

(案)

特定保健用食品評価書

ポリフェノール茶

2010年12月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	3
要約	4
I. 評価対象品目の概要	5
II. 安全性に係る試験等の概要	5
1. 食経験	5
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 小核試験	6
(4) コメットアッセイ	6
(5) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①	6
(6) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②	6
(7) 88 日間反復混餌投与試験 (ラット)	6
(8) 90 日間反復強制経口投与試験 (ラット)	6
(9) 90 日間反復混餌投与試験 (ラット)	7
3. ヒト試験	7
(1) 単回過剰摂取試験 (対象者: 健常者)	7
(2) 10 日間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者)	8
(3) 4 週間連続 2.5 倍過剰摂取試験 (対象者: コレステロール値が高めの人)	8
(4) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: BMI が高めの人)	8
(5) 4 週間連続約 4 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者)	8
(6) 4 週間連続 5 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者及び BMI が高めの人)	9
(7) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が高めの人) ①	9
(8) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が高めの人) ②	9
4. その他	10
(1) 脂溶性ビタミン及びミネラルの吸収について	10
(2) 腹部症状発現の可能性について	10
III. 食品健康影響評価	11
<参照>	12

<審議の経緯>

- 2008年 2月 4日 厚生労働大臣より特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0204001 号)、関係書類の接受
- 2008年 2月 7日 第 225 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2008年 2月22日 第 51 回新開発食品専門調査会
- 2009年 7月13日 第 60 回新開発食品専門調査会
- 2009年 8月20日 厚生労働大臣より特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について取下げ(厚生労働省発食安 0820 第 1 号)
- 2009年 8月27日 第 299 回食品安全委員会 (要請取下げ説明)
- 2010年 1月18日 内閣総理大臣より特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請 (消食表第 173 号)
- 2010年 1月21日 第 317 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年11月24日 第 70 回新開発食品専門調査会
- 2010年12月16日 第 360 回食品安全委員会 (報告)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2009年 7月 1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

※ 2009年 7月 9日から

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿＞

(2009年6月7日まで)

上野川修一^{※※} (座長)
池上幸江 (座長代理)
石見佳子 田嶋尚子
磯 博康 本間正充
漆谷徹郎 松井輝明
及川眞一 山崎 壮
尾崎 博 山添 康
菅野 純 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子
清水 誠

※※ 2009年3月31日まで

(2009年9月30日まで)

池上幸江 (座長)
山添 康 (座長代理)
石見佳子 清水 誠
磯 博康 田嶋尚子
漆谷徹郎 本間正充
及川眞一 松井輝明
尾崎 博 山崎 壮
菅野 純 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子

(2009年10月1日から)

山添 康 (座長)
山崎 壮 (座長代理)
石見佳子 小堀真珠子
磯 博康 清水 誠
梅垣敬三 酒々井真澄
漆谷徹郎 本間正充
及川眞一 松井輝明
奥田裕計 山本精一郎
尾崎 博 脇 昌子

要 約

関与成分としてりんご由来プロシアニジンを含み、体脂肪が気になる方に適する旨を特定の保健の目的とする清涼飲料水形態の食品である「ポリフェノール茶」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を行った。

本食品一日当たりの摂取目安量 350 mL 中に含まれる関与成分は、りんご由来プロシアニジン 110 mg (プロシアニジン B2 として) である。

本食品の評価では、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験、コメットアッセイ、単回強制経口投与試験、反復強制経口投与試験及び反復混餌投与試験、ヒト試験として健常者、コレステロール値が高めの人及び BMI が高めの人を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験を用いた。

上記試験結果等を経評価した結果、「ポリフェノール茶」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

「ポリフェノール茶」（申請者：アサヒ飲料株式会社）は、りんご由来プロシアニジンを含する成分とした、体脂肪が気になる方に適する旨を特定の保健の目的とする清涼飲料水形態の食品である。

一日当たりの摂取目安量は 350 mL であり、含まれる関与成分はりんご由来プロシアニジン 110 mg（プロシアニジン B2 として）とされている。

本食品の関与成分であるりんご由来プロシアニジンを含むリンゴポリフェノール（アップルフェノン[®]）は、りんご未熟果の搾汁を酵素処理、精製して得られたものである。プロシアニジンは縮合重合体であることから分子量が大きく、大部分は吸収されずに排泄されるが、一部の低分子プロシアニジン（2、3 量体）は微量吸収され、速やかに代謝された後、尿中に排泄される。本食品の作用機序は、主に腸管内でのリパーゼ活性阻害による脂肪の分解及び吸収阻害によるものと考えられている。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

わが国におけるりんご消費量は 2005 年では約 142 万トンであり、1992 年以降大きな変動なく推移している（参照 1）。また、平成 19 年国民健康・栄養調査報告によると、りんごの平均摂取量は 1 人 1 日当たり 23.3 g であった（参照 2）。

りんご果実及びりんごジュースに含まれるプロシアニジンは、プロシアニジン B2 としてそれぞれ 22 mg/個^a、約 45 mg/340 g であり、本食品一日摂取目安量のプロシアニジンはりんご約 5 個、りんごジュース約 830 g に含まれる量に相当する（参照 3）。

本食品に用いるアップルフェノン[®]は 1995 年より販売され、2009 年までに約 32.1 トンが販売されている。また、アップルフェノン[®]を含む清涼飲料水、ゼリー飲料、錠剤形態の食品等が販売されており、これらの摂取による問題は生じていないとされている（参照 4）。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

アップルフェノン[®]について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000 µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、直接法では TA98 株においてのみ 2,500 µg/plate 以上で陽性と判断されたが、S9Mix による代謝活性化法では、結果はすべて陰性であった（参照 5）。

(2) 染色体異常試験

アップルフェノン[®]について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株

a りんご果実 1 個：約 290 g とし算出

(CHL/IU) を用いた染色体異常試験が、0.313 mg/mL を最高用量とした短時間処理法 (+/-S9Mix) 及び 0.039 mg/mL を最高用量とした 25 時間連続処理法 (-S9Mix) で実施されており、結果はすべて陰性であった (参照 5)。

(3) 小核試験

SD ラット (一群雄 5 匹) にアップルフェノン® 2,000 mg/kg 体重を最高用量として 2 日間連続強制経口投与し、24 時間後に骨髄小核試験が実施されており、結果はすべて陰性であった (参照 5)。

(4) コメットアッセイ

SD ラット (一群雄 5 匹) にアップルフェノン® 2,000 mg/kg 体重を最高用量として 2 回強制経口投与し、初回投与から 24 時間後 (2 回目の投与から 3 時間後) に胃及び結腸の細胞を採取して標本を作成したコメットアッセイが実施されており、結果はすべて陰性であった (参照 6)。

(5) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①

SD ラット (雌雄各 5 匹) を用いた、強制経口投与 (アップルフェノン® 2,000 mg/kg 体重) による単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重、剖検に異常は認められなかった (参照 5)。

(6) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②

Wistar ラット (雌雄各 5 匹) を用いた、強制経口投与 (アップルフェノン® 5 g/kg 体重) による単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、投与後 6 時間で肛門周囲の汚れ (雄 2 例、雌 4 例)、投与液と同色の着色糞 (雌雄全例) が認められたが、死亡例はなく、体重、剖検に異常は認められなかった (参照 7)。

(7) 88 日間反復混餌投与試験 (ラット)

Zucker fatty (肥満モデル) ラット (一群雄 6 匹) を用いた、混餌投与 (アップルフェノン® : 0、0.2、1.0%) による 88 日間反復混餌投与試験が実施された。

その結果、摂餌量、体重増加量、糞便の性状に異常は認められなかった。腎周囲白色脂肪組織量及び総白色脂肪組織量は、対照群と比較してアップルフェノン® 摂取群では有意に低値を示した。血液検査では、血糖値及びインスリンは対照群と比較して 1.0% 摂取群において有意に低値を示した。

摂取 46 日目から 2 日間の糞便中脂肪酸量を測定したところ、1.0% 投与群では対照群と比較して有意に高値を示した (参照 8)。

(8) 90 日間反復強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた、強制経口投与 (アップルフェノン® :

0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間反復強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検による器官・組織の肉眼的観察、器官重量及び病理組織学的検査の結果、尿検査においては 1,000 及び 2,000 mg/kg 群の雌で尿量の低下、ナトリウム排泄量の低値、尿浸透圧及び比重の高値が認められた。血液学的検査においては 2,000 mg/kg 群の雌雄で白血球数の高値及び高値傾向、並びに好中球数の高値が認められた。病理組織学的検査においては 1,000 及び 2,000 mg/kg 群の雌雄で十二指腸粘膜、下顎切歯歯肉、腭リンパ節及び肺に肉眼的色調変化が認められた。これらに関連する変化として、各試験物質群の雌雄で組織学的に十二指腸及び空腸の粘膜固有層、下顎部歯肉の歯肉縁、腭及び腸間膜リンパ節、パイル板、肺及び胃の幽門部の粘膜固有層への色素貪食細胞の集積と肝臓のクッパー細胞への軽度の色素沈着が認められた (参照 5)。

(9) 90 日間反復混餌投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた、混餌投与 (アップルフェノン® : 0、1.25、2.5、5.0%) による 90 日間反復混餌投与試験が実施された。

その結果、各群の雌雄で、投与期間を通して死亡の発生はなく、明らかな毒性変化も見られなかった。体重の低値が高用量 (5.0% (雄 : 3,214mg/kg 体重/日、雌 : 3,621mg/kg 体重/日に相当) 混餌) 群の雌雄に認められ、それに伴う変化として、摂餌効率の低値が高用量群の雌雄に認められたが、これらはリンゴポリフェノールの生理機能である腭リパーゼ阻害作用に伴う脂肪吸収抑制による変化であるとしている。血液生化学検査においては、血清中のアルブミン及び A/G 比の高値が高用量群の雄に認められたが、これらの変化は一般的に毒性変化ではないと判断している。その他の検査項目、一般状態、摂餌量、飲水量、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、剖検所見及び器官重量については、特記すべき変化は認められなかった。

なお、先に実施した 90 日間反復強制経口投与試験において、被験物質投与の影響が示唆された所見、すなわち、消化管における肉眼的色調変化や粘膜固有層の色素貪食細胞の集積、尿量低下等の尿検査値の変動、並びに白血球数及び好中球数の増加について、本試験において再現性は認められなかった (参照 9)。

3. ヒト試験

(1) 単回過剰摂取試験 (対象者 : 健常者)

健常成人男女 13 名を対象に、リンゴポリフェノール含有錠剤 30 錠 (アップルフェノン® 4.5 g、プロシアニジン B2 として 825 mg) を単回摂取後、2 週間のウォッシュアウト期間を設け、同 40 錠 (同 6.0 g、同 1,100 mg) を再度単回摂取後、2 週間後に観察を行い計 4 週間で試験が実施された。

その結果、摂取前後の血液検査及び尿検査において臨床上問題となる変動は認められなかった。また摂取期間中の診察や自覚症状においての副次作用は認められなかった (参照 10)。

(2) 10日間連続3倍過剰摂取試験（対象者：健常者）

健常成人男女10名（1名の脱落者及び2名の解析除外者を除く）を対象に、本食品又は対照食を1日3本、3回に分け10日間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。なお、試験期間中の食事は、統一食が設定された。

その結果、血圧、脈拍、血液検査及び尿検査において臨床上問題となる変動は認められなかった。本食品摂取群においては、8～10日目に便中の脂肪排泄量が有意に高値を示し、脂質の吸収率は有意に低値を示した。

試験期間中の有害事象として本食品群では軟便（2例）、下痢、便性状の変化、頭痛、風邪（各1例）、対照食群では下痢（2例）、風邪、腹痛、軟便、頭痛（各1例）が認められたが、試験期間中に消失したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照11）。

(3) 4週間連続2.5倍過剰摂取試験（対象者：コレステロール値が高めの人）

コレステロール値が200～260 mg/dLの成人男女48名（2名の脱落者を除く）を4群に分け、リンゴポリフェノール含有錠剤9錠（アップルフェノン® 300、600、1,500 mg/日、それぞれプロシアニジン B2 として 55、110、275 mg/日）又は対照食を1日3回に分け、4週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、体重、血圧、脈拍、血液検査及び尿検査において臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、軟便、下痢、腹痛、便秘及び膨満感が認められたが、これらの症状は試験期間中に自然消失したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照12）。

(4) 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：BMIが高めの人）

予備試験時において $22 < \text{BMI} \leq 30$ の成人男女53名（1名の解析除外者を除く）を2群に分け、本食品又は対照食を1日3本、3回に分け4週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、摂取期前値との比較において本食品群の体重、BMIが有意に低下し、脈拍数は有意に増加したが、群間比較における有意差は認められなかった。血液検査及び尿検査の結果、本食品摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として本食品群では風邪症状、下痢、頭痛（各2例）、対照食群では風邪症状（2例）、頭痛（1例）が認められたが、試験期間中に自然消失したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照13）。

(5) 4週間連続約4倍過剰摂取試験（対象者：健常者）

健常成人男女11名を対象に、リンゴポリフェノール含有錠剤20錠（アップルフェノン® 2.5 g、りんご由来プロシアニジン B2 として 458 mg/日）を1日2～3回に分け、4週間摂取させる連続摂取試験が実施された。

その結果、摂取後の血液検査及び尿検査の結果に本食品摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、風邪症状、便秘（各 2 例）、下痢、膨満感、消化器不快感（各 1 例）が認められたが、試験期間中に自然消失したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照 14）。

（6）4 週間連続 5 倍過剰摂取試験（対象者：健常者及び BMI が高めの人）

予備試験時において BMI 23 以上及び健常者の男女 22 名を対象に、リンゴポリフェノール含有錠剤 20 錠（アップルフェノン® 3.0 g、プロシアニジン B2 として 550 mg/日）を 1 日 1 回、4 週間摂取させる連続摂取試験が実施された。

その結果、摂取期前値との比較において体重、BMI に有意な変動は認められなかった。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍は有意に低下した。血液検査及び尿検査の結果、試験食摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、腹部の張り（2 例）が認められたが、いずれも摂取 1 週目で発症し、数日で消失していること等から試験食摂取との因果関係はないとしている（参照 10）。

（7）12 週間連続摂取試験（対象者：BMI が高めの人）①

予備試験時において $23 < \text{BMI} \leq 30$ の成人男女 138 名（11 名の脱落者及び 4 名の解析除外者を除く）を 3 群に分け、本食品、本食品の半量のリンゴポリフェノール含有飲料（アップルフェノン® 300 mg/日、以下半量群）又は対照食を 1 日 1 本、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、摂取期前値との比較において本食品群の体重、BMI、体脂肪率が有意に低下したが群間差は認められなかった。変化量の比較において体重、BMI は対照食群との間に有意な差が認められた。血圧は摂取期前値からの変化量に、対照食群との間に有意な差が認められた。血液検査及び尿検査の結果、試験食摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、本食品群では風邪症状（5 例）、下痢、頭痛（各 1 例）、半量群では風邪症状（2 例）、下痢、頭痛（各 1 例）、対照食群では風邪症状（3 例）、頭痛（2 例）、下痢（1 例）が認められたが、試験期間中に自然消失したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照 13）。

（8）12 週間連続摂取試験（対象者：BMI が高めの人）②

予備試験時において $23 \leq \text{BMI} \leq 30$ の成人男女 71 名（3 名の解析除外者を除く）を 3 群に分け、リンゴポリフェノール含有カプセル（アップルフェノン® 600 mg/日、プロシアニジン B2 として 110 mg/日）、ホップポリフェノール含有カプセル（ホップポリフェノール 600 mg）又は対照食を 1 日 1 回、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、摂取期前値との比較において全群で体重、BMI に有意な変動は認められなかった。血圧、脈拍及び血液検査に問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、リンゴポリフェノール群では風邪症状（4例）、下痢・軟便（1例）、ホップポリフェノール群では風邪症状（3例）、下痢・軟便（4例）、対照食群では風邪症状（4例）、便秘、腹痛（各1例）が認められたが、試験期間中に自然軽快したことより試験食摂取に起因する有害事象ではないとしている（参照15）。

4. その他

（1）脂溶性ビタミン及びミネラルの吸収について

本食品の作用機序が腸管におけるリパーゼ活性阻害であることから、申請者はビタミン A、D、E、K 等の脂溶性ビタミン及びミネラルの吸収について検討している。

平成 19 年国民健康・栄養調査報告によると、脂溶性ビタミンはほぼ充足しているが、ビタミン E は若年層の一部で充足されていない（参照 2）。しかし、血中濃度を調整する体内機構が存在することから、本食品摂取による安全上の懸念にはならないものと考えている。

ミネラルについては、SD ラット（一群雄 8 匹）を用いた、混餌投与（アップルフェノン[®]：0、0.2、1.0%）投与によるカルシウム、リン及びマグネシウムの出納試験を実施し、被験物質投与によるミネラル吸収低下が認められないことを確認している（参照 16）。

（2）腹部症状発現の可能性について

申請者では、本食品摂取による下痢等腹部症状の発現の可能性について検討している。

アップルフェノン[®]を用いた混餌投与による動物試験（参照 8）、本食品を用いたヒト摂取試験（参照 11）において、それぞれ便量の増加とともに便中への脂肪排泄量の増加が確認されている。

一方、本食品又はアップルフェノン[®]含有食品（プロシアニジンとして 50～1,100 mg/日）を単回～12 週間・一日摂取目安量～5 倍量摂取させたヒト試験において、試験食群及びプラセボ群の被験者に下痢等の腹部症状が観察されている例があるが、いずれも一過性のものであり、試験担当医師により臨床的な問題はないものと判断されている（参照 10、11、12、13、14、15）。

本食品はその作用機序により、摂取後に便中の脂肪排泄量の増加が予想されるものの、ヒト試験における腹部症状の発現は対照食群と同程度であることから、仮に本食品を過剰に摂取した場合においても、関与成分による腹部症状発現の可能性は低いものとしている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「ポリフェノール茶」の食品健康影響評価を行った。

本食品の関与成分であるりんご由来プロシアニジンを含むリンゴポリフェノール（アップルフェノン®）は、りんご未熟果の搾汁を酵素処理、精製して得られたものであり、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験、コメットアッセイ及び単回強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。

ラットを用いた 90 日間反復強制経口投与試験においては、被験物質投与による影響と考えられる色素貪食細胞の集積等を認めたが、90 日間反復混餌投与試験においては問題となる結果は認められなかった。ヒトが本食品を摂取する際は胃内容物により希釈され、一時的に大量に暴露される強制経口投与試験より混餌投与試験の方が摂取形態に近いことから、90 日間反復混餌投与試験の結果で評価できると判断した。

ヒト試験として健常者、コレステロール値が高めの人及び BMI が高めの人を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験等の結果、安全性に懸念を生じさせる有害事象は認められなかった。

上記試験結果等を評価した結果、「ポリフェノール茶」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。

<参照>

1. 農林水産省 食糧自給表（平成 17 年度版）：3 品目別累年表りんご
2. 厚生労働省 平成 19 年国民健康・栄養調査報告：第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果
3. 田辺正行：リンゴポリフェノールの特性と利用。食品と科学, 1995; 1: 100-104
4. 「ポリフェノール茶」保健の用途等各項目別に使用した文献の要約「別冊」。2010
5. Shoji T, Akazome Y, Kanda T and Ikeda M: The toxicology and safety of apple polyphenol extract. Food and Chemical Toxicology. 2004; 42(6): 959-967
6. 資料 A のラットにおける *in vivo* コメントアッセイ。2009（社内報告書）
7. 試料 A のラットにおける単回経口投与毒性試験。2004（社内報告書）
8. 太田 豊, 船山 誠, 清野博威, 佐見学, 神田智正, 庄司俊彦, 他：リンゴポリフェノールによる易肥満性ラットの脂質代謝およびインスリン非依存性の改善。日本食品化学工業会誌, 2007; 54(6): 287-294
9. ラットを用いた試料 A の 90 日間混餌投与毒性試験。2010（社内報告書）
10. リンゴポリフェノール過剰摂取時の安全性について（社内報告書）
11. リンゴポリフェノールウーロン茶風味飲料の健常人における排便脂質への影響に関する知見について。2008（社内報告書）
12. Akazome Y, Kanda T, Ikeda M and Shimasaki H: Serum cholesterol-lowering effects of apple polyphenols in healthy subjects. J Oleo Sci 2005; 54(3): 143-151
13. 赤染陽子, 神田智正, 大竹康之, 橋本秀紀, 亀谷典弘, 佐藤克彦, 他：「リンゴポリフェノール配合飲料」の有効性試験および過剰摂取時の安全性。Jpn Pharmacol Ther 2005; 33(9): 893-911
14. Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination For Applephenon® 2004
15. Akazome Y, Kanda T, Ohtake Y, Shimasakki H and Kobayasi T: Apple polyphenols influence cholesterol metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. J.Oleo Sci. 2007; 56(8): 417-428
16. リンゴポリフェノールのミネラル吸収に与える影響～ラット出納試験～（社内報告書）