

表4 リン系難燃剤のLC-MS/MS分析条件

HPLC:		
Instrument	UltiMate 3000 LC Systems (Thermo Fisher Scientific Inc.)	
Column	Kinetex C18 50 mm × φ2.1 mm, 1.3 μm (Phenomenex)	
Mobile phase	Solvent A: water Solvent B: 20% acetonitrile/methanol	
Flow rate	0.3 mL/min	
Column oven temperature	50°C	
Injection volume	5 μL or 10 μL	
Gradient	Time (min)	B (%)
	0	50
	1.0	50
	2.0	60
	5.0	70
	6.0	100
	11.0	100
	11.5	50
	15	50
MS/MS:		
Instrument	TSQ Endura (Thermo Fisher Scientific Inc.)	
Ionization mode	APCI Positive	ESI Positive
Sheath Gas (Arbitrary unit)	50	50
AUX Gas (Arbitrary unit)	15	15
Sweep Gas (Arbitrary unit)	0	0
Ion Transfer Tube Temp	250°C	250°C
Vaporizer Temp	300°C	400°C
Pos Ion Discharge Current	4 μA	-
Neg Ion Discharge Current	4 μA	-

表5 LC-MS/MSにおける臭素系難燃剤のイオン化法とモニターイオン

臭素系難燃剤	ESI				APCI			
	mode	Precursor	Product1	Product2	mode	Precursor	Product1	Product2
2,4,6-TBPh	Negative	328.7	79.2	81.1	Negative	330.7	79.2	81.1
TBBPA	Negative	542.7	445.7	447.8	Negative	542.7	79.0	81.0
HBCD	Negative	640.4	79.0	81.0	Negative	640.5	79.0	81.2
HBBz	—				Negative	488.5	79.1	81.1
PBPh	—				Negative	488.5	78.9	81.1
DBDPE	—				Negative	906.1	79.0	81.0
TBBPA-BDBPE	—				Negative	975.3	79.2	81.1
TBBPA-BAE	—				Negative	209.8	79.2	81.2
TTBP-TAZ	—				Negative	753.4	79.2	81.1
TDBP-TAZTO	Negative	727.5	79.0	81.0	Negative	727.5	79.2	81.1
4'-PeBPOBDE208	—				Negative	1301.8	1141.8	1143.9
TEBP-Anh	—				Negative	398.6	79.0	81.0
TTBNPP	—				Negative	1051.2	79.2	81.2
DBE-DBCH	—				—			
TBCO	—				—			
BTBPE	—				Negative	328.6	79.2	81.1
PBB-Acr	—				Negative	492.6	71.3	412.6
EBTEBPI	—				Negative	888.3	461.6	463.6

表6 LC-MS/MSにおけるリン系難燃剤のイオン化法とモニターイオン

リン系難燃剤	ESI				APCI			
	mode	Precursor	Product1	Product2	mode	Precursor	Product1	Product2
TMP	Positive	141.1	79.0	109.0	Positive	141.0	79.2	109.1
TEP	Positive	183.1	99.0	127.0	Positive	183.1	81.1	99.1
TPP	Positive	225.1	99.1	141.0	Positive	225.1	81.2	99.1
TBP	Positive	267.1	81.2	99.1	Positive	267.2	81.2	99.1
TIBP	Positive	267.2	81.1	99.1	Positive	267.2	81.2	99.1
TEHP	Positive	435.3	71.3	99.1	Positive	435.3	81.1	99.1
TBOEP	Positive	399.3	57.4	99.1	Positive	399.2	99.1	143.1
TPhP	Positive	327.1	152.1	215.0	Positive	327.1	215.2	251.0
CsDPhP	Positive	341.1	152.1	229.0	Positive	341.1	152.1	229.0
EHDPhP	Positive	363.2	77.2	251.0	Positive	363.2	77.2	251.0
TCsP	Positive	369.1	165.1	166.1	Positive	369.1	165.1	243.0
TCEP	Positive	286.9	99.1	125.0	Positive	287.0	99.1	125.1
TCPP	Positive	327.0	99.0	174.8	Positive	327.0	81.1	99.1
TDCPP	Positive	430.9	81.1	99.1	Positive	430.9	81.2	99.1
TPhPO	Positive	279.1	77.2	201.0	Positive	279.1	77.2	201.0

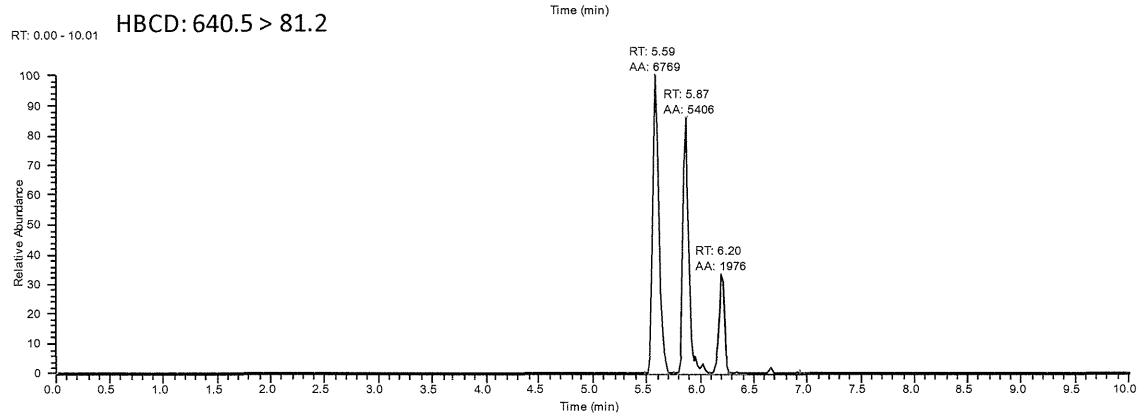
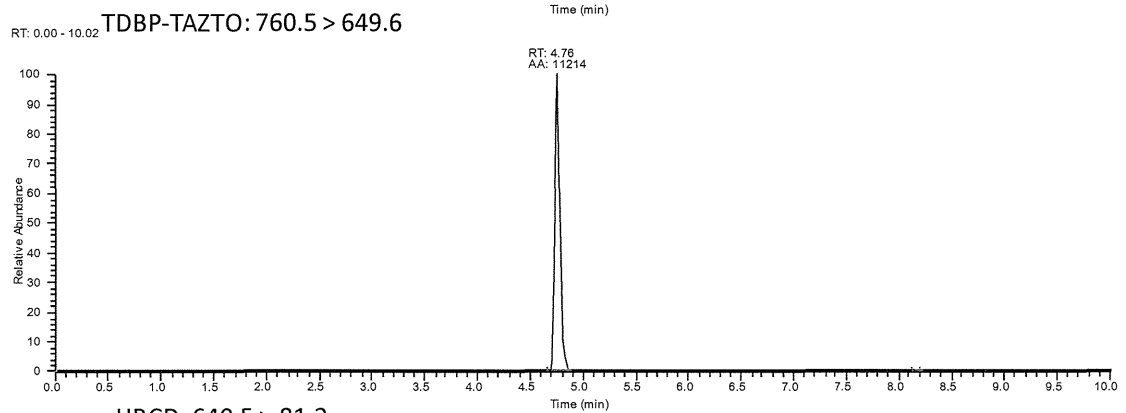
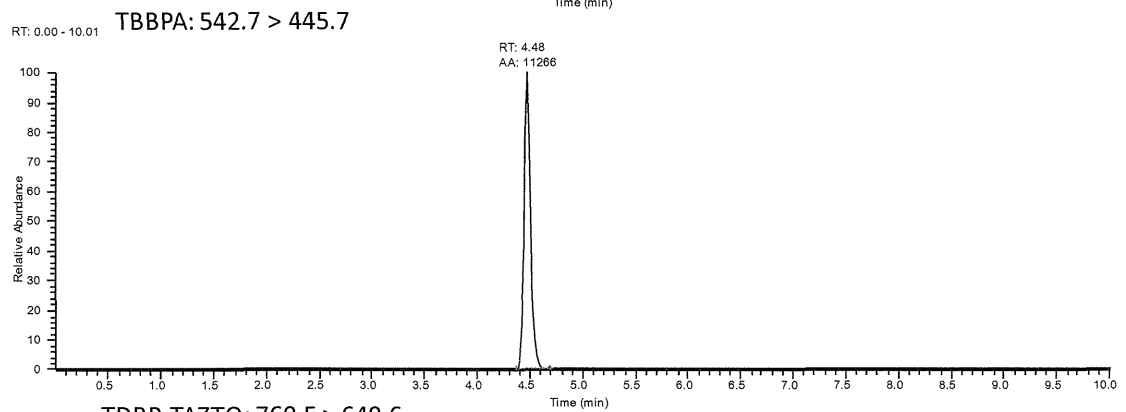
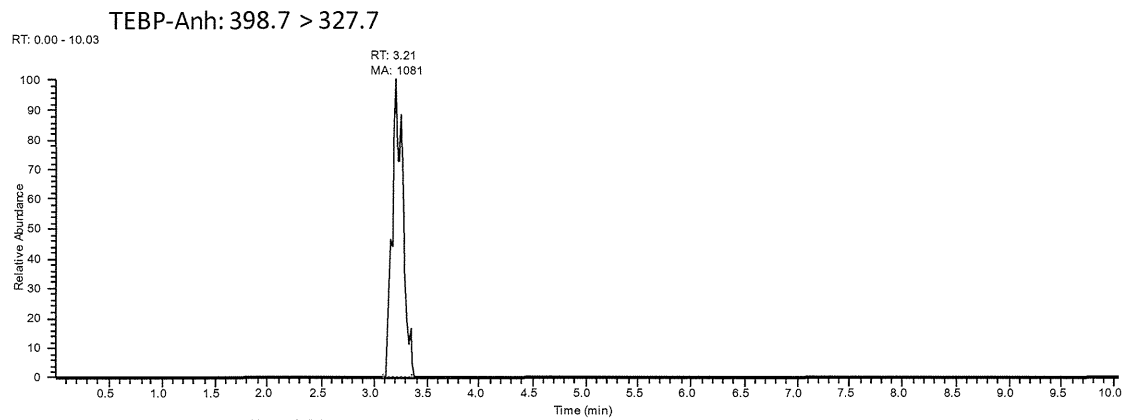


図1 測定対象とした臭素系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

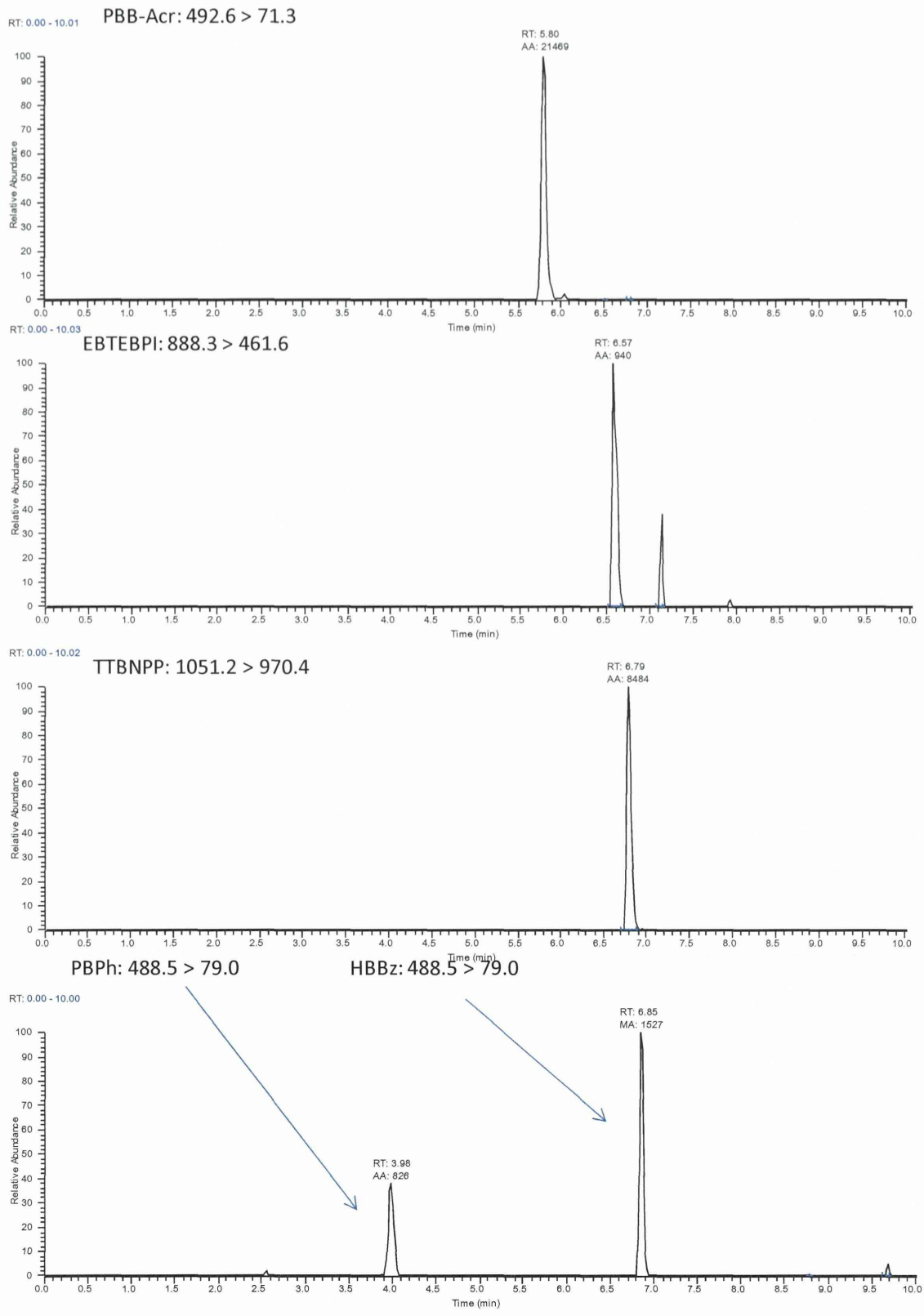


図1 測定対象とした臭素系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

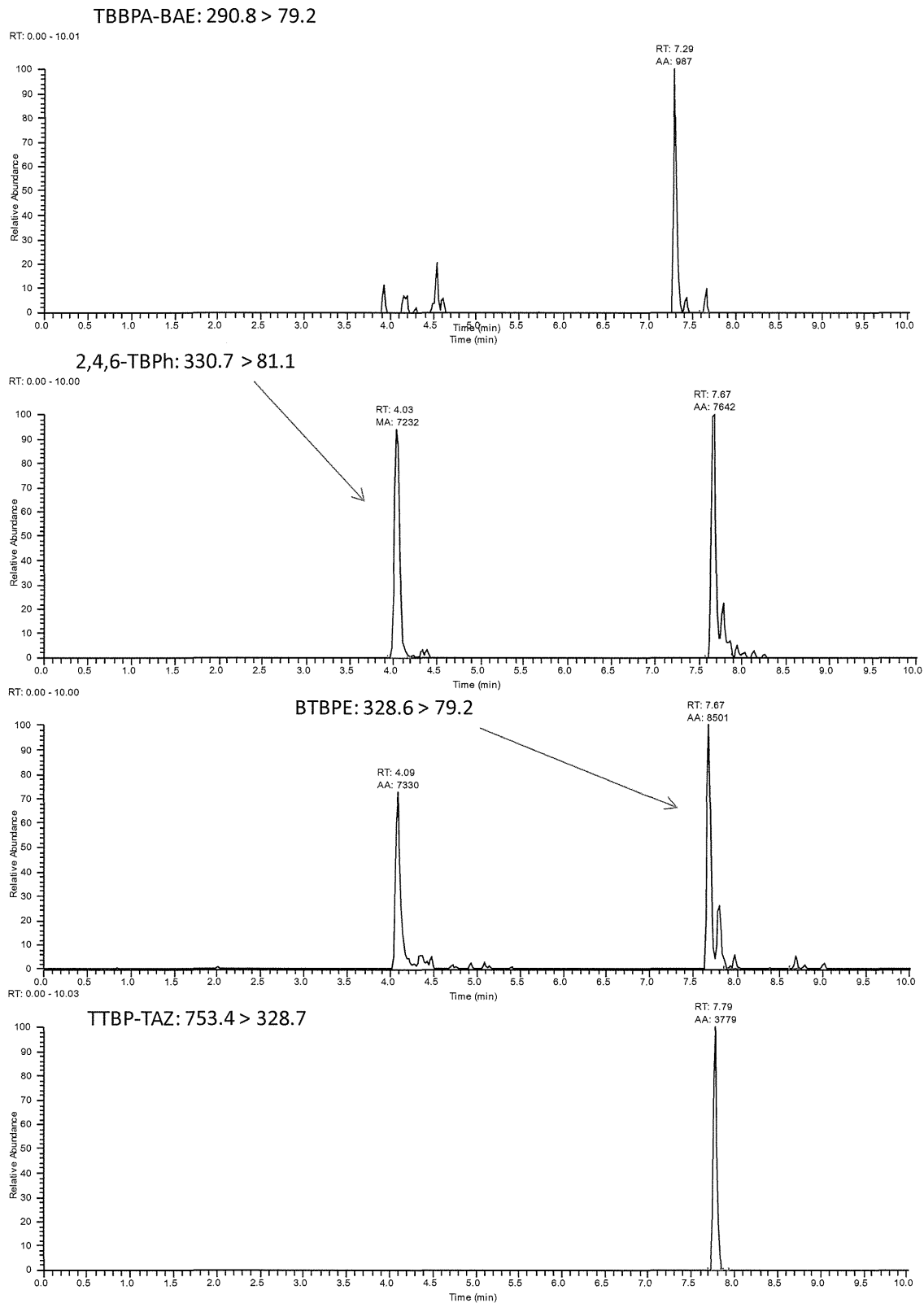


図1 測定対象とした臭素系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

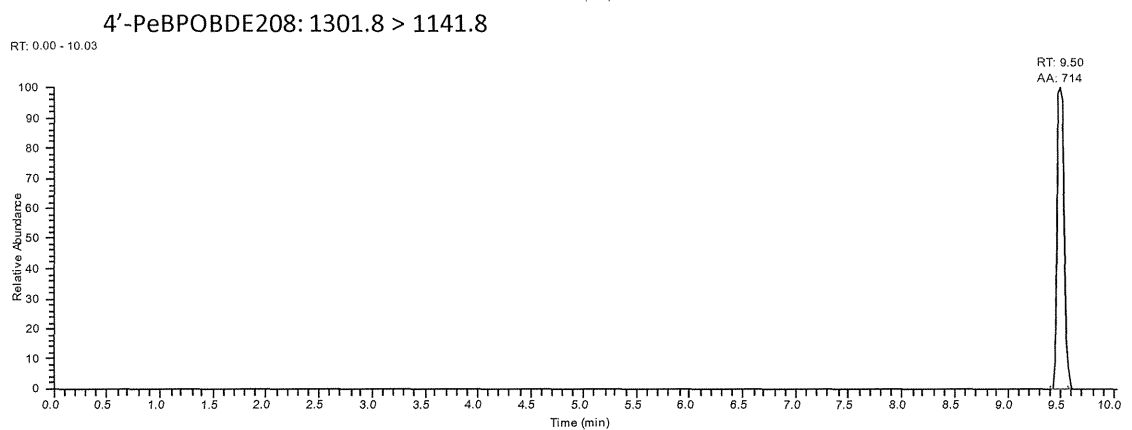
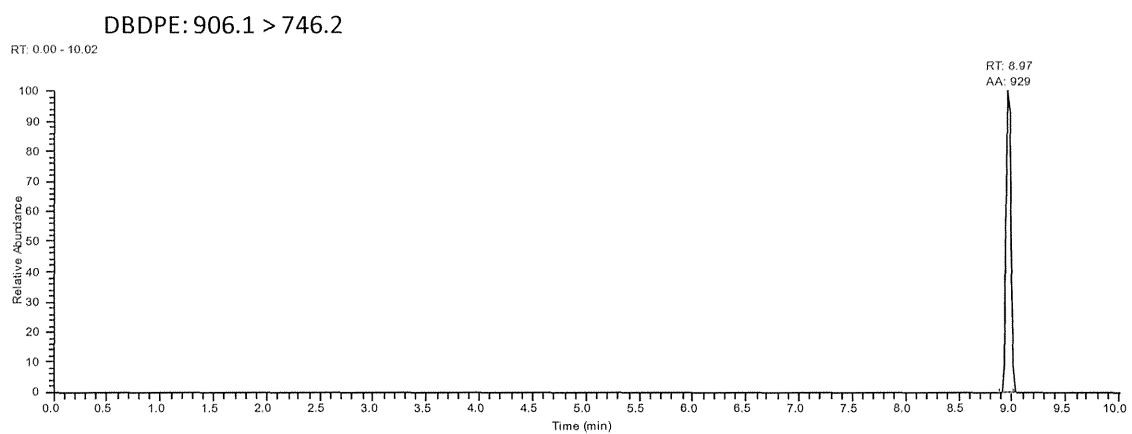
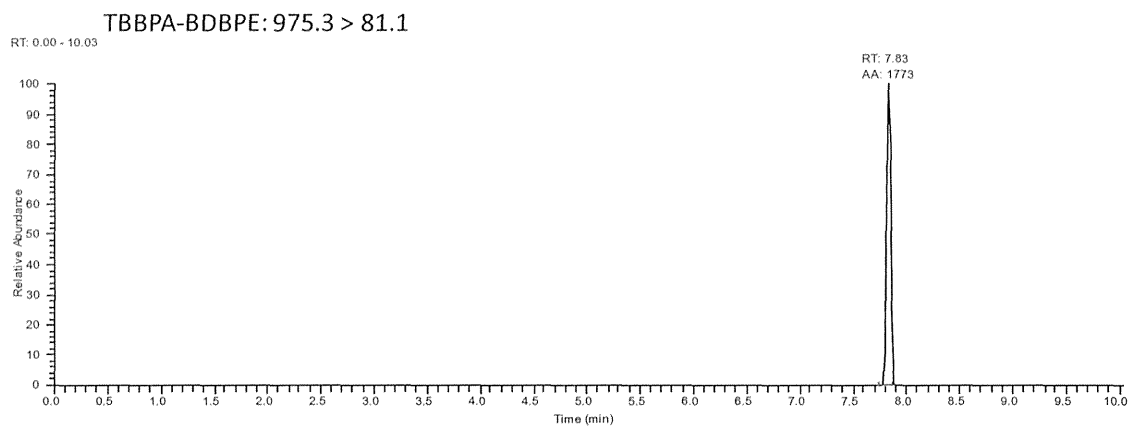
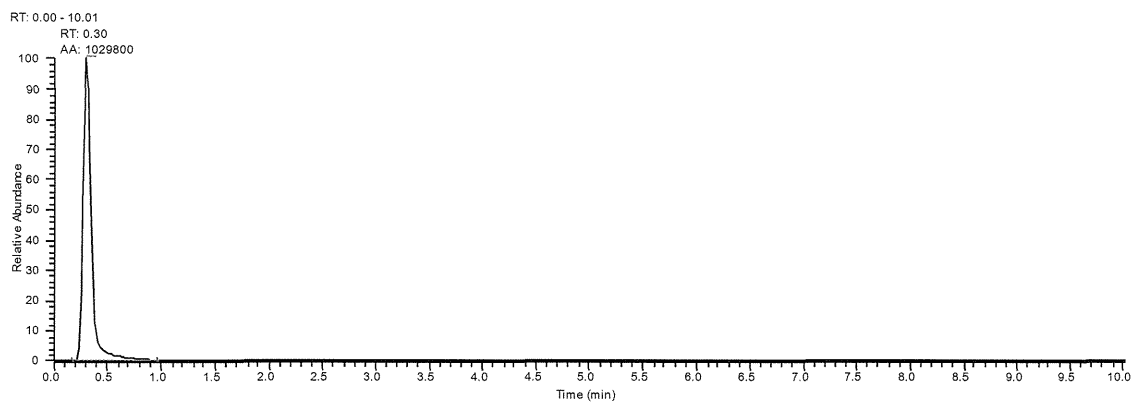
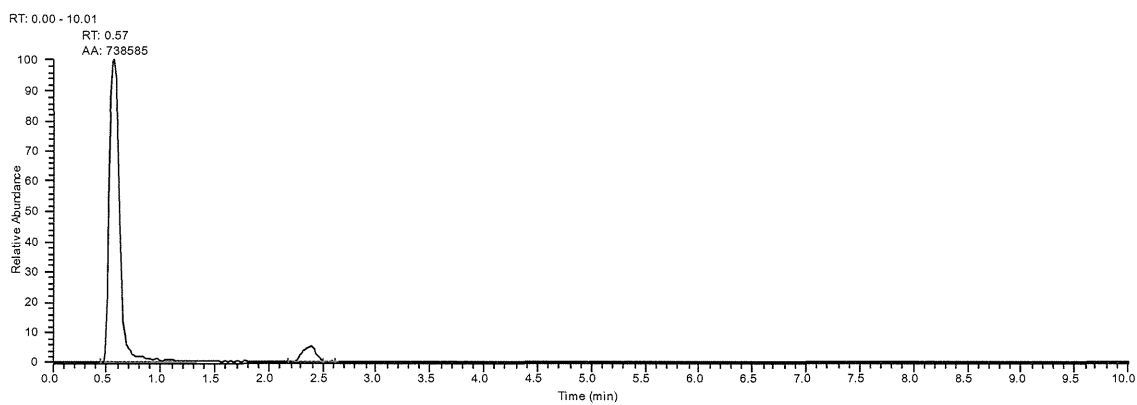


図1 測定対象とした臭素系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

TMP: 141.0 > 109.1



TEP: 183.1 > 99.1



TCEP: 287.0 > 99.1

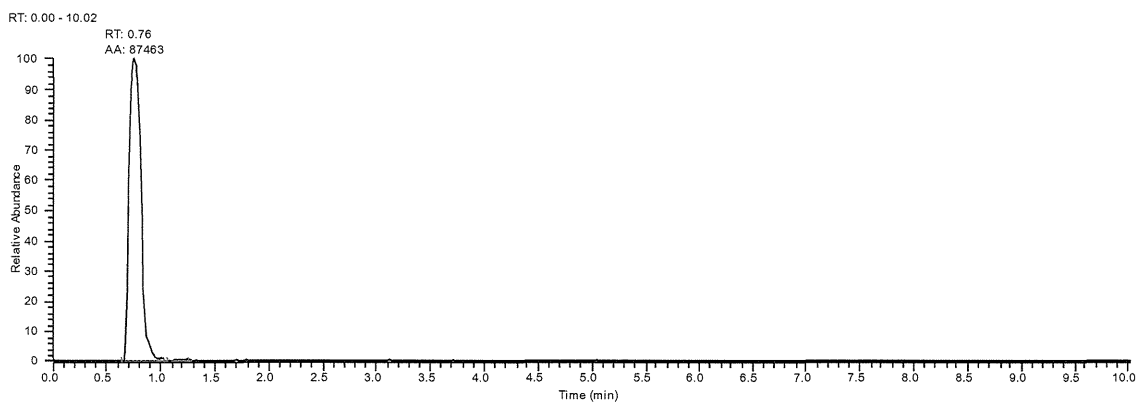
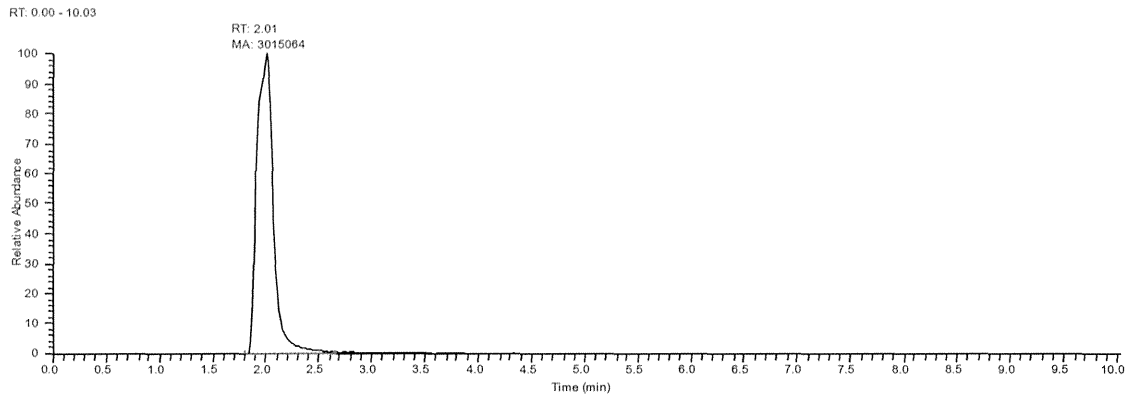
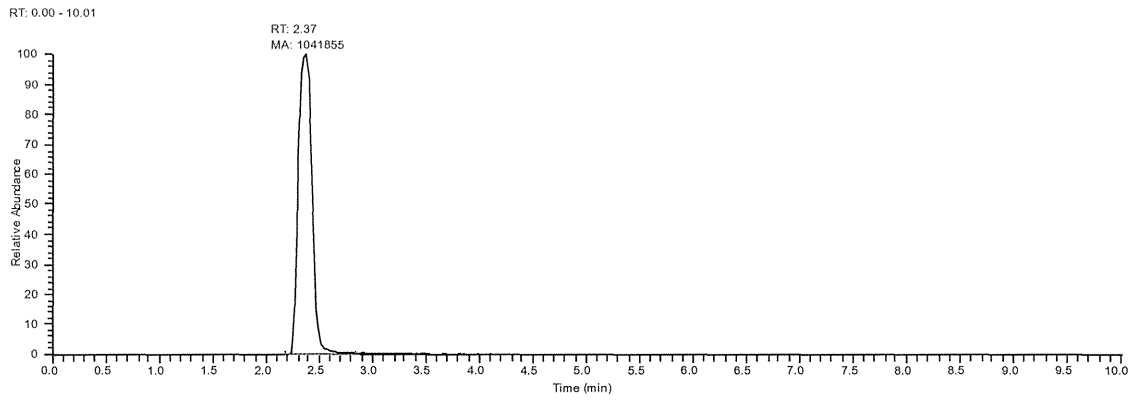


図2 測定対象としたリン系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

TPhPO: 279.2 > 201.0



TPP: 225.1 > 99.1



TCPP: 327.0 > 99.1

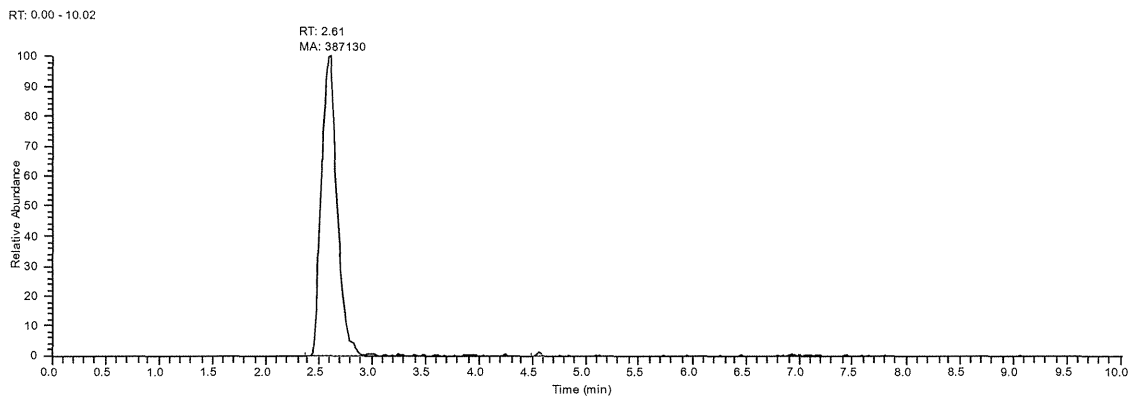
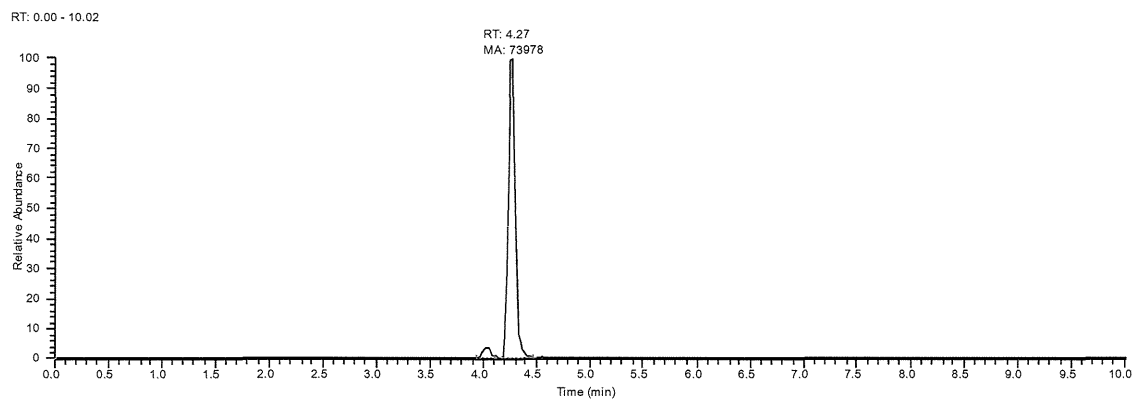
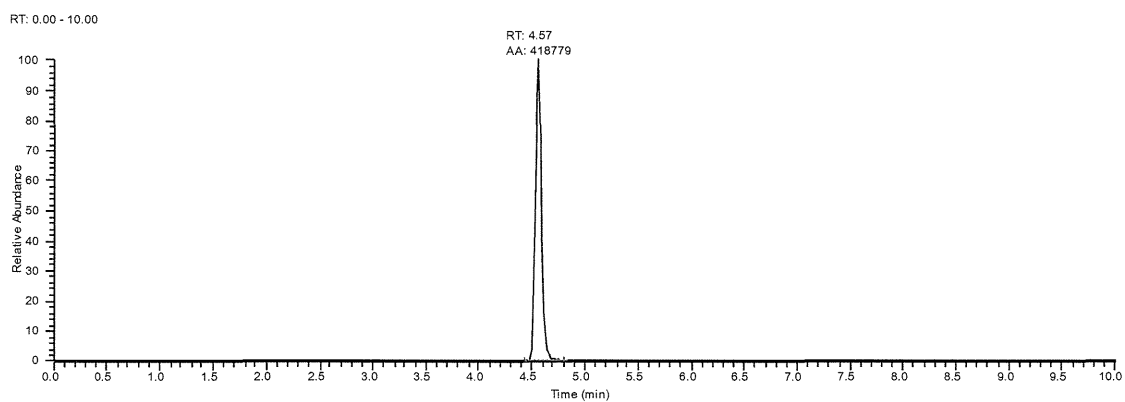


図2 測定対象としたリン系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

TDCPP: 430.9 > 99.1



TPhP: 327.1 > 215.2



TIBP: 267.1 > 99.0

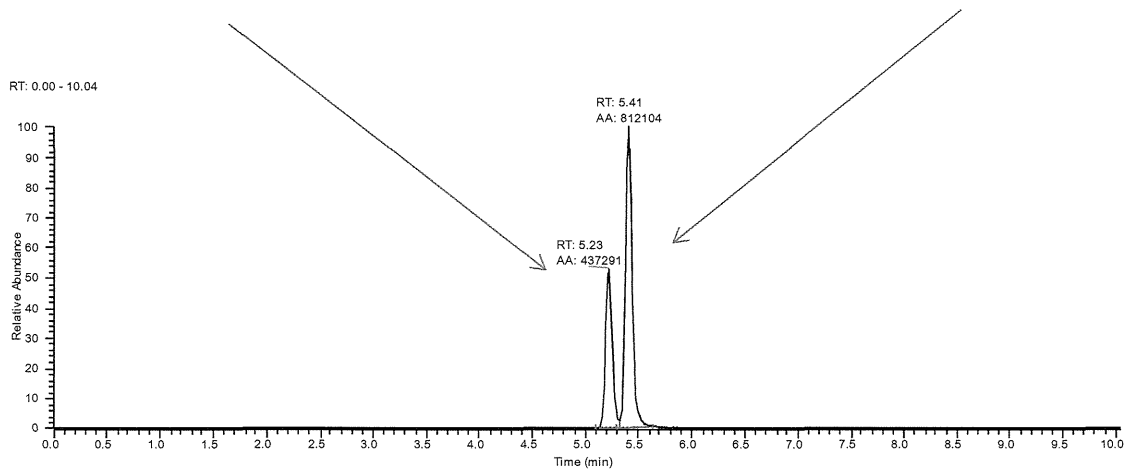
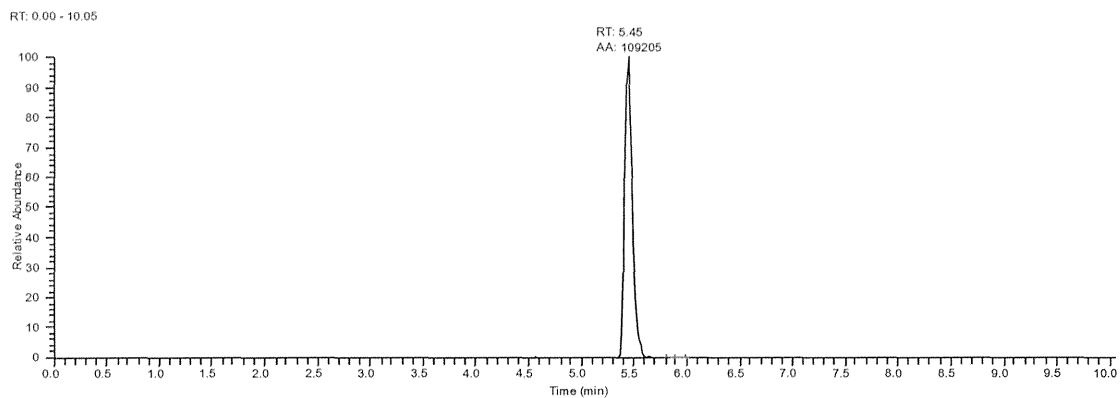
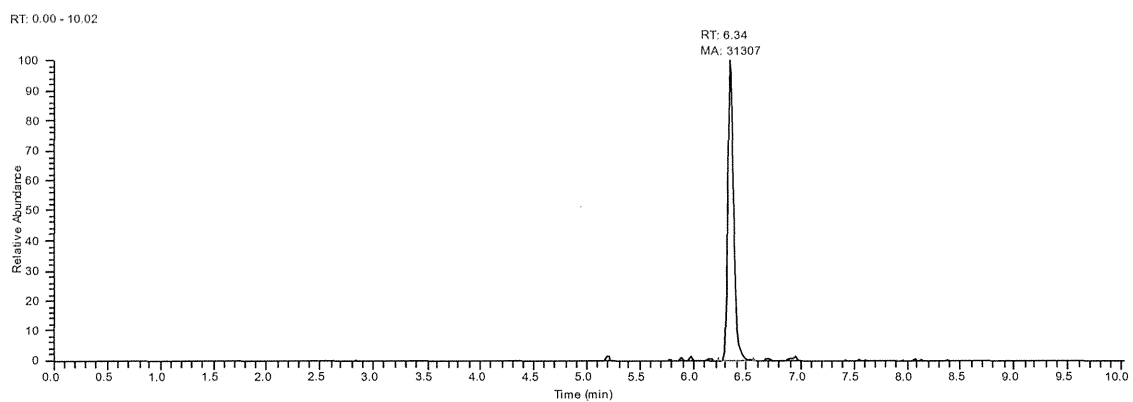


図2 測定対象としたリン系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS, APCI)

CsDPhP: 341.1 > 152.1



TBOEP: 399.2 > 143.1



EHDPhP: 363.2 > 251.0

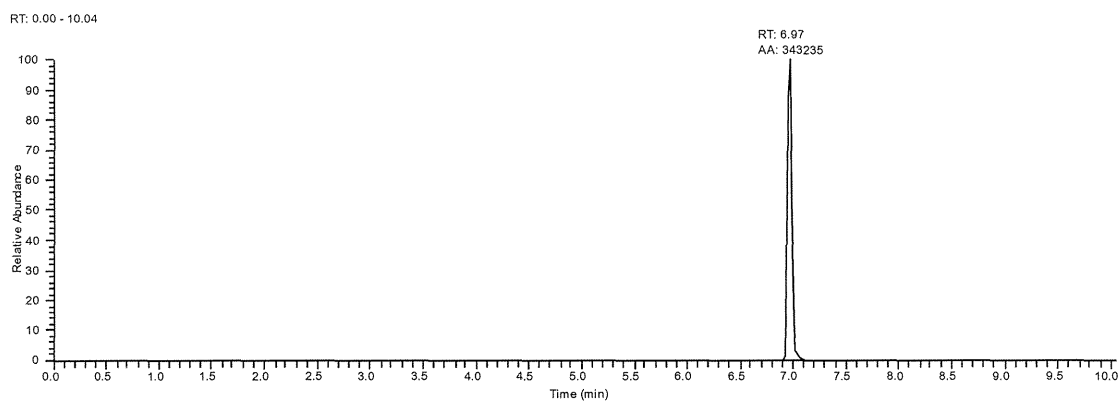
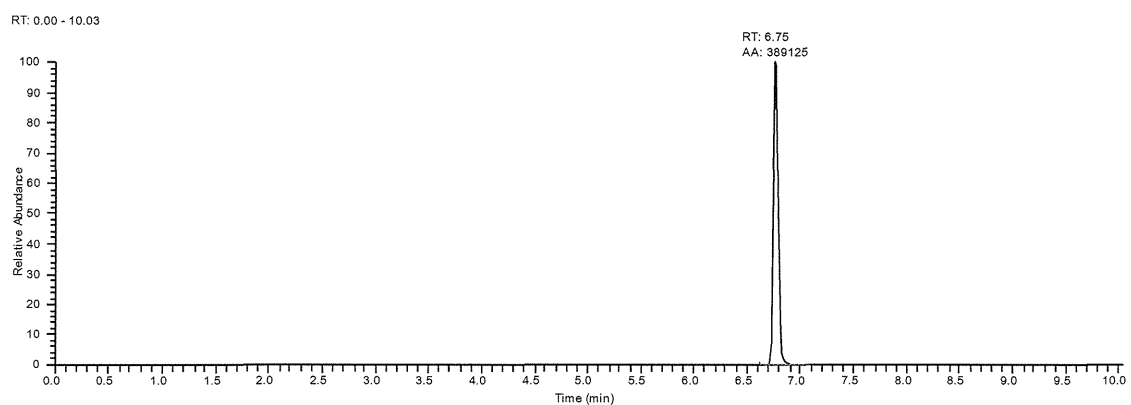


図2 測定対象としたリン系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS、APCI)

TCsP: 369.1 > 243.0



TEHP: 435.3 > 99.1

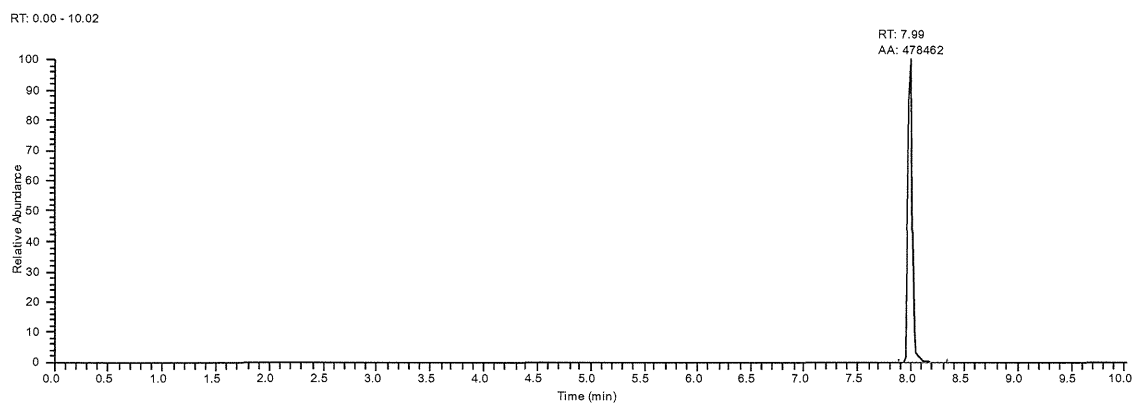


図2 測定対象としたリン系難燃剤のクロマトグラム (LC-MS/MS, APCI)

表7 LC-MS/MS および GC-MS によるリン系難燃剤の検出下限値

		LC-MS/MS APCI法 (pg)	GC-MS EI法 (pg)
TMP	リン酸トリメチル	6.0	3900
TEP	リン酸トリエチル	5.2	1600
TPP	リン酸トリプロピル	3.0	440
TBP	リン酸トリブチル	4.2	97
TIBP	リン酸トリイソブチル	8.9	310
TEHP	リン酸トリス(2-エチルヘキシル)	9.8	9.4
TBOEP	リン酸トリス(2-ブトキシエチル)	56	160
TPhP	リン酸トリフェニル	7.8	11
CsDPhP	リン酸クレジルジフェニル	15	810
EHDPhP	リン酸2-エチルヘキシルジフェニル	5.1	34
TCsP	リン酸トリクレジル	7.3	200
TCEP	リン酸トリス(2-クロロエチル)	2.8	1500
TCPP	リン酸トリス(2-クロロイソプロピル)	2.7	380
TDCPP	リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)	534	16
TPhPO	トリフェニルホスフィンオキシド	2.2	-

表8 カーテン中の難燃剤含有量 (μg/g) (アセトン超音波抽出法)

		Curtain 10	Curtain 12	Curtain 19
Phosphorous	TDCPP	49.6	4.40	0.685
	TPhP	ND	1.21	2.67
	TPhPO	0.778	15.7	6.24
	TCsP	ND	ND	217
Brominated	TDBP-TAZTO	409	565	1040
	DeBDE	ND	ND	ND

表9 カーテン中の難燃剤含有量 (μg/g) (全溶解抽出法)

		Curtain 10	Curtain 12	Curtain 19
Phosphorous	TDCPP	3620	267	302
	TPhP	123	128	113
	TPhPO	505	1560	368
	TCsP	ND	ND	4490
Brominated	TDBP-TAZTO	9380	7040	16000
	DeBDE	ND	ND	ND

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
（H26-化学-一般-005）
分担研究報告書

室内環境中の未規制物質のハザード評価に関する研究

－ 臭素系難燃材 Tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO) の反復投与毒性の検討

研究分担者

小川 久美子 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・部長

高須 伸二 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・主任研究官

研究要旨

室内環境中に存在する化学物質のハザード評価を行うことを目的に、今年度は臭素系難燃剤に焦点を当て、その毒性評価を行う。Tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO) はカーテンなどの難燃化を目的に使用されている化学物質であるが、その毒性情報はごく限られたものしか報告されていない。本研究では TDBP-TAZTO のハザード評価を行うことを目的に、ラットを用いた TDBP-TAZTO の反復投与毒性の検討を実施した。まず、TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試験を実施するための用量設定を目的に、6 週齢の雌雄 Slc:SD ラットに TDBP-TAZTO を 1.0%、2.5%または 5.0%の用量で 10 日間混餌投与した。この結果、投与期間中の死亡動物は認められず、TDBP-TAZTO を餌中に混じることによる顕著な忌避や体重増加抑制も認められなかったことから、28 日間反復投与毒性試験の最高用量を 5.0%とし、以下公比 4 で除した 1.2%および 0.3%を試験用量とした。そこで、6 週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 5 匹に TDBP-TAZTO を 0.3%、1.2%または 5.0%の濃度で 28 日間混餌投与し、加えて対照群および 5.0%投与群には 14 日間の回復性試験を行った結果、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓の絶対および相対重量の上昇が認められた。さらに雌の TDBP-TAZTO 投与群においても肝臓の相対重量が上昇する傾向が認められ、これらの変化は TDBP-TAZTO の投与に起因した変化である可能性が考えられた。しかしながら、回復期間終了後には雌雄とも肝重量に統計学的な有意差が認められなかったことから、可逆性の変化である可能性が考えられた。今後、全身諸臓器の病理組織学的検索や血清生化学的検索を行い、TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与の毒性影響を明らかにする必要があると考えられた。

A. 研究目的

建築物の高気密化により発生する化学物質の問題は、室内空気質ガイドラインの作成によりその一部が解決されたが、室内環境中に存在する化学物質は多種多様であり、建材や家具等から発生する未規制の化学物質の問題が残されている。本研究では、室内に実際に存在する可能性のある化学物質

情報をもとに、その化学物質のハザード評価を行うことを目的とする。今年度は臭素系難燃剤に焦点を当て、げっ歯類における臭素系難燃剤の毒性評価を行う。

臭素系難燃剤の 1 つである tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO) はカーテンなどの難燃化を目的に使用されている化学物質であるが、その毒性評価はあまりされておらず、特に

哺乳動物を用いた検討はごく限られたものしか報告されていない。そこで、本研究では TDBP-TAZTO のハザード評価を行うことを目的に、ラットを用いた TDBP-TAZTO の反復投与毒性の検討を行った。

B. 研究方法

(実験 1: 28 日間反復投与毒性試験のための用量設定試験)

混餌投与において、栄養素などに影響を与えないとされる 5.0% を上限用量として、6 週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 5 匹に TDBP-TAZTO を 1.0%、2.5% または 5.0% の濃度で 10 日間混餌投与し、対照群には基礎食を自由摂取させた。投与期間中はラットの一般状態を観察するとともに、体重を 1 日 1 回測定した。摂餌量は投与期間を通じての摂餌量を測定した。投与終了後、麻酔下にて採血した後に肝臓、脾臓、腎臓、心臓および肺を摘出し、器官重量の測定を行った。また、肝臓に関しては病理組織学的検査を実施した。

(実験 2: 28 日間反復投与毒性および 14 日間回復性試験)

6 週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 5 匹に TDBP-TAZTO を 0.3%、1.2% または 5.0% の濃度で 28 日間混餌投与し、対照群には基礎食を自由摂取させた。対照群および 5.0% 投与群には 14 日間の回復性試験のため、雌雄各群 5 匹をさらに配し、基礎食または TDBP-TAZTO を 5.0% の濃度で 28 日間混餌投与したのちに、基礎食を 14 日間与えた。

投与期間中はラットの一般状態を観察するとともに、体重および摂餌量を週 1 回測定した。投与終了後、麻酔下にて採血し、血液学的検査および血清生化学的検査を実施した。剖検時に全身諸器官・組織を摘出し、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣 (雄) および卵巣 (雌) に

関しては、重量の測定を行った。さらに、摘出した全身諸器官・組織については病理組織学的検査を実施した。

(倫理面への配慮)

本試験は「国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規定」に基づき、動物実験計画書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所動物実験委員会による審査を受けた後、実施した。

C. 研究結果

(実験 1)

各群の平均体重および摂餌量の結果を Figure 1 に示す。投与期間中、雌雄何れの群においても死亡動物は認められず、一般状態の変化も認められなかった。また、各群における摂餌量に関して顕著な差は認められなかった。

投与終了後の最終体重および器官重量の結果を Table 1 に示す。投与終了後の最終体重において、雄の 1.0% 投与群で有意な高値を示した。器官重量では、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓の絶対重量の有意な高値が認められた。さらに肝臓の相対重量は雌雄とも何れの用量の TDBP-TAZTO 投与群においても、対照群に比較して有意な高値を示した。また、雄の 1.0% 投与群における脾臓、腎臓、心臓の絶対重量の有意な高値および雌の 5.0% 投与群における心臓の相対重量の有意な高値が認められた。

血清生化学的検索の結果を Table 2 に示す。血清生化学的検査の結果、雄の 1.0% および 2.5% 投与群において、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は有意な高値を示した。また、雌の 1.0% および 2.5% 投与群における総タンパク (TP) ならびに 1.0% および 5.0% 投与群におけるトリグリセリド (TG) は対照群に比較して有意に上昇した。また、雌の TDBP-TAZTO 投与群において、何れの用量においてもアルカリホスファタ

一ゼ（ALP）の有意な低値が認められた。

肝臓の病理組織学的検査の結果、雄の 2.5%および 5.0%投与群の各 1 例において、軽度の瀰漫性肝細胞肥大が認められた。また、軽度の小肉芽腫が雄の対照群で 1 例、1.0%群で 2 例、2.5%群で 1 例、5.0%投与群の 2 例で、また、雌の対照群で 1 例、1.0%群で 2 例、2.5%群で 1 例、5.0%投与群の 1 例で認められた。

（実験 2）

各群の平均体重および摂餌量の結果を Figure 2 に示す。投与期間中および回復期間中の雌雄何れの群においても死亡動物は認められず、一般状態の変化も認められなかった。また、各群における摂餌量も顕著な差は認められなかった。

投与終了後の最終体重および器官重量の結果を Table 3 に示す。投与終了後および回復期間終了後の最終体重において、TDBP-TAZTO 投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。器官重量では、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値が認められた。雌の TDBP-TAZTO 投与群においても肝臓の相対重量が上昇する傾向が認められた。また、雌の 5.0%投与群における脳の絶対重量の有意な低値が認められた。しかしながら、回復期間終了後の TDBP-TAZTO 投与群の器官重量は、雌雄何れにおいても対照群に比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

D. 考察

用量設定試験として、TDBP-TAZTO を 1.0%、2.5%または 5.0%の濃度で 10 日間混餌投与した結果、投与期間中の死亡動物は認められず、また、TDBP-TAZTO を餌中に混じることによる顕著な忌避や体重増加抑制も認められなかったことから、28 日間反復投与毒性試験を混餌投与の上限用量である 5.0%で実施することは可能であると考えた。

用量設定試験における器官重量を測定した結果、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓の絶対重量の高値が認められ、肝臓の相対重量は雌雄とも何れの用量の TDBP-TAZTO 投与群でも高値を示した。しかしながら、これら変化に明らかな用量依存性は認められず、さらに、肝臓の病理組織学検査の結果、雄において軽度の瀰漫性肝細胞肥大が散見されたものの、その発生頻度は低く、雌雄の TDBP-TAZTO 投与群に共通する変化も認められなかったことから、肝臓重量変化の毒性学的意義に関しては明らかとはならなかった。

一方、雄の 1.0%投与群において、脾臓、腎臓、心臓の絶対重量の有意な高値が認められたが、相対重量の変化を伴うものではなく、用量依存性が認められないことから、TDBP-TAZTO 投与に起因した変化でないと考えられた。血清生化学的検査の結果、ALT、TP、TG および ALP の値に有意な変化が散見されたが、これら変化は何れも明確な用量依存性が認められないことから、偶発的な変化であると考えられた。

以上の結果から、TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試験の最高用量を 5.0%とし、以下公比 4 で除して、中間用量を 1.2%、低用量を 0.3%とし、28 日間反復投与毒性試験を行うことが妥当であると考えた。

TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性および 14 日間回復性試験を実施した結果、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、雌の TDBP-TAZTO 投与群においても肝臓の相対重量が上昇する傾向が認められた。28 日間反復投与毒性試験の雌対照群には、同群の他個体の平均 (5.83 g) を大きく上回る肝重量を示した個体 (8.31 g) が 1 例含まれていたことを踏まえると、雌においても TDBP-TAZTO 投与群により肝臓重量が上昇したものと考えられた。さらに、これら変化は用量依存的な変化であったことから、TDBP-TAZTO の投与に起因する変化である可能性が考えられた。また、

TDBP-TAZTO 投与群における肝重量は回復期間終了後、対照群と同程度になったことから、これら変化は可逆性の変化であることが明らかとなったが、その毒性学的な意義は病理組織学的検索を行い考察する予定である。

加えて、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても腎臓の絶対および相対重量の高値が認められたことから、これら変化に関しても、病理組織学的検索や血清生化学的検索による精査が必要であると考えられた。

E. 結論

TDBP-TAZTO のハザード評価を行うことを目的に、ラットを用いた TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性および 14 日間回復性試験を実施した結果、TDBP-TAZTO は雌雄のラット肝重量および雄腎重量を上昇させることが明らかとなった。今後は全身諸臓器の病理組織学的検索や血清生化学的検索を行い、その毒性学的な意義を明らかにする必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

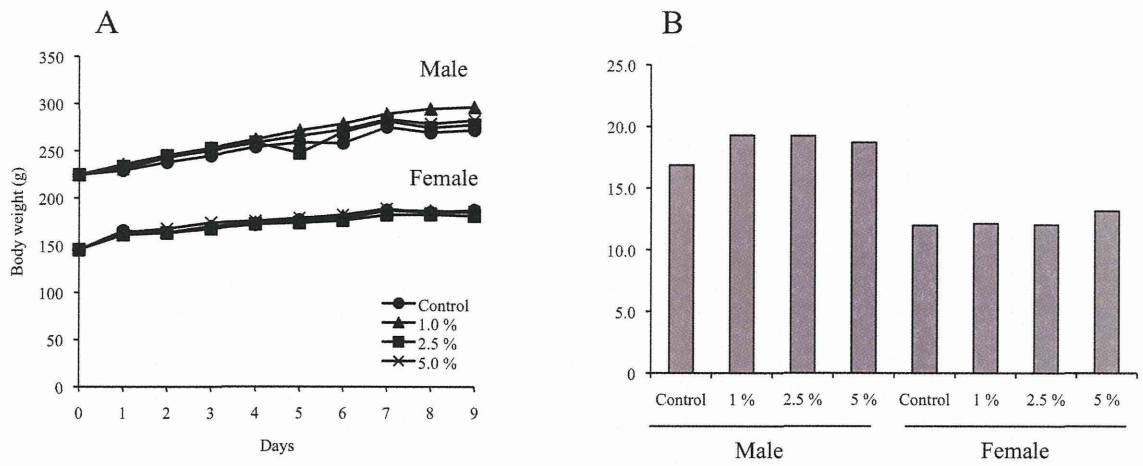


Figure 1. Body weights and food consumption of male and female SD rats treated with TBC for 10 days. (A) body weights (B) food consumption.

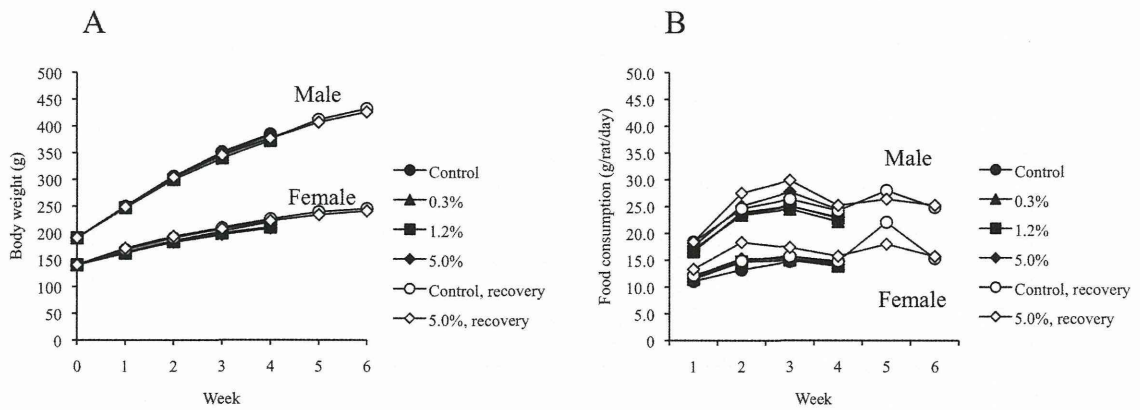


Figure 2. Body weights and food consumption of male and female SD rats treated with TBC for 28 days and 14 days recovery period. (A) body weights (B) food consumption.

Table 1. Final body weight and organ weight data for SD rats treated with TBC for 10 days.

Item	Male				Female			
	Control	1.0 %	2.5 %	5.0 %	Control	1.0 %	2.5 %	5.0 %
Final body weights (g)	265 ± 5 ^a	288 ± 15 ^{**}	270 ± 10	276 ± 10	180 ± 16	180 ± 12	175 ± 9	178 ± 6
Organ weights								
Absolute weights (g)								
Lungs	1.05 ± 0.07	1.09 ± 0.05	1.08 ± 0.09	1.12 ± 0.09	0.91 ± 0.06	0.92 ± 0.08	0.87 ± 0.04	0.89 ± 0.05
Heart	0.86 ± 0.06	1.01 ± 0.13*	0.91 ± 0.04	0.98 ± 0.08	0.64 ± 0.03	0.72 ± 0.11	0.60 ± 0.04	0.72 ± 0.06
Spleen	0.51 ± 0.05	0.64 ± 0.10*	0.57 ± 0.07	0.54 ± 0.04	0.41 ± 0.07	0.37 ± 0.09	0.40 ± 0.05	0.39 ± 0.04
Liver	7.15 ± 0.14	9.45 ± 0.75 ^{**}	8.53 ± 0.10 ^{**}	8.68 ± 0.59 ^{**}	5.20 ± 0.52	5.68 ± 0.61	5.69 ± 0.33	5.68 ± 0.31
Kidneys	1.70 ± 0.08	1.99 ± 0.14*	1.87 ± 0.10	1.82 ± 0.16	1.30 ± 0.06	1.33 ± 0.15	1.28 ± 0.10	1.32 ± 0.10
Relative weights (g/100g bw)								
Lungs	0.40 ± 0.03	0.38 ± 0.01	0.40 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.51 ± 0.03	0.51 ± 0.04	0.50 ± 0.01	0.50 ± 0.03
Heart	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.36 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.40 ± 0.04	0.34 ± 0.02	0.41 ± 0.03*
Spleen	0.19 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.02
Liver	2.70 ± 0.10	3.28 ± 0.15 ^{**}	3.17 ± 0.13 ^{**}	3.14 ± 0.14 ^{**}	2.88 ± 0.11	3.15 ± 0.14*	3.24 ± 0.04 ^{**}	3.19 ± 0.21 ^{**}
Kidneys	0.64 ± 0.03	0.69 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.66 ± 0.04	0.72 ± 0.04	0.74 ± 0.04	0.73 ± 0.03	0.74 ± 0.07

^a Data represent mean ± SD.

*, **Significantly different from the control at $p < 0.05$, 0.01 , respectively (Dunnett's test).

Table 2. Serum biochemical data for SD rats treated with TBC for 10 days.

		Male				Female			
		Control	1.0 %	2.5 %	5.0 %	Control	1.0 %	2.5 %	5.0 %
TP	(g/dL)	5.7 ± 0.2 ^a	5.4 ± 1.0	5.9 ± 0.2	5.7 ± 0.2	6.1 ± 0.1	6.5 ± 0.2**	6.3 ± 0.2*	6.2 ± 0.2
ALB	(g/dL)	4.1 ± 0.1	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.5 ± 0.1	4.7 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.4 ± 0.2
Glu	(mg/dL)	112 ± 8	125 ± 8	116 ± 26	106 ± 15	106 ± 11	101 ± 5	103 ± 11	98 ± 3
TG	(mg/dL)	46 ± 12	48 ± 10	41 ± 10	44 ± 17	34 ± 10	63 ± 18*	46 ± 9	63 ± 26*
T-Cho	(mg/dL)	63 ± 7	63 ± 7	66 ± 11	68 ± 12	96 ± 19	103 ± 10	96 ± 11	91 ± 11
BUN	(mg/dL)	22.0 ± 2.2	22.5 ± 3.1	20.6 ± 2.7	20.2 ± 2.0	20.2 ± 1.7	20.5 ± 3.0	18.7 ± 1.4	18.2 ± 2.2
CRN	(mg/dL)	0.28 ± 0.02	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.01
AST	(IU/L)	109 ± 20	88 ± 14	99 ± 23	101 ± 21	107 ± 24	125 ± 20	97 ± 21	90 ± 4
ALT	(IU/L)	47 ± 5	35 ± 5 **	35 ± 6 **	40 ± 5	42 ± 10	45 ± 7	34 ± 10	35 ± 4
ALP	(IU/L)	1048 ± 179	1102 ± 216	949 ± 108	1030 ± 301	803 ± 156	574 ± 95*	592 ± 122 *	561 ± 126*

^a Data represent mean ± SD.

*, **Significantly different from the control at $p < 0.05, 0.01$, respectively (Dunnett's test).