



ร่างรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “การศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างส้มโอและ  
ยาไซโคลสปอรินในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี”

Pharmacokinetic interaction study between pomelo and cyclosporine in  
healthy Thai volunteers

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนครสวรรค์
วันลงทะเบียน..... 31 ส.ค. 2558
เลขทะเบียน..... 16824942
เลขเรียกหนังสือ..... อ 81

๗๓  
๖๕๖  
๒๕๕๖

โดย ดร.ภญ. ภัคดี เสริมสรรพสุข และคณะ

26 เมษายน 2556

## ร่างรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “การศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างส้มโอและ  
ยาไซโคลสปอรินในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี”

Pharmacokinetic interaction study between pomelo and cyclosporine in  
healthy Thai volunteers

คณะผู้วิจัย

สังกัด

ดร.ภญ. ภัควดี เสริมสรรพสุข

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์

นพ. ชีระยุทธ หยกอุบล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

ดร. ภญ. ศิรดา มาพันธ์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์

ภญ. วรินทร์ อันล้ำเลิศ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยนเรศวร

## สารบัญ

บทคัดย่อ	4
Abstract	5
เนื้อหางานวิจัย	
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	6
การทบทวนวรรณกรรมแนวคิด และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
วัตถุประสงค์โครงการวิจัย	8
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	8
ขอบเขตโครงการวิจัย	9
วิธีการดำเนินการวิจัย	9
ผลการศึกษา	13
สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	41
ภาคผนวกที่ 1 เอกสารรับรองจริยธรรมในมนุษย์	43
ภาคผนวกที่ 2 ผลตรวจร่างกายเพื่อคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา	45
ภาคผนวกที่ 3 ผลตรวจประเมินความปลอดภัยของอาสาสมัครในการศึกษา	55
ภาคผนวกที่ 4 ผลตรวจร่างกายอาสาสมัครภายหลังสิ้นสุดการศึกษา	63
ภาคผนวกที่ 5 ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้	65
ภาคผนวกที่ 6 เอกสารอ้างอิง	67

## บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือเพื่อประเมินผลของสัมไอต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ไซโคลสปอริน ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

รูปแบบของการศึกษาคือ open-label, คู่, ให้นยาแบบครั้งเดียว, ข้ามสลับ โดยมี washout period 2 สัปดาห์ ก่อนการบริหรยา 1 ชั่วโมง อาสาสมัครที่ผ่านการอดอาหารจะได้รับเนื้อสัมไอในปริมาณ 250 กรัม หรือน้ำ 250 มิลลิลิตร ถัดมาอาสาสมัครจะได้รับประทานผลิตภัณฑ์ยาเม็ด cyclosporine ในตำรับ microemulsion ในขนาด 200 mg และภายหลังรับประทานยา 10 นาที อาสาสมัครจะรับประทานเนื้อสัมไอในปริมาณ 250 g หรือน้ำ 250 มิลลิลิตร ตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครถูกเก็บเพื่อวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาไซโคลสปอริน ในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมงภายหลังให้นยา ค่า 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ natural log transformed  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  และ  $C_{max}$  ของยาไซโคลสปอริน ระหว่างกลุ่มทดสอบ และกลุ่มควบคุม มีค่า 120.80-137.44% ,120.44-137.30% และ 125.98-146.81% ตามลำดับ ซึ่งผลนี้อยู่นอกช่วงที่ยอมรับได้ของชีวสมมูลซึ่งนิยามไว้ใน European Medicines Agency guidelines สำหรับยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ (90-111% สำหรับ AUC และ 80-125% สำหรับ  $C_{max}$ ) นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มทดสอบและกลุ่มควบคุม

โดยสรุปการรับประทานสัมไอร่วมกับยาไซโคลสปอริน ส่งผลกระทบต่อชีวประสิทธิผลของยา ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการรับประทานสัมไอร่วมกับยาไซโคลสปอริน



## Abstract

The aim of this study was to investigate effect of pomelo on the pharmacokinetics of cyclosporine in Thai healthy volunteers.

A study design was an open-label, randomized, single dose, crossover study with 2 week washout period. One hour before cyclosporine administration, each fasting subject received 250 mg of pomelo pulp or 250 ml of water then subjects received 200 mg of microemulsion cyclosporine. Ten minutes after that subject received 250 mg of pomelo pulp or 250 ml of water. Blood samples were collected for assay of cyclosporine during a 24-h period. The 90% confidence intervals for the test/control ratio using logarithmic transformed data of  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  were 120.80-137.44%, 120.44-137.30% and 125.98-146.81%, respectively. These results were not within the accepted bioequivalence range as defined in the European Medicines Agency guidelines for narrow therapeutic index drugs (90-111% for AUC and 80-125% for  $C_{max}$ ). There were no differences in safety profiles of the test and control groups.

In conclusion, co-administration of pomelo with cyclosporine significantly affected bioavailability of cyclosporine. Therefore, co-administer pomelo with cyclosporine should be done with caution.

## เนื้อหางานวิจัย

### ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ยากภูมิคุ้มกัน cyclosporine มีการใช้อย่างแพร่หลายเพื่อการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ยามักจะถูกจำกัดการใช้ เนื่องจากการที่มี therapeutic range ที่แคบ และมักจะมีรายงานการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ที่สืบเนื่องมาจากระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่สูงจนเป็นพิษ (renal dysfunction, cholestasis, paresthesias) ขนาดยาเริ่มต้นของยา cyclosporine เพื่อป้องกัน allograft rejection คือประมาณ 5-10 mg/kg/day ซึ่งตามปกติแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (1)

Cyclosporine มีหลายตำรับ ทั้งในรูปแบบ ampules สำหรับ intravenous infusion ในรูปสารละลาย และ capsules โดยตำรับดั้งเดิมของยา cyclosporine คือ Sandimmune<sup>®</sup> ซึ่งตั้งตำรับโดยใช้ olive oil ดังนั้นการดูดซึมของยาในตำรับนี้จะขึ้นอยู่กับน้ำดีซึ่งใช้สำหรับทำ emulsification ดังนั้น external bile drainage, cholestasis หรือ ท้องเสีย อาจจะมีผลลดปริมาณน้ำดีสำหรับ emulsification และมีผลทำให้การดูดซึมยาลดลง การดูดซึมของยา cyclosporine ในตำรับนี้ไม่ดีและไม่มีรูปแบบที่แน่นอน ซึ่งความผันแปรทาง pharmacokinetics นี้เป็นผลมาจากทั้งความผันแปรระหว่างบุคคลและภายในบุคคล เพื่อลดข้อบกพร่องดังกล่าว ยาตำรับใหม่จึงถูกพัฒนาขึ้น เช่น Neoral<sup>®</sup> ซึ่งเป็น microemulsion ของ cyclosporine ทำให้ยาสามารถถูกดูดซึมได้ทันทีถึงแม้จะขาดน้ำดี ยาในรูปแบบ microemulsion จะมีอัตราการดูดซึมที่เร็วกว่า และให้ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมที่มากกว่ายาต้นตำรับ Sandimmune<sup>®</sup> ดังนั้นยาทั้งสองตำรับนี้จึงไม่ bioequivalent กัน ยา cyclosporine มี first-pass metabolism ที่สูง เนื่องจากยาเป็น substrate ของ gut cytochrome P450 (CYP) โดยเฉพาะกับ CYP3A4 (1) นอกจากนี้ยา cyclosporine ยังคงเป็น substrate ของ P-glycoprotein ซึ่งเป็น drug efflux pump ยาส่วนใหญ่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ที่ตับและในลำไส้เล็กด้วยขบวนการ hydroxylation และ n-demethylation ได้ oxidative metabolites หลัก 3 ชนิด คือ AM1, AM9 และ AM4 ที่ซึ่งมีฤทธิ์ภูมิคุ้มกัน แต่น้อยกว่า parent compound (2) และยามีค่าครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง (3, 4)

ยา cyclosporine เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี โดยประมาณ 20% จับกับ leukocyte และ 40% จับกับ erythrocyte และอีก 40% ที่เหลือคืออยู่ในพลาสมาที่ซึ่งส่วนใหญ่จะจับอยู่กับ lipoprotein การจับของ cyclosporine กับส่วนประกอบต่างๆในเลือดจะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ ดังนั้นการวิเคราะห์ตัวอย่างยาในตัวอย่างที่ไม่ใช่เลือด เช่นในพลาสมาหรือซีรัม ควรจะต้องทำที่ 37°C หรือต้องปรับ therapeutic range ให้เหมาะสมกับอุณหภูมิซึ่งจะมีผลต่อการเปลี่ยน protein binding ดังนั้นโดยทั่วไปการวิเคราะห์ cyclosporine จึงใช้เลือด (whole blood) ในการวัด การวัดความเข้มข้นของยา cyclosporine แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ nonspecific assay และ specific assay โดย nonspecific assay คือการวัดความเข้มข้นรวมของทั้ง cyclosporine และ



metabolites ของ cyclosporine นั้นคือวิธีไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่าง cyclosporine และ metabolites ได้ ตัวอย่างของ nonspecific assay คือ polyclonal fluorescence polarization immunoassays ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้โดยทั่วไปในทางคลินิก ส่วนวิธีการวัดแบบ specific assay คือการวัดโดยวิธี monoclonal methods และ HPLC ซึ่งจะสามารถวัดแยกความเข้มข้นของ cyclosporine และ metabolites ออกจากกันได้(1) ถ้าวิธีที่ใช้วัดเป็น specific assay และวัดในเลือด ค่า therapeutic range ของยา cyclosporine เท่ากับ 150-400 ng/ml ในขณะที่ถ้าวิธีที่ใช้วัดเป็น nonspecific assay และวัดในเลือด therapeutic range ของยา cyclosporine เท่ากับ 200-800 ng/ml(2, 5)

ยาถูก metabolism โดยเอนไซม์ Cytochrome (CYP) 3A ที่พบในตับและผนังลำไส้เล็ก ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวโดยยา verapamil (6, 7) และ amiodarone (8) จะมีผลเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและส่งผลให้เกิดพิษต่อผู้ป่วยขึ้นได้ แต่นอกจากอันตรกิริยาระหว่างยาต่อยา ปัจจุบันพบว่าอาหารก็มีผลกระทบต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้วยเช่นกัน ที่รู้จักกันดีคือการรับประทาน cyclosporine ร่วมกับ grapefruit เนื่องจาก grapefruit มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ใน CYP 3A ที่ผนังลำไส้เล็กและตับ ส่งผลให้ระดับยา cyclosporine สูงจนอาจเกิดพิษขึ้นได้ (9-12) สารในกลุ่ม flavonoids (naringenin, naringin) ซึ่งพบในปริมาณมากใน grapefruit และผลการทดลองในหลอดทดลองแสดงฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP 3A (13) จึงถูกคาดว่ามีส่วนสำคัญในการยับยั้ง CYP 3A แต่ความสำคัญของสารในกลุ่มนี้ยังคงเป็นที่ถกเถียงเนื่องจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีโดยการรับประทาน naringin ซึ่งเป็น flavonoids พบว่าสารดังกล่าวไม่มีผลในการยับยั้ง CYP 3A (14) ต่อมาอนุพันธ์ของ furanocoumarin เช่น bergamottin, 6', 7' dihydroxybergamottin เป็นตัวที่ถูกคาดว่ามีส่วนสำคัญในการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวที่ซึ่งได้รับการยืนยันผลจากการทดลองในหลอดทดลอง(15) แต่อย่างไรก็ตามจนกระทั่งปัจจุบันยังคงไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าสารสำคัญตัวใดรับผิดชอบต่อการเกิดอันตรกิริยาต่อยา และอาจเป็นไปได้ว่าไม่ใช่แค่เพียงสารสำคัญตัวใดตัวหนึ่ง แต่อาจเกิดจากสารสำคัญหลายๆตัวมีส่วนร่วมในการทำให้เกิดอันตรกิริยาดังกล่าว

เนื่องจาก grapefruit ไม่ใช่ผลไม้ท้องถิ่นในประเทศไทย จึงมักไม่ค่อยมีผู้บริโภค จึงมักจะไม่เกิดปัญหาอันตรกิริยาดังกล่าวขึ้นในประเทศไทย แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทยมีการบริโภคส้มโอกันอย่างกว้างขวาง ส้มโอที่ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า chinese grapefruit หรือมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Citrus grandis* และ *Citrus maxima* เชื่อว่าเป็นต้นกำเนิดทางพันธุกรรมของ grapefruit ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าส้มโอจะมีผลในการทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อยา Cyclosporine เช่นเดียวกับ grapefruit หรือไม่

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของส้มโอสายพันธ์ที่นิยมรับประทานในประเทศไทย ต่อชีวประสิทธิผลของยา Cyclosporine ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

## การทบทวนวรรณกรรม แนวคิด และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากับส้มโอ นั้นยังคงมีน้อยมาก Guo และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์ระดับ furanocoumarins ในน้ำคั้นจากกลีบส้มโอ และวิเคราะห์ฤทธิ์ของน้ำคั้นจากกลีบส้มโอในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ใน microsome จากตับมนุษย์ และพบว่าส้มโอไทยมีระดับของ furanocoumarins ที่สูงโดยเฉพาะ dihydroxybergamottin ซึ่งมีในระดับที่สูงใกล้เคียงกับ grapefruit และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ใน microsome จากตับมนุษย์เท่ากับ grapefruit (16) และมีการศึกษาของ Grenier และคณะที่พบว่าน้ำสกัดจากผลส้มโอยกเว้นส่วนเปลือกสีเขียว นั้นมีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา cyclosporine 18.9% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในอาสาสมัครสุขภาพดี (17) การศึกษาของ Grenier มีรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ open-label, randomized, 3-way crossover study โดยมี washout period 14 วัน การศึกษาดำเนินการในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี จำนวน 12 คน ในสภาวะอดอาหาร (fasting condition) ซึ่งได้รับยา Neoral<sup>®</sup> 200 mg single oral dose และจะถูกสุ่มให้ได้รับยาพร้อมกับ 240 ml ของน้ำส้มโอ น้ำcranberry หรือ น้ำ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บจนกระทั่ง 36 ชั่วโมงหลังได้รับยาแต่ละ dose และวัดระดับความเข้มข้นของยาโดยใช้ liquid chromatography-tandem mass spectrometry method ผลการศึกษาพบว่าน้ำส้มโอเพิ่มระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา ( $C_{max}$ ) และพื้นที่ใต้กราฟของยาตั้งแต่เวลา 0 ถึงอนันต์ ( $AUC_{0-\infty}$ ) อย่างเป็นนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มทดสอบที่ได้รับน้ำcranberry และกลุ่มควบคุม นอกจากนี้มีรายงานถึงความเป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาของยา tacrolimus กับส้มโอ โดยพบการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นรายหนึ่งที่บังเอิญรับประทานส้มโอ ~ 100 g ในระหว่างที่ได้รับยา tacrolimus (18)

จากการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นความเป็นไปได้ที่ส้มโออาจมีฤทธิ์เพิ่มชีวประสิทธิผลของยา cyclosporine แต่อย่างไรก็ตามความแตกต่างของส้มโอในแต่ละสายพันธุ์อาจส่งผลต่อชีวประสิทธิผลของยาในระดับที่ต่างกัน ซึ่งสังเกตได้จากการศึกษาของ Guo และคณะ ซึ่งพบว่าส้มโอ Guanximiyou มีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา felodipine ซึ่งเป็น CYP3A substrate ในขณะที่ส้มโอ Changshanhuyou ไม่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยาดังกล่าวในอาสาสมัครสุขภาพดี (16) นอกจากนี้ในการศึกษาของ Grenier และคณะ(17) ที่กล่าวข้างต้นนั้นเป็นการทำการศึกษาน้ำสกัดส้มโอซึ่งประกอบด้วยทุกส่วนของส้มโอยกเว้นเปลือกสีเขียว ดังนั้นจึงยังคงไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการรับประทานกลีบส้มโอซึ่งเป็นการบริโภคส้มโอแบบปกติจะส่งผลต่อชีวประสิทธิผลของยาหรือไม่

## วัตถุประสงค์โครงการวิจัย

เพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างกลีบส้มโอ กับยากดภูมิคุ้มกัน cyclosporine ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

มีประโยชน์ต่อโรงพยาบาล และหน่วยงานทางสาธารณสุข เนื่องจากผลจากงานวิจัยนี้สามารถนำไปสู่การลดโอกาสการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ และการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเนื่องจากยากดภูมิคุ้มกัน



cyclosporine ใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งส่งผลเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยที่ใช้อย่างถาวร และนำผลสรุปที่ได้มาพัฒนาในการดำเนินงานวิจัยในอนาคต เกี่ยวกับอันตรกิริยาของ cyclosporine กับพืชตระกูล Citrus

## ขอบเขตโครงการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีแบบ single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover เพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างส้มโอ กับยา cyclosporine ในรูปแบบ microemulsion โดยใช้ส้มโอนิดที่นิยมบริโภคกันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย

## วิธีการดำเนินการวิจัย

### รูปแบบการศึกษา

รูปแบบการศึกษาคือแบบ single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover โดยมี washout period 2 สัปดาห์ โดยโครงร่างวิจัย และแบบฟอร์มของเอกสารแสดงความยินยอมจะถูกยื่นเพื่อพิจารณาจริยธรรมโดยคณะกรรมการจริยธรรม มหาวิทยาลัยนเรศวร

### ผู้เข้าร่วมการศึกษา

อาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีจำนวน 18 คน จะได้รับคัดเลือกเข้าร่วมโครงการโดยใช้เกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (Subject Inclusion Criteria)

- 1) เพศชาย เชื้อชาติไทย อายุระหว่าง 18-45 ปี
- 2) มีค่า Body Mass Index (BMI) 18-25 kg/m<sup>2</sup>
- 3) มีสุขภาพดี โดยผ่านการตรวจสอบประวัติการใช้ยา การตรวจร่างกาย สัญญาณชีพ และผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคลินิกเป็นปกติ ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, AST/ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase, blood glucose, complete blood count, serology (HBs antigen และ Anti-HCV) และ urine analysis
- 4) ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจและลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้ว
- 5) ในกรณีที่ผู้ทดสอบหรือผู้ต้องมีการหยุดสูบบุหรี่อย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Exclusion Criteria)

- 1) มีประวัติแพ้ยา cyclosporine รวมทั้งมีประวัติแพ้ส่วนประกอบอื่นๆ ในเม็ดยา
- 2) มีประวัติป่วยเป็นโรคระบบทางเดินอาหาร โรคตับ โรคไต โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อ bioavailability ของยา cyclosporine
- 3) มีประวัติดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์เป็นประจำมากกว่า 2 ปี โดยดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ 2 หน่วยวัดต่อวัน (standard drink) ซึ่ง 1 หน่วยวัด มีแอลกอฮอล์ 15 กรัม เทียบเท่ากับไวน์ 1 แก้ว, เบียร์ 1 กระป๋อง, สุรา 30 ดีกรี 45 มิลลิลิตร และไม่สามารถ

หยุดดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ได้ก่อนเริ่มการศึกษาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน และ  
ต่อเนื่องจนเสร็จสิ้นการศึกษา

- 4) มีการใช้สารเสพติด
- 5) มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ (มากกว่า 10 มวนต่อวัน) หรือหากมีการสูบบุหรี่ปานกลาง (น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน) และไม่สามารถอดการสูบบุหรี่ได้ก่อนเริ่มการศึกษาได้อย่างน้อย 6 เดือน และระหว่างการศึกษา
- 6) รับประทานหรืออาหารที่มีผลต่อ enzyme CYP 3A4 หรือ P-glycoprotein ในร่างกายภายใน 14 วันก่อนเริ่มการศึกษา
- 7) เคยเข้าร่วมการทดลองการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา
- 8) รับประทานสมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มการศึกษา
- 9) มีประวัติบริจาคเลือด (1 หน่วย หรือ 350 มิลลิลิตร) ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา

เกณฑ์การถอนตัวอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Subject Withdrawal Criteria)

- 1) ในระหว่างดำเนินการศึกษาแพทย์ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยพิจารณาว่าอาสาสมัครเกิดอาการแพ้ต่อยาหรือเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเนื่องจากยา Cyclosporine หรือวิธีการวิจัย
- 2) อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการศึกษา
- 3) อาสาสมัครต้องการถอนตัวออกจากการศึกษา
- 4) อาสาสมัครที่มีอาการอาเจียน หรือมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เนื่องจากจะรบกวนระดับยาในเลือดของอาสาสมัครให้ไม่น่าเชื่อถือ

ผลิตภัณฑ์: Cyclosporin และส้มโอ

Cyclosporine ใช้ผลิตภัณฑ์ต้นแบบ Neoral<sup>®</sup> capsule ขนาด 100 mg

ส้มโอ พันธุ์ส้มโอจะใช้พันธุ์ขาวทองดี เนื่องจากเป็นพันธุ์ที่นิยมรับประทานภายในประเทศไทย และนิยมส่งออกไปขายต่างประเทศ

(ส้มโอพันธุ์ขาวทองดีจะสามารถเก็บผลผลิตได้ในเดือน สิงหาคม-กันยายน ถ้าเป็นทวาย จะออกเก็บผลผลิตได้ในเดือน มีนาคม-เมษายน โดยมีแหล่งผลิตอยู่ที่ภาคกลาง จังหวัดนครปฐม สมุทรสาคร และราชบุรี ดังนั้นในการศึกษาจะเลือกใช้ ส้มโอพันธุ์ขาวทองดี ที่ออกผลในช่วง สิงหาคม-กันยายน แต่ทั้งนี้ขึ้นกับช่วงเวลาที่ได้เงินทุน ในกรณีที่ไม่สามารถทำการศึกษาในช่วง สิงหาคม-กันยายน จะเลือกใช้ส้มโอพันธุ์ขาวทองดีที่ออกผลในช่วง มีนาคม-เมษายน )

วิธีการเตรียมส้มโอ

ส้มโอจะถูกเตรียม 12 ชั่วโมง ก่อนการบริหารยา เริ่มโดยการปอกเปลือกส้มโอออก และแกะเฉพาะกลีบส้มโอออกจากผลส้มโอ(ไม่รวมเมล็ดส้มโอ) และ แบ่งกลีบส้มโอใส่กล่องโฟม โดยแต่ละกล่องประกอบด้วยกลีบส้มโอ 250 g และแช่เก็บไว้ในตู้เย็น อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส ระหว่างรอการบริโภค



ผู้ปอกและเตรียมสั้มโอ จะต้องทำการล้างมือก่อนการเตรียมสั้มโอ ผู้เตรียมต้องใส่ถุงมือปราศจากเชื้อและผ้าปิดปากระหว่างเตรียม

#### การบริหารยา (Drug administration)

ณ เวลา 18.00 – 19.00 น. ในวันก่อนวันที่จะทำการบริหารยาในแต่ละช่วง อาสาสมัครทุกคนมารายงานตัว ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร หลังจากนั้นอาสาสมัครจะเข้าพักที่ที่พัก และมาเข้าร่วมการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรในเช้าของวันที่ทำการบริหารยา สำหรับการเดินทาง คณะผู้วิจัยจะจัดเตรียมรถตู้รับ-ส่งให้กับอาสาสมัคร อาสาสมัครจะต้องงดอาหารตั้งแต่วันที่ 22.00 น. หรือเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนการบริหารยา

ในวันที่ทำการบริหารยา ก่อนการบริหารยา 1 ชั่วโมง อาสาสมัครจะได้รับประทานน้ำหรือกลีบบัสมโอในปริมาณ 250 g ถัดมาอาสาสมัครจะได้รับประทานผลิตภัณฑ์ยาเม็ด cyclosporine ในตำรับ microemulsion ในขนาด 200 mg (2×100mg) แบบ ครั้งเดียว ตามด้วยน้ำ 200 มิลลิลิตร และภายหลังจากรับประทานยา 10 นาที อาสาสมัครจะรับประทานน้ำ 250 มิลลิลิตร หรือกลีบบัสมโอในปริมาณ 250 g และอยู่ในท่านั่งอย่างน้อย 30 นาที หลังจากนั้นงดอาหารต่ออีก อาสาสมัครจะได้รับประทานอาหารที่ชั่วโมงที่ 4 และ 12 หลังจากบริหารยา อาสาสมัครทุกคนรับประทานอาหารชนิดเดียวกันที่คณะผู้วิจัยจัดเตรียมให้ และรับประทานแล้วเสร็จภายใน 15 นาที อาสาสมัครทุกคนจะต้องงดสูบบุหรี่ งดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ งดชา กาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน ก่อนการศึกษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง และในระหว่างการศึกษาทั้ง 2 ช่วง งดรับประทานผลไม้ดังนี้ กล้วย องุ่น มังคุด สตรอเบอร์รี่ แอปเปิ้ลฝรั่ง และมะม่วง เนื่องจากมี flavonoids เป็นส่วนประกอบ ก่อนการศึกษาอย่างน้อย 7 วันและในระหว่างการศึกษาทั้ง 2 ช่วง และไม่ควรออกกำลังกายในระหว่างการศึกษาและปฏิบัติการเฉพาะที่จำเป็นเท่านั้น

#### การเก็บตัวอย่างเลือด (Blood Sample collection)

การเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเลือดดำที่แขนของอาสาสมัครกระทำโดยพยาบาลวิชาชีพ โดยใช้วิธีสอด IV catheter และ infusion plug คาไว้ที่แขน ในแต่ละช่วงของการศึกษา มีการเก็บตัวอย่างเลือด ณ เวลาก่อนได้รับยาและหลังจากได้รับยาที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, และ 24 ชั่วโมง ครั้งละ 3 mL ลงใน ethylenediaminetetraacetic acid vacutainer และแช่ในกล่องบรรจุน้ำแข็ง ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปเก็บที่อุณหภูมิ -80 °C เพื่อรอการวิเคราะห์ระดับยาต่อไป

#### การเฝ้าระวังอาสาสมัคร (Subject monitoring)

ระหว่างการศึกษาดังกล่าว มีการเฝ้าระวังอาสาสมัครหลังจากได้รับยา ดังนี้

- 1) การตรวจวัดสัญญาณชีพ (vital signs) ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย ความดันเลือดในท่านั่ง และชีพจร เมื่ออาสาสมัครรายงานตัวเข้าสู่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ในคืนก่อนทำการบริหารยาแต่ละช่วง (ประมาณ 18.00 น.) ภายใน 1 ชั่วโมงก่อนได้รับยา และภายใน 30 นาทีหลังจากเก็บตัวอย่างเลือดที่ทุกจุดเวลาหลังการบริหารยา

- 2) การประเมินทางกายภาพของอาสาสมัคร ณ เวลาที่อาสาสมัครเข้าสู่สถานที่ดำเนินการศึกษาก่อนอาสาสมัครรับยา และเมื่อออกจากสถานที่ดำเนินการศึกษา
- 3) การตรวจร่างกายของอาสาสมัครโดยแพทย์ และ serum creatinine เมื่อสิ้นสุดการศึกษาทางคลินิก

#### การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์

อาสาสมัครทุกคนได้รับแจ้งจากผู้วิจัยให้ทราบถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นก่อนได้รับยา มีการสอบถามถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ทุกจุดเวลาที่มีการเจาะเลือด อาสาสมัครสามารถแจ้งเจ้าหน้าที่ได้ตลอดเวลาหากมีอาการอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น และมีการบันทึกอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น รวมทั้งวิธีการแก้ไขอาการลงในแบบบันทึกอาการอันไม่พึงประสงค์ การวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด

ระดับความเข้มข้นของยา cyclosporine วิเคราะห์โดยวิธี chemiluminescent assays (ARCHITECH / system, Abbott)

#### การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine จะถูกวิเคราะห์โดยใช้วิธี noncompartment พื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่ที่เวลา 0 ถึงเวลาสุดท้ายที่สามารถวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดได้ ( $AUC_{0-t}$ ) จะถูกคำนวณโดยใช้วิธี linear trapezoidal ค่า apparent first-order terminal elimination rate constant ( $k_e$ ) จะถูกคำนวณโดยใช้วิธี linear least squares regression analysis โดยใช้ความเข้มข้นที่จุดเวลาอย่างน้อย 3 จุดในส่วนของ log-linear terminal phase ค่าพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่ที่เวลา 0 ถึงอนันต์ ( $AUC_{0-\infty}$ ) คำนวณโดยการรวมค่า  $AUC_{0-t}$  กับค่าสัดส่วนของความเข้มข้นสุดท้ายที่วัดได้กับค่า  $k_e$  ในกรณีที่ไม่สามารถหาอย่างน้อย 3 จุดในส่วนปลายของเส้นกราฟที่มีลักษณะเป็นเส้นตรง ค่า  $k_e$  และ  $AUC_{0-\infty}$  จะไม่ถูกคำนวณ และถือว่าข้อมูล missing สำหรับการคำนวณระดับความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) และเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) จะถูกรายงานจากค่าที่ได้จากการสังเกตโดยตรงจากกราฟระหว่างระดับความเข้มข้นของยากับเวลา

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติจะใช้หลักการเดียวกับชีวสมมูลโดยจะดำเนินการโดยใช้โปรแกรม SPSS เพื่อวิเคราะห์ความแปรปรวน (analysis of variance; ANOVA) ของ natural log transformed  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha = 0.05$  ANOVA model จะประกอบด้วย fixed effect ซึ่งคือ sequence, period และ treatment ระหว่างน้ำกับส้มโอ กับ random effect ซึ่งคือ subject nested within sequence

ค่า 90% confidence interval (90%CI) สำหรับสัดส่วนของ least square mean จะถูกคำนวณโดยใช้ two one-sided test สำหรับชีวสมมูล โดยผลของการให้น้ำหรือส้มโอต่อ Cyclosporine จะมีความเท่าเทียมกัน ต่อเมื่อ 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ natural log



transformed  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของยา Cyclosporine ระหว่างการให้สั้มโและน้ำ อยู่ในช่วง 80-125%

## ผลการศึกษา

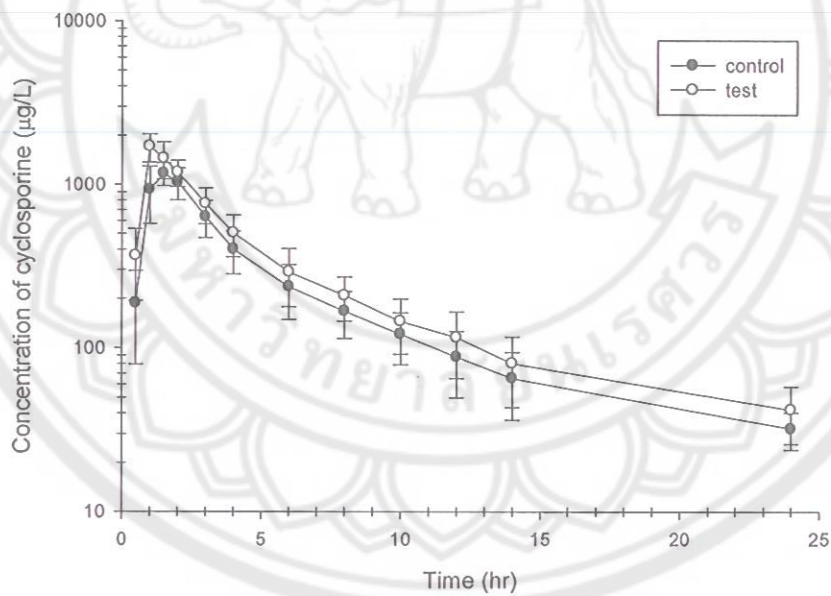
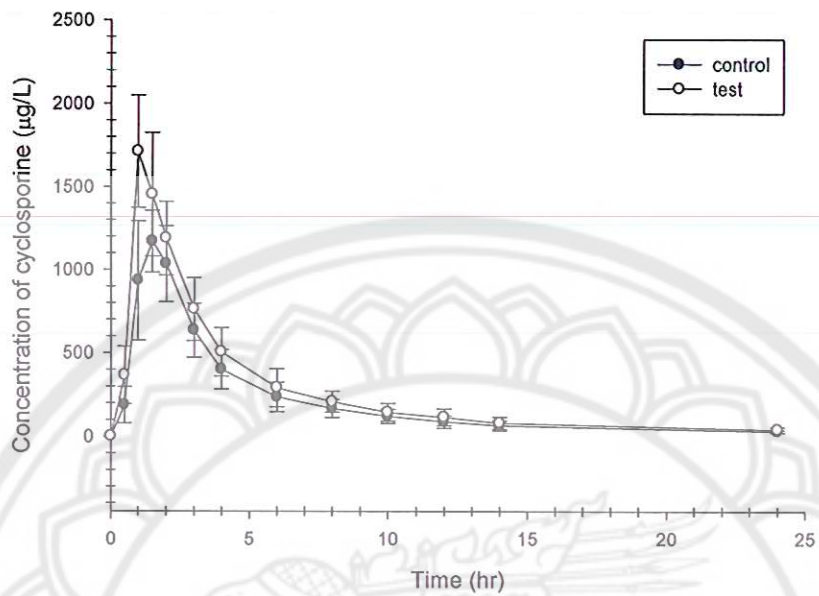
### อาสาสมัครและการศึกษาทางคลินิก

อาสาสมัครจำนวน 18 คน ได้รับการตรวจร่างกาย และสัมภาษณ์เพื่อเข้าร่วมการศึกษา และทั้งหมดผ่านเกณฑ์ใน inclusion และ exclusion criteria แต่ 3 วันก่อนเริ่มการศึกษาในระยะที่ 1 มีอาสาสมัคร 2 คน เปลี่ยนใจถอนตัว และมีอาสาสมัคร 1 คนถูกคัดออกเนื่องจากป่วยมีอาการท้องเสียถ่ายเหลว ซึ่งความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารถูกกำหนดไว้ใน exclusion criteria และในตอนเย็นของวันก่อนเริ่มการศึกษา ในการสัมภาษณ์ถึงประวัติการใช้ยาอีกครั้งก่อนเริ่มการศึกษานั้น มีอาสาสมัคร 1 คน ป่วยเป็นไข้หวัด รับประทานยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย จึงถูกคัดออกตามเกณฑ์ที่ระบุใน exclusion criteria ดังนั้นจึงมีอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 14 คน ผลการตรวจร่างกายเพื่อเข้าร่วมการศึกษา แสดงในภาคผนวกที่ 2 ผลการตรวจประเมินความปลอดภัยของอาสาสมัครระหว่างการศึกษา แสดงในภาคผนวกที่ 3 และผลการตรวจร่างกายภายหลังสิ้นสุดการศึกษาแสดงในภาคผนวกที่ 4

### วิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่เวลาต่างๆ และสถิติพรรณนา

ระดับความเข้มข้นในเลือดของยา cyclosporine ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน รวมทั้งค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) สัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (coefficient of variation, CV) ค่าสูงสุด (maximum) ค่าต่ำสุด (minimum) และพิสัย (range) หลังจากอาสาสมัครได้รับยาเม็ดซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด จากการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 14 คน แสดงในตารางที่ 1 สำหรับกลุ่มที่รับประทานยาพร้อมน้ำ และตารางที่ 2 สำหรับกลุ่มที่รับประทานยาพร้อมสั้มโ โดยรูปที่ 1 แสดงกราฟของความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ย (และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือดกับเวลา หลังจากอาสาสมัครได้รับยา cyclosporine พร้อมกับน้ำ (control) และสั้มโ(test)

รูปที่ 2-15 แสดงระดับความเข้มข้นในเลือดของ cyclosporine ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน หลังจากได้รับ cyclosporine พร้อมกับน้ำ(control) และสั้มโ(test)



รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด (และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) กับเวลาของอาสาสมัคร (N = 14) หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) linear scale และ (b) semi-log scale

ตารางที่ 1 ระดับความเข้มข้นของยา cyclosporine ในพลาสมา ( $\mu\text{g/L}$ ) ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน ( $N = 14$ ) หลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานน้ำ (control)

subject	period	Time												
		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	1	<LLOQ	194.8	1349.6	1137.4	1150.4	767.5	547	374.9	227.8	213.3	150.4	101.2	50.6
2	2	<LLOQ	98.5	1200.6	1375.7	1188.7	914.2	651.7	398.9	276	196.2	155.2	91.7	36.1
3	1	<LLOQ	161	513.3	1397.7	1398.6	754.8	434.1	248.1	163.5	89.9	72.9	58.7	31.2
4	2	<LLOQ	37.3	569.3	1437.4	1404.5	912.4	466.7	293.9	175.4	143.3	98	63.3	26.7
5	2	<LLOQ	262.8	1091.9	1069.8	671.8	357.6	242.1	157.9	139.1	78.4	48.2	27.1	<LLOQ
6	1	<LLOQ	<LLOQ	1210.6	892.6	1035.1	644.9	436.8	280.5	162.6	111.3	94.5	72.1	39.6
7	1	<LLOQ	144.4	662.6	1104.5	981.3	439.8	267.5	124.9	98.9	84.4	49	49	22.6
8	1	<LLOQ	336.1	1410	1181	843.3	487.2	221.9	185	124.4	94.5	50.9	63.6	29.6
9	2	<LLOQ	50.5	321.6	888.7	946.5	600.2	365	146.8	82	75.1	55.7	46	<LLOQ
10	1	<LLOQ	165.5	805.8	1234.9	1002.2	615	379.7	188.7	176.9	120	96.7	55	33.3
11	2	<LLOQ	200.9	524.6	913.5	1066.7	530.9	410.9	248.3	165.4	107.5	67	47.3	25.7
12	2	<LLOQ	136.8	998.8	1158.6	1197.4	672.2	427.5	320.5	214.1	152.9	132.7	140.6	40.6
13	2	<LLOQ	425.4	1193.8	1383.3	976.1	621.8	311.7	149.6	122.4	100.1	48	49.2	22.9
14	1	<LLOQ	227.4	1222.4	1213.6	629.9	564.4	452.4	190.4	221.2	131.1	114.6	48.5	29.1
Mean	-	-	187.8	933.9	1170.6	1035.2	634.5	401.1	236.3	167.8	121.3	88.1	65.2	32.3
SD	-	-	108.4	358.4	187.0	228.9	162.4	117.4	87.4	53.6	42.5	38.4	28.9	8.2
%CV	-	-	57.7	38.4	16.0	22.1	25.6	29.3	37.0	31.9	35.0	43.5	44.2	25.5
Max	-	-	425.4	1410	1437.4	1404.5	914.2	651.7	398.9	276	213.3	155.2	140.6	50.6
Min	-	-	37.3	321.6	888.7	629.9	357.6	221.9	124.9	82	75.1	48	27.1	22.6
N	-	-	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12

หมายเหตุ LLOQ = ระดับความเข้มข้น 20.0  $\mu\text{g/L}$



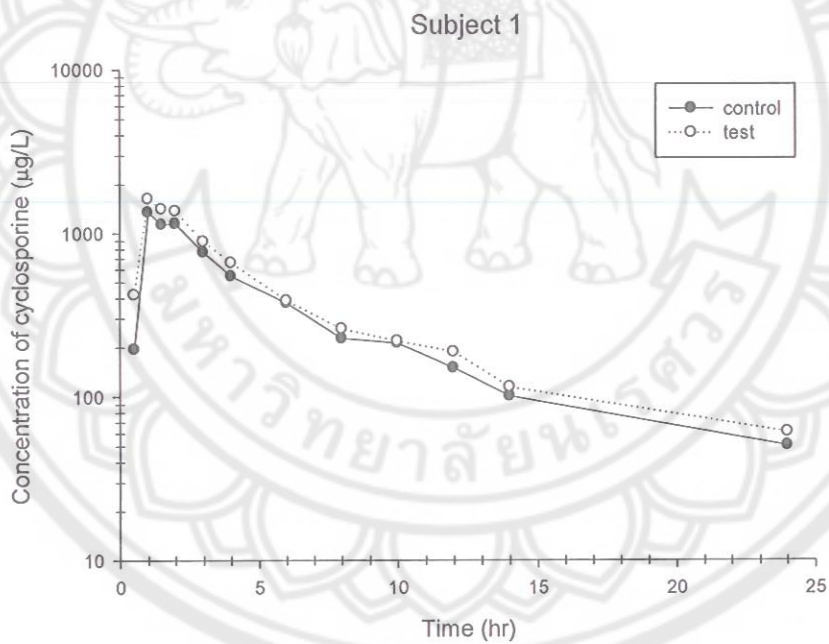
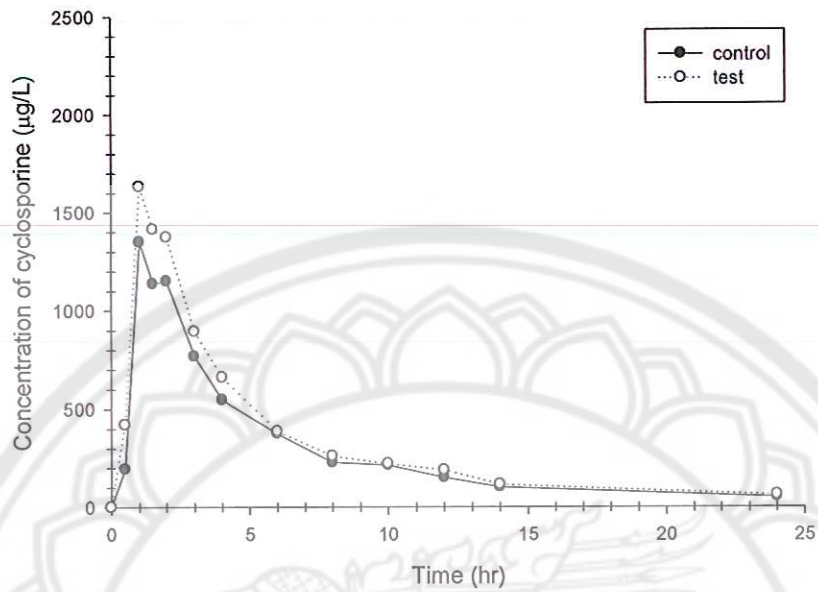
ตารางที่ 2 ระดับความเข้มข้นของยา cyclosporine ในพลาสมา ( $\mu\text{g/L}$ ) ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน (N = 14) หลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานส้มโอ (test)

subject	period	Time												
		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	2	<LLOQ	420.1	1632.2	1413.4	1373.2	893.4	660.6	386.8	259.7	219.9	188.2	114.6	61.1
2	1	<LLOQ	351.8	2022.2	1903.8	1352.1	988	756.7	520.8	266.5	205.6	171.6	133.6	57.9
3	2	<LLOQ	473.8	1880.4	1485.6	1458.6	715.1	428.9	374.3	170	158.6	78.7	48.1	24.3
4	1	<LLOQ	249.3	1694.6	1465.4	1105.9	768.8	647.8	337.2	235.6	141.9	142.4	106.3	53.2
5	1	<LLOQ	222.9	1414.8	979.6	925.5	583.4	378.8	189.7	186.5	109.8	87.1	65	25.4
6	2	<LLOQ	329.3	1371.9	1280.8	1103.2	835.8	553.4	271.2	203.1	174.2	99.9	67.7	35.8
7	2	<LLOQ	271.2	1334.9	1146.2	915.7	509.3	267.6	158.3	117.9	64.1	52.1	38.4	<LLOQ
8	2	<LLOQ	438.8	2106.4	1291	1272.7	648.7	423.5	157.2	212.4	103.9	69.4	46.6	28.6
9	1	<LLOQ	770.7	1246.9	1129.8	799.9	516.3	333.6	142	98.3	72	64.4	32	21.6
10	2	<LLOQ	199.7	1426.6	1037.6	958.1	628.8	359.3	186.1	134	98.8	71.4	46.8	26.4
11	1	<LLOQ	194.4	2377.4	2276.4	1448.8	1170.6	469.8	325.9	309.5	123.2	117.2	89	43.5
12	1	<LLOQ	157.8	1810.8	1627.8	1439.6	838.3	592.7	406	286.5	242.2	216.8	149.4	67.7
13	1	<LLOQ	577.9	2016	1935.2	1246.8	903.3	577.9	320.9	209.5	158.5	146.8	93	57.5
14	2	<LLOQ	460.7	1627	1371.7	1239.9	677.3	620.6	305.2	237.4	163.1	116.9	93.8	45.7
Mean	-		365.6	1711.6	1453.2	1188.6	762.7	505.1	291.5	209.1	145.4	115.9	80.3	42.2
SD	-		171.5	337.7	372.6	221.8	188.6	145.0	113.0	63.1	53.8	50.8	36.9	16.1
%CV	-		46.9	19.7	25.6	18.7	24.7	28.7	38.8	30.2	37.0	43.8	45.9	38.2
Max	-		770.7	2377.4	2276.4	1458.6	1170.6	756.7	520.8	309.5	242.2	216.8	149.4	67.7
Min	-		157.8	1246.9	979.6	799.9	509.3	267.6	142	98.3	64.1	52.1	32	21.6
N	-		14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13

หมายเหตุ LLOQ = ระดับความเข้มข้น 20.0  $\mu\text{g/L}$



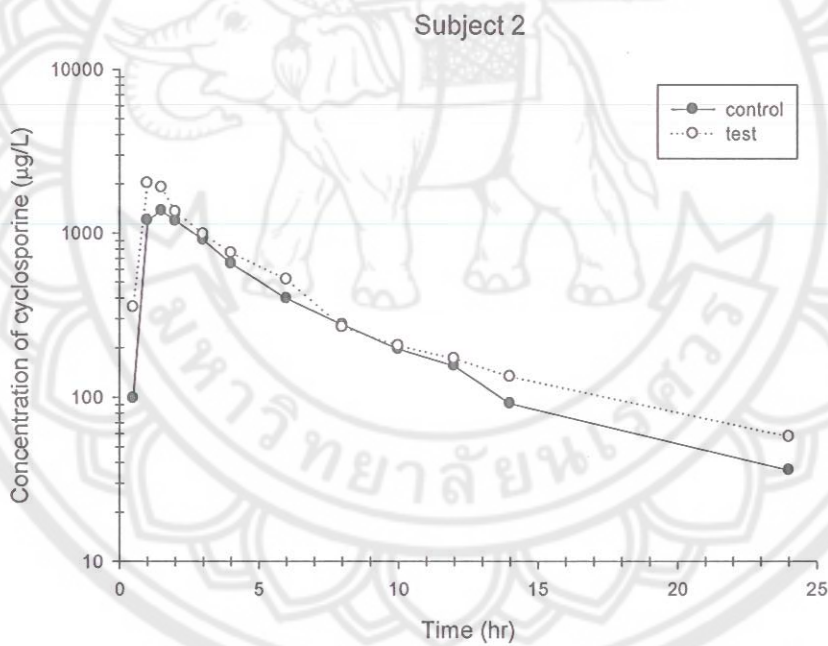
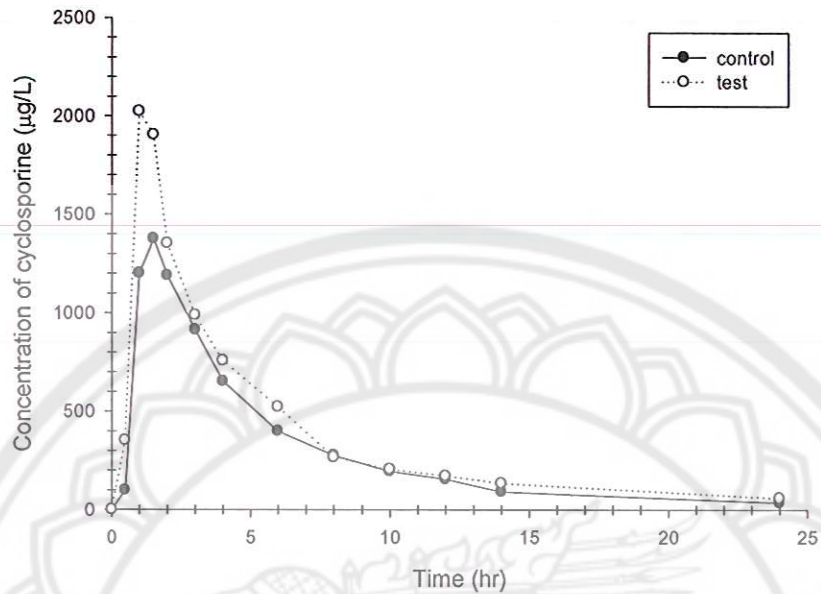
Subject 1



รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 1 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

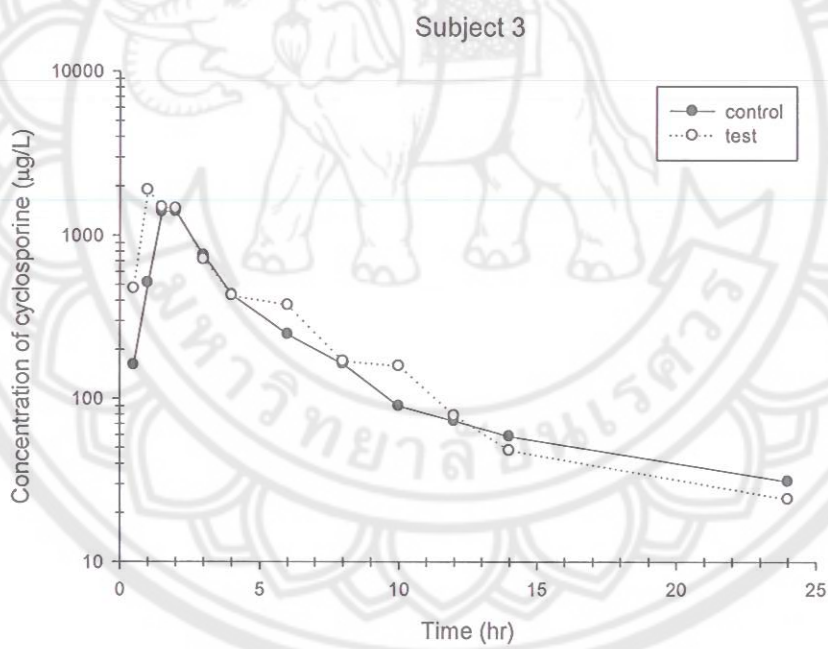
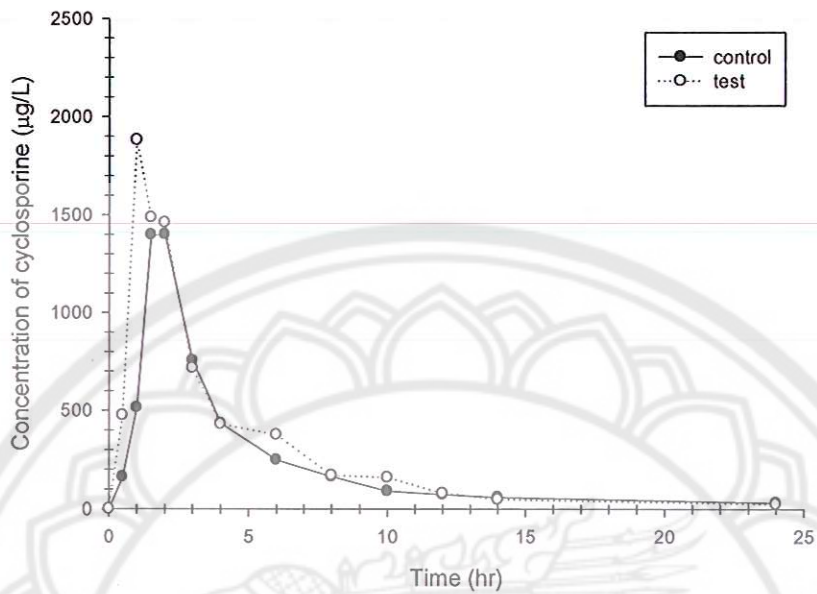
### Subject 2



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 2 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

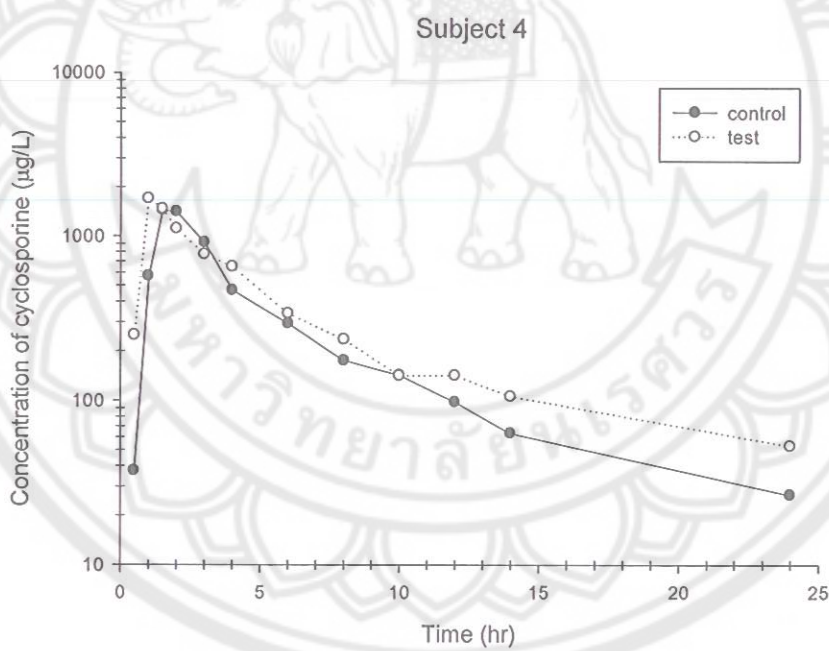
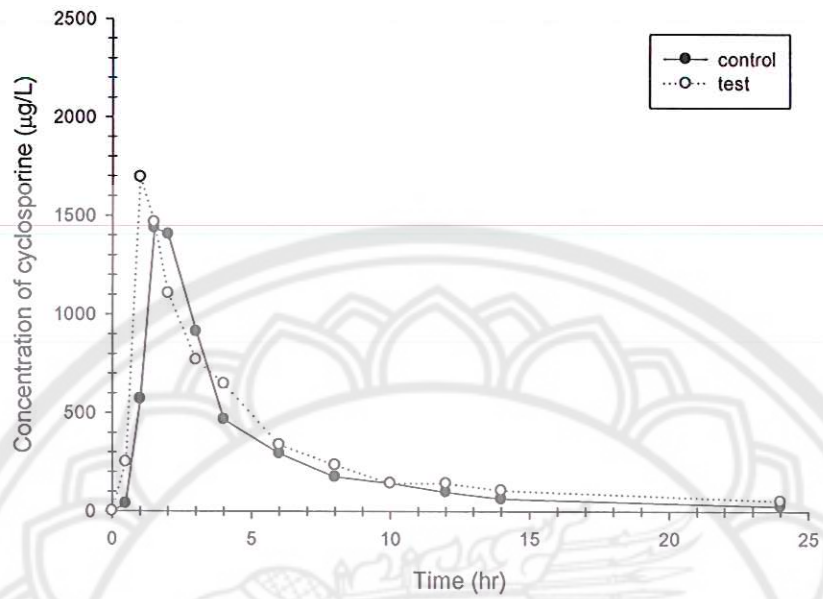
Subject 3



รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 3 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

### Subject 4

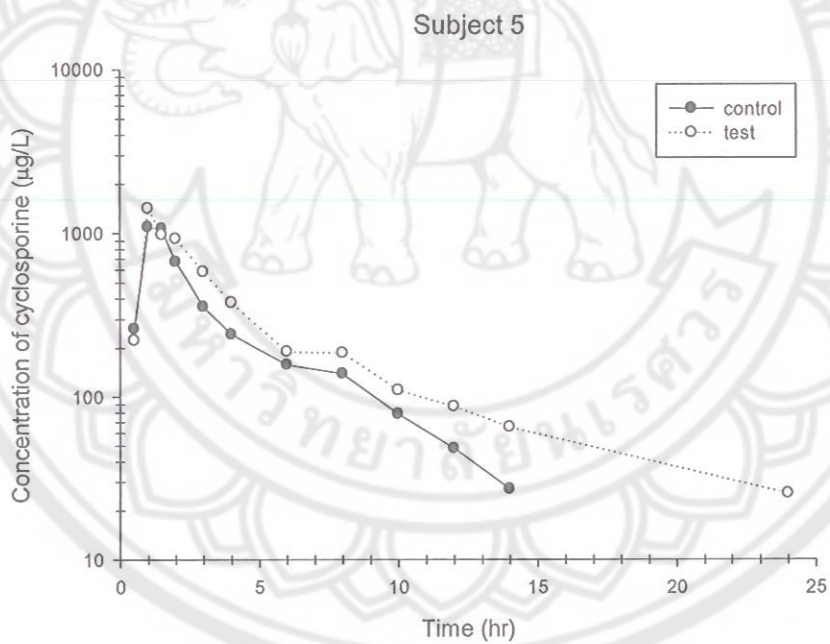
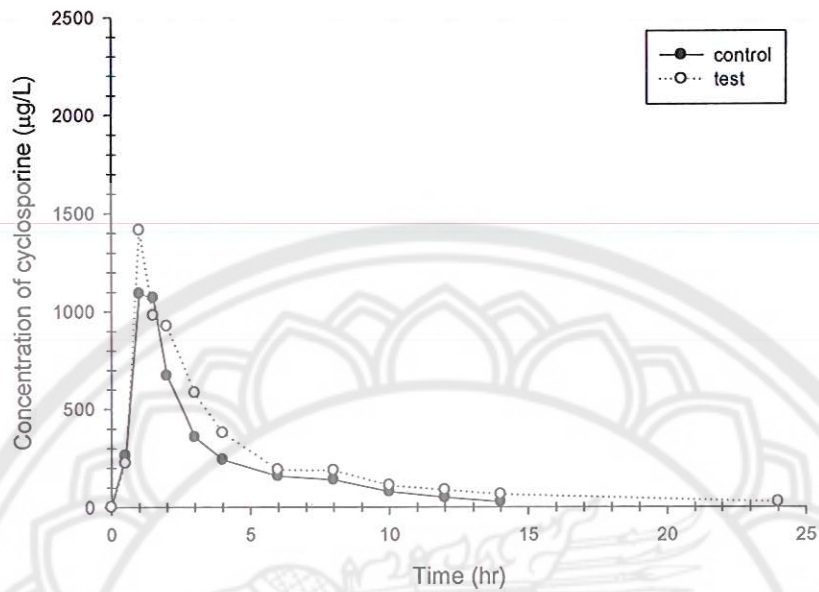


รูปที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 4 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale



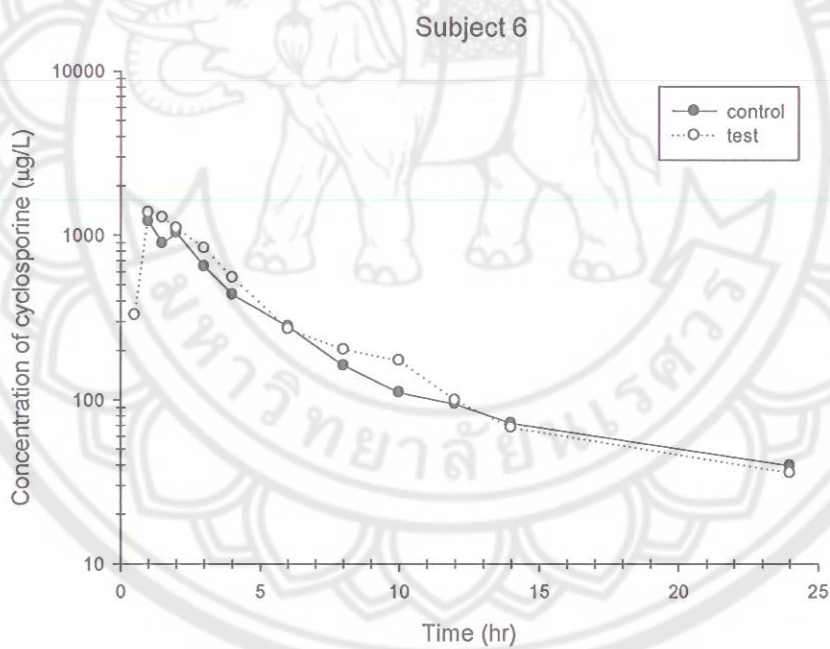
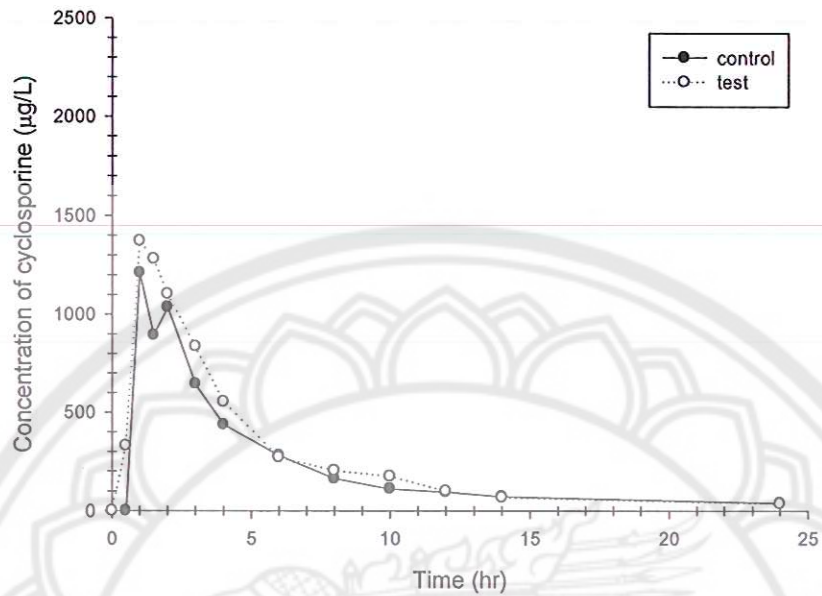
Subject 5



รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 5 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

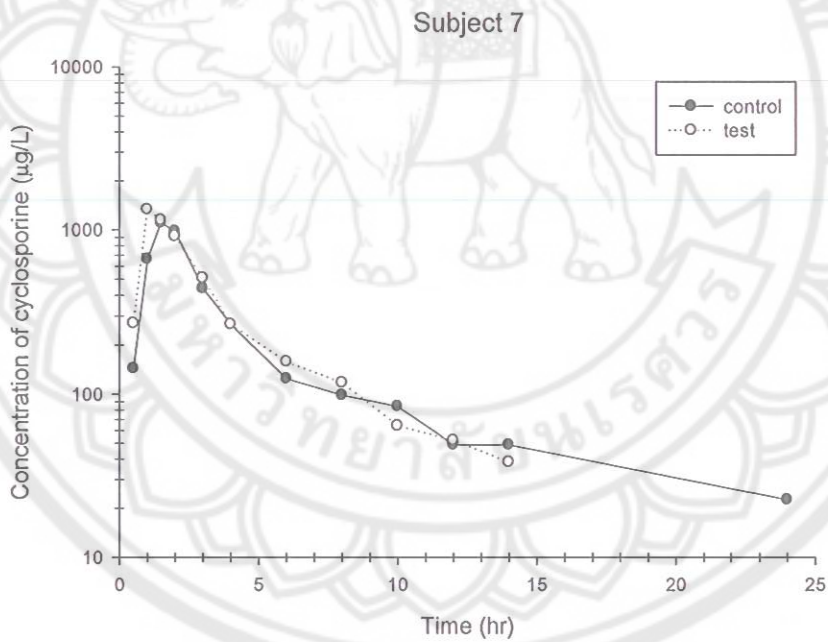
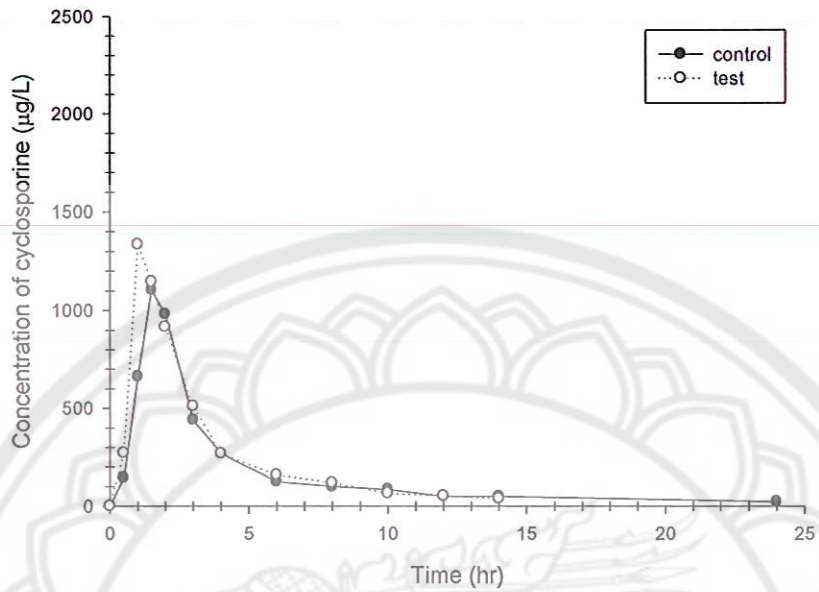
Subject 6



รูปที่ 7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 6 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

Subject 7

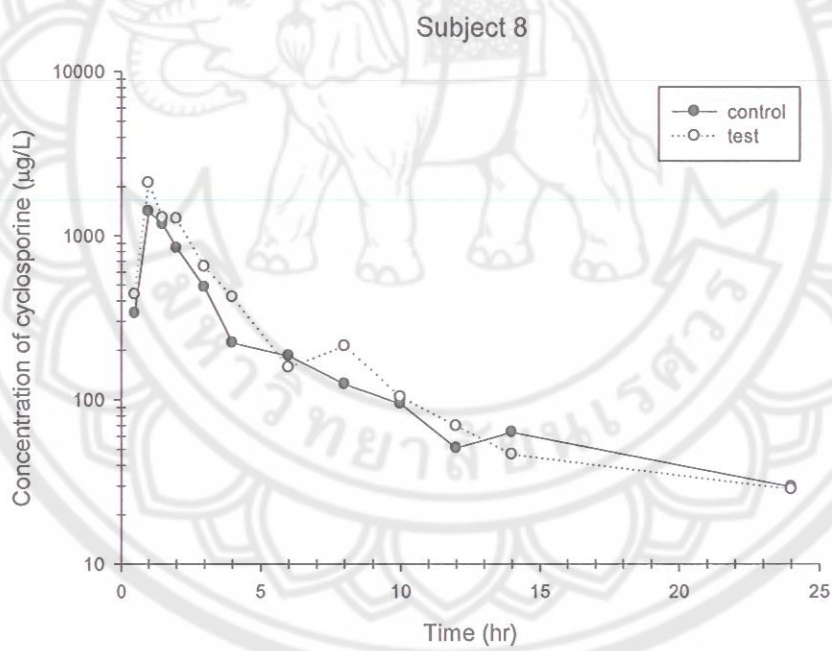
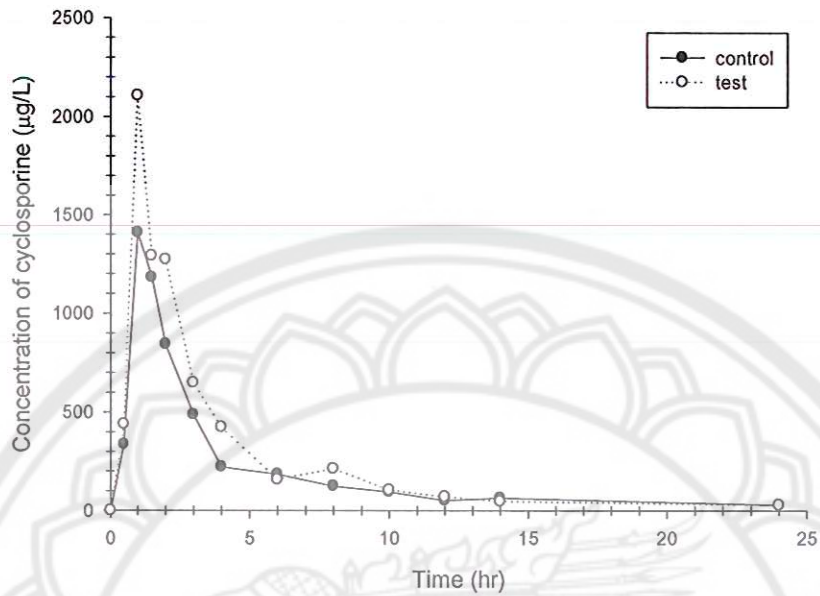


รูปที่ 8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 7 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale



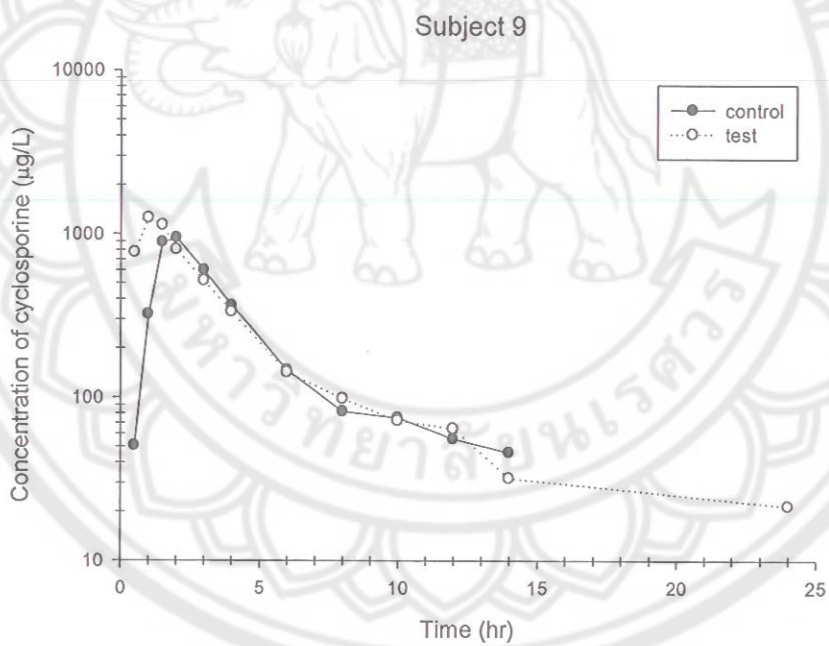
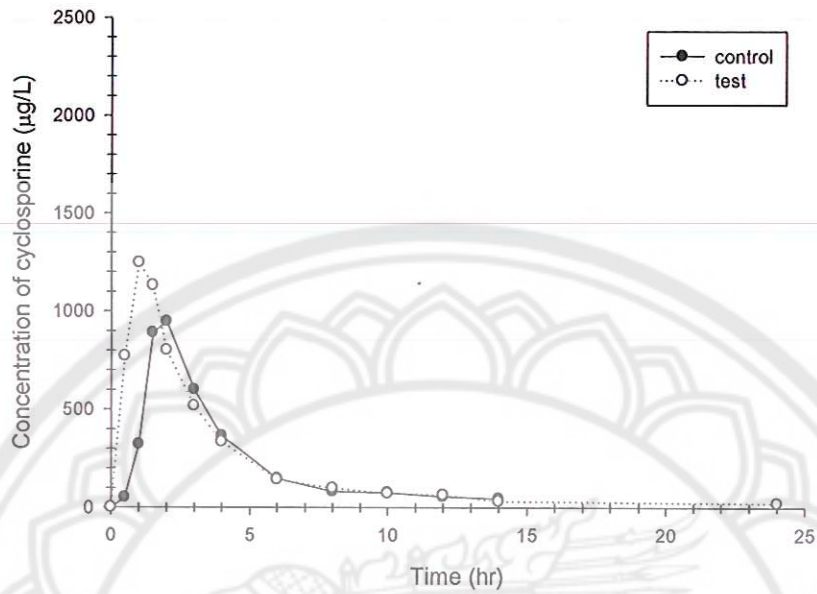
Subject 8



รูปที่ 9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 8 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

Subject 9



รูปที่ 10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 9 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

6824942

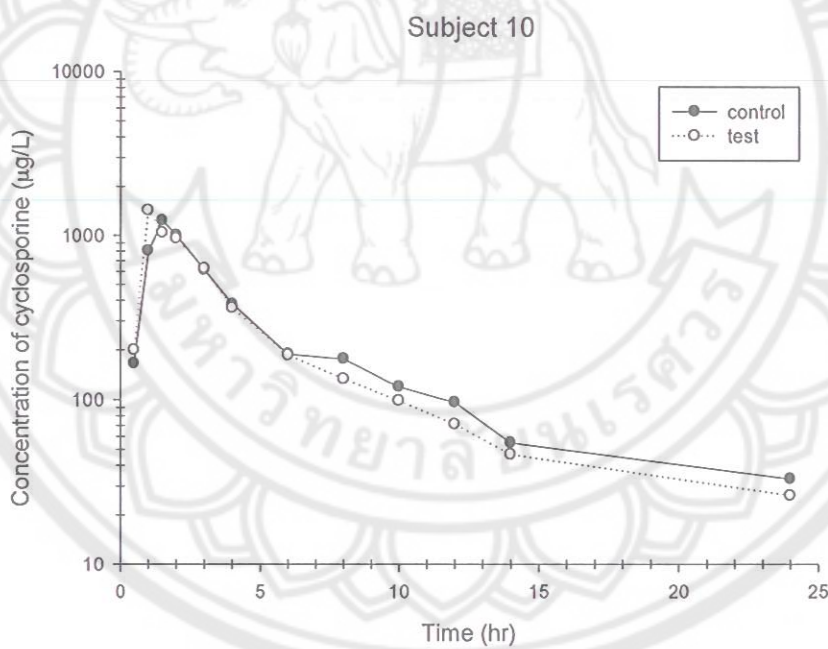
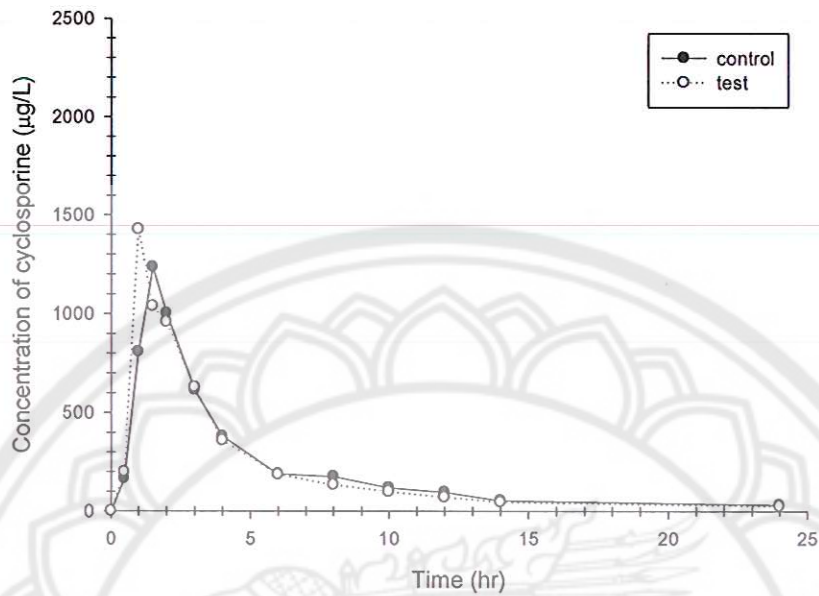
31 ส.ค. 2558



สำนักหอสมุด

Subject 10

จ. พท  
ว. ๐๗  
ร. ๕  
ร. ๕๕๖  
ร. ๕๕๖



รูปที่ 11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 10 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

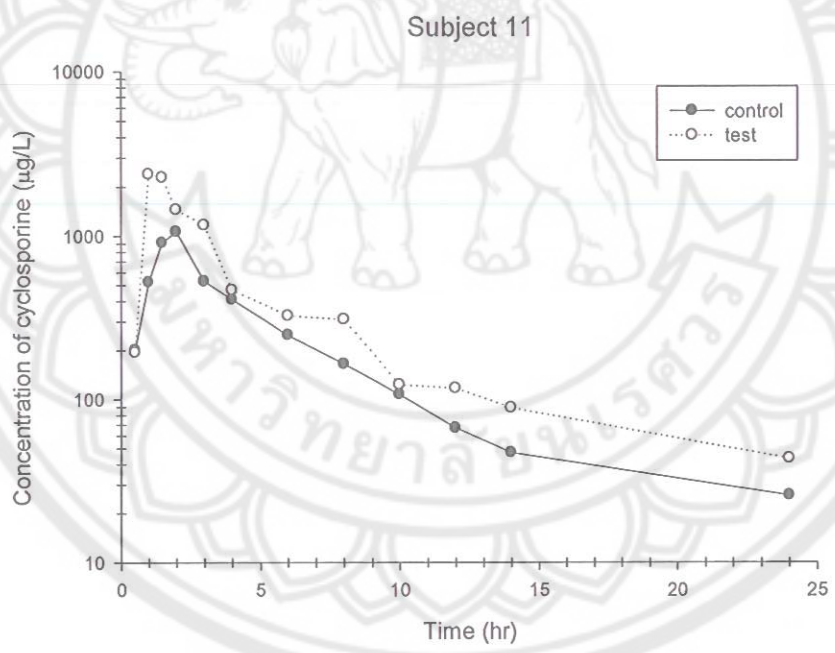
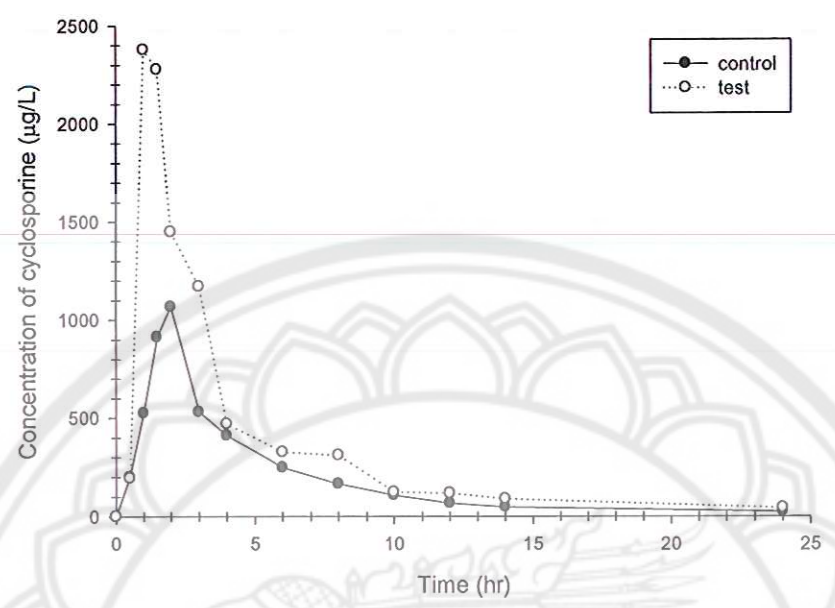
(a) Linear scale และ (b) semi-log scale





922 01.11.10

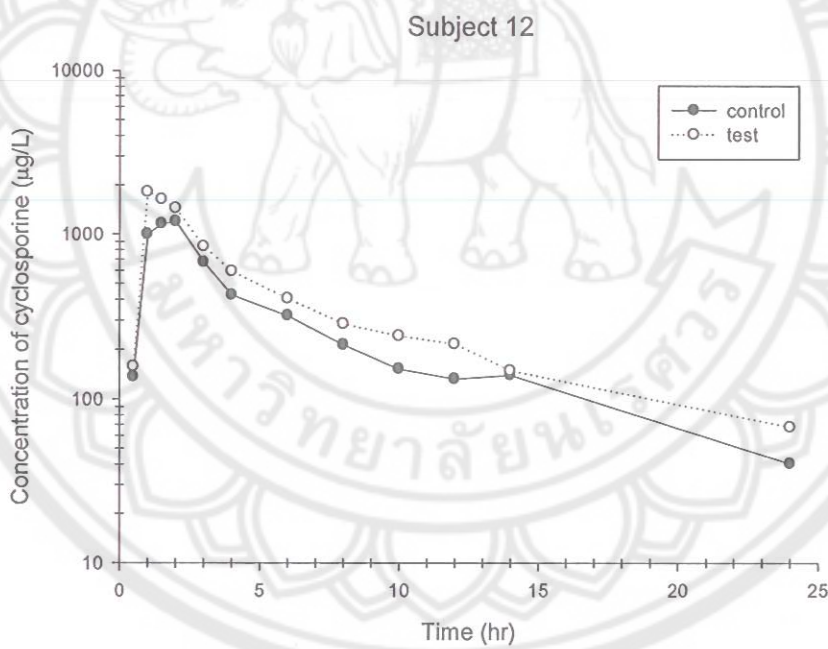
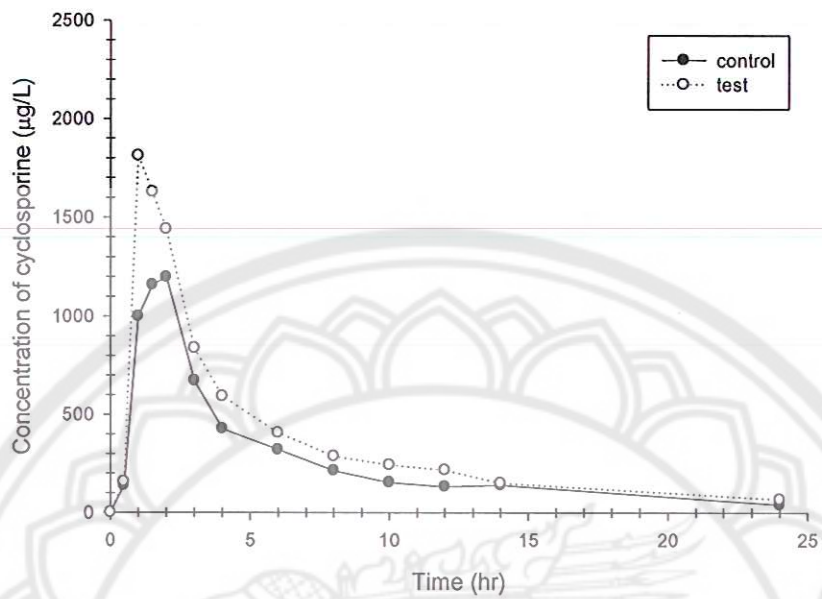
### Subject 11



รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 11 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

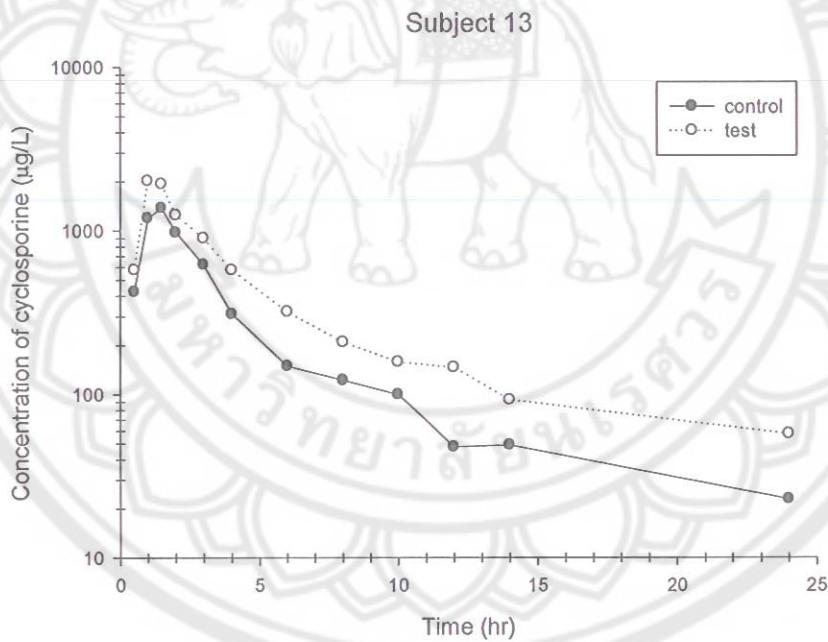
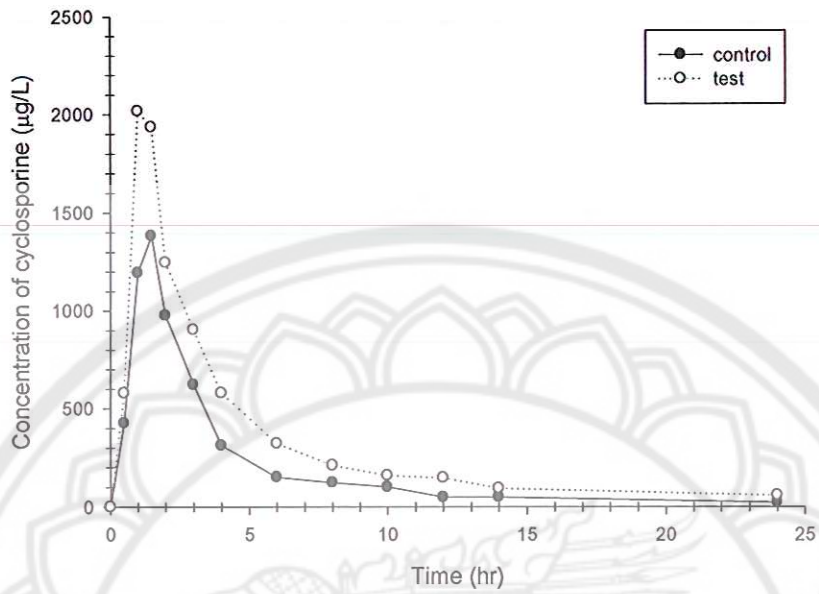
Subject 12



รูปที่ 13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 12 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

Subject 13

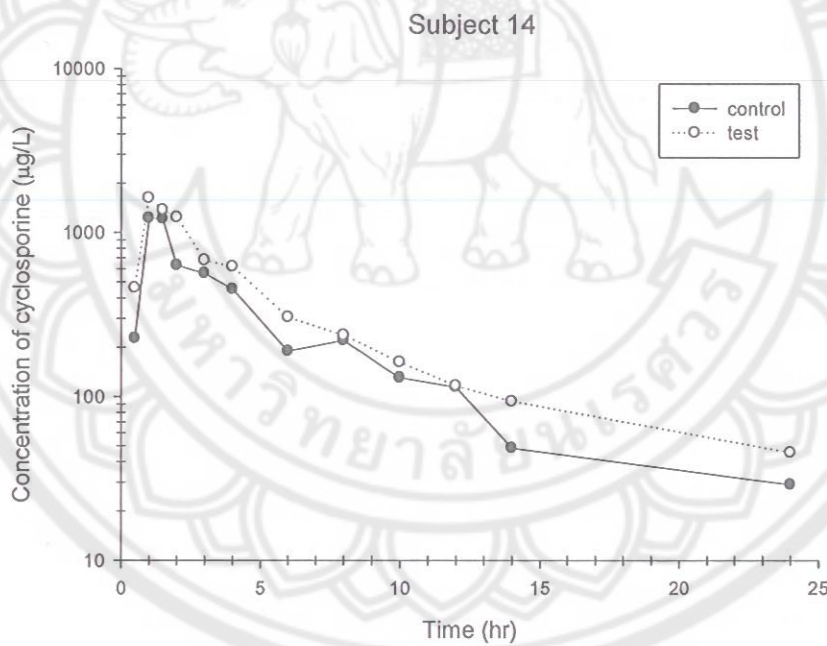
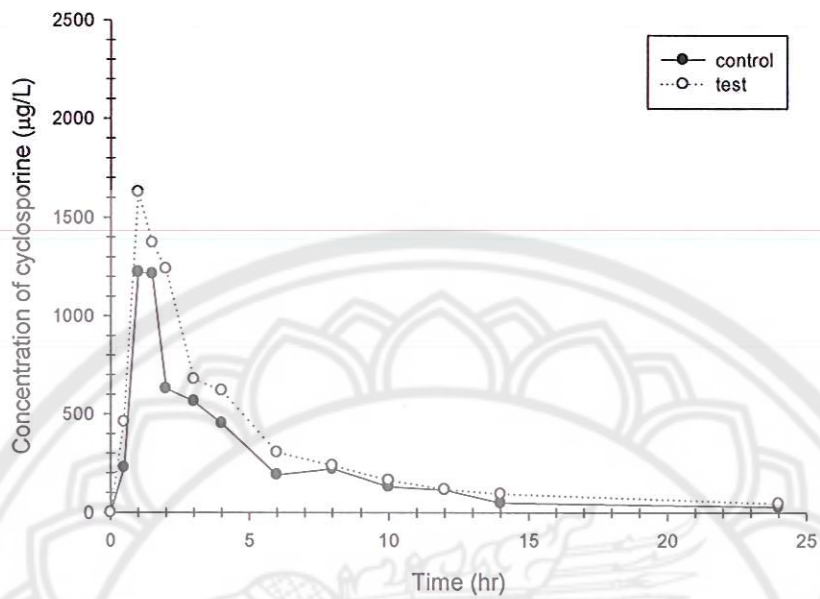


รูปที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 13 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale



Subject 14



รูปที่ 15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของ cyclosporine ในเลือด กับเวลาของอาสาสมัคร หมายเลข 14 หลังจากได้รับยาเม็ด cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว เมื่อรับประทานร่วมกับน้ำ (control) และส้มโอ (test)

(a) Linear scale และ (b) semi-log scale

### ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครแต่ละคน และสถิติเชิงบรรยาย

ค่า pharmacokinetic parameters ของยา cyclosporine ในอาสาสมัครสุขภาพดีแต่ละคน ซึ่งได้รับยาขนาด 100 mg 2 เม็ด แบบครั้งเดียว ภายหลังจากได้รับยาร่วมกับส้มโอ (กลุ่มทดสอบ, T) และได้รับยาร่วมกับน้ำ (กลุ่มควบคุม, C) แสดงในตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ ซึ่งแสดงค่า  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , %extrapolation of AUC,  $t_{1/2}$  และ  $k_e$  พร้อมทั้งแสดงค่าสถิติเชิงบรรยาย โดยค่า %extrapolation of AUC ของอาสาสมัครทุกคนมีค่า < 10%

ค่า  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  และ  $k_e$  (mean $\pm$ SD) ของยา cyclosporine ในอาสาสมัครที่ได้รับยาร่วมกับส้มโอเท่ากับ  $1 \pm 0$  ชั่วโมง,  $1711.6 \pm 337.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $6387.6 \pm 1522.2$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ ,  $6817.7 \pm 1735.6$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ ,  $7 \pm 1.77$  ชั่วโมง และ  $0.107 \pm 0.034$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ค่า  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$  และ  $k_e$  (mean $\pm$ SD) ของยา cyclosporine ในอาสาสมัครที่ได้รับยาร่วมกับน้ำเท่ากับ  $1.5 \pm 0.4$  ชั่วโมง,  $1245.0 \pm 152.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $4923.0 \pm 1063.0$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ ,  $5243.4 \pm 1126.0$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ ,  $7.38 \pm 2.11$  ชั่วโมง และ  $0.101 \pm 0.028$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (%CV) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งแสดงถึงอัตราและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , และ  $AUC_{0-\infty}$ ) มีค่าอยู่ในช่วง 19.7-25.5% และ 12.3-28.3 % สำหรับกลุ่มทดสอบ และกลุ่มควบคุมตามลำดับ

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบอัตราส่วนของ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มทดสอบ(T) และกลุ่มควบคุม (C) โดยอัตราส่วนของ  $C_{max}$  ระหว่างกลุ่มทดสอบและกลุ่มควบคุม (mean $\pm$ SD) มีค่าเท่ากับ  $138.1\pm 27.6\%$  และ อัตราส่วนของ  $AUC_{0-\infty}$  ระหว่างกลุ่มทดสอบและกลุ่มควบคุม (mean $\pm$ SD) มีค่าเท่ากับ  $130.3\pm 22.8\%$

ตารางที่ 3 ค่า pharmacokinetic parameters ของยา cyclosporine เมื่อรับประทานพร้อมส้มโอ ในอาสาสมัครแต่ละคน

Subject	Pharmacokinetic parameters of cyclosporine						
	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$ )	%AUC extrapolation	$t_{1/2}$ (hr)	$k_e$ ( $\text{hr}^{-1}$ )
1	1.0	1632.2	7749.9	8362.7	7.3	6.95	0.100
2	1.0	2022.2	8697.2	9341.1	6.9	7.71	0.090
3	1.0	1880.4	6346.2	6494.8	2.3	4.24	0.164
4	1.0	1694.6	6893.2	7614.9	9.5	9.40	0.074
5	1.0	1414.8	4864.4	5110.8	4.8	6.73	0.103
6	1.0	1371.9	6068.4	6380.5	4.9	6.04	0.115
7	1.0	1334.9	4055.6	4153.2	2.4	5.69	0.122
8	1.0	2106.4	5666.0	5814.9	2.6	3.61	0.192
9	1.0	1246.9	4244.2	4453.2	4.7	6.71	0.103
10	1.0	1426.6	4631.8	4877.1	5.0	6.44	0.108
11	1.0	2377.4	7889.9	8457.2	6.7	9.04	0.077
12	1.0	1810.8	8143.5	8882.7	8.3	7.57	0.092
13	1.0	2016.0	7471.7	8200.1	8.9	8.78	0.079
14	1.0	1627.0	6704.5	7304.1	8.2	9.09	0.076
Mean	1.0	1711.6	6387.6	6817.7	5.9	7.00	0.107
SD	0.0	337.7	1522.2	1735.6	2.4	1.77	0.034
%CV	0.0	19.7	23.8	25.5	41.5	25.23	31.941
Max	1	2377.4	8697.2	9341.1	9.5	9.40	0.192
Min	1	1246.9	4055.6	4153.2	2.3	3.61	0.074



ตารางที่ 4 ค่า pharmacokinetic parameters ของยา cyclosporine เมื่อรับประทานพร้อมน้ำ ในอาสาสมัครแต่ละคน

Subject	Pharmacokinetic parameters of cyclosporine						
	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$ )	%AUC extrapolation	$t_{1/2}$ (hr)	$k_e$ ( $\text{hr}^{-1}$ )
1	1.0	1349.6	6584.8	7105.9	7.3	7.14	0.097
2	1.5	1375.7	6904.7	7177.5	3.8	5.24	0.132
3	2.0	1398.6	5148.0	5604.8	8.2	10.15	0.068
4	1.5	1437.4	5622.4	5848.5	3.9	5.87	0.118
5	1.0	1091.9	3544.2	3676.1	3.6	4.79	0.145
6	1.0	1210.6	5066.0	5613.8	9.8	9.59	0.072
7	1.5	1104.5	3656.0	3985.1	8.3	10.10	0.069
8	1.0	1410.0	4356.0	4644.2	6.2	6.75	0.103
9	2.0	946.5	3564.8	3699.8	3.6	6.28	0.110
10	1.5	1234.9	4700.5	5027.1	6.5	6.80	0.102
11	2.0	1066.7	4357.9	4705.6	7.4	9.38	0.074
12	2.0	1197.4	6046.2	6406.5	5.6	6.15	0.113
13	1.5	1383.3	4571.7	4917.3	7.0	10.46	0.066
14	1.0	1222.4	4798.4	4995.2	3.9	4.69	0.148
Mean	1.5	1245.0	4923.0	5243.4	6.1	7.38	0.101
SD	0.4	152.7	1063.0	1126.0	2.0	2.11	0.028
%CV	28.3	12.3	21.6	21.5	33.5	28.55	28.079
Max	2	1437.4	6904.7	7177.5	9.8	10.46	0.148
Min	1	946.5	3544.2	3676.1	3.6	4.69	0.066

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบอัตราส่วนของ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของยา cyclosporine ที่ได้จากอาสาสมัครแต่ละคน เมื่อได้รับยาขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด แบบครั้งเดียว พร้อมส้มโอ (T) และพร้อมน้ำ (C)

Subject No.	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )		%T/C of $C_{max}$ (T/C*100)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ )		%F <sub>relative</sub> (T/C*100)
	T	C		T	C	
1	1632.2	1349.6	120.9	8362.7	7105.9	117.7
2	2022.2	1375.7	147.0	9341.1	7177.5	130.1
3	1880.4	1398.6	134.4	6494.8	5604.8	115.9
4	1694.6	1437.4	117.9	7614.9	5848.5	130.2
5	1414.8	1091.9	129.6	5110.8	3676.1	139.0
6	1371.9	1210.6	113.3	6380.5	5613.8	113.7
7	1334.9	1104.5	120.9	4153.2	3985.1	104.2
8	2106.4	1410.0	149.4	5814.9	4644.2	125.2
9	1246.9	946.5	131.7	4453.2	3699.8	120.4
10	1426.6	1234.9	115.5	4877.1	5027.1	97.0
11	2377.4	1066.7	222.9	8457.2	4705.6	179.7
12	1810.8	1197.4	151.2	8882.7	6406.5	138.7
13	2016.0	1383.3	145.7	8200.1	4917.3	166.8
14	1627.0	1222.4	133.1	7304.1	4995.2	146.2
Mean	1711.6	1245.0	138.1	6817.7	5243.4	130.3
SD	337.7	152.7	27.6	1735.6	1126.0	22.8
% CV	19.7	12.3	20.0	25.5	21.5	17.5
Maximum	2377.4	1437.4	222.9	9341.1	7177.5	179.7
Minimum	1246.9	946.5	113.3	4153.2	3676.1	97.0

## ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ

จากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่าค่า 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ natural log transformed  $C_{max}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มทดสอบซึ่งได้รับส้มโอ (T) และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับน้ำ (C) มีค่า 125.98-146.81% ซึ่งอยู่นอกช่วง 80-125% และค่า 90% confidence interval ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ natural log transformed  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มทดสอบ และกลุ่มควบคุม มีค่า 120.80-137.44% และ 120.44-137.30% ตามลำดับ ซึ่งอยู่นอกช่วง 90-110% ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 7 แสดงตาราง ANOVA เพื่อประเมินผลของ sequence, period และ treatment effect พบว่า sequence effect และ period effect ไม่มีผลต่อค่า  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  อย่างเป็นนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $> 0.05$ ) แต่ treatment effect มีผลต่อค่า  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  อย่างเป็นนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.000)

จากการเปรียบเทียบค่า  $t_{max}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มทดสอบ และกลุ่มควบคุม โดยวิธี Wilcoxon signed ranks test พบว่ามีความแตกต่างอย่างเป็นนัยสำคัญทาง ( $p$ -value  $< 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 8



ตารางที่ 6 สรุปข้อมูลพารามิเตอร์ทางสถิติจากการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาเม็ด cyclosporine ขนาด 200 มิลลิกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดี ระหว่างกลุ่มทดสอบซึ่งได้รับยาพร้อมส้มโอ (T) และกลุ่มอ้างอิงซึ่งได้รับยาพร้อมน้ำ (C)

Parameters	Least Squares Means		Ratio of means (%)	90% CI (T/C)
	T	C		
ln C <sub>max</sub> (µg/L)	7.427	7.120	136.07	125.98-146.81
ln AUC <sub>0-t</sub> (µg•hr/L)	8.734	8.480	128.79	120.80-137.44
ln AUC <sub>0-∞</sub> (µg•hr/L)	8.795	8.543	128.53	120.44-137.30
T <sub>max</sub> (hr)	1 ± 0	1.5 ± 0.4		
T <sub>1/2</sub> (hr)	7 ± 1.77	7.38 ± 2.11		

หมายเหตุ: T<sub>max</sub> และ T<sub>1/2</sub> ที่แสดงในตารางเป็น arithmetic mean ± SD

ตารางที่ 7 ตาราง ANOVA เปรียบเทียบ  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  (natural log transformed) ของยา cyclosporine ในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังจากได้รับยาพร้อมส้มโอ และยาพร้อมน้ำ

	Source	DF	SS	MS	Computed F	P-values
$C_{max}$	Total	27	1.372			
	Sequence	1	0.002	0.002	0.052	0.823
	Subject	12	0.513	0.043	3.319	0.024
	Period	1	0.039	0.039	3.023	0.108
	Formulation	1	0.663	0.663	51.490	0.000
	Error	12	0.155			
$AUC_{0-t}$	Source	DF	SS	MS	Computed F	P-values
	Total	27	1.869			
	Sequence	1	0.035	0.035	0.336	0.573
	Subject	12	1.233	0.103	11.101	0.000
	Period	1	0.041	0.041	4.409	0.058
	Formulation	1	0.449	0.449	48.537	0.000
Error	12	0.111				
$AUC_{0-\infty}$	Source	DF	SS	MS	Computed F	P-values
	Total	27	1.994			
	Sequence	1	0.036	0.036	0.324	0.580
	Subject	12	1.330	0.111	11.655	0.000
	Period	1	0.071	0.071	7.494	0.018
	Formulation	1	0.443	0.443	46.551	0.000
Error	12	0.114				

ตารางที่ 8 การเปรียบเทียบ  $t_{\max}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาพร้อมส้มโอ (T) และกลุ่มที่ได้รับยาพร้อมน้ำ (C) โดยใช้ Wilcoxon signed ranks test

	Product	Median $t_{\max}$ (Range) (hrs)	<i>P</i>
Cyclosporine	ส้มโอ (T)	1.00 (1.00-1.00)	0.006
	น้ำ (C)	1.50 (1.00-2.00)	





## รายงานผลการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัคร (Clinical Study Results)

### ลักษณะกลุ่มประชากรของอาสาสมัคร (Demographic characteristics of the subjects)

ในการศึกษานี้ อาสาสมัครชายไทยจำนวน 14 คนเข้ารับการตรวจร่างกายโดยแพทย์ และตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการ พบว่าทุกคนมีสุขภาพดีและผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเพื่อเข้าร่วมการศึกษา (แสดงรายละเอียดไว้ในภาคผนวกที่ 2) ลักษณะพื้นฐาน (demographic characteristics) ของกลุ่มประชากรของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ลักษณะพื้นฐาน (demographic characteristics) ของกลุ่มอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

Demographic characteristics	Mean $\pm$ SD
อายุ (ปี)	23.0 $\pm$ 4.26
น้ำหนัก (kg)	62.6 $\pm$ 7.89
ส่วนสูง (cm)	169.6 $\pm$ 5.14
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	21.72 $\pm$ 2.26

### ผลการตรวจประเมินความปลอดภัยของอาสาสมัครในการศึกษา

รายละเอียดของผลการตรวจวัดสัญญาณชีพของอาสาสมัครแต่ละคน ได้แก่ ผลการตรวจวัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และอุณหภูมิของร่างกาย และอาการอันไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทั้งสองช่วง ณ จุดเวลาที่ 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14 และ 24 ชั่วโมง หลังบริหารยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 และภาคผนวกที่ 3

หลังจากได้รับยาในการศึกษาทั้งสองช่วง พบว่า อาสาสมัครทุกคนมีอาการอัตราการเต้นของหัวใจอุณหภูมิของร่างกาย และความดันโลหิตปกติ กล่าวคือในการศึกษาช่วงที่ 1 มีอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในระดับที่ต้องติดตาม คือสูงกว่าหรือเท่ากับ 140/90 mmHg จำนวน 2 คน ในจำนวนนี้เป็นอาสาสมัครที่ได้รับยาพร้อมส้มโอจำนวน 1 คน ซึ่งพบความดันโลหิตสูงหลังบริหารยาที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 6, 10 และ 14 ชั่วโมงหลังบริหารยา ส่วนอาสาสมัครที่ได้รับยาพร้อมน้ำพบความดันโลหิตเพิ่มขึ้นหลังบริหารยาจำนวน 1 คน โดยอาสาสมัครมีความดันโลหิตเพิ่มขึ้นที่ 2, 4, 6, 10, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา

ในการศึกษาในช่วงที่ 2 พบอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตสูงกว่าหรือเท่ากับ 140/90 mmHg จำนวน 2 คน โดยอาสาสมัคร 1 คนได้รับยาพร้อมน้ำทับทิม โดยพบความดันโลหิตเพิ่มสูง ณ เวลาที่ 2, 4, 6, 10, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา และอาสาสมัครอีก 1 คน ได้รับยาพร้อมน้ำ โดยพบความดันโลหิตเพิ่มสูง ณ เวลาที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 6, 10, 12 และ 14 ชั่วโมง หลังบริหารยา (ตารางภาคผนวกที่ 3.5 และ 3.6)

ทั้งนี้ระหว่างการศึกษา คณะผู้วิจัยได้ติดตามสังเกตและสอบถามอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นในอาสาสมัครทุกคนที่มีความดันโลหิตสูงอย่างใกล้ชิด แต่ไม่พบอาการแสดงที่ผิดปกติใดๆ ในอาสาสมัครดังกล่าว และหลังจากเสร็จสิ้นการศึกษาในช่วงที่ 2 อาสาสมัครทุกคนได้รับการตรวจร่างกายโดยแพทย์และตรวจวัดสัญญาณชีพอีกครั้งก่อนออกจากการศึกษา ซึ่งไม่พบความผิดปกติใดๆ (ตารางที่ 4.1 ในภาคผนวกที่ 4)

นอกจากนี้จากการติดตามสังเกตและสอบถามอาการผิดปกติในระหว่างการศึกษาทางคลินิกในช่วง 24 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับยา พบว่าอาสาสมัครมีอาการร้อนวูบวาบ หน้ามืด และมีศีรษะ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 10 โดยอาการอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ไม่รุนแรง และหายได้เองโดยไม่ต้องการรักษาเพิ่มเติม และไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

โดยสรุป ในการศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคืออาการร้อนวูบวาบ (28-43%) และความดันโลหิตสูง ณ บางช่วงเวลา (7%) ซึ่งอาการดังกล่าวเกิดขึ้นระหว่างเวลา 0.5 ถึง 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกันของอาการอันไม่พึงประสงค์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง และไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง

ตารางที่ 10 สรุปผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา

	Period 1		Period 2	
	จำนวนอาสาสมัคร (ร้อยละ)		จำนวนอาสาสมัคร (ร้อยละ)	
	ส้มโอ	น้ำ	ส้มโอ	น้ำ
ความดันโลหิต $\geq 140/90$ mmHg	1(7)	1(7)	1(7)	1(7)
ร้อนวูบวาบ	6(43)	4(28)	6(43)	6(43)
หน้ามืด	2(14)	0(0)	0(0)	2(14)
มีศีรษะ	1(7)	0(0)	0(0)	1(7)
อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง	-	-	-	-



## สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาผลของการรับประทานเนื้อส้มโอต่อยา cyclosporine ในมนุษย์ เพื่อเปรียบเทียบ bioavailability ของยา cyclosporine ซึ่งรับประทานร่วมกับเนื้อส้มโอเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งรับประทานยาร่วมกับน้ำ โดยศึกษาในรูปแบบ cross-over ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี ผลการศึกษาพบว่าค่า 90% confidence interval (90% CI) ของสัดส่วนค่าเฉลี่ยของ  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  และ  $C_{max}$  ของยา cyclosporine ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับเนื้อส้มโอ และกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับน้ำมีค่า 120.80-137.44% , 120.44-137.30% และ 125.98-146.81% ตามลำดับ ซึ่งค่าดังกล่าวแสดงว่าการรับประทานยา cyclosporine ร่วมกับส้มโอมีการเปลี่ยนแปลง bioavailability ของยา cyclosporine เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาร่วมกับน้ำ โดยพิจารณาจากเกณฑ์ bioequivalence ซึ่งนิยามไว้ใน European Medicines Agency guidelines ระบุว่ายาที่มี narrow therapeutic index ควรมีส่วนของ AUC ระหว่างกลุ่มทดสอบ และกลุ่มอ้างอิงอยู่ในช่วง 90-111% และมีสัดส่วนของ  $C_{max}$  ระหว่างกลุ่มทดสอบและกลุ่มอ้างอิงอยู่ในช่วง 80-125 % จึงบ่งชี้ว่าเนื้อส้มโอพันธทองดีมีผลอย่างเป็นนัยสำคัญทางคลินิกในการเพิ่ม bioavailability ของยา cyclosporine ในมนุษย์ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเปรียบเทียบค่า median  $t_{max}$  พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับส้มโอกับกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับน้ำมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median  $t_{max}$ (range) มีค่า 1.00(1.00-1.00) และ 1.50(1.00-2.00) ชั่วโมง สำหรับกลุ่มที่ได้รับส้มโอ และกลุ่มที่ได้น้ำ ตามลำดับ p-value = 0.006) ซึ่งช่วยสนับสนุนว่าการรับประทานเนื้อส้มโอมีผลเพิ่มอัตราการดูดซึมของยา cyclosporine

ยา cyclosporine ถูก metabolism โดยเอนไซม์ CYP3A ที่พบในตับและผนังลำไส้เล็ก ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจะมีผลเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและส่งผลให้เกิดพิษต่อผู้ป่วยขึ้นได้ ในปัจจุบันพบว่าอาหารบางชนิดมีผลกระทบต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine ที่รู้จักกันดีคือการรับประทาน cyclosporine ร่วมกับ grapefruit เนื่องจาก grapefruit มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ใน CYP 3A ที่ผนังลำไส้เล็กและตับ ส่งผลให้ระดับยา cyclosporine สูงจนอาจเกิดพิษขึ้นได้ (9-12) สารในกลุ่ม flavonoids (naringenin, naringin) และอนุพันธ์ของ furanocoumarin เช่น bergamottin, 6', 7' dihydroxybergamottin ซึ่งพบใน grapefruit มีผลการทดลองในหลอดทดลองแสดงฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP3A (13); (15) แต่อย่างไรก็ตามจนกระทั่งปัจจุบันยังคงไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าสารสำคัญตัวใดรับผิดชอบต่อการเกิดอันตรกิริยาต่อยา และอาจเป็นไปได้ว่าไม่ใช่แค่เพียงสารสำคัญตัวใดตัวหนึ่ง แต่อาจเกิดจากสารสำคัญหลายๆตัวมีส่วนร่วมกันในการทำให้เกิดอันตรกิริยาดังกล่าว

ส้มโอที่ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า chinese grapefruit หรือมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Citrus grandis* และ *Citrus maxima* เชื่อว่าเป็นต้นกำเนิดทางพันธุกรรมของ grapefruit จากการศึกษาในหลอดทดลองของ Guo และคณะ



ซึ่งได้ทำการวิเคราะห์ระดับ furanocoumarins ในน้ำคั้นจากกลีบส้มโอ และวิเคราะห์ฤทธิ์ของน้ำคั้นจากกลีบส้มโอในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ใน microsome จากตับมนุษย์ และพบว่าส้มโอไทยมีระดับของ furanocoumarins ที่สูงโดยเฉพาะ dihydroxybergamottin ซึ่งมีในระดับที่สูงใกล้เคียงกับ grapefruit และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ใน microsome จากตับมนุษย์เท่ากับ grapefruit (16) และมีการศึกษาในมนุษย์ของ Grenier และคณะที่พบว่าน้ำสกัดจากผลส้มโอยกเว้นส่วนเปลือกสีเขียวนั้นมีผลเพิ่ม ชีวประสิทธิผลของยา cyclosporine 18.9% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยคาดว่าน้ำส้มโอมีฤทธิ์ยับยั้งการ metabolism ของ cyclosporine ที่ CYP 3A หรือ P-glycoprotein ที่ผนังลำไส้เล็ก (17) แต่ความแตกต่างของส้มโอในแต่ละสายพันธุ์อาจส่งผลต่อชีวประสิทธิผลของยาในระดับที่แตกต่างกัน ซึ่งสังเกตได้จากการศึกษาของ Guo และคณะ ซึ่งพบว่าส้มโอ Guanximiyou มีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา felodipine ซึ่งเป็น CYP3A substrate ในขณะที่ส้มโอ Changshanhuyou ไม่มีผลต่อ ชีวประสิทธิผลของยาดังกล่าวในอาสาสมัครสุขภาพดี (16) นอกจากนี้ในการศึกษาของ Grenier และคณะ(17) ที่กล่าวข้างต้นนั้นเป็นการทำการศึกษาน้ำสกัดส้มโอ ซึ่งประกอบด้วยทุกส่วนของส้มโอยกเว้นเปลือกสีเขียว ดังนั้นในการศึกษานี้จึงให้อาสาสมัครบริโภคส้มโอแบบปกติ เฉพาะเนื้อกลีบส้มโอ

จากการประเมินด้านความปลอดภัยโดยการเฝ้าติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ พบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุดคือ อาการร้อนวูบวาบ และการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต โดยอาการดังกล่าวเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว และหายได้เองโดยไม่ต้องทำการรักษาเพิ่มเติม และไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับส้มโอ และในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาร่วมกับน้ำ

ส้มโอเป็นผลไม้ที่ได้รับความนิยมในการบริโภคอย่างแพร่หลายในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย เชื่อกันว่า ส้มโอเป็นต้นกำเนิดทางพันธุกรรมของ grapefruit ซึ่งการศึกษาใน grapefruit พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ใน CYP 3A ที่ผนังลำไส้เล็กและตับ ส่งผลให้ระดับเป็น substrate ของ CYP3A เช่น cyclosporine สูงจนเกิดพิษขึ้นได้ จึงมีความกังวลเกี่ยวกับอันตรกิริยาของส้มโอร่วมกับยากลุ่มดังกล่าว ผลจากการศึกษานี้พบว่าเนื้อส้มโอพันธุ์ทองดี มีอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับยา cyclosporine ในมนุษย์ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการรับประทานส้มโอร่วมกับยา cyclosporine เนื่องจากจะเพิ่มระดับยาในเลือดซึ่งอาจมีผลเพิ่มประสิทธิภาพของยา หรือทำให้เกิดพิษและเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้





คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยเรศวร

ชื่อโครงการ การศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างส้มโอและยาไซโคลสปอริน  
ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี  
Pharmacokinetic interaction study between pomelo juice and  
cyclosporine in healthy Thai volunteers

ชื่อหัวหน้าโครงการ ดร.ภัคภาณี เสริมสรพรสุข

เลขที่โครงการ/รหัส 54 03 01 0001

สังกัดหน่วยงาน/คณะ เภสัชศาสตร์

การรับรอง ขอรับรองโครงการวิจัยดังกล่าวข้างบนนี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรอง  
จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยเรศวร  
ครั้งที่ 1/2554 เมื่อวันที่ 26 มกราคม 2554

ต่ออายุใบรับรองครั้งที่ 1 วันที่ 24 เมษายน 2555

วันสิ้นสุดการรับรอง วันที่ 24 เมษายน 2556

ประเภทการรับรอง รับรองแบบเต็มรูปแบบ

ลงนาม

(นายแพทย์สมบูรณ์ คันสุภสวัตติกุล)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
กลุ่มสาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ  
มหาวิทยาลัยเรศวร



ภาคผนวกที่ 2

ผลการตรวจร่างกายเพื่อคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมการศึกษา



ตารางภาคผนวกที่ 2.1 ลักษณะพื้นฐาน (Demographic Data) ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	Age (year)	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	Weight (kg)	Height (cm)	Smoking History (Yes/No)	Alcohol History (Yes/No)
1	22	20.44	57	167	No	No
2	23	22.76	65	169	No	No
3	30	25.06	75	173	No	No
4	27	21.01	60	169	No	No
5	33	21.22	65	175	No	No
6	21	21.11	61	170	No	No
7	20	24.82	76	175	No	No
8	20	20.99	66.5	178	No	No
9	21	24.80	70	168	No	Yes
10	20	18.69	54	170	No	No
11	21	23.05	59	160	No	Yes
12	21	17.99	52	170	No	Yes
13	20	20.45	53	161	No	Yes
14	21	19.13	54	168	No	Yes
min	20	20.44	57	167	-	-
max	33	25.06	76	178	-	-
mean	23.00	21.72	62.58	169.62	-	-
SD	4.26	2.26	7.89	5.14	-	-

ตารางภาคผนวกที่ 2.2 ผลตรวจ Serum Chemistry ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	Blood glucose (mg%,55-115)	BUN (mg%,5-23)	Serum Creatinine (mg%,0.8-1.4)
1	91	11	0.74
2	86	11	0.77
3	91	10	0.93
4	89	8	0.97
5	84	14	0.82
6	84	14.6	0.9
7	85	6.6	0.9
8	101	17	0.77
9	83	8	0.78
10	85	15	0.84
11	85	15	1.05
12	84	14	0.78
13	95	22	0.66
14	78	16.7	1.2
min	84	6.6	0.74
max	101	22	1.05
mean	87.92	12.78	0.84
SD	5.33	4.25	0.11



ตารางภาคผนวกที่ 2.3 ผลตรวจการทำงานของตับ (Liver Function Tests) ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	Total Protein (g%, 6.6-8.7)	Albumin (g%, 3.4-4.8)	Total Bilirubin (mg%, 0-1.1)	Direct Bilirubin (mg%, 0-0.3)	AST (units/L, 0-37)	ALT (units/L, 0-41)	Alkaline Phosphatase (units/L, 0-110)
1	7.8	4.6	0.7	0.3	17	14	70
2	7.7	4.6	0.5	0.2	42	91	65
3	6.8	4.3	0.5	0.2	19	14	53
4	6.7	4.2	0.5	0.2	20	17	46
5	7.9	4.7	0.35	0.17	30	79	98
6	7.3	4.8	1.1	0.4	22	19	60
7	7.8	5	1.02	0.38	28	19	67
8	7.4	4.5	0.8	0.4	17	25	88
9	7.4	4.2	0.5	0.2	19	16	74
10	7.9	4.6	1.1	0.4	15	10	71
11	7.1	4.6	0.7	0.3	69	34	89
12	7.6	4.5	0.4	0.2	24	23	88
13	7.4	4.4	0.5	0.22	28	21	61
14	7	4.7	0.85	0.25	17	22	94
min	6.7	4.2	0.35	0.17	17	14	46
max	7.9	5	1.1	0.4	69	91	98
mean	7.45	4.54	0.67	0.27	26.92	29.38	71.54
SD	0.40	0.23	0.26	0.09	14.59	25.51	15.44

ตารางภาคผนวกที่ 2.4 ผลตรวจทางโลหิตวิทยา (Hematologic Data) ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ,4-12)	Hemoglobin (g%,14-18)	Hematocrit (%)	Platelets ( $\times 1000/\text{mm}^3$ ,140-400)
1	6.94	12	36.4	374
2	6.45	15.5	44.9	246
3	5.92	14.2	41.2	221
4	5.25	13.9	41.5	240
5	7.65	15.2	43.1	340
6	7.4	14.2	41.7	223
7	8	14.8	43.4	282
8	7.37	14.3	42.3	246
9	6	16.8	48.7	253
10	7.59	15.5	44.1	287
11	7.33	16	45.9	243
12	7.03	15.4	44.2	234
13	8.25	14.7	42.1	304
14	6.44	13.1	37.1	218
min	5.25	12	36.4	221
max	8.25	16.8	48.7	374
mean	7.01	14.81	43.04	268.69
SD	0.88	1.18	2.88	46.78

ตารางภาคผนวกที่ 2.5 ผลการตรวจไวรัสตับอักเสบของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	HBsAg	Anti-HCV
1	negative	negative
2	negative	negative
3	negative	negative
4	negative	negative
5	negative	negative
6	negative	negative
7	negative	negative
8	negative	negative
9	negative	negative
10	negative	negative
11	negative	negative
12	negative	negative
13	negative	negative
14	negative	negative



ตารางภาคผนวกที่ 2.6 ผลการตรวจปัสสาวะ (Urine Analysis) ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	Urine Specific gravity	Urine pH	Urine Color	Urine Appearance	Urine Leukocyte
1	1.01	6.5	yellow	clear	Negative
2	1.025	5	yellow	clear	Negative
3	1.015	8	yellow	clear	Negative
4	1.02	5.5	yellow	clear	Negative
5	1.02	6.5	yellow	clear	Negative
6	1.02	5.5	yellow	clear	Negative
7	1.025	5.5	yellow	clear	Negative
8	1.01	6.5	yellow	clear	Negative
9	1.025	5.5	yellow	clear	Negative
10	1.025	5.5	yellow	clear	Negative
11	1.025	5.5	yellow	clear	Negative
12	1.02	5.5	yellow	clear	Negative
13	1.02	5.5	yellow	clear	Negative
14	1.025	5.5	yellow	clear	Negative
min	1.01	5	-	-	-
max	1.025	8	-	-	-
mean	1.02	5.88	-	-	-
SD	0.01	0.79	-	-	-

ตารางภาคผนวกที่ 2.6 (ต่อ) ผลการตรวจปัสสาวะ (Urine Analysis) ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Subject	Urine Protein	Urine Erythrocyte	Urine Ketones	Urine Bilirubin	Urine Nitrite	Urine Glucose	Urobilinogen
1	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
2	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
3	1+	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
4	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
5	1+	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
6	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
7	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
8	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
9	1+	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
10	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
11	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
12	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
13	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
14	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative

ตารางภาคผนวกที่ 2.7 ผลการวัดสัญญาณชีพของอาสาสมัครขณะตรวจร่างกายเพื่อเข้าร่วมโครงการ

Subject	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Heart rate (BPM)
1	99	63	80
2	100	68	88
3	117	78	68
4	102	70	88
5	119	75	73
6	110	65	64
7	125	72	68
8	106	58	60
9	121	72	110
10	123	84	87
11	123	67	74
12	109	73	64
13	123	68	68
14	121	73	64
min	99	63	64
max	125	84	110
mean	113.62	70.23	76.31
SD	9.64	6.69	13.93



ตารางภาคผนวกที่ 2.8 ผลการตรวจร่างกาย (Physical Examination) ของอาสาสมัครก่อนเข้าร่วมโครงการ

Subject	General Appearance	EENT	Heart	Lung	Abdomen	Skin
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
2	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
5	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
6	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
7	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
9	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
12	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
13	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
14	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal



ภาคผนวกที่ 3

ผลการตรวจประเมินความปลอดภัยของอาสาสมัครในการศึกษา

มหาวิทยาลัยราชภัฏสุรินทร์

ตารางภาคผนวกที่ 3.1 อัตราการหายใจ ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน หลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานส้มโอ (test)

Subject	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	20	20	19	20	20	19	20	20	20	19	20	20	19
2	20	19	19	19	20	20	20	20	18	20	19	20	20
3	20	20	19	20	20	20	19	20	20	19	20	20	20
4	19	20	20	20	19	20	20	20	19	20	20	20	20
5	19	20	20	20	20	20	20	20	19	19	20	20	19
6	20	20	20	20	21	20	19	19	20	19	20	20	20
7	19	20	20	21	20	20	19	19	20	20	21	20	20
8	21	18	20	20	21	18	20	20	20	19	19	20	20
9	21	18	20	20	21	18	20	20	20	19	19	20	20
10	20	20	19	20	20	19	21	21	20	20	20	20	20
11	20	20	19	20	20	19	21	21	20	20	20	20	20
12	18	20	24	20	20	20	19	20	20	19	20	20	20
13	18	20	20	20	20	20	21	20	21	20	21	20	20
14	20	21	20	21	20	20	20	20	21	20	20	21	20
min	18	18	19	19	19	18	19	19	18	19	19	20	19
max	21	21	24	21	21	20	21	21	21	20	21	21	20
mean	19.64	19.7	19.9	20.1	20.1	19.5	19.9	20	19.9	19.5	19.9	20.1	19.9
SD	0.93	0.83	1.27	0.47	0.53	0.76	0.73	0.55	0.77	0.52	0.62	0.27	0.36



ตารางภาคผนวกที่ 3.2 อัตราการหายใจ ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน หลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานน้ำ (control)

Subject	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	20	20	20	19	20	19	20	19	19	20	20	20	20
2	20	20	19	20	20	18	20	20	19	20	20	20	19
3	20	20	19	20	20	19	20	20	20	20	19	20	19
4	20	20	19	20	19	20	20	20	20	19	20	20	19
5	20	19	20	20	19	20	20	20	19	20	20	20	19
6	20	20	20	19	20	20	20	20	20	19	20	20	19
7	20	20	20	20	21	20	19	19	20	19	20	20	20
8	19	20	20	21	20	20	19	19	20	20	21	20	20
9	21	20	20	21	20	20	20	19	20	20	19	20	20
10	21	20	20	21	20	20	20	19	20	20	19	20	20
11	18	20	24	20	20	20	19	20	20	19	20	20	20
12	18	20	19	20	20	20	19	20	20	20	19	20	19
13	18	20	20	20	20	20	21	20	21	20	21	20	20
14	20	21	20	21	20	20	20	20	21	20	20	21	20
min	18	19	19	19	19	18	19	19	19	19	19	20	19
max	21	21	24	21	21	20	21	20	21	20	21	21	20
mean	19.64	20	20	20.1	19.9	19.7	19.8	19.6	19.9	19.7	19.9	20.1	19.6
SD	1.01	0.39	1.24	0.66	0.47	0.61	0.58	0.50	0.62	0.47	0.66	0.27	0.51

ตารางภาคผนวกที่ 3.3 ซีพจร ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนหลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานส้มโอ (test)

Subject	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	69	79	74	82	81	76	78	80	76	76	75	76	72
2	82	77	85	72	85	87	91	83	82	77	80	72	74
3	69	65	69	69	76	77	92	84	93	69	71	70	62
4	45	58	60	70	73	78	65	63	57	72	63	62	52
5	64	70	76	79	74	76	70	80	72	69	68	66	66
6	57	53	60	58	57	57	59	63	60	70	59	65	57
7	61	61	65	65	73	76	80	72	81	72	70	81	67
8	51	43	56	60	60	65	50	54	50	60	54	59	59
9	70	66	76	79	77	73	72	75	72	67	74	76	65
10	66	67	77	82	83	82	86	79	68	79	74	70	74
11	72	69	83	80	81	79	83	75	72	71	72	79	79
12	54	59	66	72	68	73	73	77	73	67	66	67	62
13	60	59	68	76	68	75	68	69	63	76	64	68	60
14	54	48	55	65	63	70	62	70	73	69	65	58	60
min	45	43	55	58	57	57	50	54	50	60	54	58	52
max	82	79	85	82	85	87	92	84	93	79	80	81	79
mean	62.43	62.43	69.29	72.07	72.79	74.57	73.5	73.14	70.86	71	68.21	69.21	64.93
SD	9.80	10.18	9.57	7.99	8.65	7.23	12.31	8.62	11.00	4.95	6.93	7.08	7.59

ตารางภาคผนวกที่ 3.4 ซีพจร ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนหลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานน้ำ (control)

Subject	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	69	67	80	76	83	80	76	73	75	82	69	81	71
2	72	70	74	82	86	84	79	83	76	76	72	70	75
3	69	63	69	75	81	83	73	74	77	73	88	74	73
4	53	50	48	58	66	73	66	64	72	62	53	60	58
5	68	68	68	77	75	71	69	70	71	79	68	71	64
6	49	60	57	52	63	58	55	62	58	64	72	65	53
7	62	61	65	65	73	76	80	72	81	72	70	81	67
8	51	43	56	60	60	65	50	54	50	60	54	59	59
9	70	66	76	79	77	73	72	75	72	67	74	76	65
10	66	67	77	82	83	82	86	79	68	79	74	70	74
11	72	69	83	80	81	79	83	75	72	71	72	79	79
12	54	59	66	72	68	73	73	77	73	67	66	67	62
13	60	59	68	76	68	75	68	69	63	76	64	68	60
14	54	48	55	65	63	70	62	70	73	69	65	58	60
min	49	43	48	52	60	58	50	54	50	60	53	58	53
max	72	70	83	82	86	84	86	83	81	82	88	81	79
mean	62.07	60.71	67.29	71.36	73.36	74.43	70.86	71.21	70.07	71.21	68.64	69.93	65.71
SD	8.40	8.40	10.34	9.65	8.70	7.20	10.24	7.41	8.13	6.74	8.63	7.74	7.66



ตารางภาคผนวกที่ 3.5 ความดันโลหิต ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนหลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานส้มโอ (test)

Subj	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	121/ 88	108/ 70	112/ 75	113/ 77	114/ 75	114/ 75	114/ 76	109/ 71	121/ 69	111/ 78	107/ 79	123/ 80	118/ 73
2	122/ 77	110/ 75	119/ 68	117/ 74	108/ 66	126/ 70	105/ 75	120/ 68	106/ 72	104/ 65	106/ 64	106/ 70	105/ 73
3	121/ 79	112/ 68	128/ 81	121/ 85	121/ 80	122/ 84	114/ 77	114/ 77	113/ 79	121/ 82	117/ 75	129/ 85	126/ 84
4	128/ 77	121/ 72	119/ 70	115/ 74	119/ 73	113/ 82	114/ 76	130/ 70	116/ 72	113/ 69	111/ 65	121/ 71	112/ 71
5	122/ 70	120/ 82	118/ 77	112/ 76	122/ 85	107/ 76	116/ 76	117/ 70	122/ 75	120/ 76	115/ 72	114/ 66	133/ 81
6	111/ 61	108/ 59	112/ 53	114/ 58	113/ 62	112/ 66	113/ 64	100/ 44	121/ 58	105/ 53	117/ 54	105/ 57	123/ 69
7	133/ 84	125/ 67	140/ 93	136/ 81	146/ 93	138/ 85	148/ 89	140/ 83	133/ 76	148/ 90	159/ 85	132/ 90	141/ 86
8	114/ 67	117/ 75	109/ 62	108/ 64	114/ 69	111/ 74	101/ 69	114/ 64	116/ 70	121/ 69	116/ 66	119/ 72	111/ 77
9	120/ 78	123/ 73	122/ 72	127/ 72	116/ 75	123/ 77	120/ 75	113/ 71	122/ 75	128/ 74	121/ 73	135/ 68	120/ 74
10	132/ 86	133/ 88	125/ 77	119/ 74	122/ 81	125/ 80	121/ 88	124/ 80	118/ 76	134/ 82	130/ 88	128/ 84	142/ 94
11	140/ 79	142/ 76	141/ 84	151/ 90	148/ 78	136/ 88	126/ 85	147/ 78	137/ 80	148/ 88	146/ 88	147/ 91	137/ 80
12	133/ 89	122/ 75	123/ 77	131/ 85	125/ 81	119/ 79	117/ 80	113/ 77	118/ 76	119/ 77	126/ 81	121/ 73	122/ 77
13	104/ 84	115/ 74	113/ 72	102/ 76	117/ 72	108/ 70	111/ 66	111/ 64	106/ 63	103/ 60	123/ 66	113/ 66	111/ 74
14	126/ 85	121/ 79	116/ 79	125/ 83	121/ 82	122/ 82	120/ 82	111/ 77	132/ 49	123/ 78	121/ 78	127/ 77	130/ 79

ตารางภาคผนวกที่ 3.6 ความดันโลหิต ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนหลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานน้ำ (control)

Subj	Time (hr)												
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	24
1	125/ 86	115/ 77	117/ 80	108/ 80	108/ 73	122/ 77	120/ 74	115/ 72	101/ 77	128/ 74	123/ 81	128/ 79	122/ 79
2	105/ 72	108/ 73	107/ 72	105/ 70	105/ 76	105/ 76	101/ 67	104/ 65	102/ 70	105/ 67	110/ 75	113/ 70	109/ 74
3	121/ 83	117/ 83	131/ 77	134/ 87	123/ 89	127/ 88	118/ 83	119/ 86	122/ 87	133/ 82	124/ 78	126/ 77	116/ 80
4	119/ 64	110/ 70	131/ 72	122/ 77	133/ 88	133/ 83	135/ 84	134/ 79	127/ 77	108/ 66	115/ 71	125/ 74	132/ 84
5	112/ 68	114/ 75	112/ 73	111/ 75	125/ 75	107/ 70	119/ 78	120/ 78	112/ 68	116/ 63	122/ 78	116/ 68	120/ 83
6	122/ 63	123/ 54	116/ 63	117/ 68	112/ 62	129/ 62	114/ 65	113/ 47	116/ 60	108/ 57	121/ 59	127/ 62	109/ 63
7	133/ 84	125/ 67	140/ 93	136/ 81	146/ 93	138/ 85	148/ 89	140/ 83	133/ 76	141/ 88	159/ 85	132/ 90	141/ 86
8	114/ 67	117/ 75	109/ 62	108/ 64	114/ 69	111/ 74	101/ 69	114/ 64	116/ 70	121/ 69	116/ 66	119/ 72	111/ 77
9	120/ 78	123/ 73	122/ 72	127/ 72	116/ 75	125/ 77	120/ 75	113/ 71	122/ 75	128/ 74	121/ 73	135/ 68	120/ 74
10	132/ 86	133/ 88	125/ 77	119/ 74	122/ 81	125/ 80	121/ 88	124/ 80	118/ 76	134/ 82	130/ 88	128/ 84	142/ 94
11	140/ 79	142/ 76	141/ 84	149/ 75	148/ 78	136/ 88	126/ 85	147/ 78	137/ 80	148/ 88	146/ 88	147/ 91	137/ 80
12	133/ 89	122/ 75	123/ 77	131/ 85	125/ 81	119/ 79	117/ 80	113/ 77	118/ 76	119/ 77	126/ 81	121/ 73	122/ 77
13	104/ 81	115/ 74	113/ 72	102/ 76	117/ 72	108/ 70	111/ 66	111/ 64	106/ 63	103/ 60	123/ 66	113/ 66	111/ 74
14	126/ 85	121/ 79	116/ 79	125/ 83	121/ 82	122/ 82	120/ 82	111/ 77	132/ 49	123/ 78	121/ 78	127/ 77	130/ 79



ตารางภาคผนวกที่ 3.7 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ในอาสาสมัครแต่ละรายหลังจากได้รับยา cyclosporine ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ดแบบครั้งเดียว ร่วมกับการรับประทานส้มโอ (test, T) หรือร่วมกับการ รับประทานน้ำ (control, C)

Subject	Period 1							Period 2						
	ร้อนวูบ วาบ	หน้ามืด	มึนศีรษะ	คลื่นไส้	อาเจียน	ปวดศีรษะ	เป็นลม	ร้อนวูบ วาบ	หน้ามืด	มึนศีรษะ	คลื่นไส้	อาเจียน	ปวดศีรษะ	เป็นลม
1(C,T)	/							/						
2(T,C)	/							/						
3(C,T)								/						
4(T,C)	/							/						
5(T,C)														
6(C,T)								/						
7(C,T)														
8(C,T)	/							/						
9(T,C)	/							/						
10(C,T)	/							/						
11(T,C)	/	/						/	/					
12(T,C)	/	/	/					/	/	/				
13(T,C)	/							/						
14(C,T)	/							/						





ตารางภาคผนวกที่ 4.1 ผลการตรวจสัณฐานชีพ การตรวจร่างกาย และค่า Serum Creatinine ของอาสาสมัครก่อนออกจากการศึกษา

Subject	Serum Creatinine (mg%,0.8-1.4)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Heart Rate (bpm)	General Appearance	EENT	Heart	Lung	Abdomen	Skin
1	0.9	107	70	71	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
2	0.9	103	61	75	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
3	1.1	120	74	62	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
4	1.1	135	85	61	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
5	0.9	117	75	74	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
6	0.9	105	61	60	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
7	0.8	128	72	68	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
8	0.9	118	67	58	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
9	0.9	121	68	89	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
10	0.9	125	79	83	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
11	1	138	70	69	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
12	1	119	80	81	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
13	0.7	122	76	71	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
14	0.8	119	72	69	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
min	0.7	103	61	58	-	-	-	-	-	-
max	1.1	138	85	89	-	-	-	-	-	-
mean	0.91	119.79	72.14	70.79	-	-	-	-	-	-
SD	0.11	10.15	6.80	9.12	-	-	-	-	-	-



ภาคผนวกที่ 5

ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้

และกิจกรรมที่ดำเนินการมาและผลที่ได้รับตลอดโครงการ



ตารางภาคผนวกที่ 5.1 ตารางแผนงานแสดงกิจกรรมที่ดำเนินงานตามข้อเสนอในโครงการ และกิจกรรมที่มีการปรับแผนจากข้อเสนอในโครงการ

วัตถุประสงค์	กิจกรรมที่วางแผนตามข้อเสนอในโครงการ	กิจกรรมที่ดำเนินการ	ผลที่ได้รับ
ได้รับเอกสารรับรองโครงการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ขอเอกสารรับรองโครงการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ขอเอกสารรับรองโครงการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ได้รับเอกสารรับรองการวิจัยในมนุษย์ ดังแสดงในภาคผนวกที่ 1
พัฒนาวิธีวิเคราะห์ระดับยา cyclosporine	ทดลองพัฒนาวิธีวิเคราะห์ระดับยา cyclosporine ในเลือด โดยใช้วิธี HPLC	เปลี่ยนเป็นการจ้างเหมาจ่ายสำหรับวิเคราะห์ระดับยา cyclosporine โดยเครื่อง ARCHITECH ซึ่งใช้หลักการ chemiluminescent microparticle immunoassay	ผลระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของยา cyclosporine สำหรับการแปลผลทางเภสัชจลนศาสตร์
เพื่อศึกษาผลของสัมไอต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine ในอาสาสมัครสุขภาพดี	การศึกษาวิจัยทางคลินิก	การศึกษาวิจัยทางคลินิก	สัมไอมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine
เพื่อเผยแพร่ผลจากโครงการ	ตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ	กำลังดำเนินการเขียน manuscript เพื่อขอตีพิมพ์	



ภาคผนวกที่ 6

เอกสารอ้างอิง

มหาวิทยาลัยนครพนม

1. Johnston A, Holt D. Cyclosporine. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, fourth ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. Brunner LJ, Pai KS, Munar MY, Lande MB, Olyaei AJ, Mowry JA. Effect of grapefruit juice on cyclosporin A pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2000 Nov;4(4):313-21.
3. Kovarik JM, Koelle EU. Cyclosporin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs Aging*. [Review]. 1999 Sep;15(3):197-205.
4. Bertault-Peres P, Maraninchi D, Carcassonne Y, Cano JP, Barbet J. Clinical pharmacokinetics of ciclosporin A in bone marrow transplantation patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1985;15(1):76-81.
5. Hollander AA, van Rooij J, Lentjes GW, Arbouw F, van Bree JB, Schoemaker RC, et al. The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(3):318-24.
6. Lindholm A, Henricsson S. Verapamil inhibits cyclosporin metabolism (letter). *Lancet* 1987;1:1962.
7. Maggio TG, Bartels DW. Increased cyclosporine blood concentrations due to verapamil administration. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:705-7.
8. Mamprin F, Mullins P, Graham T, Kendall S, Biocine B, Large S, et al. Amiodarone-cyclosporine interaction in cardiac transplantation. *Am Heart J*. 1992;123:1725-6.
9. Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(5):485-91.
10. Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, Costa TD, Beltz SE, Ruiz J, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *The Lancet*. 1995;345(8955):955-6.
11. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, et al. 6',7'-dihydroxybergamottin in grapefruit juice and seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and p-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65:237-44.
12. Bistrup C, Nielsen FT, Jeppesen UE, Dieperink H. Effect of grapefruit juice on Sandimmun Neoral(R) absorption among stable renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 February 1, 2001;16(2):373-7.
13. Miniscalco A, Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, Eriksson UG. Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;261(3):1195-9.
14. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(6):589-94.



15. Guo LQ, Taniguchi M, Xiao YQ, Baba K, Ohta T, Yamazoe Y. Inhibitory effect of natural furanocoumarins on human microsomal cytochrome P450 3A activity. *Jpn J Pharmacol.* 2000;82(2):122-9.
16. Guo L-Q, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Role of Furanocoumarin Derivatives on Grapefruit Juice-Mediated Inhibition of Human CYP3A Activity. *Drug Metab Dispos.* 2000 July 1, 2000;28(7):766-71.
17. Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Mar;79(3):255-62.
18. Egashira K, Fukuda E, Onga T, Yogi Y, Matsuya F, Koyabu N, et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation.* 2003 Apr 15;75(7):1057.





เลขทะเบียน.....

หนังสือยินยอมการเผยแพร่ผลงานทางวิชาการบนเว็บไซต์  
ฐานข้อมูล NU Digital Repository (<http://obj.lib.nu.ac.th/media/>)  
สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนเรศวร

ตามที่ข้าพเจ้า ดร.ภญ.ภัคฉวี เสริมสรพรสุข (ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์) ได้ส่ง  
ผลงานทางวิชาการการรายงานการวิจัย (เรื่อง) รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์โครงการการศึกษาอันตรายกิริยาทาง  
เภสัชจลนศาสตร์ระหว่างส้มโอและยาไซโคลสสปอรินในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

ปีที่พิมพ์ 2557

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานทางวิชาการเป็นลิขสิทธิ์ของข้าพเจ้า ดร.ภญ.ภัคฉวี เสริมสรพรสุข  
(ผู้วิจัยร่วม) และท่านอื่น ๆ เป็นเจ้าของลิขสิทธิ์ร่วม และเพื่อให้ผลงานทางวิชาการของข้าพเจ้าเป็นประโยชน์  
ต่อการศึกษาและสาธารณชน จึงอนุญาตให้เผยแพร่ผลงาน ดังนี้

อนุญาตให้เผยแพร่

ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ เนื่องจาก.....

.....

.....

ลงชื่อ .....

( ภัคฉวี เสริมสรพรสุข )

วันที่ 11 / 11 / 2558

หมายเหตุ ลิขสิทธิ์ใดๆ ที่ปรากฏอยู่ในผลงานนี้เป็นความรับผิดชอบของเจ้าของผลงาน ไม่ใช่ของสำนักหอสมุด