

Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax*

ณัฐธิดา เหลืองสุขนกุล, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: nattida.lue@mahidol.ac.th

ศุภศิษฐ์ พัชโรภาสวัฒนกุล, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: suphasit.pha@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ยา tafenoquine เป็นอนุพันธ์ของยา primaquine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม 8-aminoquinolines ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย เมื่อวันที่ 27 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ในข้อบ่งใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax* ในผู้ที่อายุ 16 ปีขึ้นไป (รักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด) ขนาดยาที่ใช้คือ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยให้ยาในวันที่ 1 หรือ วันที่ 2 พร้อมกับยา chloroquine เนื่องจากตัวยามีคุณสมบัติกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ก่อนเริ่มใช้ยาผู้ป่วยจึงต้องตรวจระดับเอนไซม์ G6PD เชิงปริมาณก่อน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้จากยา tafenoquine ได้แก่ มึนงง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ รายงานการศึกษาพบว่ายา tafenoquine มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างกับการให้ primaquine 15 มิลลิกรัม วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน แต่สะดวกในการบริหารยามากกว่า

คำสำคัญ: tafenoquine, ยารักษาโรคไข้มาลาเรีย, ยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรีย, *P. vivax*

การอ้างอิงบทความ

ณัฐธิดา เหลืองสุขนกุล, ศุภศิษฐ์ พัชโรภาสวัฒนกุล. Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax*. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):24-34.

บทนำ¹⁻²

โรคไข้มาลาเรียเป็นโรคติดเชื้อโปรโตซัวในกลุ่มพลาสโมเดียม (*Plasmodium* spp.) ซึ่งมีอยู่กันป่องเป็นพาหะ เชื้อมาลาเรียที่ก่อโรคในคนมี 5 ชนิด ได้แก่ *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. knowlesi* ในประเทศไทย พื้นที่ที่ยังมีโรคไข้มาลาเรียมักจะเป็นบริเวณจังหวัดใกล้ชายแดนที่มีป่าเขาเชื่อมต่อกับประเทศเพื่อนบ้าน จากข้อมูลการเฝ้าระวังของกรมควบคุมโรค สถานการณ์โรคไข้มาลาเรีย ปี พ.ศ. 2563 (วันที่ 1 มกราคม ถึง 17 กันยายน พ.ศ. 2563) พบผู้ป่วย

ในพื้นที่ 51 จังหวัด จำนวน 3,415 ราย เสียชีวิต 1 ราย

อาการ และการแสดงของโรคไข้มาลาเรีย²

หลังจากถูกยุงก้นปล่องกัดมักมีอาการที่พบได้บ่อยคือ ไข้ หนาวสั่น โดยแต่ละชนิดของโรคไข้มาลาเรียมีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปใช้ระยะเวลาการเกิดอาการหลังยุงกัดโดยประมาณ 1-2 สัปดาห์ ยกเว้น *P. malariae* ที่อาจใช้เวลาฟักตัวนานได้ถึง 1 เดือน อาการอื่นที่มักพบได้บ่อย รองลงมา คือ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ในรายที่อาการรุนแรงอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ตับวาย ไตวาย

ไข้มาลาเรียขึ้นสมอง และ เสียชีวิตได้

การใช้ยารักษาโรคไข้มาลาเรีย²⁻⁵

จะพิจารณาตามชนิดของเชื้อมาลาเรียที่ตรวจพบ และตามความรุนแรงของโรค โดยยาที่ใช้รักษาโรคไข้มาลาเรียในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 1 จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 แนะนำการใช้ยารักษาโรคไข้มาลาเรียจากเชื้อชนิด *P. vivax* และ *P. ovale* กรณีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

คือ ให้ chloroquine (CQ) 3 วัน ร่วมกับ primaquine (PQ) 14 วัน แต่หากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาขนานแรกจะให้เป็น dihydroartemisinin-piperaquine (DHA-PIP) 3 วัน ร่วมกับให้ PQ ต่อเนื่องจนครบ 14 วัน

ในปัจจุบัน พบปัญหาเชื้อดื้อยามีมากขึ้น ทำให้มีการคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยมาใช้ในการรักษา ยา tafenoquine (TQ) เป็นยาในกลุ่ม 8-aminoquinoline ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ PQ และมีข้อบ่งใช้ในการรักษาเช่นเดียวกับ PQ แต่เนื่องจาก

ตารางที่ 1 ข้อมูลยารักษาโรคไข้มาลาเรียที่มีใช้ในประเทศไทย^{2,4}

ยา	กลุ่ม	การรักษา
Quinine	Cinchona alkaloid	<i>P. falciparum</i> , severe malaria
Chloroquine	4 - aminoquinoline	Non <i>P. falciparum</i> malaria
Piperaquine	4 - aminoquinoline	Combination with dihydroartemisinin (DHA-PIP)
Primaquine	8 - aminoquinoline	Radical cure and prophylaxis for <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> Gametocytocidal for <i>P. falciparum</i>
Tafenoquine	8 - aminoquinoline	Radical cure and prophylaxis for <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> Gametocytocidal for <i>P. falciparum</i>
Mefloquine	Quinoline - methanol	Prophylaxis and combine artemisinin-based combination therapy (ACT) for treatment <i>P. falciparum</i>
Artesunate	Sesquiterpene lactones	Treatment of severe malaria
Dihydroartemisinin	Sesquiterpene lactones	Chloroquine resistance malaria, complicate <i>P. falciparum</i>
Artemether	Sesquiterpene lactones	ACT: combine lumefantrine
Atovaquone	Naphthoquinone	Combine proguanil to treat <i>P. falciparum</i>
Doxycycline	Tetracycline	Combine quinine to treat quinine - resistance <i>P. falciparum</i>
Tetracycline	Tetracycline	Combine quinine to treat quinine - resistance <i>P. falciparum</i>
Lumefantrine	Aryl amino alcohol	Combination with artemether
Pyronaridine	Pyronaridine	Combination with artesunate
Proguanil	Biguanide	Treatment of chloroquine resistance parasites, Combination with atovaquone
Pyrimethamine	Diaminopyrimidine	Combine sulfadoxine to treat <i>P. falciparum</i>
Sulfadoxine	Sulfonamide	Uncomplicated chloroquine - resistance <i>P. falciparum</i>

ด้วยยา TQ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่า รับประทานเพียงครั้งเดียว จึงช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ดีกว่าการให้ PQ ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลของยา TQ ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ปี พ.ศ. 2561 ใน 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคไข้มาลาเรียในคนที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (ชื่อการค้า Arakoda® 100 มิลลิกรัม) รักษาและป้องกันโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ซ้ำในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป ซึ่งกำลังได้รับยาอื่นในการรักษาด้วย (ชื่อการค้า Krintafel® 150 มิลลิกรัม) สำหรับชื่อการค้าของยา TQ ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย คือ Kozenis® 150 มิลลิกรัม ในข้อบ่งใช้รักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับมาของโรค) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

ข้อมูลทั่วไปของยา Tafenoquine^{6,7}

ชื่อสามัญ: Tafenoquine

ชื่อทางเคมี: (±)8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]quinoline succinate

สูตรโมเลกุล: $C_{24}H_{28}F_3N_3O_5 \cdot C_4H_6O_4$ (รูปที่ 1)

มีค่ามวลโมเลกุล 463.5

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย: Kozenis®
จัดจำหน่ายโดย บริษัท แก๊สโซเซมิทไคลัน (ประเทศ-

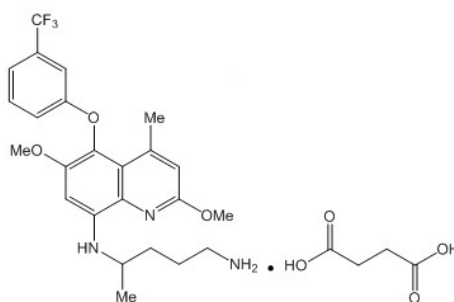
ไทย) จำกัด ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มรับประทาน ชนิดปลดปล่อยตัวยาทันที มีขนาดความแรง 150 มิลลิกรัม/เม็ด บรรจุอยู่ในแผงยา แผงละ 2 เม็ด มีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ที่ผสมในตำรับ ได้แก่ ส่วนประกอบที่ผสมในตำรับ (magnesium stearate, mannitol, and microcrystalline cellulose) และส่วนประกอบที่ใช้ในการเคลือบเม็ดยา (Hypromellose, polyethylene glycol, red iron oxide และ titanium dioxide)

เภสัชพลศาสตร์⁸⁻¹⁰

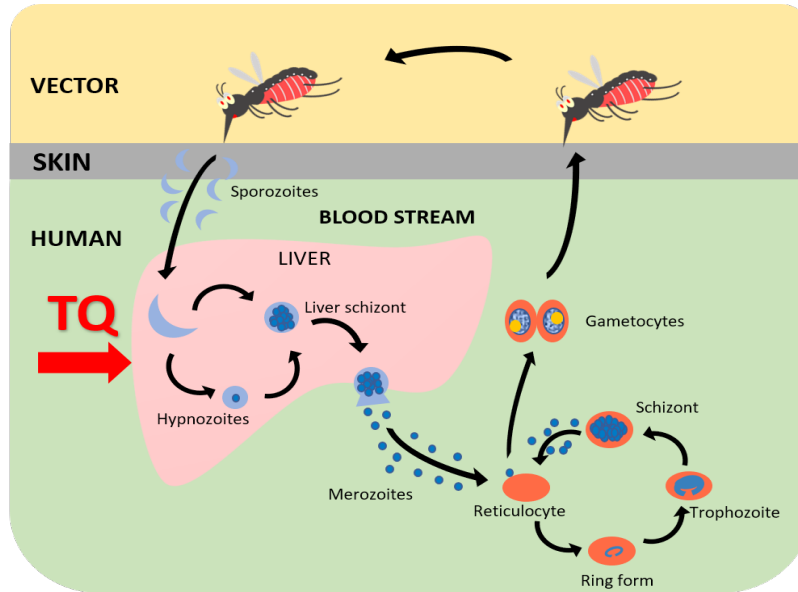
กลไกการออกฤทธิ์:

ยา TQ ยังไม่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน สมมติฐานที่เป็นไปได้คือ ยาจะไปออกฤทธิ์ต่อเชื้อมาลาเรียชนิด *P. vivax* ในระยะ hypnozoite ที่อยู่ในตับ (รูปที่ 2) โดย

1. Side chain ส่วนที่เป็น 4-amino-1-methylbutyl ทำให้เกิด superoxide ฆ่าเชื้อที่อยู่ในตับ (ex-erythrocytic)
2. ยับยั้งการเกิด polymerization ของ hematin ฆ่า schizont (schizonticidal) ซึ่งไม่พบกลไกในยา PQ
3. ยับยั้งการสร้างและพัฒนาของ oocyst ลดการปลดปล่อย sporozoite
4. ส่วนของ 8-aminoquinolines จะทำให้ mitochondria และ intracellular membrane ของเชื้อเกิดความผิดปกติและเสียหาย



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ tafenoquine⁷



รูปที่ 2 วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรียและการออกฤทธิ์ของยา TQ

เภสัชจลนศาสตร์^{7,11,12}

การดูดซึมยา:

ระยะเวลาที่ยา TQ มีความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum concentration, T_{max}) เมื่อให้ยาโดยการรับประทานเท่ากับ 12 - 15 ชั่วโมง การให้ยาพร้อมอาหารจะเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ได้ประมาณร้อยละ 40 เพิ่ม area under the concentration-time curve (AUC) ได้ร้อยละ 41 และเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum concentrations, C_{max}) ได้ร้อยละ 31 เมื่อเทียบกับการรับประทานขณะท้องว่าง

การกระจายยา:

ยา TQ สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ดีมาก (มากกว่าร้อยละ 99.5) ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ยาสามารถดูดซึมและผ่านเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี มีค่าการกระจายยาที่ค่อนข้างสูงคือ มากกว่า 1,500 ลิตร

การเปลี่ยนแปลงสภาพของยา:

ยา TQ มีการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาอย่างช้า ๆ ส่วนใหญ่ยาที่อยู่ในกระแสเลือดอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและขับออกทางปัสสาวะอย่างช้า ๆ จากการศึกษา

ในหนูและสุนัขพบว่ายาจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยขบวนการ O-demethylation, oxidation, O-dearylation และ glucuronide conjugation ได้ยาที่อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์

การกำจัดยา:

การให้ยา TQ โดยการรับประทานมีอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance) อยู่ที่ประมาณ 3 ลิตรต่อชั่วโมง โดยที่การขับออกของยาไม่มีข้อมูลแน่ชัดจากการศึกษาเก็บตัวอย่างปัสสาวะของอาสาสมัครเป็นเวลา 6 วัน พบการขับออกของยาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณน้อย ยา TQ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 วัน

ปฏิกิริยาระหว่างยา^{7,13,14}

ผลของยา TQ ต่อยาอื่น:

TQ มีผลยับยั้ง CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 และ 3A4 แต่จากการศึกษาผลของยา TQ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของ CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9 และ 3A4 พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

TQ มีผลยับยั้ง organic cation transporter-2 (OCT2) และ multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, 2-K transporter ทำให้ยาที่เป็น substrate มีความ

เข้มข้นเพิ่มขึ้น ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน แต่หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรติดตามพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

ผลของยา TQ ต่อยารักษามาลาเลียอื่น:

การให้ยา TQ ร่วมกับ CQ ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญ

การให้ยา TQ ร่วมกับ DHA-PIP (40/320 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน) พบว่าเพิ่มระดับ TQ โดยเพิ่ม AUC_{0-inf} ร้อยละ 12 และ C_{max} ร้อยละ 38 แต่ไม่มีผลต่อระดับของยา DHA-PIP

การให้ยา TQ ร่วมกับ artemether-lumefantrine พบว่าลดระดับของ dihydroartemisinin ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ของ artemether โดยลด AUC_{0-inf} ร้อยละ 23 และ C_{max} ร้อยละ 16 แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระดับของ TQ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

การศึกษาทางคลินิก¹⁵⁻²⁰

การศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา TQ ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมาลาเลียชนิด *P. vivax* ในขนาดยาที่แตกต่างกัน โดยเปรียบเทียบกับยารักษามาตรฐานและการใช้ยา CQ เพียงอย่างเดียว มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

• Walsh และคณะ: แบ่งอาสาสมัครชาวไทยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 80 คน ออกเป็น 5 กลุ่ม ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน (ขนาดยารวม 1,500 มิลลิกรัม) โดยที่กลุ่ม A ให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน กลุ่ม B ให้ยา TQ 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน กลุ่ม C ให้ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว กลุ่ม D ไม่ให้ยาอื่นเพิ่มเติม และกลุ่ม E ให้ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา TQ ทุกขนาดร่วมกับยา CQ หลังติดตามเป็นระยะเวลา 8 ถึง 24 สัปดาห์ จะช่วยลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของไข้มาลาเลียได้ถึงร้อยละ 98.5 (95%CI 88.6-99.9) เมื่อเทียบกับการให้ยา CQ อย่างเดียว และลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำได้

ร้อยละ 79.5 (95%CI 14.5-96.5) เมื่อเทียบกับการให้ยา CQ/PQ โดยขนาดยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไข้มาลาเลียในประเทศไทย ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและทนต่อยาได้

• การศึกษา DETECTIVE: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* (parasite density 100-100,000 per μ L blood) จำนวน 329 คน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 และแบ่งเป็น 6 กลุ่ม โดย กลุ่มแรกจำนวน 55 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 50 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 100 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 3 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 300 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 4 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 600 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 5 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 14 วัน และกลุ่มสุดท้าย ได้รับยา CQ เพียงอย่างเดียว การศึกษานี้มี primary efficacy end point คือ ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของยาในแต่ละกลุ่มเรียงลำดับตามกลุ่มเป็นดังนี้ ร้อยละ 57.7 (95%CI 43-70), 54.1 (95%CI 40-66), 89.2 (95%CI 77-95), 91.9 (95%CI 80-97), 77.3 (95%CI 63-87) และ 37.5 (95%CI 23-52) การให้ยา TQ ขนาด 300 หรือ 600 มิลลิกรัม หรือยา PQ ร่วมกับยา CQ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำดีกว่าการให้ยา CQ เพียงชนิดเดียว ร้อยละ 51.7 (95%CI 35-69, p -value < 0.0001), 54.5 (95%CI 38-71, p -value < 0.0001) และ 39.9 (95%CI 21-59, p -value = 0.0004) ตามลำดับ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น พบว่า ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มทดลอง พบการเกิด QT prolongation จำนวน 11 คน โดย พบในกลุ่มที่ได้รับยา TQ 5 คน กลุ่มที่ได้รับยา PQ 4 คน และพบในกลุ่มที่ได้รับยา CQ อย่างเดียว 2 คน

• Beck และคณะ: อาสาสมัครทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ โดยแต่ละกลุ่มจะได้รับยา TQ ขนาดแตกต่างกัน

คือ 50, 100, 300 หรือ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว หรือได้รับยา PQ 15 มิลลิกรัมติดต่อกัน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่าขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของไข้มาลาเรียชนิด homologous *P. vivax* แต่สำหรับ heterologous *P. vivax* ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการป้องกันกลับเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน

- Fukuda และคณะ: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 70 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา TQ 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา CQ 600 มิลลิกรัม วันที่ 1-2 และ 300 มิลลิกรัมวันที่ 3 จากนั้นให้ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่า ในวันที่ 28 อัตราการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยเป็น ร้อยละ 93 (90%CI 83-98) และ ร้อยละ 100 (90%CI 87-100) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 120 วัน เท่ากับร้อยละ 100 (90%CI 92-100) และ ร้อยละ 95 (90%CI 78-100) ตามลำดับ

- Lacerda และคณะ: ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 522 คน ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 และแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดย กลุ่มแรกจำนวน 260 คน ได้รับยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียวในวันที่ 1 หรือ 2 ของการได้รับยา CQ กลุ่มที่ 2 จำนวน 133 คน ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ 3 จำนวน 129 คน ได้รับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 14 วัน การศึกษานี้มี primary outcome คือ ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา TQ ร่วมกับยา CQ จะช่วยลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าการให้ยาหลอกร่วมกับยา CQ อย่างมีนัยสำคัญโดยประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือนของยาในแต่ละกลุ่มเรียงลำดับตามกลุ่มเป็นดังนี้ ร้อยละ 62.4 (95%CI 54.9-69), 27.7 (95%CI 19.6-36.6) และ 69.6 (95%CI 60.2-77.1) hazard ratio ของความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของการให้ยา TQ หรือยา PQ ร่วมกับยา CQ เมื่อเทียบกับยาหลอกเป็นดังนี้ 0.30 (95%CI 0.22-0.40, p -value < 0.001) และ 0.26 (95%CI 0.18-0.39, p -value <

0.001) ตามลำดับ

- Llanos และคณะ: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 251 คน ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 ผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 166 คนได้รับยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และกลุ่มที่ 2 จำนวน 85 คนได้รับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 14 วัน การศึกษานี้มี primary safety outcome คือ การลดลงของระดับฮีโมโกลบิน (ลดลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร หรือมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าอ้างอิง หรือ ค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 6 กรัมต่อเดซิลิตร) primary efficacy outcome คือ ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา เปรียบเทียบความไม่ด้อยกว่า (noninferiority) ของยา TQ เมื่อเทียบกับยา PQ (odd ratio สำหรับการกลับเป็นซ้ำ เท่ากับ 1.45) ผลการศึกษาพบ การลดลงของค่าฮีโมโกลบินในกลุ่มที่ได้รับยา TQ 4 คน (ร้อยละ 2.4, 95%CI 0.9-6.0) และในกลุ่มยา PQ 1 คน (ร้อยละ 1.2, 95%CI 0.2-6.4) ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 1.2, 95%CI -4.2-5) ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน ในกลุ่มยา TQ ได้ร้อยละ 67 (95%CI 61.0-72.3) และกลุ่มยา PQ ได้ร้อยละ 72.8 (95%CI 65.6-78.8) odd ratio สำหรับการกลับเป็นซ้ำ เท่ากับ 1.81 (95%CI 0.82-3.96) ซึ่งไม่สามารถแสดงถึงความไม่ด้อยกว่าของยา TQ เมื่อเทียบกับยา PQ เนื่องจากค่าความเชื่อมั่นอยู่ในช่วงกว้างเกินไป

ข้อบ่งใช้^{2,7}

ยา TQ มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

คำแนะนำการใช้ยา TQ ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน^{2,21}

- แนวทางการรักษาโรคไข้มาลาเรียจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ปี ค.ศ.

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

การศึกษา	กลุ่มการศึกษาและขนาดยาที่ใช้	ผลการศึกษาต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด <i>P. vivax</i>
Walsh และคณะ	ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน - ยา TQ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง 7 วัน - ยา TQ 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง 3 วัน - ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ไม่ให้อาหารอื่นเพิ่มเติม - ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน	ยา TQ ทุกขนาดร่วมกับยา CQ ลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียได้ - ร้อยละ 98.5 (95%CI 88.6-99.9) เทียบกับการให้ยา CQ อย่างเดียว - ร้อยละ 79.5 (95%CI 14.5-96.5) เมื่อเทียบกับการให้ยา CQ/PQ
DETECTIVE	ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน - ยา TQ 50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน - ไม่ให้อาหารอื่นเพิ่มเติม	ผลการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ดังนี้ - ร้อยละ 57.7 (95%CI 43-70) - ร้อยละ 54.1 (95%CI 40-66) - ร้อยละ 89.2 (95%CI 77-95) - ร้อยละ 91.9 (95%CI 80-97) - ร้อยละ 77.3 (95%CI 63-87) - ร้อยละ 37.5 (95%CI 23-52)
Beck และคณะ	ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน - ยา TQ 50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน	- ไข้มาลาเรียชนิด homologous <i>P. vivax</i> ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ - ไข้มาลาเรียชนิด heterologous <i>P. vivax</i> ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน
Fukuda และคณะ	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม - ยา TQ 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง 3 วัน - ยา CQ เป็นเวลา 3 วัน + ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน	การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 120 วัน - ร้อยละ 100 (90%CI 92-100) - ร้อยละ 95 (90%CI 78-100)
Lacerda และคณะ	ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน - ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยาหลอก - ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน	การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือน - ร้อยละ 62.4 (95%CI 54.9-69) - ร้อยละ 27.7 (95%CI 19.6-36.6) - ร้อยละ 69.6 (95%CI 60.2-77.1)
Llanos และคณะ	ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน - ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว - ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน	การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือน - ร้อยละ 67 (95%CI 61.0-72.3) - ร้อยละ 72.8 (95%CI 65.6-78.8)

2019 แนะนำให้ใช้ยา TQ 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว หรือ ยา PQ วันละ 1 ครั้ง จนครบ 14 วัน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ *P. vivax* และ *P. ovale*

- แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา PQ 14 วัน ในผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียจากเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป และสำหรับยา TQ ซึ่งเป็นยาใหม่มีคำแนะนำการใช้ยา ดังตารางที่ 3

ขนาดการใช้ยาและวิธีการใช้ยา TQ^{2,7}

ก่อนเริ่มใช้ยา TQ ผู้ป่วยต้องตรวจระดับเอนไซม์เชิงปริมาณ เพื่อให้ทราบระดับเอนไซม์ G6PD ก่อนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา TQ ได้ จะต้องมียกระดับเอนไซม์ G6PD > 6 IU/gHb (ร้อยละ 70)

ขนาดใช้ยาสำหรับเด็ก: ไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ใหญ่: รับประทาน 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยให้ยาในวันที่ 1 หรือ วันที่ 2 พร้อมกับยา CQ

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง: ไม่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง หากต้องใช้ยา TQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรใช้อย่างระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง: ไม่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หากต้องใช้ยา TQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรใช้อย่างระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

วิธีการใช้ยา: ควรกลืนยา TQ ทั้งเม็ด ไม่ควรแบ่ง

บด หรือเคี้ยวเม็ดยา การรับประทานพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่มการดูดซึมยาและช่วยลดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารได้

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ^{4,7,15-20}

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา TQ มีข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้รับยา PQ

อาจพบอาการไม่พึงประสงค์จากยา TQ ได้ ดังนี้

- ผิวหนัง: ผื่น (น้อยกว่าร้อยละ 1)
- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 6)
- ผลต่อระบบเลือด: การลดลงของฮีโมโกลบิน

(ร้อยละ 5) เนื่องจากยา TQ เป็นยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines เช่นเดียวกับยา PQ จึงมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แต่ในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์ G6PD ปกติ พบว่าการได้รับยา CQ อย่างเดียว หรือ ยา CQ/TQ หรือยา CQ/PQ มีการลดลงของฮีโมโกลบินที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การให้ยา TQ อาจพบภาวะ methemoglobinemia ได้

- **ผลต่อการมองเห็น:** เกิดความผิดปกติของกระจกตา ชนิด vortex keratopathy (น้อยกว่าร้อยละ 3) จากการศึกษาไม่พบการเกิด retinal toxicity เมื่อใช้ยา TQ ขนาด 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว เมื่อเปรียบเทียบเรื่องการมองเห็นภาพ แสง และสี ของการให้ยา CQ อย่างเดียว หรือยา CQ/TQ หรือยา CQ/PQ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ด้วยยา TQ สามารถทำให้เกิดการสะสมของฟอสโฟลิพิด (phospholipid) บริเวณกระจกตาและเกิดความผิดปกติที่กระจกตาได้ เมื่อให้ขนาดยาที่สูงติดต่อกันเป็นเวลานาน

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการใช้ยา tafenoquine ร่วมกับยา chloroquine²

วันนับจากวันที่เริ่มรักษา	วันที่ 0 (เริ่ม)	วันที่ 1	วันที่ 2
ยา CQ	1 ครั้ง (600 มิลลิกรัม)	1 ครั้ง (600 มิลลิกรัม)	1 ครั้ง (300 มิลลิกรัม)
ยา TQ	1 ครั้ง (300 มิลลิกรัม)	-	-

- **ผลต่อระบบหัวใจ:** ผลของการให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม หรือ 600 มิลลิกรัมต่อ QT interval ไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอก

- **ผลต่อระบบประสาท:** ไม่พบอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทที่รุนแรง อาการที่พบได้บ่อยได้แก่ปวดศีรษะ มึนงง (ร้อยละ 8) โดยอาการปวดศีรษะพบในกลุ่มที่ได้รับยา CQ เพียงอย่างเดียวมีการเกิดที่สูงกว่า อาจเป็นผลจากการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรีย แต่อาการมึนงงในกลุ่มที่ได้รับยา PQ/CQ มีอัตราการเกิดที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นๆ ส่วนอาการนอนไม่หลับและวิตกกังวลนั้นพบได้บ้างในกลุ่มที่ได้รับยา TQ/CQ แต่ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา PQ/CQ

ข้อห้ามใช้^{2,7}

1. ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD (ระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ)
2. สตรีมีครรภ์ ยา TQ จัดอยู่ใน pregnancy category C ยามีผลทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในผู้ที่พร่องเอนไซม์ G6PD แม้ว่าแม่อาจไม่มีภาวะดังกล่าว แต่ทารกในครรภ์อาจจะมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ได้
3. สตรีให้นมบุตรที่บุตรมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือไม่ทราบว่ามีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือไม่
4. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา TQ ยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับยา

การเก็บรักษา⁷

เก็บที่อุณหภูมิ 20 – 25 องศาเซลเซียส ในบรรจุภัณฑ์เดิมที่ปิดสนิท เพื่อป้องกันความชื้น และห้ามนำสารดูดความชื้นออก

อภิปราย

จากการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. vivax* พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการใช้ยา TQ ร่วมกับยา CQ จะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าการใช้ยาหลอก และยังเพิ่มอัตราการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

เมื่อใช้ขนาดยา TQ ที่สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TQ และกลุ่มที่ได้รับยา PQ ในทุกการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพป้องกันการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีผลด้านความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกัน แม้ว่าบางการศึกษา ยา TQ จะมีอัตราการป้องกันการกลับเป็นซ้ำมากกว่ายา PQ ก็ตาม ในปัจจุบันตามแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 ได้แนะนำให้ใช้ยา TQ ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับยา PQ ในการรักษาโรคไข้มาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. vivax* (ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป กรณีที่พบว่า ผู้ป่วยมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD อาจพิจารณาให้ยา TQ ขนาด 300 มิลลิกรัมครั้งเดียวในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ G6PD มากกว่า 6 IU/gHb (มากกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ) หากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD อยู่ในช่วง 4 - 6 IU/gHb แนะนำให้ใช้ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง ติดต่อกัน 14 วัน และหากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่า 4 IU/gHb แนะนำให้ใช้ยา PQ 45 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง นาน 8 สัปดาห์

ในแง่ของการนำไปใช้นั้น ยา TQ อาจจะมีข้อดีที่มากกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ G6PD มากกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ เนื่องจากยา TQ จะมีการบริหารยาที่สะดวกกว่า และง่ายต่อการเก็บรักษา ยา TQ มีรูปแบบเป็นยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม ที่บรรจุอยู่ในแผงยา แผงละ 2 เม็ด รับประทาน 2 เม็ด เพียงครั้งเดียว แต่ยา PQ ต้องรับประทานติดต่อกัน 14 วัน อาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยาอย่างต่อเนื่องของผู้ป่วยบางรายได้ ยา TQ มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ นอกจากนี้ข้อมูลของยา TQ ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นก่อนเริ่มใช้ยา TQ จึงควรตรวจระดับเอนไซม์ G6PD ก่อน และควรให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหลังใช้ยา หากพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวควรแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องทันที เภสัชกรควรมีการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

บทสรุป

Tafenoquine (TQ) เป็นยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines เช่นเดียวกับ primaquine (PQ) ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ในข้อบ่งใช้รักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับมาของโรค) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16

ปีขึ้นไป ยามีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์และผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD การให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างกับการให้ PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน ทำให้สามารถบริหารยาได้ง่ายยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักสื่อสารความเสี่ยงและพัฒนาพฤติกรรมสุขภาพ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 6 ตุลาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=14793&dept-code=brc&news_views=3821.
2. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562. นนทบุรี: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2563.
3. Tan KR, Hwang J. Tafenoquine receives regulatory approval in USA for prophylaxis of malaria and radical cure of *Plasmodium vivax*. *J Travel Med*. 2018;25(1):1-2.
4. DRUGDEX [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2017 [cited 2020 Dec 5]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical update tafenoquine approved for malaria prophylaxis and treatment [Internet]. 2003 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/news-announcements/tafenoquine-malaria-prophylaxis-and-treatment>.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาตข้อมูลผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 4 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?New-code=U1DR1C1012620004511C.
7. Krintafel (tafenoquine succinate tablets) [package insert]. Upper Providence (PA): GlaxoSmithKline Research & Development Ltd; 2018.
8. Ebstei YA, Abay SM, Tadesse WT, Ejigu DA. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2387-99.
9. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(5):705-15.
10. Lima Jr JC, Pratt-Riccio LR. Major histocompatibility complex and malaria: focus on *Plasmodium vivax* Infection. *Front Immunol*. 2016;7(13):1-14.
11. Thakkar N, Green JA, Koh GCKW, Duparc S, Tenero D, Goyal N. Population pharmacokinetics of tafenoquine, a novel antimalarial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e00711-18.
12. Edstein MD, Kocisko DA, Walsh DS, Eamsila C, Charles BG, Rieckmann KH. Plasma concentrations of tafenoquine, a new long-acting antimalarial agent, in Thai soldiers receiving monthly prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1654-8.
13. Green JA, Mohamed K, Goyal N, Bouhired S, Hussaini A, Jones SW, et al. Pharmacokinetic interactions between tafenoquine and dihydroartemisinin-piperaquine or artemether-lumefantrine in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7321-32.
14. Miller AK, Harrell E, Ye L, Baptiste-Brown S, Kleim JP, Ohrt C, et al. Pharmacokinetic interactions and safety evaluations of coadministered tafenoquine and chloroquine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):858-67.

15. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG Jr, Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* malaria relapse. Clin Infect Dis. 2004;39(8):1095-103.
16. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. Lancet. 2014;383(9922):1049-58.
17. Beck HP, Wampfler R, Carter N, Koh G, Osorio L, Rueangweerayut R, et al. Estimation of the antirelapse efficacy of tafenoquine, using *Plasmodium vivax* genotyping. J Infect Dis. 2016;213(5):794-9.
18. Fukuda MM, Krudsood S, Mohamed K, Green JA, Warrasak S, Noedl H, et al. A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria. PloS One. 2017;12(11):e0187376.
19. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. N Engl J Med. 2019;380(3):215-28.
20. Llanos-Cuentas A, Lacerda MG, Hien TT, Velez ID, Namaik-Larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. N Engl J Med. 2019;380(3):229-41.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States) [Internet]. 2003 [cited 2020 Oct 6]. Available from: https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria_Treatment_Guidelines.pdf.