

กรณีตัวอย่างของ Foods with Function Claims (FFC) Japan

ข้อคิดเห็นของนักวิชาการไทยที่มีต่อการออกแบบงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์ (Clinical Trial) กับการยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ

เรื่อง “โพลีฟินอลจากแอปเปิ้ลต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง”

รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย¹ วันทนี เกรัมย์สินยศ² ดุลยพร ตราชูธรรม³ วชิร สิริชำนาญธุรกิจ⁴ สายวรุฬ ชัยวานิชศิริ⁵

¹ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

² สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

³ สาขาพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

⁴ ศูนย์ความเป็นเลิศทางสุขภาพและนวัตกรรมด้านอาหาร มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา

⁵ สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ

เรียบเรียงโดย FIRN (Food Innovation and Regulation Network)

ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (FoSTAT)

ที่มาและความสำคัญ

การยื่นขออนุญาตการกล่าวอ้างทางสุขภาพของอาหารเชิงหน้าที่ในประเทศไทยมีแนวปฏิบัติของการเตรียมเอกสารหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ แต่อย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ดำเนินการขออนุญาตส่วนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งนักวิจัยได้มีการออกแบบการทดลองเชิงคลินิก (Clinical trial) แต่งานวิจัยดังกล่าวไม่ครอบคลุมกับการพิสูจน์คำกล่าวอ้างที่เสนอไว้ ดังนั้นการจัดทำเอกสารสรุปในรูปแบบ Technical bulletin ที่แสดงรายละเอียดกรณีศึกษาเกี่ยวกับการวางแผนการทดลองเชิงคลินิกและการเตรียมข้อมูลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์ จะช่วยผู้ประกอบการและนักวิจัยเพื่อใช้เป็นองค์ความรู้ในการออกแบบงานวิจัยเชิงคลินิกซึ่งเป็นหลักฐานหนึ่งเพื่อยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ และสามารถเพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จในการขอกล่าวอ้างทางสุขภาพได้

Technical Bulletin (TB) เป็นเอกสารอิงวิชาการจากข้อคิดเห็นของนักวิชาการ ว่าด้วยหลักฐานและการประเมินหลักฐานที่ใช้ยืนยันการกล่าวอ้างคุณสมบัติเชิงสุขภาพ โดยเน้นผลิตภัณฑ์และสารสำคัญเชิงหน้าที่ (Functional bioactives) ที่จำเป็นต้องพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ตามเกณฑ์ทางวิชาการที่เป็นที่ยอมรับ เช่น เกณฑ์ของ FFC (Foods with Function Claims) Japan เป็นต้น

ระบบการกล่าวอ้างทางสุขภาพแบบ Foods with Function Claims หรือ FFC มีต้นแบบมาจากประเทศญี่ปุ่น ซึ่งหลักฐานสำคัญที่ใช้ในการยื่นเพื่อพิสูจน์ผลเชิงหน้าที่ต่อสรีรวิทยา สามารถยื่นเอกสารในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งดังต่อไปนี้ 1) งานวิจัยการทดสอบในมนุษย์ (Clinical Trial) แบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ที่พิสูจน์ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ยื่นขออนุญาต หรือ 2) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic literature review) ของงานวิจัยอื่นที่เกี่ยวข้องที่มีการทบทวนโดยผู้เชี่ยวชาญแล้ว

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องใดๆ กับสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย

และอาจไม่สอดคล้องกับความคิดเห็นของหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงทางสมาคมฯ ไม่รับผิดชอบในความเสียหายใดๆ ที่เกิดขึ้นจากการนำเอกสารหรือความคิดเห็นนี้ไปใช้

ตั้งนันททาง FIRN (Food Innovation and Regulation Network) ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (Food Science and Technology Association of Thailand; FoSTAT) จึงเห็นความสำคัญของการจัดทำ Technical bulletin เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการออกแบบงานวิจัยเชิงคลินิกให้ออกแบบอย่างดีและสอดคล้องกับข้อความที่ขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ โดยเอกสารฉบับนี้ ได้จัดทำ Technical bulletin โดยยกรณัณตัวอย่างมาจาก FFC Japan ในเรื่อง “โพลีฟีนอลจากแอปเปิ้ลต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง” โดยคาดหวังว่าเอกสาร Technical bulletin ในหัวข้อนี้จะสามารถเป็นองค์ความรู้ต่อแนวทางในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญดังกล่าวได้

คำสำคัญ : apple polyphenols, high-normal and borderline diabetes, oral glucose tolerance test

ข้อจำกัดความรับผิดชอบ (Disclaimer)

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องใด ๆ กับสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย และอาจไม่สอดคล้องกับความคิดเห็นของหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรง ทางสมาคมฯ ไม่แนะนำให้ใช้ข้อมูลจากเอกสารฉบับนี้เพื่อการอ้างอิงทางวิชาการ และทางสมาคมฯ ไม่รับผิดชอบในความเสียหายใดที่เกิดขึ้นจากการนำเอกสารหรือความคิดเห็นนี้ไปใช้

ขั้นตอนและวิธีการ

1. คัดเลือกหัวข้อและกำหนดรายชื่อนักวิชาการไทย

คณะ FIRN (Food Innovation and Regulation Network) ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (FoSTAT) ได้กำหนดหัวข้อที่นำมาจากกรณีตัวอย่างหนึ่งของการยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพในระบบ FFC Japan รายละเอียดดังนี้

ชื่อสารสำคัญ: Procyanidin

ชื่อผลิตภัณฑ์: "Apple (Rubysweet)"

รูปแบบผลิตภัณฑ์: ผลิตภัณฑ์อาหารสด

ข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ: This food contains procyanidin, which reportedly helps to maintain normal postprandial blood glucose levels

2. เกณฑ์ในการระดมความคิดเห็นของนักวิชาการไทย

คณะ FIRN ได้คัดเลือกงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์ (Clinical Trial) จำนวน 1 เรื่อง เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับนักวิชาการไทย เพื่อให้ความคิดเห็นต่อความสอดคล้องของผลงานวิจัยกับข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ รายละเอียดดังนี้

บทความวิจัย: Chronic administration of apple polyphenols ameliorates hyperglycemia in high-normal and borderline subjects: A randomised, placebo-controlled trial

แอปเปิ้ลเป็นแหล่งของโพลีฟีนอลที่ดี แบ่งตามโครงสร้างออกเป็น 5 กลุ่ม ดังนี้ 1. phenolcarboxylic acids (เช่น chlorogenic acid) 2. anthocyanins (เช่น cyanidin และ glycosides) 3. flavonols (เช่น quercetin glycol-sides) 4. dihydrochalcones (เช่น phloridzin) และ flavan-3-ols/procyanidins สารสำคัญจากแอปเปิ้ลที่ศึกษาในงานวิจัยนี้คือ apple polyphenols (AP) ซึ่งเตรียมจากแอปเปิ้ลดิบ สายพันธุ์ฟูจิ (Malus pumila cv. Fuji) สกัดและแยกด้วยคอลัมน์ Diaion® HP-20 ผลิตให้อยู่ในรูปแบบเม็ด มีส่วนประกอบของ procyanidins 48.9%, which comprised 11.6% dimers, trimers 6.0%, tetramers 6.2%, pentamers 6.2%, hexamers 4.6%, และ other polymers 14.4%

กลุ่มตัวอย่างอาสาสมัคร 65 ราย (ผู้ชาย 47 คน ผู้หญิง 18 คน) อายุ 30–60 ปี ได้รับ AP 600 mg/day ทุกวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าค่ากลูโคสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ post-75 g OGTT (OGTT_{30-min glucose}) และค่า OGTT_{30-min glucose value} ในกลุ่มที่ได้รับสารทดสอบ (164.0 ± 7.4 mg/dL) ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (194.7 ± 10.4 mg/dL, $p < 0.05$) ค่า other lipid parameters และ cytokine levels ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิจัยสรุปว่าการได้รับ AP 600 mg/day อย่างต่อเนื่องทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารผิดปกติ หรือความทนต่อน้ำตาลลดลง (impaired glucose tolerance : IGT) แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและศึกษาในระยะยาวเพื่อดูผลกระทบภาวะสมดุลของน้ำตาล (glucose homeostasis) จากการได้รับสารทดสอบ AP

3. เกณฑ์การเสนอความคิดเห็นของนักวิชาการไทย

คณะ FIRN ได้กำหนดเกณฑ์การเสนอความคิดเห็นสำหรับนักวิชาการไทยต่อการออกแบบงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์กับการยืนยันข้อกล่าวอ้างทางสุขภาพ จากกรณีตัวอย่างของ Foods with Function Claims (FFC) Japan โดยมีเกณฑ์การให้ข้อมูล ดังนี้

3.1. ระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูล

คณะนักวิชาการไทยร่วมกันแสดงความคิดเห็นในแต่ละบทความวิจัย เพื่อให้คะแนนระดับความน่าเชื่อถือ 5 หัวข้อ ได้แก่ 1) ที่มาวัตถุดิบและสารสำคัญ กระบวนการแปรรูปและปริมาณสารสำคัญต่อหน่วยบริโภค 2) กลุ่มประชากรเป้าหมายที่คัดเลือก 3) การออกแบบการวิจัย / รูปแบบการวิจัย 4) การสรุปผลการวิจัยและการวิจารณ์ผล 5) ความสอดคล้องของผลงานวิจัยกับข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ โดยมีระดับคะแนน 3 ระดับ ได้แก่ 0 คือ มีความน่าเชื่อถือมาก, -1 คือ น่าเชื่อถือปานกลาง, -2 คือ น่าเชื่อถือน้อย

3.2. ความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย (The strength of the evidence)

จากข้อมูลข้างต้นในข้อ 3.1 คณะนักวิชาการไทยร่วมกันให้คะแนนความเข้มแข็งของแต่ละบทความงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์ โดยมีระดับคะแนน 5 ระดับ ได้แก่ A = clear and well-founded (ชัดเจนและมีข้อค้นพบที่ดี), B = positively grounded (เป็นหลักฐานเชิงบวก), C = suggestive grounded (เป็นหลักฐานเชิงเสนอแนะ), D = Insufficient evidence (เป็นหลักฐานที่ไม่เพียงพอ) และ E = Negative evidence (เป็นหลักฐานเชิงลบ)

ความคิดเห็นของคณะนักวิชาการไทย

1. ที่มาของวัตถุดิบและสารสำคัญ กระบวนการแปรรูป และปริมาณสารสำคัญต่อ serving

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

- ข้อมูลที่มาของวัตถุดิบยังไม่มี ความชัดเจน เนื่องจากระบุเฉพาะแอปเปิ้ลดิบพันธุ์ฟูจิ ที่แยกจากน้ำ เติร์ยมโดยการสกัดด้วยคอลัมน์ Diaion® HP-20 แต่ไม่ได้ระบุกระบวนการในการทำเป็น tablet
- ไม่ได้ระบุวิธีตรวจวัดที่ชัดเจน และปริมาณสารสำคัญระบุยังไม่ครบถ้วน 100% เนื่องจากระบุเพียง Apple polyphenol (AP) samples contained 48.9% procyanidins, which comprised 11.6% dimers, 6.0% trimers, 6.2% tetramers, 6.2% pentamers, 4.6% hexamers, and 14.4% other polymers.
- 600 mg AP ไม่ได้ระบุว่า มีสารสำคัญใด (polyphenol หรือ procyanidin) และไม่ทราบแหล่งที่มาอย่างชัดเจนของปริมาณที่ใช้ (dose)

2. กลุ่มเป้าหมายประชากรที่คัดเลือก

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

- กลุ่มตัวอย่างจำนวน 65 คน ผู้ชาย 47 คน ผู้หญิง 18 คน ช่วงอายุ 30-60 ปี มีค่าระดับ fasting plasma glucose (FPG) อยู่ในช่วง 100-125 mg/dL เป็น mixed population ระหว่าง high normal (normal OGTT) และ borderline (raised OGTT) แต่ไม่ได้แสดงว่ามีประมาณเท่าไรในแต่ละกลุ่ม
- เกณฑ์การคัดเลือกควรมีการกำหนดค่า OGTT ตั้งแต่ก่อนการศึกษา แต่จากข้อมูลคาดการณ์ว่าผู้วิจัยรับอาสาสมัครก่อนแล้วจึงคัดออกทีหลัง
- ไม่ทราบแหล่งที่มาที่ชัดเจนของขนาดตัวอย่าง

3. การออกแบบงานวิจัย / รูปแบบการวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ

คณะกรรมการไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1)
เนื่องจาก

- ก. ไม่ได้รายงานตาม CONSORT guide ข้อมูลที่ได้จึงยังไม่ครบถ้วน
- ข. ไม่ระบุวิธีการ randomization
- ค. ไม่ได้ระบุถึงการติดตาม (monitoring) ของปัจจัยอื่น เช่น อาหารอื่น และการออกกำลังกาย ฯลฯ ระบุเพียงว่าให้อาสาสมัครห้ามรับประทานอาหารที่มี polyphenol-rich food
- ง. ช่วงเวลาที่ระยะเวลาในการวัดผล OGTT กว้างเกินไป (0,30, 120 นาที) ในการคำนวณ Area under the curve ควรมีระยะเวลาการวัดผลที่กระชั้นกว่านี้

4. การสรุปผลงานวิจัยและการวิจารณ์ผล

คณะกรรมการไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1)
เนื่องจาก

- ก. การสรุปผลเกินจริง เนื่องจากใช้คำว่า Chronic AP administration significantly improved impair-ed glucose tolerance in high-normal and borderline subjects
- ข. ไม่ควรใช้คำว่า chronic เนื่องจากมีระยะเวลาวัดผลเพียง 12 สัปดาห์
- ค. กลุ่มประชากรที่ศึกษามีการรวมกันระหว่าง กลุ่ม borderline ซึ่งมี impaired glucose tolerance และกลุ่ม high normal ซึ่งอาจไม่มี impaired glucose tolerance

5. ความสอดคล้องของผลงานวิจัยกับข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ

คณะกรรมการไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1)
เนื่องจาก

- ก. ข้อความกล่าวอ้างที่ว่า "This food contains procyanidin, which reportedly helps to maintain normal postprandial blood glu-cose levels. ซึ่งในกลุ่มทดลองมีค่า ค่า AUC of OGTT น้อยกว่ากลุ่มควบคุม เมื่อรับประทานต่อเนื่อง 12 สัปดาห์ แต่ว่าคำดังกล่าวไม่ได้ลดลงมาถึงระดับปกติ
- ข. ค่าผลที่ได้มาจากความแตกต่างที่เวลา 30 นาที แต่ที่เวลา 120 นาที ระดับน้ำตาลไม่มีความแตกต่าง และค่า AUC มาจากแค่ 3 time points ค่า HbA1c ไม่เปลี่ยน
- ค. ควรระบุคำกล่าวอ้างว่า This food contains procyanidin, which reportedly help to improve postprandial blood glucose levels, if continuously consumed for 12 weeks.

ข้อสังเกตอื่นๆ เพิ่มเติม

- ก. อาหารอื่นที่มี polyphenol อาจเป็น confound-ing factor ได้ เนื่องจากผู้วิจัยแจ้งอาสาสมัครให้เสี่ยง แต่ไม่ได้ตรวจติดตาม (monitor) ว่ามีการรับประทานอาหารอื่นจริงหรือไม่
- ข. ปัจจัยอื่น เช่น การออกกำลังกาย อาจมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งไม่ได้มีการกล่าวถึงในส่วนนี้

6. ประเมินความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย

The strength of the evidence = C (Suggestive grounded)

สรุป

จากข้อคิดเห็นของคณะนักวิชาการไทย ให้ความเห็นไว้ว่า ความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย เรื่อง “Chronic administration of apple polyphenols ameliorates hyperglycemia in high-normal and borderline subjects: A randomised, placebo-controlled trial” มีความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย (strength of the evidence) อยู่ในระดับ C = มีหลักฐานเชิงเสนอแนะ, suggestive grounded สำหรับการยืนยันข้อกล่าวอ้างทางสุขภาพว่า This food contains procyanidin, which reportedly helps to maintain normal postprandial blood glucose levels.

เอกสารอ้างอิง (References)

Shoji, T., Yamada, M., Miura, T., Nagashima, K., Ogura, K., Inagaki, N., Yamamoto, M.M. 2017. Chronic administration of apple polyphenols ameliorates hyperglycaemia in high-normal and borderline subjects: A randomised, placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 129. 43-51.

คำขอบคุณ (Acknowledge)

ขอขอบพระคุณหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการแข่งขันของประเทศ (บพข.) ที่ได้สนับสนุนทุนในการจัดกิจกรรมการระดมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญจากสาขาวิชาเพื่อเป็นข้อมูลในการจัดทำเอกสารฉบับนี้

ตารางที่ 1 แสดงผลการประเมินบทความวิจัยจากคณะผู้เรียบเรียงไทย

เกณฑ์การประเมินระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูล 0 = น่าเชื่อถือ, -1 = น่าเชื่อถือปานกลาง, -2 = น่าเชื่อถือน้อย

The strength of the evidence A = clear and well-founded, B = positively grounded, C = suggestive grounded, D = Insufficient evidence, E = Negative evidence

No.	บทความวิจัย			หัวข้อการประเมินความคิดเห็น						
	ชื่อเรื่อง	ชื่อวารสาร, ปีที่พิมพ์, Impact factor	ชื่อผู้แต่ง	ที่มาวัตถุดิบและสารสำคัญ กระบวนการแปรรูป และปริมาณสารสำคัญต่อ serving	กลุ่มเป้าหมาย ประชากรที่คัดเลือก	การออกแบบงานวิจัย / รูปแบบการวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ	การสรุปผลงานวิจัยและการวิจารณ์ผล	ความสอดคล้องของผลงานวิจัยกับข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ	The strength of the evidence	ข้อสังเกตอื่นๆ (ถ้ามี)
1	Chronic administration of apple polyphenols ameliorates hyperglycaemia in high-normal and borderline subjects: A randomised, placebo-controlled trial	Diabetes research and clinical practice (2017); 1-33 Impact factor 5.602	Shoji, T., Yamada, M., Miura, T., Nagashima, K., Ogura, K., Inagaki, N., Yamamoto, M.M.	-1	-1	-1	-1	-1	C	