

กรณีตัวอย่างของ Foods with Function Claims (FFC) Japan  
ข้อคิดเห็นของนักวิชาการไทยที่มีต่อการออกแบบงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์ (Clinical Trial) กับการยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ

### เรื่อง “โพลีฟินอลจากแอปเปิ้ลต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง”

รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย<sup>1</sup> วันทนี เกียรติสินยศ<sup>2</sup> ดุลยพร ตราชูธรรม<sup>3</sup> วชิร สีห์ขำนาญธุรกิจ<sup>4</sup> สายวรุฬ ชัยวานิชศิริ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

<sup>2</sup> สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

<sup>3</sup> สาขาพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

<sup>4</sup> ศูนย์ความเป็นเลิศทางสุขภาพและนวัตกรรมผลิตภัณฑ์อาหาร มหาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา

<sup>5</sup> สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ

เรียบเรียงโดย FIRN (Food Innovation and Regulation Network)

ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (FoSTAT)

#### ที่มาและความสำคัญ

การยื่นขออนุญาตการกล่าวอ้างทางสุขภาพของอาหารเชิงหน้าที่ในประเทศไทยมีแนวปฏิบัติของการเตรียมเอกสารหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ แต่อย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ดำเนินการขออนุญาตส่วนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งนักวิจัยได้มีการออกแบบการทดลองเชิงคลินิก (Clinical trial) แต่งานวิจัยดังกล่าวไม่ครอบคลุมกับการพิสูจน์ค่าของกล่าวอ้างที่เสนอไว้ ดังนั้นการจัดทำเอกสารสรุปในรูปแบบ Technical bulletin ที่แสดงรายละเอียดกรณีศึกษาเกี่ยวกับการวางแผนการทดลองเชิงคลินิกและการเตรียมข้อมูลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์ จะช่วยผู้ประกอบการและนักวิจัยเพื่อใช้เป็นองค์ความรู้ในการออกแบบงานวิจัยเชิงคลินิก ซึ่งเป็นหลักฐานหนึ่งเพื่อยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ 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

ดังนั้นทาง FIRN (Food Innovation and Regulation Network) ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (Food Science and Technology Association of Thailand; FoSTAT) จึงเห็นความสำคัญของการจัดทำ Technical bulletin เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการออกแบบงานวิจัยเชิงคลินิกให้ออกแบบอย่างดีและสอดคล้องกับข้อความที่ขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ โดยเอกสารฉบับนี้ ได้จัดทำ Technical bulletin โดยยกกรณีตัวอย่างมาจาก FFC Japan ในเรื่อง “โพลีฟินอล

จากแอปเปิ้ลต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง” โดยคาดหวังว่าเอกสาร Technical bulletin ในหัวข้อนี้จะสามารถเป็นองค์ความรู้ต่อแนวทางในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญดังกล่าวได้

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

### **ข้อจำกัดความรับผิดชอบ (Disclaimer)**

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับใด 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) สกัดและแยกด้วยคอลลิมน์ 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<sub>30-min glucose</sub>) และค่า OGTT<sub>30-min glucose value</sub> ในกลุ่มที่ได้รับสารทดสอบ ( $164.0 \pm 7.4$  mg/dL) ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ( $194.7 \pm 10.4$  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 ได้กำหนดเกณฑ์การเสนอความคิดเห็นสำหรับนักวิชาการไทยต่อการออกแบบงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์กับการยื่นขอล่าอ้างทางสุขภาพ 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

- ก. ข้อมูลที่มาของวัตถุดิบยังไม่มีชัดเจน เนื่องจากระบุเฉพาะแอปเปิ้ลดิบพันธุ์ฟูจิ ที่แยกจากน้ำ เติร์ยมโดยการสกัดด้วยคอลัมน์ Diaion® HP-20 แต่ไม่ได้ระบุกระบวนการในการทำเป็น tablet

- ข. 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.
- ค. 600 mg AP ไม่ได้ระบุว่ามีส่วนสำคัญใด (polyphenol หรือ procyanidin) และไม่ทราบแหล่งที่มาอย่างชัดเจนของปริมาณที่ใช้ (dose)

## 2. กลุ่มเป้าหมายประชากรที่คัดเลือก

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

- ก. 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) แต่ไม่ได้แสดงว่ามีปริมาณเท่าไรในแต่ละกลุ่ม
- ข. เกณฑ์การคัดเลือกควรมีการกำหนดค่า OGTT ตั้งแต่ก่อนการศึกษา แต่จากข้อมูลคาดการณ์ว่าผู้วิจัยรับอาสาสมัครก่อนแล้วจึงคัดออกทีหลัง
- ค. ไม่ทราบแหล่งที่มาที่ชัดเจนของขนาดตัวอย่าง

## 3. การออกแบบงานวิจัย / รูปแบบการวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

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

## 4. การสรุปผลงานวิจัยและการวิจารณ์ผล

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่ารระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

- ก. การสรุปผลเกินจริง เนื่องจากใช้คำว่า Chronic AP administration significantly improved impaired 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**

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-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 แต่ค่าดังกล่าวไม่ได้ลดลงมาถึงระดับปกติ
- ข. ค่าผลที่ได้มาจากความแตกต่างที่เวลา 30 นาที แต่ที่เวลา 120 นาที ระดับน้ำตาลไม่มีความแตกต่าง และค่า AUC มาจากแค่ 3 time points ค่า HbA1c ไม่เปลี่ยน
- ค. ควรระบุค่ากล่าวอ้างว่า 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 เนื่องจากผู้วิจัยแจ้งอาสาสมัครให้เลี่ยง แต่ไม่ได้ตรวจติดตาม (monitor) ว่ามีการรับประทานอาหารอื่นจริงหรือไม่
- ข. ปัจจัยอื่น เช่น การออกกำลังกาย อาจมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งไม่ได้มีการกล่าวถึงในส่วนนี้

**6. ประเมินความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย**

The strength of the evidence = C (Suggestive grounded)

**สรุป**

จากข้อคิดเห็นของคณะนักวิชาการไทย ให้ความเห็นว่า 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 (Acknowledgement)

ขอขอบพระคุณหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการแข่งขันของประเทศ (บพข.) ที่ได้สนับสนุนทุนในการจัดกิจกรรมการระดมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญจากสหสาขาวิชาเพื่อเป็นข้อมูลในการจัดทำเอกสารฉบับนี้

**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	กลุ่มเป้าหมายประชากรที่คัดเลือก	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	