

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

เรื่อง “ไลโคปีนจากมะเขือเทศต่อการลดไขมันในร่างกาย”

ธัญญ์ณลิน วิญญูประสิทธิ์¹ ยุราพร สหสกุล² ทศนีย์ ลิ้มสุวรรณ³ มาลี จีรวงศ์ศรี⁴

¹ ฝ่ายวิจัยและนวัตกรรม สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

² สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

³ ภาควิชาคหกรรมศาสตร์ คณะเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ

⁴ สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ

เรียบเรียงโดย FIRN (Food Innovation and Regulation Network)

ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (FoSTAT)

ที่มาและความสำคัญ

การยื่นขออนุญาตการกล่าวอ้างทางสุขภาพของอาหารเชิงหน้าที่ในประเทศไทยมีแนวปฏิบัติของการเตรียมเอกสารหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ แต่อย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ดำเนินการขออนุญาตส่วนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งนักวิจัยได้มีการออกแบบการทดลองเชิงคลินิก (Clinical trial) แต่งานวิจัยดังกล่าวไม่ครอบคลุมกับการพิสูจน์ค่าของกล่าวอ้างที่เสนอไว้ 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

ดังนั้นทาง FIRN (Food Innovation and Regulation Network) ภายใต้สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย (Food Science and Technology Association of Thailand; FoSTAT) จึงเห็นความสำคัญของการจัดทำ Technical bulletin เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการออกแบบงานวิจัยเชิงคลินิกให้ออกแบบอย่างดีและสอดคล้องกับข้อความที่ขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ โดยเอกสารฉบับนี้ได้จัดทำ Technical bulletin โดยยกกรณีตัวอย่างมาจาก FFC Japan ในเรื่อง “ไลโคปีนจากมะเขือเทศต่อการลดไขมันในร่างกาย” โดยคาดหวังว่าเอกสาร Technical bulletin ในหัวข้อนี้จะสามารถเป็นองค์ความรู้ต่อแนวทางในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญดังกล่าวได้

คำสำคัญ : LDL-cholesterol, lipid metabolism, lycopene, PR-7, randomized controlled trial, semidried tomato

ข้อจำกัดความรับผิดชอบ (Disclaimer)

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับใด ๆ กับสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย และอาจไม่สอดคล้องกับความคิดเห็นของหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรง ทางสมาคมฯ ไม่แนะนำให้ใช้ข้อมูลจากเอกสารฉบับนี้เพื่อการอ้างอิงทางวิชาการ และทางสมาคมฯ ไม่รับผิดชอบในความเสียหายใด ๆ ที่เกิดขึ้นจากการนำเอกสารหรือความคิดเห็นนี้ไปใช้

ขั้นตอนและวิธีการ

1. คัดเลือกหัวข้อและกำหนดรายชื่อนักวิชาการไทย

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

ชื่อสารสำคัญ: lycopene

ชื่อผลิตภัณฑ์: Tomato (*Solanum lycopersicum*)

รูปแบบผลิตภัณฑ์: ผลิตภัณฑ์อาหารแปรรูป (รูปแบบเสริมอาหาร)

ข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ: This Food contains lycopene, it has been reported that lycopene has the function of lowering LDL cholesterol in the blood.

2. เกณฑ์ในการระดมความคิดเห็นของนักวิชาการไทย

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

บทความวิจัย: Effect of 12-Week Daily Intake of the High-Lycopene Tomato (*Solanum Lycopersicum*), a Variety Named "PR-7", on Lipid Metabolism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study

มะเขือเทศ (*Solanum lycopersicum*) เป็นแหล่งที่อุดมไปด้วยไลโคปีน (lycopene) ในกระบวนการผลิตปกติมะเขือเทศดิบ จะมีไลโคปีน 3-5 mg / 100 g บทความวิจัยนี้ศึกษามะเขือเทศสายพันธุ์ที่ให้ไลโคปีนสูงชื่อว่า "PR-7" (GOCHISO TOMATO) ซึ่งมีปริมาณไลโคปีนสูงกว่ามะเขือเทศทั่วไป นำมาผลิตและแปรรูปโดยการทำให้แห้ง (semidried) มีส่วนประกอบของ lycopene 22.0-27.8 mg, β -Carotene 2.8-3.3 mg, Carbohydrates 12.8 g, Proteins 2.1 g, Lipids 0.4 g, Ash 1.7 g, Total fiber 2.6 g, Sodium 3.1 mg, Calories 57.8 kcal, Water 33.2 g

กลุ่มตัวอย่างอาสาสมัคร 100 ราย อายุ ≥ 30 - < 70 ปี แบ่งกลุ่มตัวอย่างด้วยการสุ่ม ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับสารทดสอบ "PR-7" 50 g (lycopene 22.0-27.8 mg/day ทุกวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์) (n = 33) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (n = 41) พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ "PR-7" 50 g (lycopene 22.0-27.8 mg/day) ทุกวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีค่า LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และผลการวิเคราะห์ค่าความปลอดภัยในการบริโภค 200 g/day (as a raw tomato) ได้รับการยืนยันว่ามีความปลอดภัย

3. เกณฑ์การเสนอความคิดเห็นของนักวิชาการไทย

คณะ FIRN ได้กำหนดเกณฑ์การเสนอความคิดเห็นสำหรับนักวิชาการไทยต่อการออกแบบงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์กับการยื่นขอกล่าวอ้างทางสุขภาพ 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 คณะนักวิชาการไทยร่วมกันให้คะแนนความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัยของแต่ละบทความงานวิจัยที่ศึกษาในมนุษย์ 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

- ข้อมูลยังไม่เพียงพอ เนื่องจากใช้ผลิตภัณฑ์ทางการค้า ซึ่งวัตถุดิบไม่ได้ระบุว่าเป็นวัตถุดิบที่อุดมสมบูรณ์เท่าใด ขนาดสไลด์เท่าใด บรรจุในบรรจุภัณฑ์อะไร และวัตถุดิบปลูกคนละพื้นที่กัน
- ค่าสารอาหาร (nutrient) แสดงเป็นเลขตัวเดียว ไม่มี mean และ sd ค่า bioactive compound แสดงเป็น range on daily consumption (50 g/ serving)
- สายพันธุ์ที่ breed ใหม่ ไม่ระบุว่าใช้กระบวนการใดจึงมีปริมาณ lycopene สูง
- Placebo tomato ไม่มี lycopene ND

2. กลุ่มเป้าหมายประชากรที่คัดเลือก

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจากมีการกำหนด inclusion, exclusion ที่ละเอียด แต่มีการระบุว่าประชากรที่คัดเลือกไว้ drop out ในลักษณะที่ not being accustomed to eating raw tomatoes (n = 6), regularly drinking tomato juice (n = 4) ซึ่งไม่ควรเกิดขึ้น (แต่อาจจะเกิดจากการกำหนดให้รับประทานนานเกินไปที่เวลา 12 สัปดาห์)

3. การออกแบบงานวิจัย / รูปแบบการวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือมาก (0) เนื่องจากมี pilot test มาก่อน 8 สัปดาห์ ในรูปแบบ randomized double-blind, placebo-controlled, parallel group study ซึ่งน่าเชื่อถือ

4. การสรุปผลงานวิจัยและการวิจารณ์ผล

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจาก

- ก. สรุปผลงานวิจัยว่ามีปริมาณ lycopene สูง ซึ่งมีผลทำให้ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญใน 12 สัปดาห์ แต่ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ค่าไม่คงที่ และไม่มีแนวโน้มการลดลงที่ชัดเจน
- ข. ค่า LDL ที่ยืนยันเฉพาะในกลุ่ม borderline high cholesterol เท่านั้น แต่ในกลุ่มที่มี LDL สูง mild hypercholesterolemia ผลลัพธ์ที่ได้ไม่มีนัยสำคัญ
- ค. ผลสรุปที่นำมาใช้อ้างอิง ไม่แสดงผลการศึกษาที่ชัดเจน
- ง. ผลการวิเคราะห์ทางสถิติไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจากไม่ได้แสดงวิธีการวัดค่า

5. ความสอดคล้องของผลงานวิจัยกับข้อความที่กล่าวอ้างทางสุขภาพ

คณะทำงานไทยที่เข้าร่วมกิจกรรมฯ ให้ความเห็นว่าระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับที่น่าเชื่อถือปานกลาง (-1) เนื่องจากในภาพรวมมีความสอดคล้องกับคำกล่าวอ้าง ในสัปดาห์ที่ 12 ผลการลด LDL สอดคล้องกับคำกล่าวอ้าง แต่ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ค่าไม่คงที่ และไม่มีแนวโน้มการลดลงที่ชัดเจน

ข้อสังเกตอื่นๆ เพิ่มเติม

- ก. ข้อมูลวัตถุดิบและกระบวนการเตรียมวัตถุดิบไม่ชัดเจน
- ข. การสรุปผลยังมีข้อสังเกตไม่ชัดเจน เช่น ค่า LDL ให้ผลที่ไม่คงที่ ไม่พบผลที่ชัดเจนในสัปดาห์ที่ 8 ไม่แสดงผล oxidative marker
- ค. ควรมีงานวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับ effect of various cooking methods and long term ingestion

6. ประเมินความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย

The strength of the evidence = C (Suggestive grounded)

สรุป

จากข้อคิดเห็นของคณะนักวิชาการไทย ให้ความเห็นว่า ความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย เรื่อง “Effect of 12-Week Daily Intake of the High-Lycopene Tomato (*Solanum Lycopersicum*), a Variety Named “PR-7”, on Lipid Metabolism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study” มีความหนักแน่นของหลักฐานการวิจัย (strength of the evidence) อยู่ในระดับ C = มีหลักฐานเชิงเสนอแนะ, suggestive grounded สำหรับการยืนยันข้อกล่าวอ้างทางสุขภาพว่า This Food contains lycopene, it has been reported that lycopene has the function of lowering LDL cholesterol in the blood.

เอกสารอ้างอิง (References)

Nishimura, M., Tominaga, N., Takano, Y.I., Yamamoto, M.M., Nishihira, J. 2019. Effect of 12-Week Daily Intake of the High-Lycopene Tomato (*Solanum Lycopersicum*), a Variety Named “PR-7”, on Lipid Metabolism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Nutrients*. 11(5). 1-13.

คำขอบคุณ (Acknowledge)

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	Effect of 12-Week Daily Intake of the High-Lycopene Tomato (<i>Solanum Lycopersicum</i>), a Variety Named “PR-7”, on Lipid Metabolism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study	Nutrients (2019); 11, 1177 Impact factor 5.429	Nishimura, M., Tominaga, N., Takano, Y.I., Yamamoto, M.M., Nishihira, J.	-1	-1	0	-1	-1	C	