

表26 各実験群の雄ラットに認められた腫瘍発生(ホコジジ抽出物の発がん性試験)

Group	Pituitary	Thyroid and Parathyroid	Heart	Lung	Liver	Stomach	Kidney	Pancreas	Adrenal	Prostate	Testis	Abdominal, Subcutis and Skin	Others
0%	pituitary adenoma (7)	c-cell tumor (4) follicular tumor (3) papillary tumor (2)	shwannoma (1)	adenoma (2)	hepatoma (4)	papilloma (1) sarcoma (1) squamous cell carcinoma (1)	squamous cell carcinoma (1)	islet tumor (7)	adenoma (2)	ventral prostate tumor (3) seminal vesicle tumor (4)	seminoma (3)	lipoma (7) sarcoma (8) squamous cell carcinoma (2) papilloma (1) mesothelioma (2) adenoma (1)	mammary tumor (1) thyritic lymphoma (1) non-thyritic lymphoma (1) brain neoplasm (4) astrocytoma (1)
0.04%	pituitary adenoma (6)	c-cell tumor (5) follicular tumor (2) parathyroid tumor (1)	shwannoma (2)			papilloma (5) sarcoma (2)	mesenchymal tumor (1) adenocarcinoma (1) sarcoma (1) squamous cell carcinoma (1)	islet tumor (3)		seminal vesicle tumor (7)	seminoma (5)	lipoma (5) sarcoma (5) epididymis tumor (1) squamous cell carcinoma (2)	thyritic lymphoma (3) non-thyritic lymphoma (2) brain neoplasm (1)
0.20%	pituitary adenoma (11)	c-cell tumor (3) follicular tumor (4)		adenoma (1)		papilloma (1)	papilloma (1)	islet tumor (2)	adenoma (3)	ventral prostate tumor (1) seminal vesicle tumor (2)	seminoma (6)	lipoma (9) sarcoma (3) hemangioma (1)	thyritic lymphoma (3) brain neoplasm (1)
1%	pituitary adenoma (18)	c-cell tumor (7) follicular tumor (3) papillary tumor (1)			hepatoma (2)			islet tumor (3)		seminal vesicle tumor (1)	seminoma (2)	fibrosarcoma (1) lipoma (4) sarcoma (3) papilloma (1)	thyritic lymphoma (3) non-thyritic lymphoma (1) brain neoplasm (1)

表27 各実験群の雌ラットに認められた腫瘍発生(ホコジジ抽出物の発がん性試験)

Group	Pituitary	Thyroid	Heart	Lung	Liver	Stomach	Kidney	Pancreas	Adrenal	Mammary, gland	Uterus	Abdominal, Spleen and skin	Others
0%	pituitary adenoma (38)	c-cell tumor (7)		adenoma (1)	hepatoma (1)	papilloma (1)	sarcoma (1)	islet tumor (2)		adenocarcinoma (1)	sarcoma (1)		thyroid lymphoma (1)
		follicular tumor (2)		papilloma (1)	glioma (1)					adenoma (6)			brain neoplasm (1)
		papillary tumor (1)								fibroadenoma (13)			osteosarcoma (1)
0.04%	pituitary adenoma (33)	c-cell tumor (8)								papilloma (1)			hemangioma (1)
		follicular tumor (2)		squamous cell carcinoma (1)		papilloma (1)		islet tumor (1)		adenocarcinoma (2)		sarcoma (1)	thyroid lymphoma (2)
		papillary tumor (1)								adenoma (2)		lipoma (1)	non-thyroid lymphoma (1)
0.20%	pituitary adenoma (38)									fibroadenoma (13)			bladder papilloma (1)
		c-cell tumor (4)		adenoma (1)		papilloma (3)		islet tumor (3)	adenoma (1)	adenocarcinoma (4)		adenoma (1)	thyroid lymphoma (4)
		papillary tumor (2)								fibroadenoma (10)			
1%	pituitary adenoma (31)												
		c-cell tumor (6)				hepatoma (1)		adenoma (1)	fibroadenoma (1)		adenomatous polyp (1)		
		follicular tumor (2)											
		papillary tumor (1)											

既存添加物の発がん性に関する研究

—ルチン酵素分解物のラットにおける52週間混餌投与試験—

分担研究者 三森国敏 東京農工大学 農学部 獣医病理学研究室 教授

研究要旨

添加物の規格基準作成の一環として、ルチン酵素分解物の反復投与毒性を検討するためルチン酵素分解物の0.04, 0.2, 1ならびに5%混合飼料を52週間 Wistar Hannover (GALAS) 系ラットに投与した。被験物質投与との関連を示唆する動物の死亡、体重変化、血液検査、血液生化学検査及び臓器重量における異常はみられなかった。投与期間中の一般状態観察では、雌雄の5%投与群において被験物質投与に起因すると考えられる着色尿が認められ、尿検査では雌雄の1%及び5%投与群で濃色尿が、雌雄の5%投与群でカルシウム1日排泄量の高値が、雄の5%投与群で尿中カルシウム濃度の高値が認められた。剖検では、雌雄とも5%投与群の全例の骨表面に、被験物質の沈着を示唆する色調の変化（黄色化）が認められた。病理組織学的検査では、雄の5%投与群で、腎盂の鉍質沈着が対照群と比較して高頻度に認められ、鉍質沈着と関連する変化と考えられる、腎盂の炎症性細胞残渣、炎症性細胞浸潤もしくは移行上皮過形成のいずれかを認める個体数も増加した。以上の成績より、雌雄の5%投与群に認められたカルシウム1日排泄量の増加、雄の5%投与群の尿中カルシウム濃度の高値ならびに腎臓における腎盂への鉍質沈着の増加は、毒性学的影響とみなされ、本試験における無毒性量は雌雄とも1%（雄：634.43 mg/kg/day, 雌：788.31 mg/kg/day）と判断された。

A. 研究目的

ルチン酵素分解物は、ルチンを酵素処理（ナリンジナーゼ、ヘスペリジナーゼ又はラムノシダーゼ）・精製して得られ、その主成分はイソクエルシトリンであり、酸化防止剤、あるいは酵素処理イソクエルシトリンの原料として使用されている。イソクエルシトリンのアグリコンでフラボノール的一种であるクエルセチンは、配糖体として植物に広く存在するが、遺伝毒性を示すことや雄ラットに腎腫瘍を誘発することが報告されている。また、ルチン酵素分解物についてはラット90日間混餌投与試験において、雄の5%投与群で体重増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリット

値の低下が認められたことが報告されている。今回は、ルチン酵素分解物の長期間投与の影響を検討することを目的として Wistar Hannover (GALAS) 系ラットを用いた52週間混餌投与試験を実施した。

B. 研究方法

1. 被験物質及び投与量：

ルチン酵素分解物は、三栄源エフ・エフ・アイより供与されたものを用いた。本試験における添加飼料中の被験物質濃度は先に実施されたラット90日間混餌投与試験（食品添加物安全性再評価、最終報告書 ルチン酵素分解物の Wistar ラットにおける90日間反復投与毒性試験、平成14

年7月12日)において、通常、食品添加物の混餌投与試験における最高濃度の上限とされている5%投与群においても顕著な毒性徴候が認められなかったことから、5%を最高投与量として、以下公比5で減じ、1.0, 0.2及び0.04%とした。対照群には基礎飼料を、各投与群には前述の各濃度のルチン酵素分解物混合飼料を自由に摂取させた。なお、基礎固型飼料ならびにルチン酵素分解物混合固型飼料には10kGyの放射線を照射し滅菌処理を施した飼料を使用した。

2. 52週間慢性毒性試験:

4週齢のWistar Hannover (GALAS)ラット雌雄各100匹を日本クレア株式会社より購入し、11日間の馴化飼育後、雌雄とも各群20匹ずつ5群に分けて試験を実施した。動物の飼育室内環境条件は、温度22.1~24.3℃、湿度39.3~73.2%、換気回数11.80回/時間、蛍光照明12時間(8-20時)であった。動物をステンレス製個別ケージに1匹/ケージで収容し、対照群には放射線滅菌固型基礎飼料(CE-2, 日本クレア株式会社)を、各投与群には前述の各濃度のルチン酵素分解物混合固型飼料を自由に摂取させた。

ルチン酵素分解物混合固型飼料は、使用時までは4℃で保存し、動物に与えた飼料は安定性が確保されている期間内に適宜交換した。一般状態及び死亡動物の有無を毎日観察し、体重及び摂餌量については投与開始後3ヵ月まで週1回、以後はほぼ4週に1回測定した。投与50週時に、新鮮尿については尿pH、蛋白、ブドウ糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンを、24時間蓄尿については色調、尿

量、比重及び電解質(Na, K, Cl, Ca)を、各群10例の動物について、観察、測定し、投与開始後52週に全生存動物を屠殺剖検した。

動物をエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血を行った。血液学的検査は赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(HB)、ヘマトクリット値(HT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球数(Ret)、白血球数(WBC)及び白血球分画について測定を実施した。また、採血した血液から血漿及び血清を分離し、血漿を用いて血糖を、血清を用いて総蛋白(TP)、アルブミン(ALB)、アルブミン・グロブリン比(A/G)、総コレステロール(CHOL)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T-BIL)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロール(Cl)の測定を三菱化学ビーシーエルで実施した。

動物は剖検後、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺(上皮小体含む)の重量を測定した。また、上記臓器を含む、主要諸臓器について10%中性緩衝ホルマリン液で固定した後、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、病理組織学的検索を実施した。

3. 統計学的解析:

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化

学的検査及び臓器重量の各測定値について群毎に平均値及び標準偏差を求め、対照群と投与群で多重比較検定 (Dunnett の検定など) を行った。剖検及び組織所見の発生数については、対照群と投与群でフィッシャーの直接確率法で検定を行った。いずれの検定においても有意水準は危険率 5%以下とした。

C. 研究結果

C-1. 死亡動物及び一般症状

投与 7 週に 5%投与群の雌 1 例、投与 32 週に対照群の雄 1 例、投与 39 週に 5%投与群の雄 1 例ならびに投与 45 週に対照群の雄 1 例が、一般状態の悪化もしくは予後不良と判断され、切迫屠殺された。投与 36 週から投与期間終了まで雌雄 5%投与群の全例に顕著な着色尿が観察された。その他、被験物質投与との関連を示唆する症状の発現はみられなかった (Fig. 1, Table 1-1, 2)。

C-2. 体重及び摂餌量

体重及び体重増加量は、雌雄とも対照群と被験物質投与群間で顕著な差はみられなかった。(Fig. 2, Table 2)。摂餌量は、雄 5%投与群では、投与 2 週からほぼ投与終了まで、雌 5%投与群では投与 3~5 週で、対照群と比較して高値を示したが、その他の被験物質投与群では、対照群との顕著な差はみられなかった (Fig. 3, Table 3)。

C-3. 被験物質摂取量

雌雄各群の平均被験物質摂取量は 0.04%投与群で、雄が 25.24 mg/kg、雌が 31.26 mg/kg、0.2%投与群で、雄が 125.49 mg/kg、雌が 157.82 mg/kg、1%投与群で、雄が 634.43 mg/kg、雌が 788.31 mg/kg、5%投与群で、雄が 3329.95 mg/kg、雌が 4066.4

mg/kg であった (Table 4)。

C-4. 血液学・血液生化学的検査

血液学的検査では、被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。(Table 5)。

血液生化学的検査では、被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。(Table 6)。

C-5. 臓器重量

臓器重量に関して、雌雄とも被験物質投与との関連を示唆する顕著な変化は認められなかった (Table 7, 8)。

C-6. 尿検査

新鮮尿の定性検査では、雌の 5%投与群で尿 pH の低値傾向が認められた。尿蛋白、ブドウ糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンに顕著な変化はみられなかった。24 時間蓄尿では、肉眼的に雌雄の 1% 及び 5% 投与群で濃色尿 (Straw-colored あるいは Yellowish-brown) が観察された (Table 9)。また、雌雄 5%投与群で、カルシウム 1 日排泄量の高値が認められ、さらに雄の 5%投与群では尿中カルシウム濃度の増加が認められた。尿中カリウムならびにクロール濃度の増加は雄 1%投与群に、それら一日排泄量の増加は、雄の 1 及び 5%投与群に認められた (Table 10)。

C-7. 剖検

剖検時では、雄 1%投与群の少数例及び雌雄の 5%投与群の全例に、被験物質の沈着を示唆する大腿骨表面の色調の変化 (黄色化) が認められた。その他、被験物質投与との関連を示唆する所見はみられなかった (Table 11)。

C-8. 病理組織学的検査

雄の 5%投与群で、腎臓において腎盂の

鉍質沈着が対照群（1/18 例）に比較して高頻度（13/19 例）に認められた。その他、種々の臓器・組織に観察された非増殖性及び増殖性病変の発生頻度に、明確な用量依存性は認められず、偶発性あるいは自然発生性と推察され、被験物質投与との関連を示唆する所見は認められなかった（Table 12）。なお、一般状態の悪化により切迫屠殺された対照群の雄 2 例（動物番号 1114 及び 1115）は、剖検で、それぞれ左頬部皮下ならびに、右腹部皮下に腫瘍が認められ、組織学的には、血管肉腫ならびに未分化肉腫であった。5%投与群で切迫殺された雄 1 例（動物番号 1502）は、肝臓、脾臓及び骨髄に腫瘍細胞の浸潤が観察され、骨髄性白血病と判断された。また、同じく 5%投与群で切迫殺された雌 1 例（動物番号 2507）は、肝臓の壊死及び肝外胆管拡張、脾臓の膿瘍形成が観察され、これらによって全身状態が悪化したものと考えられた（Appendix 1, 2）。これら切迫殺動物に観察された所見は自然発生性もしくは偶発性と推察され、被験物質投与との関連はないものと判断された。

D. 考察

ルチン酵素分解物の長期間投与の影響を検討することを目的とした慢性毒性試験を実施した。その結果、被験物質投与との関連を示唆する動物の死亡、体重変化は認められず、血液検査、血液生化学検査及び臓器重量においても毒性学的に問題となる変化は認められなかった。先に実施されたラット 90 日間混餌投与試験では、雄の 5%投与群でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低下が認められたが、本試験において貧血を示唆する所見は認

められなかった。

投与期間中の一般状態観察では、雌雄の 5%投与群において着色尿が観察され、尿検査では雌雄の 1%及び 5%投与群で濃色尿（Straw-colored あるいは Yellowish-brown）が認められた。この変化は先に実施されたラット 90 日間混餌投与試験においても観察されており、被験物質あるいはその代謝物の尿中排泄を示唆するものと考えられた。雌雄の 5%投与群で観察された摂餌量増加の原因は不明であるが、高濃度（5%）の被験物質混合飼料給餌による相対的な摂取量増加が一部関与しているものと推察され、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

剖検において、雄の 1%投与群の一部および雌雄の 5%投与群の全例で被験物質の沈着を示唆する骨表面の色調の変化（黄色化）が観察された。また、尿検査で、雌の 5%投与群で尿 pH の低値傾向及び雌雄の 5%投与群でカルシウム 1 日排泄量の高値が認められ、さらに雄の 5%投与群については尿中カルシウム濃度の高値が観察された。一方、血液生化学検査では、雌雄の 5%投与群において血漿中カルシウム濃度に顕著な変化はみられなかった。通常、体内カルシウム量は消化管からの吸収、尿細管での再吸収及び骨代謝に依存し、これらは pH 及びホルモンによる調節を受けており、病理組織学的検査では骨組織に異常は認められず、上皮小体及び甲状腺旁濾胞細胞にも被験物質投与との関連を示唆する変化は認められていないものの、ルチン酵素分解物投与により、体内カルシウム動態に変動が起きている可能性が示唆された。

尿中カルシウム量の変化との関連が疑われる変化として、雄の 5%投与群では、

腎盂の鉍質沈着が対照群と比較して高頻度に認められた。沈着物の性状は不明であるが、尿中カルシウム濃度の高値により、カルシウム塩として濃縮尿中に析出しやすい状態となり、腎盂への鉍質沈着が促進された可能性が考えられた。また、腎盂への鉍質沈着や結石形成は、自然発生病変としても認められ、これに伴って観察される炎症性細胞浸潤や反応性の移行上皮の過形成は、鉍質沈着に起因する一連の変化と考えられることから、腎盂における鉍質沈着、炎症性細胞残渣、炎症性細胞浸潤もしくは移行上皮過形成のいずれかの所見を認めた個体数を比較したところ、雄の 5% 投与群で有意な発生頻度の増加が認められた。一方、雌の 5% 投与群では、対照群との顕著な差はみられなかった (Table 13)。なお、ルチン酵素分解物の主成分イソクエルシトリンのアグリコンであるクエルセチンは、発がん性試験において、5% 投与で雄ラットの腎に尿細管上皮の過形成及び腫瘍が発現したことが報告されているが、本試験では、雌雄の腎において、被験物質投与に起因すると考えられる尿細管上皮の障害ならびに増殖性病変の発現は認められなかった。

以上より、本試験では、雌雄の 5% 投与群に認められたカルシウム一日排泄量の増加、雄の 5% 投与群の尿中カルシウム濃度の高値ならびに腎臓における腎盂への鉍質沈着の増加が、毒性所見と考えられた。したがって、ルチン酵素分解物のラット 52 週間混餌投与試験における無毒性量は雌雄とも 1% (雄: 634.43 mg/kg/day, 雌: 788.31 mg/kg/day) と判断された。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案特許: なし
3. その他

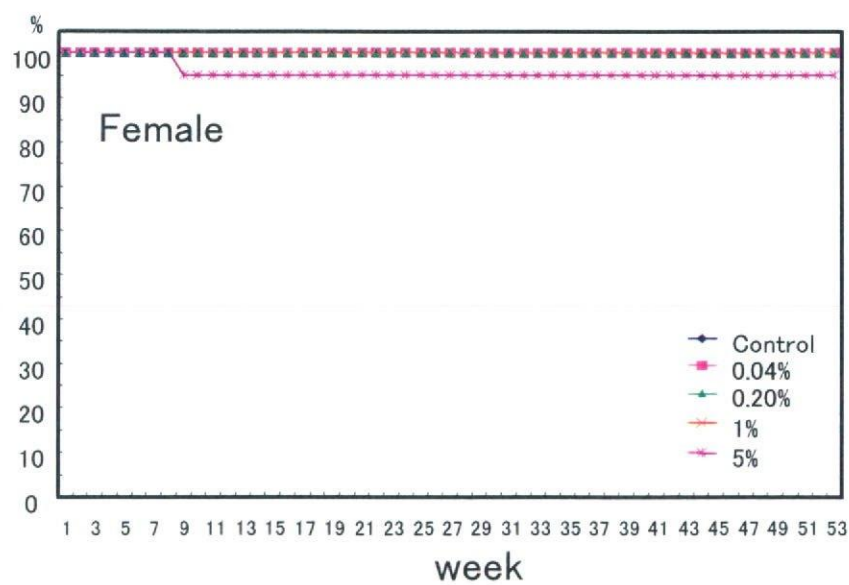
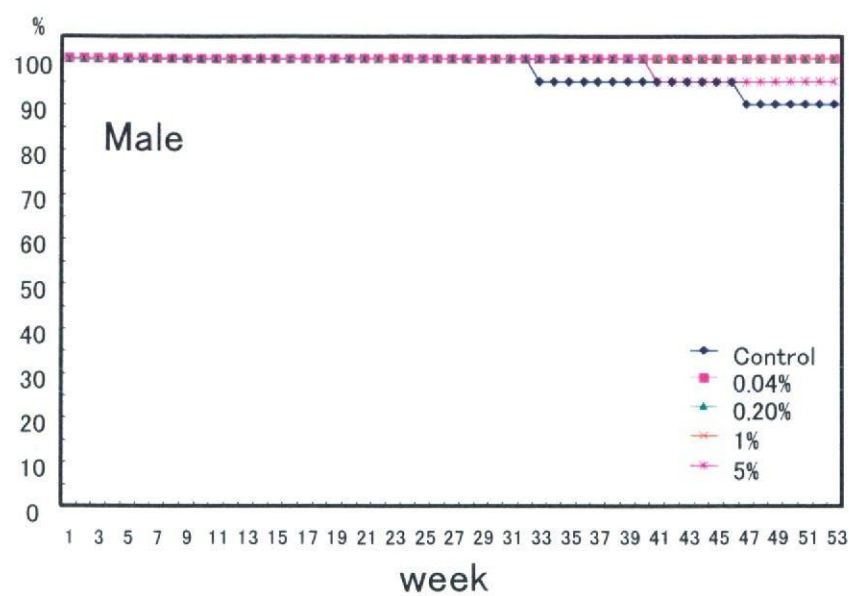


Figure 1 Survival curves in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

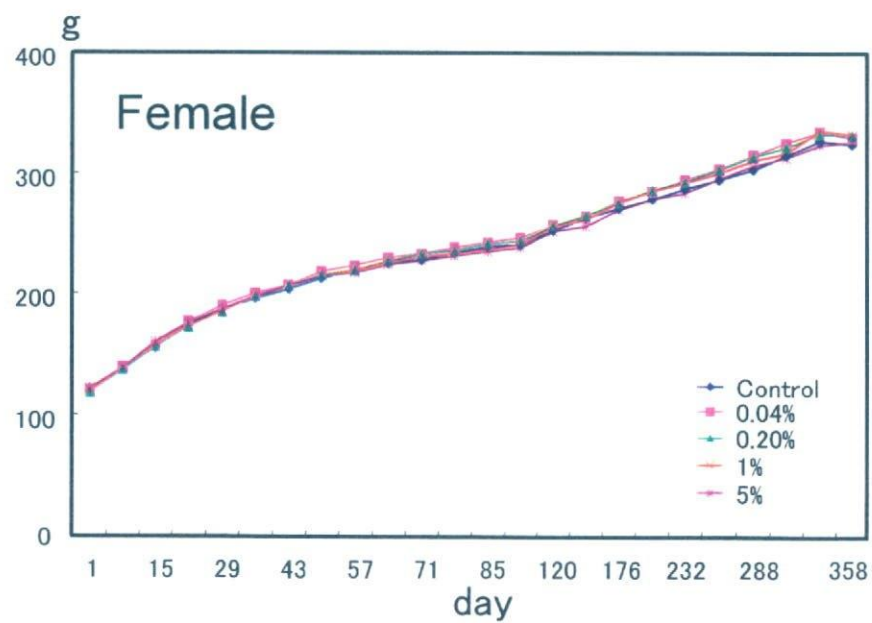
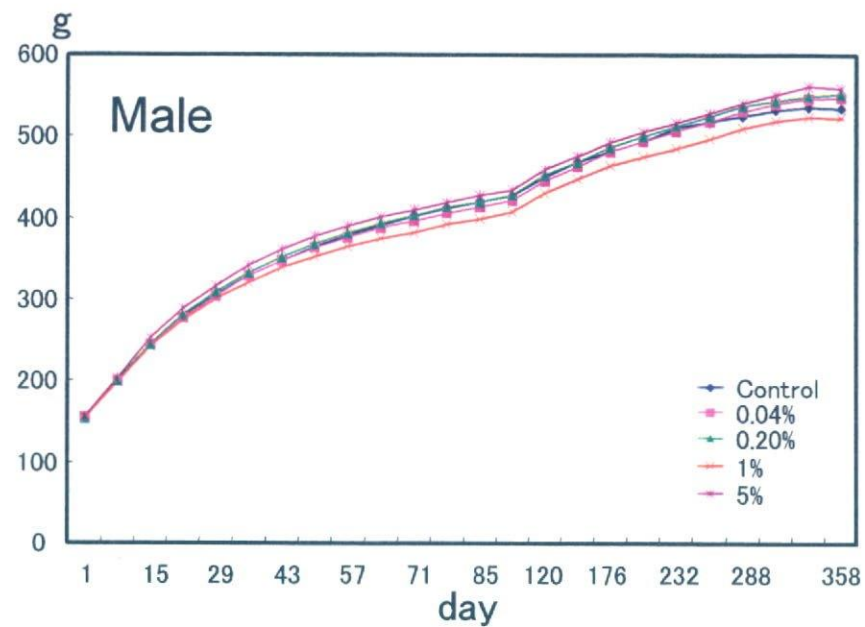


Figure 2 Body weight curves in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

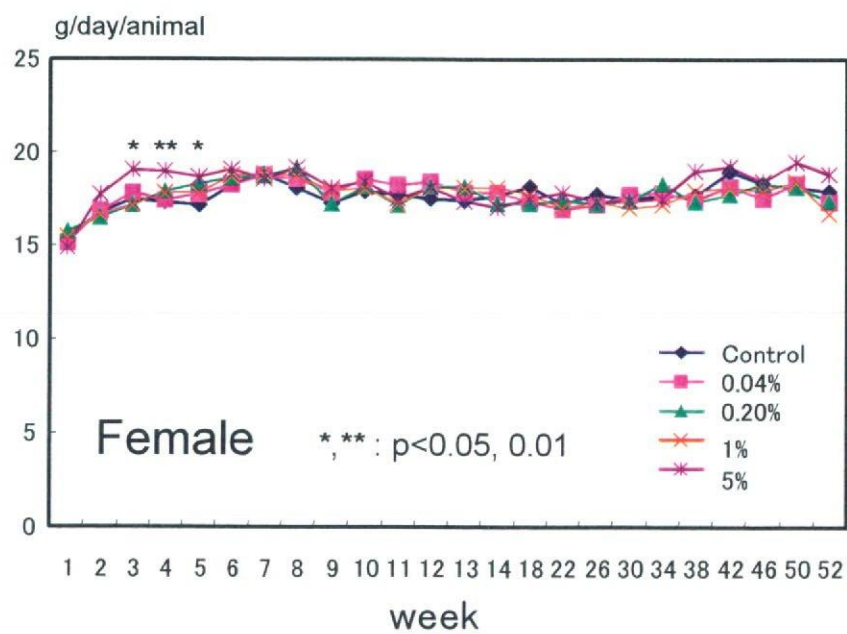
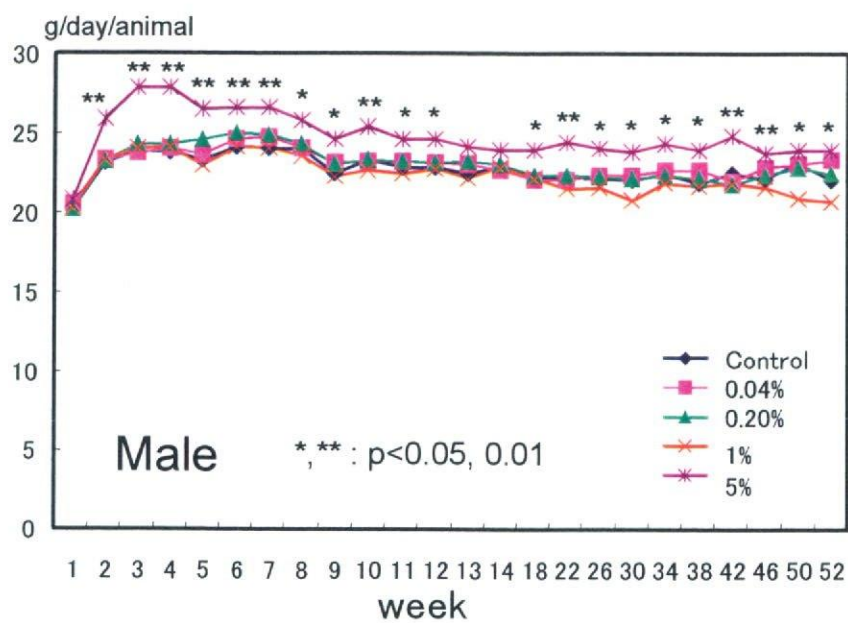


Figure 3 Food consumption in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Table 1-1 Clinical signs in male rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

		Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
Findings																														
Control	Alopecia of forearm					4	7	7	7																					
	Subcutaneous nodule																													
	Facial subcutaneous nodule																													
	Staining of urogenital region																													
	Deep respiration																													
	Cloudy urine																													
	Planter erosion																													
	Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
	Number of animals with findings	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Number of objects without findings	140	140	136	133	133	133	133	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
0.04%	Swelling																													
	Crust formation																													
	Crust of dorsal neck					7	7	7	7																					
	Alopecia of chest				2	7	1																							
	Staining around eye																													
	Planter erosion																													
	Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
	Number of animals with findings	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Number of objects without findings	140	139	133	132	133	132	133	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
	0.20%	Crust of dorsal neck		2	6																									
Crust of back			7	7		7	7	6																						
Auricular swelling																														
Planter erosion																														
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings		0	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Number of objects without findings		140	131	127	133	133	132	134	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
1%		Alopecia of chest					7	7	7	7	3																			1
		Crust of back																												
		Loose stool																												
	Planter erosion																													
	Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
	Number of animals with findings	0	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Number of objects without findings	140	131	127	133	133	132	134	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
	5%	Crust formation																												
		Alopecia of abdomen																												
		Staining of urogenital region																												
Limping																														
Chromaturia																														
Planter erosion																														
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings		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	
Number of objects without findings		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	

Table 1-1 Clinical signs in male rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks
(Continued)

Findings	Week Day	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
Control																											
Alopecia of forearm																			1	7							
Subcutaneous nodule																											
Facial subcutaneous nodule						2	7	1																			
Staining of urogenital region																											3
Deep respiration																											7
Cloudy urine																											1
Plantar erosion																	7	7	7	7	7	7	7	14	14	19	21
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	134	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	126	126	126	126	126	126	126
Number of animals with findings		0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2	4	4	
Number of objects without findings		140	140	140	140	138	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	126	126	126	125	119	119	112	112	106	94	
0.04%																											
Swelling of left foot																											
Crust formation																											
Crust of dorsal neck																											
Alopecia of chest																											
Staining around eye																											
Plantar erosion																	7	9	7	7	7	7	7	10	15	21	21
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings		0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	1	1	0	1	2	1	1	1	1	1	2	3	3	
Number of objects without findings		140	140	140	140	140	140	138	139	140	140	140	133	133	133	140	133	131	133	133	133	133	133	130	125	119	119
0.20%																											
Crust of dorsal neck																											
Crust of back																											
Auricular swelling						1	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Plantar erosion																		3	7	7	12	7	7	10	14	15	14
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings		0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	3	4	3
Number of objects without findings		140	140	140	140	139	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	130	126	119	126	126	123	119	118	119	119
1%																											
Alopecia of chest		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6															
Crust of back																											
Loose stool																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	4	4	
Number of objects without findings		133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	134	140	140	140	140	140	133	132	126	120	119	119	119	113	112	112
5%																											
Crust formation																											
Alopecia of abdomen																											
Staining of urogenital region																											
Limping																											
Chromaturia																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed		140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	135	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	140
Number of animals with findings		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of objects without findings		140	140	140	140	140	140	140	139	140	140	140	140	140	140	140	140	133	133	133	133	133	133	133	133	133	140

Table 1-2 Clinical signs in female rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Findings	Week Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Control																											
0.04%																											
Alopecia of gluteal region																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	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
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
0.20%																											
Alopecia of gluteal region																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	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
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
1%																											
Alopecia of forearm																											
Alopecia of chest	4	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
5%																											
Alopecia of gluteal region																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Number of objects without findings	140	140	136	133	133	133	133	133	133	126	126	126	126	126	133	138	140	140	140	140	140	140	139	133	133	133	133
Systemic anemia																											
Cold to touch																											
Staining of urogenital region																											
Alopecia of gluteal region										7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Decrease of locomotor activity																											
Deep respiration																											
Lacrimation																											
Hematuria																											
Opacification of vitreous body																											
Chromaturia																											
Total number of objects observed																											
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	133	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	119	119	120	126	126

Table 1-2 Clinical signs in female rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks
(Continued)

Table 2 Body weight changes in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

SEX	GROUP AND DOSE	DATE	BODY WEIGHT (G)													
			1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92
MALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	153.5	198.9	244.3	278.1	305	328.4	346.5	364.9	377.6	391.3	402.4	412.3	419.9	427.3
		S.D.	8.9	11.8	15.9	21.4	25.7	29.5	32.9	34.4	36.4	37.9	39.6	39.5	42	40.8
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	154.2	199.5	244.2	277.7	304.3	328.4	347.1	362.6	376	387.5	395.8	406.5	413.9	421.4
		S.D.	7.9	12.1	13.9	18.4	22.1	25.4	28.5	30.6	32.4	33.8	35.1	35.9	38.2	39.3
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	153.6	199.8	244.5	281.1	308.3	332.4	351.2	368.3	381.4	393.5	403.1	413	419.8	428.7
		S.D.	8.6	11.8	14.2	16.4	18.3	21.5	23.5	26.1	29.2	29.5	31.5	31.9	33.3	33.8
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	153.5	198.3	241.6	274.5	299.8	320.4	337.5	352.1	364.2	374.3	382.4	391.5	398.7	406.8
		S.D.	8	12	15	18.1	20.7	24	25.7	30	32.1	34	34.2	35.6	36.5	37.2
	5%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	154.7	203.2	251.7	288.3	316.6	341.1	360.4	377.1	389.1	400.7	410.2	419.1	427.3	434.1
		S.D.	7.7	11.8	15.8	18.2	21.5	23.8	26.9	29.2	31.2	32.2	34.1	35.8	37.3	38.1
FEMALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	120.3	137.7	155.6	173.6	186.6	196.1	203.5	212.9	219.5	224.9	228	233.8	238.5	240.5
		S.D.	6.2	7.3	10.7	11.3	11.7	13.6	14.9	15.8	16.4	16.8	18.2	19.3	19.6	19.5
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	119.5	138.4	155.7	176	189.6	200	206.9	217.4	222.8	229.3	233.2	237.9	242.1	246.1
		S.D.	7.2	10.1	9.8	11.5	12.6	12.1	11.9	14.4	15	12.4	12.9	15.2	16.4	14.4
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	118.4	137.1	155.9	172	184.4	197.6	206.6	215.1	219.6	227	233	235.7	241.2	244
		S.D.	5.9	8.8	10.6	10.7	10.8	11.5	11.8	14.2	12.8	13.5	14.8	15.9	17.5	15.1
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	118.5	137.8	156.7	172.9	185.2	197.5	205.5	214.1	218.5	225.4	230.2	233.3	237.5	240.7
		S.D.	6	8.7	10.2	10.6	11.3	13.8	14.2	13.8	13.9	14.8	15.5	15.2	15.5	16.4
	5%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	120.6	137.8	159.6	175.6	186.2	197.7	206	214.6	217.2	223.5	226.7	230.9	234.8	238
		S.D.	6.2	8.2	8.6	9.3	10.8	12.8	12.7	11.4	15	14.1	15.1	16.1	20.4	16.2

Table 2 Body weight changes in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks
(Continued)

SEX	GROUP AND DOSE	DATE	BODY WEIGHT (G)										GAIN
			120	148	176	204	232	260	288	315	344	358	
MALE	CONTROL	N	20	20	20	20	19	19	19	19	18	18	18
		MEAN	450.2	468.8	481.6	494.6	510.8	518.3	524.9	532.1	536.2	534.5	380.7
		S.D.	45.4	49.3	51.7	52.1	55.1	55.5	56	56.7	64.5	66.5	66.3
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	445.1	462.1	481.7	493.9	506.9	517.7	531.3	539	545.4	547.4	393.2
		S.D.	43.3	47.6	52.1	55.2	57.5	59.8	63.6	67.8	71	73.2	69.6
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	452.4	468.8	486.7	500.7	513.2	524.6	536.6	543.9	549.9	551.7	398.1
		S.D.	35.7	35.2	35.5	37	38.6	39.9	40.5	42.6	41.2	43.3	40.8
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	430.3	447	463.9	475.1	485.8	496.8	509	517.5	523.4	523	369.5
		S.D.	41	40.9	41.8	44.2	44.1	44.5	47.3	48	48	48.5	45.3
	5%	N	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19
		MEAN	458.8	475.8	493.2	505.7	517.4	527.8	540.7	550.6	560.3	557.9	403.4
		S.D.	38.2	39.7	42.7	43	44.4	45.5	49.2	50.5	53	50.8	48.2
FEMALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	252.7	262.7	270.9	278.7	287.1	294.2	302.9	315	326.8	324.4	204.1
		S.D.	21.6	24.1	27.2	27.2	29.4	33.9	38.6	43.2	45.3	45.7	41
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	256.4	264.5	276.9	284.5	294.3	303.4	314.5	324.8	334.3	329.3	209.9
		S.D.	15.3	19	19.8	25.5	28.6	30.4	34.5	38.7	40.3	41.7	38.5
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	256.8	265.3	275	285.8	292.9	302.9	314	321.4	332.1	331.8	213.4
		S.D.	18.6	21.2	23	25.7	29.8	32.1	34.8	35.3	38.6	38	36.9
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	255.3	260.8	275	285	291.6	300	310.4	316.8	335.1	331.4	213.0
		S.D.	19	18.4	20.6	22.1	23.8	27.2	27.5	30.9	32.7	33.7	31.4
	5%	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		MEAN	251.3	255.9	269.2	278.1	283.9	295.5	306.1	312.1	323	326	205.7
		S.D.	20.3	19	23.3	28.3	24.7	27.6	30.7	34.1	34.3	37.1	35.0

Table 3 Food consumptions in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

SEX	GROUP AND DOSE	WEEK	FOOD CONSUMPTION (G)												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
MALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	20.2	23.1	23.8	23.8	23.3	24.1	24	24	22.5	23.3	22.8	22.8	22.5
		S.D.	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.1	2.3	2.1	2.1	1.8	1.9	2	1.9
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	20.5	23.3	23.7	24	23.6	24.6	24.7	24	23.1	23.2	23.2	23.1	23
		S.D.	2	2.3	2.5	2.3	2.5	2.4	3.2	2.5	2.3	2.3	2.1	2.4	2.9
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	20.2	23.2	24.3	24.3	24.6	25	24.9	24.3	23	23.3	23.2	23.1	23.2
		S.D.	1.8	1.7	1.7	1.7	1.9	2.1	2	2	2.1	2	1.6	1.7	1.8
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	20.3	23.3	24	24.1	22.9	24.1	24	23.5	22.3	22.6	22.5	22.7	22.2
		S.D.	1.7	1.5	1.5	1.6	1.7	1.6	2.1	1.7	1.9	1.8	1.8	1.8	1.5
	5%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	20.8	25.9 **	27.8 **	27.8 **	26.5 **	26.6 **	26.6 **	25.8 *	24.6 **	25.4 **	24.6 *	24.6 *	24.1
		S.D.	1.5	1.7	1.9	1.8	2	1.9	2.3	2.3	2.2	2.2	2.2	1.9	1.8
FEMALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	15.4	16.7	17.5	17.3	17.1	18.2	18.8	18	17.2	17.9	17.7	17.5	17.4
		S.D.	1.1	1.3	1.4	1.6	1.7	2	2	2.2	1.9	2	2.1	2.1	2.4
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	15.1	16.8	17.8	17.4	17.7	18.2	18.7	18.5	17.8	18.5	18.2	18.4	17.8
		S.D.	1.5	1.7	1.7	1.2	1.6	1.9	2.3	1.2	1.6	2.1	2.5	2	1.5
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	15.7	16.5	17.1	17.9	18.3	18.6	18.7	19.1	17.2	18.1	17.1	18.1	18.1
		S.D.	1.4	1.5	1.3	1.4	1.5	2.1	2.1	2.2	1.8	2.3	1.8	2.2	2.3
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	15.4	16.6	17.1	17.8	17.8	18.7	18.8	18.7	17.9	18	17.2	18	18
		S.D.	1.6	0.9	1.6	2.1	1.7	1.6	1.8	1.9	1.8	1.5	1.8	1.6	1.8
	5%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		MEAN	14.8	17.7 **	19 *	18.9 **	18.6 *	19.0	18.5	19.1	18	18.4	17.5	18	17.3
		S.D.	1.1	1.4	1.8	1.5	1.7	2	2	1.9	1.6	2.2	2.1	2.2	1.9

*, P<0.05, **, P<0.01 (SIGNIFICANT DIFFERENCE FROM CONTROL)

Table 3 Food consumptions in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks (Continued)

SEX	GROUP AND DOSE	WEEK	FOOD CONSUMPTION (G)											
			14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	52	
MALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	19	19	19	18	17		
		MEAN	22.8	22.2	22.3	22.2	22.1	22.5	21.9	22.5	22.2	23.1	22.1	
		S.D.	2.1	2	2.1	1.9	2	2.2	2.4	2.2	5.5	1.8		
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	22.6	22.1	22.1	22.4	22.4	22.6	22.6	22	22.8	23	23.3	
		S.D.	2.7	2.2	2.7	2.9	2.6	3.1	2.6	3	3.4	3.7	3.6	
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	23	22.4	22.4	22.3	22.2	22.4	22.2	21.8	22.4	22.8	22.5	
		S.D.	1.7	1.2	1.7	1.5	1.5	1.4	1.5	1.7	1.5	1.6	1.7	
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	22.8	22.2	21.5	21.6	20.8	21.9	21.7	21.9	21.6	20.9	20.7	
	S.D.	1.7	1.6	1.4	1.4	1.8	1.6	1.7	1.5	1.4	1.5	1.6		
5%	N	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19		
	MEAN	23.9	23.9 *	24.4 **	24.0 *	23.8 *	24.3 *	23.9 *	24.8 **	23.7 **	23.9 *	23.9 *		
	S.D.	1.6	1.6	2.3	1.9	1.8	1.8	2.4	2.3	1.7	2.1	2.2		
FEMALE	CONTROL	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	17.6	18.1	17.2	17.7	17.5	17.6	17.6	18.9	18.3	18.1	17.9	
		S.D.	2.5	2.5	2.3	1.9	2.4	2.2	2.4	4.1	1.8	2.9	3.2	
	0.04%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	17.8	17.3	16.9	17.1	17.7	17.8	17.4	18.1	17.5	18.3	17.3	
		S.D.	2.6	2	2.2	2.2	3.1	3.4	2.2	3	2.7	3.5	2	
	0.20%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	17.2	17.2	17.4	17.2	17.4	18.3	17.3	17.7	18.3	18.1	17.4	
		S.D.	2.1	2.5	2.3	2	2.6	3.2	2	3.2	2.6	2.3	2.8	
	1%	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
		MEAN	18	17.7	17	17.3	17	17.1	17.9	18	17.9	18.4	16.6	
	S.D.	1.4	1.6	1.5	1.8	1.6	2.3	2.8	2.4	2.1	3	2.7		
5%	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19		
	MEAN	17	17.5	17.8	17.3	17.4	17.5	18.9	19.2	18.4	19.4	18.8		
	S.D.	1.7	2.7	1.9	2.1	1.6	1.8	2.8	3.2	3.2	2.6	3		

*, P<0.05, **, P<0.01 (SIGNIFICANT DIFFERENCE FROM CONTROL)

Table 4 Achieved test article intake in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

GROUP SEX AND DOSE	DAY	ACHIEVED TEST SUBSTANCE INTAKE (MG/KG)															
		4	11	18	24	32	39	46	52	60	67	74	81	88	95		
MALE CONTROL	CONC.(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	CONC.(%)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04		
	MEAN	53.07	46.69	38.84	34.56	30.91	29.99	28.36	26.45	24.61	23.96	23.43	22.7	22.25	21.45		
	S.D.	3.73	2.75	2.5	1.7	1.57	1.28	2.13	1.82	1.5	1.42	1.17	1.35	1.59	1.53		
0.04%	CONC.(%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		
	MEAN	262.75	231.83	198.51	173.24	159.73	150.33	141.55	131.98	120.77	118.37	115.23	112.02	110.77	107.72		
	S.D.	12.96	9.17	8.97	7.8	8.03	7.97	6.31	6.63	7.75	6.84	5.23	6.1	6.7	6.18		
0.20%	CONC.(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	MEAN	1322.33	1175.55	994.22	879.3	764.51	752.81	710.12	668.52	612.56	605.06	589.19	583.32	559.16	561.93		
	S.D.	85.86	49.1	34.98	41.99	39.73	37.93	32.08	39.46	35.59	38.85	38.79	45.23	39.21	38.26		
1%	CONC.(%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	MEAN	6733.86	6383.41	5533.88	4836.33	4192.4	3901.89	3685.96	3428.21	3165.26	3174.04	3002.56	2941.23	2823.93	2763.14		
	S.D.	386.44	316.62	264.82	266.1	214.87	202.8	192.94	235.4	198.49	235.26	231.08	185.83	191.77	179.96		
FEMALE CONTROL	CONC.(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	CONC.(%)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04		
	MEAN	50.71	48.53	45.7	39.74	37.28	36.43	36.17	34.24	32.08	32.31	31.21	30.86	29.47	28.86		
	S.D.	3.74	4.65	4.09	3.3	3.05	3.04	4.2	2.98	3.26	2.96	3.37	2.42	2.3	3.26		
0.04%	CONC.(%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		
	MEAN	266.15	241.5	220	209.47	198.42	189.18	180.81	178.37	156.75	159.67	147.01	153.55	151	140.95		
	S.D.	22.79	26.45	22.45	21.31	18.46	23.85	19.62	23.65	18.27	22.96	15.79	18.94	21.38	16.34		
0.20%	CONC.(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	MEAN	1297.57	1204.79	1092.64	1028.19	961.87	947.1	917.18	871.35	818.58	799.08	746.14	770.27	757.24	748.29		
	S.D.	129.52	72.68	105.11	91.41	67.47	80.07	91.35	71.92	72.5	69.32	74.44	57.18	70.93	67.19		
1%	CONC.(%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	MEAN	6129.87	6445.58	5941.44	5390.56	4993.55	4812.54	4500.13	4460.39	4148.32	4113.45	3865.42	3903.62	3686.12	3579.07		
	S.D.	469	434.32	494.62	417.51	528.63	425.3	454.94	361.22	330.15	376.33	309.77	323.89	297.4	283.25		
5%	CONC.(%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	MEAN	6129.87	6445.58	5941.44	5390.56	4993.55	4812.54	4500.13	4460.39	4148.32	4113.45	3865.42	3903.62	3686.12	3579.07		
	S.D.	469	434.32	494.62	417.51	528.63	425.3	454.94	361.22	330.15	376.33	309.77	323.89	297.4	283.25		

Table 4 Achieved test article intake in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks (Continued)

GROUP SEX AND DOSE	DAY	ACHIEVED TEST SUBSTANCE INTAKE (MG/KG)												MEAN ACHIEVED INTAKE
		123	151	179	207	235	263	291	319	347	361	374	392	
MALE CONTROL	CONC.(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CONC.(%)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	MEAN	19.89	19.18	18.59	18.14	17.84	17.47	16.58	16.88	16.88	16.88	16.84	16.98	25.24
	S.D.	1.36	1.17	1.28	1.16	1.2	0.93	0.98	1.04	0.93	1.04	1.14	0.74	0.66
0.20%	CONC.(%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	MEAN	99.5	95.77	91.9	88.81	87.5	84.66	81.32	82.73	84.66	81.32	83.1	81.64	125.49
	S.D.	6.98	7.42	6.3	4.31	5.73	4.83	4.86	4.91	4.83	4.86	4.2	6.14	1.9
	CONC.(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1%	MEAN	517.23	483.79	466.53	439.45	452.06	437.44	432.09	419.67	437.44	432.09	401.15	398.3	634.43
	S.D.	32.54	36.46	30.18	27.24	27.67	29.52	26.28	21.43	29.52	26.28	22.28	31.91	12.49
	CONC.(%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	MEAN	2615.38	2570.59	2435.14	2357.16	2352.71	2266.5	2300.63	2165.14	2266.5	2300.63	2141.3	2148.16	3329.95
	S.D.	231.96	218.58	174.6	192.01	182.41	168.46	177.38	165.59	168.46	177.38	180.39	161.93	52.33
FEMALE CONTROL	CONC.(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CONC.(%)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	MEAN	26.93	25.56	24.68	24.81	24.04	23.01	22.98	21.67	23.01	22.98	21.8	21.24	31.26
	S.D.	2.08	2.84	2.04	2.68	2.98	2.23	2.74	2.92	2.23	2.74	2.6	2.99	0.85
0.20%	CONC.(%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	MEAN	134.34	130.93	125.14	121.79	125.51	114.84	112.73	114.83	114.84	112.73	109.56	105.06	157.82
	S.D.	17.83	15.6	12.94	15.23	20.55	12.04	16.78	17.46	12.04	16.78	11.88	15.25	3.94
	CONC.(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1%	MEAN	695.42	653.63	629.15	596.71	589.17	597.43	580.18	566.32	597.43	580.18	549.99	501.18	788.31
	S.D.	71.4	58.18	58.78	55.25	69.02	73.79	64.26	55.6	73.79	64.26	88.03	62.62	17.1
	CONC.(%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	MEAN	3486.89	3486.82	3214.94	3149.38	3087.83	3207	3143.98	2943.37	3207	3143.98	3011.05	2892.29	4066.4
	S.D.	400.53	331.23	344.1	381.99	319.26	392.67	459.67	363.02	392.67	459.67	397.32	375.99	64.68

Table 5 Hematology in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group		WBC 10 ³ /μl	RBC 10 ⁶ /μl	HB g/dl	HT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	Plate 10 ³ /μl	Ret %	Neutro %	Lymph %	Mono %	Eosino %	Baso %
Male	Cont.	Mean	5.98	8.20	15.3	44.4	54.4	18.6	34.2	4.7	28.4	66.7	2.6	1.6	0.4
		SD	2.00	1.28	2.5	6.0	2.5	1.1	1.9	7.5	9.1	9.4	1.1	1.0	0.2
	0.04%	Mean	6.60	8.33	15.6	44.9	54.5	18.9	34.7	3.6	27.2	67.7	2.4	1.8	0.3
		SD	2.21	1.08	1.9	4.0	4.6	1.2	1.6	5.5	8.9	8.9	1.0	0.6	0.1
	0.2%	Mean	5.84	8.43	15.8	45.8	54.6	18.8	34.5	2.9	24.3	71.1	2.1	1.6	0.4
		SD	1.53	0.92	1.7	3.5	3.4	0.9	1.7	3.2	9.9	9.7	0.9	0.6	0.2
	1%	Mean	6.09	8.37	15.6	44.8	53.7	18.6	34.8	3.2	26.4	68.8	2.3	1.5	0.4
		SD	1.96	0.83	1.6	3.2	2.2	0.8	1.7	4.2	9.9	9.8	0.8	0.8	0.2
	5%	Mean	7.29	8.38	15.8	45.6	54.9	19.0	34.6	2.0	22.1	72.9	2.6	1.4	0.4
		SD	8.06	1.29	2.0	5.7	4.1	1.6	1.4	0.4	6.2	5.9	1.0	0.7	0.2
Female	Cont.	Mean	3.75	7.64	15.0	44.3	58.0	19.7	34.0	2.2	25.4	69.5	2.5	1.9	0.5
		SD	1.10	0.33	0.4	1.4	1.6	0.7	0.7	0.5	7.7	7.8	0.8	0.5	0.2
	0.04%	Mean	3.69	7.86	15.4	45.2	57.5	19.6	34.1	2.2	23.9	70.5	2.9	1.9	0.5
		SD	0.77	0.32	0.5	1.5	1.3	0.4	0.5	0.4	5.4	5.9	1.3	0.5	0.2
	0.2%	Mean	3.39	7.79	15.3	44.7	57.4	19.7	34.3	2.1	24.9	70.1	2.3	1.9	0.5
		SD	0.83	0.29	0.5	1.7	1.7	0.6	0.7	0.5	6.6	7.1	0.9	0.8	0.2
	1%	Mean	3.97	7.79	15.4	45.0	57.8	19.7	34.1	2.1	24.1	70.7	2.4	1.9	0.5
		SD	0.79	0.35	0.5	1.7	1.4	0.7	0.7	0.4	4.6	5.3	1.0	1.0	0.1
	5%	Mean	3.40	7.79	15.3	45.1	57.9	19.6	33.8	2.2	23.6	71.4	2.4	1.8	0.5
		SD	0.66	0.21	0.5	1.6	1.7	0.6	0.5	0.4	5.3	5.5	1.1	0.7	0.2