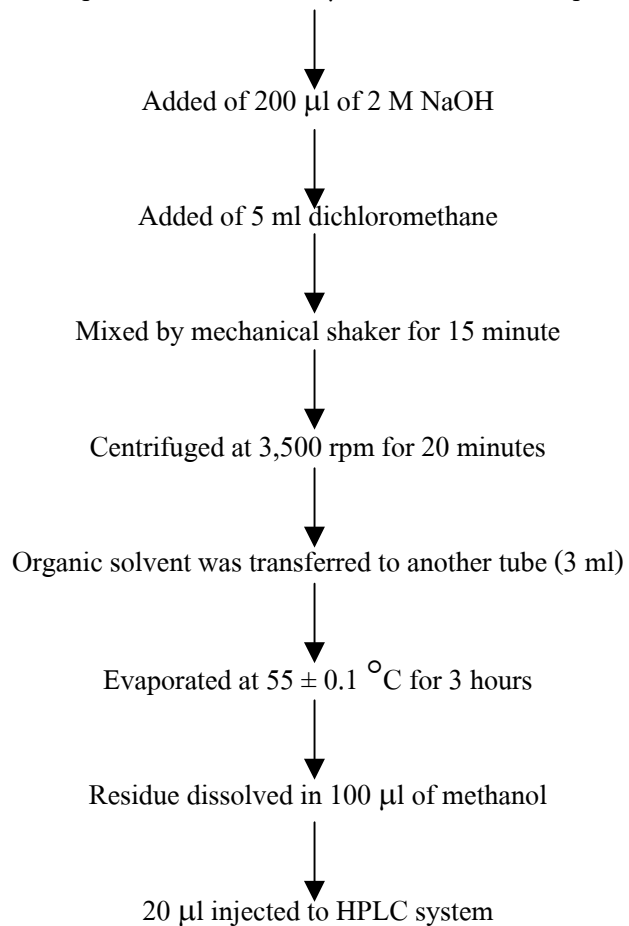


APPENDIX-A**Protein precipitation method**

500 μ l plasma or spiked standard + 100 μ l internal standard (quinidine sulfate)



APPENDIX-B

Test for distribution of data

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		C _{max}	t _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC _{0-∞}	K _a	K _e	t _{1/2}	V _d /F	Cl/F	Urine pH
N		36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Normal Parameters ^a	Mean	2243.303	2.4572	22707.6172	23418.5703	1.05108	.15667	5.1497	114.6281	16.5101	5.8671
	Std. Deviation	414.6722	.6916	7714.8359	7948.4600	.62823	6.57E-02	1.9975	29.9813	4.1510	.2897
Most Extreme Differences	Absolute	.095	.102	.158	.156	.205	.160	.083	.111	.129	.077
	Positive	.095	.102	.158	.136	.205	.160	.083	.111	.129	.077
	Negative	-.081	-.077	-.157	-.156	-.118	-.087	-.068	-.081	-.113	-.062
Kolmogorov-Smirnov Z		.570	.610	.948	.937	1.232	.958	.495	.669	.775	.465
Asymp. Sig. (2-tailed)		.901	.851	.330	.343	.096	.317	.967	.762	.585	.982

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of between-treatment effects

Dependent variable: C_{max}

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1392509.058 ^a	6	278501.812	1.806	0.142
Treatment	235306.411	2	117653.206	0.763	0.475
Subjects	3441.55103	2	3441.551	0.022	0.882
Sequence	932911.674	1	932911.674	6.050	0.020
Period	136969.129	1	136969.129	0.888	0.353
Intercept	9436323.790	1	9436323.790	61.197	
Error	4625847.993	29	154194.933		
Total	187185066.618	36			
Corrected Total	6018357.051	35			

a. R Squared = 0.231 (Adjusted R Squared = 0.103)

Dependent variable: AUC₀₋₄₈

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	773912947.267 ^a	6	154782589.453	3.547	0.012
Treatment	221955360.411	2	110977680.206	2.543	0.095
Subjects	227509997.986	2	227509997.986	5.213	0.030
Sequence	150528600.243	1	150528600.243	3.449	0.073
Period	58786971.532	1	58786971.532	1.347	0.255
Intercept	3128764243.044	1	3128764243.044	71.693	0.000
Error	1309241279.257	29	43641375.975		
Total	20646045449.170	36			
Corrected Total	2083154226.524	35			

a. R Squared = 0.372 (Adjusted R Squared = 0.267)

Dependent variable: $AUC_{0-\infty}$

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	811540828.609 ^a	6	162308165.722	3.479	0.013
Treatment	230940126.579	2	115470063.290	2.475	0.101
Subjects	229080131.000	2	229080131.000	4.910	0.034
Sequence	170806113.882	1	170806113.882	3.661	0.065
Period	57899009.170	1	57899009.170	1.241	0.274
Intercept	3312896697.762	1	3312896697.762	71.006	
Error	1399689662.535	29	46656322.085		
Total	21954691046.680	36			
Corrected Total	2211230491.144	35			

a. R Squared = 0.367 (Adjusted R Squared = 0.262)

Dependent variable: t_{\max}

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	0.946 ^a	6	0.189	0.359	0.872
Treatment	0.181	2	0.090	0.172	0.843
Subjects	0.631	2	0.631	1.199	0.282
Sequence	0.290	1	0.290	0.552	0.463
Period	0.004	1	0.004	0.007	0.936
Intercept	14.615	1	14.615	27.757	0.000
Error	15.796	29	0.527		
Total	234.108	36			
Corrected Total	16.7425	35			

a. R Squared = 0.057 (Adjusted R Squared = -0.101)

Dependent variable: k_a

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2.540 ^a	6	0.508	1.352	0.270
Treatment	0.054	2	0.027	0.071	0.931
Subjects	1.607	2	1.607	4.277	0.047
Sequence	0.364	1	0.364	0.969	0.333
Period	0.015	1	0.015	0.040	0.843
Intercept	7.570	1	7.570	20.143	0.000
Error	11.274	29	0.376		
Total	53.586	36			
Corrected Total	13.814	35			

a. R Squared = 0.184 (Adjusted R Squared = 0.048)

Dependent variable: k_e

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	0.051 ^a	6	0.010	3.072	0.023
Treatment	0.003	2	0.001	0.412	0.666
Subjects	0.006	2	0.006	0.910	0.177
Sequence	0.032	1	0.032	9.739	0.004
Period	0.000	1	0.000	0.036	0.850
Intercept	0.009	1	0.009	2.608	0.117
Error	0.100	29	0.003		
Total	1.035	36			
Corrected Total	0.151	35			

a. R Squared = 0.339 (Adjusted R Squared = 0.228)

Dependent variable: $t_{1/2}$

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	64.711 ^a	6	12.942	5.181	0.002
Treatment	4.540	2	2.270	0.903	0.414
Subjects	14.603	2	14.603	5.846	0.022
Sequence	31.621	1	31.621	12.659	0.001
Period	0.440	1	0.440	0.176	0.678
Intercept	174.748	1	174.748	69.955	0.000
Error	74.940	29	2.498		
Total	1094.358	36			
Corrected Total	139.650	35			

a. R Squared = 0.463 (Adjusted R Squared = 0.374)

Dependent variable: V_d/F

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	8829.118 ^a	6	1765.824	2.341	0.066
Treatment	423.476	2	211.738	0.281	0.757
Subjects	1949.720	2	1949.720	2.585	0.118
Sequence	4225.990	1	4225.990	5.602	0.025
Period	425.631	1	425.631	0.564	0.458
Intercept	53122.836	1	53122.836	70.419	0.000
Error	22631.536	29	754.384		
Total	504485.934	36			
Corrected Total	31460.654	35			

a. R Squared = 0.281 (Adjusted R Squared = 0.161)

Dependent variable: Cl/F

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	143.254 ^a	6	28.651	1.869	0.130
Treatment	33.216	2	16.608	1.084	0.351
Subjects	7.8186	2	7.819	0.510	0.481
Sequence	73.125	1	73.125	4.771	0.037
Period	12.317	1	12.317	0.804	0.377
Intercept	272.338	1	272.338	17.768	0.000
Error	459.835	29	15.328		
Total	10416.076	36			
Corrected Total	603.089	35			

a. R Squared = 0.233 (Adjusted R Squared = 0.074)

Dependent variable: Urine pH

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	0.388 ^a	6	0.078	0.913	0.486
Treatment	0.174	2	0.087	1.021	0.372
Subjects	0.021	2	0.021	0.252	0.619
Sequence	0.153	1	0.153	1.804	0.189
Period	0.001	1	0.001	0.010	0.923
Intercept	78.119	1	78.119	919.285	0.000
Error	2.549	29	0.085		
Total	1242.179	36			
Corrected Total	2.937	35			

a. R Squared = 0.132 (Adjusted R Squared = -0.013)

APPENDIX-C

ใบสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย

โครงการวิจัยเรื่อง ผลของไรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของไดเอธิลคาร์-
บามาซินขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

วันที่ลงชื่อสมัครใจ

ข้าพเจ้า (ชื่อ/สกุล ตัวบรรจง).....ได้อ่าน
เอกสารใบเชิญชวนจำนวน.....หน้า ชำรงต้นแล้วและผู้วิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดได้และด้วยวาจาให้
ข้าพเจ้าทราบ ถึงวัตถุประสงค์ของโครงการ วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดได้และประโยชน์จาก
การเข้าร่วมโครงการ ความรับผิดชอบของผู้วิจัยที่มีต่อข้าพเจ้า สิทธิของข้าพเจ้าในฐานะเป็นอาสา
สมัคร และข้าพเจ้าได้มีโอกาสซักถามผู้วิจัย/ผู้ให้ข้อมูล จนเป็นที่พอใจและเข้าใจดีแล้ว โดยมีพยาน
รับรู้ (ชื่อ/สกุล ตัวบรรจง).....

ผู้วิจัยได้แจ้งให้ทราบว่าในการวิจัยครั้งนี้อาสาสมัครซึ่งไม่ได้รับประทานอาหารมาก่อนล่วงหน้าเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 4 คน ในวันที่ทำการทดลอง
อาสาสมัครกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 จะได้รับประทานยาไดเอธิลคาร์บามาซินขนาด 6 มก./กก. สำหรับ
กลุ่มที่ 2 และ 3 จะได้รับประทานยาไรแฟมปีซิน 600 มก. และคีโตโคนาโซลขนาด 400 มก. มาก่อน
เป็นเวลา 5 วัน ก่อนวันที่ทำการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะกลืนยาพร้อมน้ำปริมาตร 200 มิลลิลิตร
และเจาะเลือดปริมาตร 5 มิลลิลิตร เพื่อเก็บตัวอย่าง ที่เวลา 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24,
36 และ 48 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา และเพื่อลดความเจ็บปวดจากการเจาะเลือด ลดอันตราย
ต่อหลอดเลือด รวมทั้งเพื่อความสะดวกในการเก็บตัวอย่างจะใช้สายสวนหลอดเลือดดำ
(intravenous catheter) ใส่ทิ้งไว้ที่เส้นเลือดดำที่ท้องแขน (forearm vein) เมื่อเก็บตัวอย่างที่เวลา 12 ชั่วโมง
แล้วจะถอดสายสวนออก เลือดเพื่อป้องกันการติดเชื้อและการอักเสบของแผล และเจาะเลือดอีก
3 ครั้ง ที่เวลา 24, 36 และ 48 ชั่วโมง โดยการเจาะเลือดผ่านเส้นเลือดดำโดยตรง หลังรับประทานยา
โดยในแต่ละคาบอาสาสมัครจะได้รับอาหาร น้ำ และอยู่ในสถานที่ที่จัดเตรียมไว้ให้ ผู้วิจัยได้อธิบาย
ให้ข้าพเจ้าทราบแล้วว่าการเจาะเลือดเพียงเล็กน้อยโดยทั่วไปจะไม่เกิดอันตรายใด ๆ แก่ข้าพเจ้าเลย
นอกจากอาจมีรอยช้ำบริเวณเจาะเล็กน้อย ซึ่งจะหายได้เองภายใน 7 วัน

หากอาสาสมัครมีอาการผิดปกติใด ๆ เนื่องมาจากการทำการวิจัย (จากการได้รับยาหรือการ
บาดเจ็บบริเวณแผล) จะมีแพทย์และพยาบาลซึ่งอยู่ตลอดการเก็บเลือด คอยดูแลและปฐมพยาบาลให้
และถ้าอาสาสมัครมีอาการรุนแรงมากก็จะนำส่งโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยมีการจัดเตรียม
พาหนะสำหรับขนย้ายอาสาสมัครไว้

ผู้วิจัยได้แจ้งให้ทราบว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์บอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

ผู้วิจัยได้รับรองว่าจะดำเนินการด้วยความระมัดระวังอย่างดีที่สุด และรับรองว่าหากเกิดมีอันตรายใด ๆ เกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาโดยไม่คิดมูลค่าและจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าวตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้น รายละเอียดเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลหรือเงินชดเชยดังกล่าวข้าพเจ้าสามารถติดต่อได้ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้เป็น รศ. นพ. วิบูลย์ ฤทธิพิศ

อาสาสมัครจะได้รับค่าตอบแทนจำนวน 3,000 บาท หลังจากที่ได้ร่วมโครงการวิจัยครบทั้ง 3 ตอน

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นครบถ้วนแล้วและมีความเข้าใจดีทุกประการและได้ลงนามในเอกสารฉบับนี้ด้วยความสมัครใจ

ลงชื่อ.....ผู้สมัครใจ

ลงชื่อ.....ผู้รับผิดชอบการวิจัย

ลงชื่อ.....พยาน

APPENDIX-D

แบบบันทึกประวัติและการตรวจร่างกายของอาสาสมัครไทย

เลขที่.....

วันที่.....

1. ประวัติส่วนตัว

ชื่อ (นาย/นาง/นางสาว).....

อายุ.....ปี.....เดือน, เพศ.....

อาชีพ.....ที่อยู่.....

ชื่อผู้บันทึก.....วันที่.....

แพทย์ผู้ตรวจร่างกาย.....

2. ประวัติการเจ็บป่วย

2.1 ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

(1).....

(2).....

(3).....

2.2 ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

(1) เคยเจ็บป่วยเป็นอะไรมาก่อน ? เมื่อไหร่ ? รักษาที่ไหน ? หมอบอกว่าเป็นโรคอะไร ?

.....
.....

(2) ประวัติการผ่าตัด

.....

(3) เคยเป็นโรคภูมิแพ้ (เช่น หืด, หวัดแพ้อากาศ, ลมพิษ, ผื่นคัน)

.....

(4) เคยแพ้ยาบ้างไหม ?

.....

(5) เคยมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง

.....

3. ประวัติการเจ็บป่วยในครอบครัว

3.1 ประวัติโรคทางพันธุกรรม

() (1) โรคภูมิแพ้ (หืด, ลมพิษ, หวัดเรื้อรัง, ไซนัสอักเสบ)

() (2) โรคเบาหวาน

() (3) โรคลมบ้าหมู

() (4) โรคเลือด (ชาลิ้นซีเมีย, ฮีโมฟีเลีย, ขาดเอนไซม์ G-6-PD)

3.2 โรคติดเชื้อ เช่น วัณโรค, หัด, ไข้เลือดออก

4. ประวัติและอุปนิสัยส่วนตัว

() (1) คัดมเหล่า วันละ.....เป็ก,แบน,ขวด/วัน

() (2) บุหรี่ วันละ.....มวน,ซอง/วัน

() (3) อาหารคิบ ระนุ (ถ้ามี).....

() (4) ยา ระนุชื้อยา (ถ้ามี).....

5. การตรวจร่างกาย

Age.....(yr) Sex.....

Height.....(cm) Body weight.....kgs

GA :

Vital sign : BT.....^oC,.....PR...../min

RR...../min.....BP.....mm.Hg

Skin :

Heart :

Lung :

Abdomen:

Extremities:.....

Neuroexamination :

Condition : () poor

() fair

() good

Eyes : pupil diameter.....

Movement.....

RTL.....

Other.....

Reflex :

Muscle Power :

สรุปผลการตรวจร่างกาย

() อยู่ในเกณฑ์ปกติ

() ผิดปกติ

6.การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

6.1 CBC ผล.....

6.2 FBS ผล.....

6.3 Renal function test (BUN, Creatinine) ผล.....

6.4 Liver function test (SGOT, SGPT, ALP, Direct/indirect bilirubin, Albumin/globulin)
ผล.....

7.สรุปผลของการตรวจร่างกายทางห้องปฏิบัติการ

() อยู่ในเกณฑ์ปกติ

() ผิดปกติ ระบุ (1).....

(2).....

(3)

APPENDIX-E



ที่ ศธ 0521.1.07/1364

คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ตู้ ปณ. 7 คอหงส์
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อรับรองว่า

โครงการวิจัยเรื่อง : ผลของไรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของไดเอซิลคาร์บามาซินขนาด
รับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

คณะผู้ดำเนินการศึกษาวิจัย : นายอรรถรัตน์ พัฒนวงศา นักศึกษาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา
รองศาสตราจารย์ นพ.วิบูลย์ ฤทธิพิศ อาจารย์ที่ปรึกษา

ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการ Ethics Committee ซึ่งเป็นคณะกรรมการ
พิจารณาศึกษาวิจัยในคนของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ แล้ว

ให้ไว้ ณ วันที่ 11 กรกฎาคม 2548

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สิริวิศม์ ปิ่นสุวรรณ)
รองคณบดีฝ่ายวิจัยและบริการวิชาการ
ปฏิบัติราชการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์