2). 이와 같이 HED-based MOS의 값에 따라 안전성등급을 설정할 수 있지만 이는 단회 투여독성시험을 통한 LD₅₀ 또는 ALD 등 정량적 지표의 산출이 가능할 때 설정할 수 있다. 그러나 오늘날 실험동물의 윤리적 측면에서 동물의 최소 희생을 요구하는 독성시험의 경향으로 용량제한이 없는 독성시험보다 한계용량(limit dose)의 독성 시험이 추천되고 있어 독성이 약한 시험물질의 개략치사량인 ALD와 반수치사량인 LD₅₀을 산출하기 어렵다. 즉 한계용량 2,000 mg/kg 용량을 투여한 후 사망한 개체가 없는 경우에 ALD가 2,000 mg/kg을 상회한다는 결론을 제시한다. 단회투여 독성시험의 한계용량 2,000 mg/kg은 단일성분의 시험물질에 적용되는 용량으로 추출물의 시험물질인 경우에는 독성이 미약한 특징으로 5,000 mg/kg정도까지 한계용량의 범위가 더 높아지게 된다. 한약재의 안전성등급화를 Class 1-6뿐만 아니라 독성시험에서 이와 같은 한계용량의 특성을 고려하여 한계용량 종류와 인체 섭취 유무에 따라 “Specified class”의 A, B와 같이 설정하여 본 시험물질인 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말에 대한 안전성등급화가 이루어졌다.

Table 2. Decision guideline for safety classification based on HED-based MOS for herbal medicines*

Glade	HED-based MOS	Clinical application and limitation of herbal medicine
Class 1	< 1	Herbal medicines required to treatment prohibition or reduced treatment at the amount of 1/100-1/10 used currently in clinics because of overlapped dose inducing both efficacy and lethality
Class 2	1-10	Herbal medicines required to extreme caution in treatment and prohibited long term treatment because of dose for efficacy and toxicity being within close range
Class 3	10-50	Herbal medicines required to limited treatment to the patients showing drug-sensitivity
Class 4	50-100	Herbal medicines being possible to be treated by three times higher dose than dose used currently in clinics
Class 5	100-500	Herbal medicines with no problem when times higher dose than dose used in clinics is treated
Class 6	> 500	Herbal medicines being possible to be treated like diet
In cases of limit dose used in single oral toxicity test		
Specified class	A	Limit dose 2,000 mg/kg Herbal medicines being classified as Class 5 when no death and non adverse effect were observed in single oral toxicity test with the limit dose, 2,000 mg/kg
	B	Limit dose 5,000 mg/kg Herbal medicines being classified as Class 6 when no death and non adverse effect were observed in single oral toxicity test with the limit dose, 5,000 mg/kg

(* Cited from Ref. An)

Ⅲ. 결 과

1. 일반증상 및 체중

단회투여 후 모든 개체군에서 투여 후 14일 동안 이상증상이 관찰되지 않았다. Table 3에서처럼 체중변화 및 증체량의 관찰결과, 수컷 대조군과 시험군의 증체량은 각각 143.4 ± 27.57 g과 139.7 ± 12.78 g으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 그리고 암컷 대조군과 시험군의 증체량은 각각 55.4 ± 6.36 g 및 62.1 ± 3.43 g으로 군간 증체량에 있어 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

Table 3. Body weight in Male and Female rate with Dried-*Kaempferia parviflora* Rhizome powder

Sex	Group	Days after dosing					GAINS
		0	1	3	7	14	
male	G1(0)	243.9±6.61	272.0±9.07	294.6±14.61	332.9±23.08	387.3±33.01	143.4±27.57
	G2(5000)	242.5±8.31	269.8±10.38	294.6±11.43	333.3±16.33	382.1±20.01	139.7±12.78
female	G1(0)	201.5±4.91	215.4±5.86	229.3±5.43	243.5±5.78	256.9±5.83	55.4±6.36
	G2(5000)	199.8±4.31	217.1±8.53	228.4±4.97	246.7±6.46	261.9±4.28	62.1±3.43

2. 부검 및 사망

대조군 및 시험군에서 사망 개체는 관찰되지 않았다(Table 4). 또한 계획부검의 결과에서 시험물질 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말에 의한 영향으로 판단될 수 있는 이상 소견은 발견되지 않았다.

Table 4. Mortality of Male and Female rate with Dried-*Kaempferia parviflora* Rhizome powder

Sex	Dose (mg/kg)	No, dead /no, dosed	Days after dosing										
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9~14	
Male	G1(0)	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2(5,000)	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	G1(0)	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2(5,000)	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3. 안전성등급화

단회경구투여독성시험을 위한 한계용량시험으로 검증된 5,000 mg/kg 용량의 시험군에서 사망은 없었다. 이러한 결과를 기초로 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말은 Table 2의 HED-based MOS에 따른 안전성등급화에서 “Specified class of B” 등급에 해당된다. 즉 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말은 특별한 제한 용량 없이 식품처럼 처방이 가능한 식물-유래 한약재로 분류된다.

Ⅳ. 고 찰

캄보디아 및 태국 등의 동남아시아지역에서 자생하는 흑생강이 식품으로 수입될 뿐만 아니라 국내에서 재배와 판매가 가능하도록 인허가 과정이 진행될 정도로 관심이 높아지고 있다. 흑생강이 한약재로서의 응용성을 위해서는 생강과의 약리 작용 측면에서 차이가 있으며 확실한 약리기전과 더불어 안전성이 확보되어야 한다. *Zingiber officinale* Roscoe으로 불리는 생강은 한의학에서는 건위제, 구토, 복통, 설사 등의 치료제 및 살균제로 이용되고 있는데 현대 의학적 측면에서 생강의

핵심성분인 gingerol류, shogaol류 그리고 zingerone류의 화합물에 기인하는 것으로 추정되고 있다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 이러한 효능은 생강의 항산화, 항염증, 혈당강하, 인슐린 분비촉진, 항고지혈 등을 유도하는 약리기전에서 기인하는 것으로 추정된다.¹⁹⁻²³⁾

생강의 핵심성분은 gingerol류 및 shogaol류에 기인하지만 흑생강의 핵심 성분은 polymethoxyflavonoid이다.^{3,5)} 이는 우리나라 고유의 생강과 흑생강과의 효능 측면에서 다를 수 있다는 근거가 되는 것이다. 현재까지 흑생강은 항대사증후군, 항알레르기, 항염증효능 등이 확인되고 있지만 항당화반응(anti-glycation)에 대한 약리기전이 가장 잘 파악되고 있다.

항당화반응은 혈관에 존재하는 당이 체내 여러 단백질과 결합하는 현상을 의미하는데 이러한 당화를 통해 만들어지는 최종 당 산화물을 AGE(Advanced Glycation End product)라고 한다.²⁴⁾ 이와 같이 AGE를 생성하는 단백질의 당화는 거의 모든 종류의 세포, 조직과 기관을 해치며 갖가지 문제를 유발한다. 그러나 흑생강은 효소 SIRT1 효소를 활성화시켜 AGE 생성의 억제제를 유도하는 것으로 알려졌다.⁷⁾

*Kaempferia parviflora*에 의한 SIRT1의 활성화는 polymethoxyflavonoid 중 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone와 5,7,4'-trimethoxyflavone에 기인하는 것으로 알려졌다.⁷⁾ 특히 흑생강의 polymethoxyflavonoid는 SIRT1 활성화증가와 AGE생성 감소를 통한 항당화 물질로 확인되었다.⁷⁾ 이러한 이유로 일본에서 흑생강은 항비만(anti-obesity), 장내 지방 축적 저해(inhibition of visceral fat accumulation) 그리고 항혈당(hypoglycemic effect) 등의 기능이 제시되었다.⁷⁾ 이와 같은 측면을 고려하여 우리나라 한방 임상에서도 생강과 또 다른 효능을 지닌 흑생강 처방을 고려할 수 있다.

우리나라에서 아직 안전성이 입증되지 않은 흑생강의 한방 처방을 위해서는 무엇보다도 독성시험 자료와 이를 위한 안전성 판단이 필요하다. 흑생강 추출물에 대한 복귀돌연변이 시험을 통한 유전독성은 음성으로 확인되었다.⁷⁾ 또한 본 연구를 통해 개략치사량은 5000 mg/kg 이상으로 확인되어 전신 독성(systemic toxicity) 측면에서 상당히 안전성이 높을 것으로 추정된다. 특히 HED-based MOS를 기반으로 산출되는 Dried-*Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말에 대한 안전성등급화는 “Specified class의 B” 등급으로 확인되어 특별한 제한 용량이 없이 식품처럼 처방이 가능한 식물-유래 한약재로 추정된다. 따라서 아직 국내에서 사용이 허가되지 않은 흑생강인 *Kaempferia parviflora* Rhizome은 본 연구를 통해 상당히 안전성이 높은 것으로 확인되어 우리나라 한방에서도 새로운 처방전 개발에 응용이 되더라도 임상에서 안전성에는 문제가 없을 것으로 사료된다.

V. 결 론

태국 및 캄보디아 등의 동남아에서 민간요법으로 영양보조제, 혈당강하제, 순환계 및 소화계의 기능 개선제 등으로 사용된 흑생강의 한방에서 응용 및 처방전 개발을 위해서는 무엇보다도 안전성에 대한 평가가 우선적으로 요구된다. 본 연구에서는 흑생강의 단회경구투여독성시험을 통해 한약의 안전성등급화를 확인하여 안전성을 확보하고자 하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 실험기간 중 모든 개체군에서 사망동물은 관찰되지 않아 ALD(approximate lethal dose, 개략치사량)이 5,000 mg/kg 이상으로 산출되었다.
2. ALD를 바탕으로 산출된 HED-based MOS 추정을 통해 *Kaempferia parviflora* Rhizome의 분말에 대한 안전성등급화는 “Specified class의 B” 등급으로 확인되어 특별한 제한 용량이 없이 식품처럼 처방이 가능하다.

감사의 글

본 연구는 농업회사법인 석봉과 농업회사법인 호미, 그리고 환경부의 2018년 화학물질 유위해성 정보관리 전문인력 양성 사업의 지원으로 이루어졌으며 이에 대해 감사의 말씀을 드립니다.

References

1. Nicoll R, Henein MY. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A hot remedy for cardiovascular disease?. *Int J Cardiol*. 2009; 131(3): 408-9.
2. Wutythamawech W. Encyclopedia of ThaiHerbs. Bangkok: OS Printing House. 1997; p390.
3. Yenjai C, Prasanphen K, Daodee S, Wongpanich V, Kittakoop P. Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Fitoterapia*. 2004; 75(1): 89-92.
4. Akase T, Shimada T, Terabayashi S, Ikeya Y, Sanada H, Aburada M. Antiobesity effects of *Kaempferia parviflora* in spontaneously obese type II diabetic mice. *J Nat Med*. 2011; 65(1): 73-80.
5. Tuntiyasawasdikul S, Limpongsa E, Jaipakdee N, Sripanidkulchai B. Transdermal Permeation of *Kaempferia parviflora* Methoxyflavones from Isopropyl Myristate-Based Vehicles. *AAPS PharmSciTech*. 2014; 15(4): 947-955.
6. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(10): 1521-1528.
7. Nakata A, Koike Y, Matsui H, Shimadad T, Aburada M, Yang J. Potent SIRT1 enzyme-stimulating and anti-glycation activities of polymethoxyflavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Nat Prod Commun*. 2014; 9(9): 1291-1294.
8. An MJ, Park YC. Acute toxicity test and safety classification for *Termitomyces albuminosus* containing pharmacologically similar ingredient of *Aconitum koreanum*. *Kor. J. Herbol*. 2017; 32(4): 33-38.
9. Travis CC, White RK. Interspecies Scaling of Toxicity Data. *Risk Analysis*. 1988; 8: 119-125.
10. Watanabe K, Bois FY, Zeise L. Interspecies Extrapolation: A Reexamination of Acute Toxicity Data. *Risk Analysis*. 1992; 12: 301-310.
11. Vit PJ. Approximate lethal dose versus median lethal dose in acute toxicity testing of pharmaceuticals. A retrospective study. *Arch Toxicol*. 1989; 63(4): 343-344.
12. Park YC, Lee SD. Evidence-based approach for

- herbal medicine–safety classification: Human equivalent dose–based the margin of safety. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 2013; 17(3): 1–12.
13. Park YC, Lee SD. Introduction of evidence–based practical medicine through safety classification for herbal medicine(1). *Journal of Korean Oriental Medicine*, 2014; 35(1): 114–123.
 14. Park YC, Lee SD. Safety classification for frequently used herbal medicines inducing toxic metabolites. *Journal of Korean Oriental Medicine*, 2015; 19(2): 123–133.
 15. Park YC, Lee SD. Toxicity and safety classification of 4 animal medicines – Focusing on venoms from bee, snake, blister beetle and scolopendrid –. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 2016; 20(1): 125–144.
 16. Mathew AG, Krishnamurthy N, Nambudiri ES, Lewis YS. Oil of ginger. *Flavour Ind*, 1973; 4(5): 226–232.
 17. Seo EY. Effects of (6)–gingerol, ginger component on adipocyte development and differentiation in 3T3–L1. *Journal of Nutrition and Health (J Nutr Health)*, 2015; 48(4): 327–334.
 18. Huang CN, Horng JS, Yin MC. Antioxidative and antiglycative effects of six organosulfur compounds in low–density lipoprotein and plasma. *J Agric Food Chem*, 2004; 5: 3674–3678.
 19. Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Inhibition of tumor promotion in SENCAR mouse skin by ethanol extract of *Zingiber officinale* rhizome. *Cancer Res*, 1996; 56: 1023–1030.
 20. Kang JH, Ahn BW, Lee DH, Byun HS, Kim SB, Park YH. Inhibitory effects of ginger and garlic extracts on the DNA damage. *Korean J Food Sci Technol*, 1988; 20(3): 287–292.
 21. Shin JH, Lee SJ, Sung NJ. Effects of *Zingiber mioga*, *Zingiber mioga* root and *Zingiber officinale* on the lipid concentration in hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr*, 2002; 31(4): 679–684.
 22. Young HY, Luo YL, Cheng HY, Hsieh WC, Liao JC, Peng WH. Analgesic and anti–inflammatory activities of [6]–gingerol. *J Ethnopharmacol*, 2005; 96: 207–210.
 23. Shanmugam KR, Ramakrishna CH, Mallikarjuna K, Sathyavelu R. Protective effect of ginger in alcohol–induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. *Ind J Exp Biol*, 2010; 4: 143–149.
 24. Woltjer RL, Maezawa I, Ou JJ, Montine KS, Montine TJ. Advanced glycation endproduct precursor alters intracellular amyloid–beta/A beta PP carboxy–terminal fragment aggregation and cytotoxicity. *J Alzheimers Dis*, 2003; 5(6): 467–476.