

评估疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应风险的方法、其检测试剂盒及其用途

技术领域

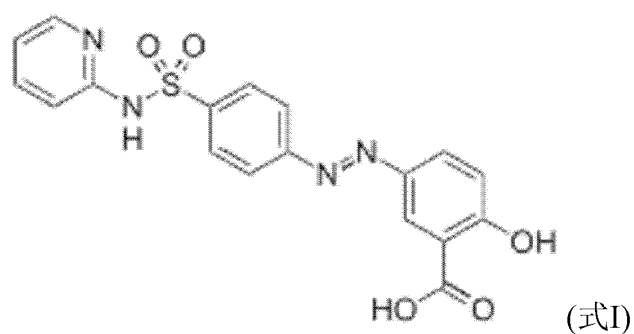
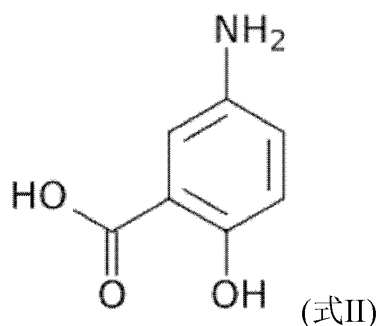
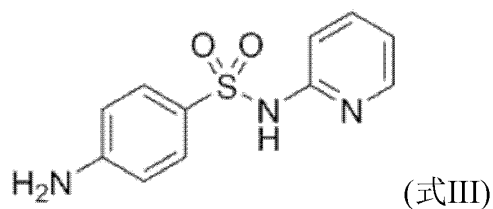
本发明系提供一种评估疾病调节抗风湿药物引发皮肤药物不良反应(Cutaneous Adverse Drug Reactions)风险的方法,尤指柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、美色拉秦(Mesalazine)、磺胺比啉(Sulfapyridine)、奥色拉秦(Olsalazine)等引发皮肤药物不良反应风险的方法。

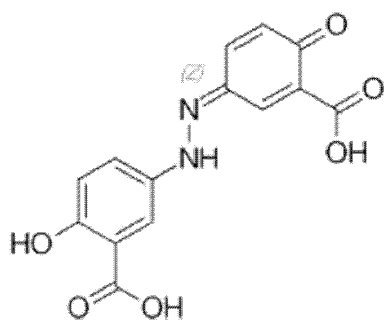
先前技术

皮肤药物不良反应(Cutaneous Adverse Drug Reactions, CADR)一直以来为临床重大问题,其表现非常多样化,从轻微之丘疹(maculopapular eruption, MPE)、固定型药疹(fixed drug eruption, FDE)至严重皮肤药物不良反应(severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs),包含:药物疹合并嗜伊红血症及全身症状(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、史蒂文生-琼森症候群(Stevens Johnson Syndrome, SJS)及毒性表皮坏死症(toxic epidermal necrolysis, TEN)等。史蒂文生-琼森症候群(SJS)及毒性表皮坏死症(TEN)在发病前期常常出现一些类似感冒的症状,包括发烧、喉咙痛、唇部肿胀等症状,接着急速发展出全身性红斑、水泡、眼睛、口腔、生殖器黏膜发炎及溃烂,严重时有如全身烫伤的病人。两者最大分别只是在表皮分离的范围若低于体表面积10%时称为SJS,超过30%则为TEN。药物疹合并嗜伊红血症及全身症状(DRESS)临床上主要特征包括发烧、皮肤疹、血中嗜伊红性白血球增加、淋巴结肿大和内部器官的侵犯。最常见且最严重侵犯的器官是肝脏,可能会并发猛爆性肝炎,而成为病人最常见的死因,其他的还有肾炎、心肌炎、肺炎、甲状腺发炎等。

药物不良反应常和免疫反应有关,然而免疫机制非常复杂,如:HLA-A约有300多种基因型;HLA-B约有600多种基因型。因此找出造成药物不良反应之免疫机制困难重重。

疾病调节抗风湿药物柳氮磺吡啶(Sulfasalazine, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, 式I) (商品名为撒乐肠溶锭, Salazine或Salazopyrin®或Azulfidine®)是一种具有调整免疫系统及抗炎作用的药物,于1950年被美国食品药品监督管理局(FDA)获准使用,可用于治疗炎症性肠道疾病及各种炎症性关节炎,如:类风湿性关节炎、僵直性脊椎炎、干燥性关节炎及幼年型慢性关节炎等。柳氮磺吡啶及其代谢物,如美色拉秦(Mesalazine, $C_7H_7NO_3$, 式II)和磺胺吡啶(Sulfapyridine, $C_{11}H_{11}N_3O_2S$, 式III),及美色拉秦之二聚体奥色拉秦(Olsalazine, $C_{14}H_{10}N_2O_6$, 式IV),具有抗炎、免疫抑制及抗菌作用,用在治疗炎症性关节炎时,除了可以减轻关节的疼痛及肿胀之外,还可减少关节发生永久性破坏,造成残障的机率。





(式IV)

疾病调节抗风湿药物虽然可应用于治疗多种发炎性疾病，然而却因为其在临床上有较高发生不良反应的频率而限制其被使用。约25%的患者使用柳氮磺吡啶会出现明显的副作用，包括：食欲不振、恶心、头痛、白血球降低、肝脏问题、肾脏问题及皮肤药物不良反应(Cutaneous Adverse Drug Reactions, CADRs)等，其中皮肤药物不良反应占副作用中的第二大比例。因此对于疾病调节抗风湿药物引起严重皮肤药物不良反应(包括：SJS、TEN及DRESS)的风险评估之需求仍然存在。本发明解决此需要。

发明内容

本发明提供一种评估患者发展出疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应风险的方法，其中严重皮肤药物不良反应包括：史蒂文生-约翰逊综合征(Stevens Johnson Syndrome, SJS)、毒性表皮坏死症(toxic epidermal necrolysis, TEN)或药物疹合并嗜伊红细胞血症及全身症状(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。HLA-B*1502、HLA-B*3802或其等位基因组合，HLA-B*1301与HLA-B*3901等位基因组合与疾病调节抗风湿药物所引发之严重皮肤药物不良反应有关。

明确言之，本发明提供一种评估患者因疾病调节抗风湿药物而发展出严重皮肤药物不良反应之风险的方法，包括测定选自以下之至少一种等位基因之存在：HLA-B*1502，HLA-B*3802，或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合，其中至少一种等位基因之存在为严重皮肤药物不良反应风险之指标。在一具体实例中，该药物为疾病调节抗风湿药物(Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)。疾病调节抗风湿药物包括(但不限于)柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、美沙拉秦(Mesalazine)、磺胺吡啶(Sulfapyridine)或奥沙拉秦(Olsalazine)。严重皮肤药物不良反应包括至少一种选自以下之不良反应：史蒂文生-约翰逊综合征(Stevens Johnson Syndrome, SJS)、毒性表

皮坏死症(toxic epidermal necrolysis, TEN)或药物疹合并嗜伊红血症及全身症状(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。在一具体实例中, 患者带有HLA-B*1502等位基因。在一具体实例中, 患者带有HLA-B*3802等位基因。在一具体实例中, 患者带有HLA-B*1502与HLA-B*3802等位基因。在一具体实例中, 患者带有HLA-B*1301与HLA-B*3802与HLA-B*3901等位基因。在一具体实例中, 患者带有HLA-B*1301与HLA-B*1502与HLA-B*3802与HLA-B*3901等位基因。

本发明提供检测HLA-B*1502、HLA-B*3802或HLA-B*3901与HLA-B*1301组合之等位基因的试剂在制备用于评估疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应的风险试剂盒中的用途, 该试剂盒包括用于侦测选自以下之至少一种等位基因之试剂: HLA-B*1502, HLA-B*3802, 或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合。

HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*1301与HLA-B*3901、HLA-B*1502与HLA-B*3802、HLA-B*1301与HLA-B*3802与HLA-B*3901或HLA-B*1301与HLA-B*1502与HLA-B*3802与HLA-B*3901等位基因之存在代表该患者比HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*1301与HLA-B*3901、HLA-B*1502与HLA-B*3802、HLA-B*1301与HLA-B*3802与HLA-B*3901或HLA-B*1301与HLA-B*1502与HLA-B*3802与HLA-B*3901等位基因不存在之患者具有高于一倍以上、高于二倍以上、高于三倍以上、高于四倍以上、高于五倍以上、高于六倍以上、高于七倍以上、高于八倍以上、高于九倍以上、高于十倍以上、高于十一倍以上、高于十二倍以上、高于十三倍以上、高于十四倍以上、高于十五倍以上、高于十六倍以上、高于十七倍以上、高于十八倍以上、高于十九倍以上、高于二十倍以上、高于三十倍以上、高于四十倍以上、高于五十倍以上、高于一倍至高于十四倍药物过敏反应之风险。

等位基因之存在可采用相关技术上已知任何方法检测, 例如(但不限于): 使用与编码该等位基因之核酸专一性杂交之寡核苷酸测定, 血清定型法或显微细胞毒性法来测定等位基因之cDNA、RNA或蛋白质产物[Kenneth D. McClatchey. Clinical Laboratory Medicine. 2002]。在一具体实例中, 核酸专一性杂交之寡核苷酸测定使用来自患者周边血液所制成之DNA进行测定。其中具专一性之寡核苷酸可针对HLA-B*1301及/或HLA-B*1502及/或

HLA-B*3802及/或HLA-B*3901等位基因中最具变异性之序列进行设计。在一具体实例中，检测HLA-B*1502存在所使用的正向引物(forward primer)寡核苷酸序列为5'-ATGGCGCCCCGGG-3' (序列1)，反向引物序列(reverse primer)为5'-TAGTAGCCGCGCAGGTTCC-3' (序列2)，探针1 (probe 1)序列为5'-AACACACAGATCTACAAGG-3' (序列3)及探针2 (probe 2)序列为5'-AACACACAGATCTCCAAGA-3' (序列4)。在一具体实例中，检测HLA-B*3802存在所使用的正向引物(forward primer)寡核苷酸序列为5'-GCCGCGAGTCCGAGAGA-3' (序列5)，反向引物序列(reverse primer)为5'-GTGCGCAGGTTCTCTCGGTA-3' (序列6)，探针1 (probe 1)序列为5'-CCGGAGTATTGGGAC-3' (序列7)及探针2 (probe 2)序列为5'-CCGGAATATTGGGAC-3' (序列8)。在另一具体实例中，检测HLA-B*1301存在所使用的正向引物(forward primer)寡核苷酸序列为5'-AGCCCCGCTTCATCACC -3' (序列9)，反向引物序列(reverse primer)为5'-TCCTTGCCGTCGTAGGCTAA -3' (序列10)，探针1 (probe 1)序列为5'-CACATCATCCAGAGGAT-3' (序列11)及探针2 (probe 2)序列为5'-ACACTTGGCAGACGAT-3' (序列12)。在另一具体实例中，检测HLA-B*3901存在所使用的正向引物(forward primer)寡核苷酸序列为5'-GCGAGTCCGAGAGAGGAGC-3' (序列13)，反向引物序列(reverse primer)为5'-TAGTAGCCGCGCAGGTTCC-3' (序列14)，探针1 (probe 1)序列为5'-TCCAATTACAGACTGA-3' (序列15)及探针2 (probe 2)序列为5'-CAACACACAGACTGA-3' (序列16)。

本发明提供用于评估疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应的风险的检测试剂盒，此检测试剂盒包含一试剂可检测选自以下之至少一种等位基因之试剂：HLA-B*1502；HLA-B*3802或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合，其中该等至少一种等位基因之存在代表该患者比该等至少一种等位基因不存在之患者具有较高疾病调节抗风湿药物造成之严重皮肤药物不良反应之风险。在一具体实例中，所述严重皮肤药物不良反应包括至少一种选自以下之不良反应：史蒂文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症或药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

本发明提供降低疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应的发生率或是治疗的方法。

本发明亦提供一种评估疾病调节抗风湿药物引发药物不良反应的风险和治疗此药物不良反应的方法，包括以下步骤：(a)检测一患者样本中选自以下至少一种等位基因：HLA-B*1502、HLA-B*3802或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合，(b)若该样本中存在以下至少一种等位基因：HLA-B*1502、HLA-B*3802或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合，可鉴定该患者有疾病调节抗风湿药物引发之药物不良反应及(c)给药以治疗此药物不良反应。

在一具体实例中，治疗药物不良反应的方法为施予一种药物包括(但不限于)液体，类固醇、免疫球蛋白、环孢素、抗肿瘤坏死因子制剂(anti-TNF- α agent)或血浆置换。

本发明还涉及一种评估疾病调节抗风湿药物引发药物不良反应的风险和降低药物不良反应发生率的方法，包括以下步骤：(a)检测一患者样本中选自以下之至少一种等位基因：HLA-B*1502、HLA-B*3802或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合之存在，(b)若该样本中存在以下至少一种等位基因：HLA-B*1502、HLA-B*3802或HLA-B*1301与HLA-B*3901组合，可鉴定出该患者具有增加发生药物不良反应的风险及(c)不给予该患者疾病调节抗风湿药物。

使用于本发明的用语“发明”及“本发明”旨在广泛地指本发明的所有申请目标，以及权利要求书。含有这些术语的陈述应被理解为不限于本文所述的申请目标或限于发明的权利要求书的含义或范畴。被本发明所涵盖的发明之实施例藉由权利要求书而非本发明内容所定义。本发明内容为本发明的各种态样的高层次概述，并介绍在下面的实施方式部分中进一步描述的一些概念。本发明内容并不旨在确认所要求保护的申请目标之关键或必要特征，也不旨在单独地使用以决定所要求保护的申请目标之范畴。申请目标应藉由参照整份说明书任何或所有图式及每项权利要求的适当部分而理解。

实施方式

在以下实施例中，我们收集32位使用疾病调节抗风湿药物柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)引发严重皮肤药物不良反应之患者(包括11位SJS/TEN和21位DRESS患者)进行HLA定型并与941位一般健康人对照组进行比较分析。结

果显示 HLA-B*1301、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*3901、HLA-B*1301 与 HLA-B*3901、HLA-B*1502 与 HLA-B*3802、HLA-B*1301 与 HLA-B*3802 与 HLA-B*3901 或 HLA-B*1301 与 HLA-B*1502 与 HLA-B*3802 与 HLA-B*3901 等位基因与柳氮磺吡啶引起之严重皮肤药物不良反应具有相关性(如表1)。在 HLA-B*1301 等位基因分布情形中, 21 位 DRESS 患者中有 8 位带有此基因型(38.10%), 941 位一般健康人对照组中只有 114 位带有此基因型 (12.11%), 显示 HLA-B*1301 与柳氮磺吡啶引起之 DRESS 具有关联性(DRESS vs. 健康人对照组: $P=2.59 \times 10^{-3}$, 胜算比(Odds Ratio or OR)=4.5 (1.8-11.0), 敏感度: 38.10%, 特异性: 87.89%)。在 HLA-B*3802 等位基因分布情形中, 11 位 SJS/TEN 患者中有 6 位带有此基因型 (54.54%), 941 位一般健康人对照组(General population)中只有 71 位带有此基因型 (7.55%), 显示 HLA-B*3802 与柳氮磺吡啶引起之 SJS/TEN 具有关联性(SJS/TEN vs. 健康人对照组: $P=7.72 \times 10^{-5}$, 胜算比(Odds Ratio or OR)=14.7 (4.4-49.4), 敏感度: 54.54%, 特异性: 92.45%)。进一步将 HLA-B*1301 及 HLA-B*3901 合并分析, 结果显示合并后与柳氮磺吡啶引起 DRESS 的相关性及敏感性显著提高(DRESS vs. 健康人对照组: $P=4.27 \times 10^{-8}$, 胜算比=13.1 (5.0-34.2), 敏感度: 71.43%, 特异性: 83.95%)。在 HLA-B*1502 等位基因分布情形中, 11 位 SJS/TEN 患者中有 5 位带有此基因型(45.45%), 941 位一般健康人对照组中只有 87 位带有此基因型 (9.25%), 显示 HLA-B*1502 与柳氮磺吡啶引起之 SJS/TEN 具有关联性(SJS/TEN vs. 健康人对照组: $P=2.19 \times 10^{-3}$, 胜算比=8.2 (2.4-27.4), 敏感度: 45.45%, 特异性: 90.75%)。在 HLA-B*3901 等位基因分布情形中, 21 位 DRESS 患者中有 8 位带有此基因型(38.10%), 941 位一般健康人对照组中只有 43 位带有此基因型 (4.57%), 显示 HLA-B*3901 与柳氮磺吡啶引起之 DRESS 具有关联性(DRESS vs. 健康人对照组: $P=4.30 \times 10^{-6}$, 胜算比(Odds Ratio or OR)=12.2 (4.6-32.5), 敏感度: 38.10%, 特异性: 95.43%)。进一步将 HLA-B*1502 及 HLA-B*3802 合并分析, 结果显示合并后与柳氮磺吡啶引起 SJS/TEN 的相关性及敏感性亦显著提高(SJS/TEN vs. 健康人对照组: $P=5.98 \times 10^{-5}$, 胜算比=13.7 (3.6-52.4), 敏感度: 72.72%, 特异性: 83.74%)。若进一步将 HLA-B*1301 及 HLA-B*3802 及 HLA-B*3901 合并分析, 结果显示合并后与柳氮磺吡啶引起严重皮肤药物不良反应(SCAR)的相关性及敏感性显著提高(SCAR vs. 健康人对照组:

$P=3.21 \times 10^{-8}$, 胜算比=7.6 (3.4-17.1), 敏感度: 68.75%, 特异性: 78.32%)。再进一步将HLA-B*1301及HLA-B*1502及HLA-B*3802及HLA-B*3901合并分析, 结果显示合并后与柳氮磺吡啶引起严重皮肤药物不良反应(SCAR)的相关性及敏感性显著提高(SCAR vs.健康人对照组: $P=2.67 \times 10^{-7}$, 胜算比=7.1 (3.0-16.9), 敏感度: 75.00%, 特异性: 60.35%)。由以上结果得知检测HLA-B*1301、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*3901、HLA-B*1301与HLA-B*3901、HLA-B*1502与HLA-B*3802、HLA-B*1301与HLA-B*3802与HLA-B*3901或HLA-B*1301与HLA-B*1502与HLA-B*3802与HLA-B*3901等位基因存在与否可以被用来评估抗癫痫药物拉莫三嗪引发皮肤药物不良反应之风险。

表一、32位疾病调节抗风湿药物柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)严重皮肤药物不良反应患者与941位一般健康人对照组之HLA-B*1301及/或HLA-B*1502及/或HLA-B*3802及/或HLA-B*3901基因型分析比较。

HLA-B与严重皮肤药物不良反应	皮肤药物不良反应 N (%)	健康人对照 N (%)	胜算比 (95%信赖 区间)	P 值	敏感 度 (%)	特异 性 (%)
HLA-B*13:01						
Sulfasalazine-SJS/TEN	1/11 (9.09%)	114/941 (12.11%)	0.7 (0.1 to 5.7)	1	9.09	87.89
Sulfasalazine-DRESS	8/21 (38.10%)	114/941 (12.11%)	4.5 (1.8 to 11.0)	2.59 x 10⁻³	38.10	87.89
Sulfasalazine-SCAR	9/32 (28.13%)	114/941 (12.11%)	2.8 (1.3 to 6.3)	0.014	28.13	87.89
HLA-B*15:02						
Sulfasalazine-SJS/TEN	5/11 (45.45%)	87/941 (9.25%)	8.2 (2.4 to 27.4)	2.19 x 10⁻³	45.45	90.75
Sulfasalazine-DRESS	2/21 (9.53%)	87/941 (9.25%)	1.0 (0.2 to 4.5)	1	9.53	90.75
Sulfasalazine-SCAR	7/32 (21.88%)	87/941 (9.25%)	2.7 (1.2 to 6.5)	0.028	21.88	90.75
HLA-B*38:02						
Sulfasalazine-SJS/TEN	6/11 (54.54%)	71/941 (7.55%)	14.7 (4.4 to 49.4)	7.72 x 10⁻⁵	54.54	92.45
Sulfasalazine-DRESS	0/21(0%)	71/941 (7.55%)	0.3 (0.02 to 4.7)	0.394	0	92.45
Sulfasalazine-SCAR	6/32 (18.75%)	71/941 (7.55%)	2.8 (1.1 to 7.1)	0.034	18.75	92.45
HLA-B*39:01						
Sulfasalazine-SJS/TEN	0/11(0%)	43/941 (4.57%)	1.1 (0.1-19.0)	1	0	95.43
Sulfasalazine-DRESS	8/21 (38.10%)	43/941 (4.57%)	12.2 (4.6-32.5)	4.30x 10⁻⁶	38.10	95.43
Sulfasalazine-SCAR	9/32 (28.13%)	43/941 (4.57%)	8.2 (3.6 to 18.7)	1.93x 10⁻⁵	28.13	95.43
HLA-B*13:01 / B*39:01						
Sulfasalazine-DRESS	15/21 (71.43%)	151/941 (16.05%)	13.1 (5.0-34.2)	4.27 x 10⁻⁸	71.43	83.95
Sulfasalazine-SCAR	16/32 (50.00%)	151/941	5.2 (2.6-10.7)	1.39 x	50.00	83.95

		(16.05%)		10^{-5}		
<i>HLA-B*15:02 / B*38:02</i>						
Sulfasalazine-SJS/TEN	8/11 (72.72%)	153/941 (16.26%)	13.7 (3.6-52.4)	5.98×10^{-5}	72.72	83.74
Sulfasalazine-SCAR	10/32 (31.25%)	153/941 (16.26%)	2.3 (1.1-5.0)	0.049	31.25	83.74
<i>HLA-B*13:01/B*38:02/ B*39:01</i>						
Sulfasalazine-SCAR	22/32 (68.75%)	204/941 (21.68%)	7.6 (3.4-17.1)	3.21×10^{-8}	68.75	78.32
<i>HLA-B*13:01/B*15:02/ B*38:02/ B*39:01</i>						
Sulfasalazine-SCAR	24/32 (75.00%)	279/941 (29.65%)	7.1 (3.0-16.9)	2.67×10^{-7}	75.00	60.35

前文系针对本发明之优选实施例为本发明之技术特征进行具体之说明；惟，熟悉此项技术之人士当可在不脱离本发明之精神与原则下对本发明进行变更与修改，而该等变更与修改，皆应涵盖于如下申请专利范围所界定之范畴中。

权 利 要 求 书

1、一种评估患者发展出皮肤药物不良反应风险之方法，该方法包括测定该患者中选自以下之至少一种等位基因：

- (a) HLA-B*1502;
- (b) HLA-B*3802; 或
- (c) HLA-B*1301 与 HLA-B*3901 组合,

其中该等至少一种等位基因之存在代表该患者比该等至少一种等位基因不存在之患者具有较高疾病调节抗风湿药物造成之严重皮肤药物不良反应之风险。

2、如权利要求 1 所述之方法，其中该严重皮肤药物不良反应包括至少一种选自以下之不良反应：史蒂文生-约翰逊症候群(Stevens Johnson Syndrome, SJS)、毒性表皮坏死症(toxic epidermal necrolysis, TEN)或药物疹合并嗜伊红血症及全身症状(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。

3、如权利要求 1 所述之方法，其中 HLA-B*1502、HLA-B*3802 或 HLA-B*1301 与 HLA-B*3901 等位基因之测定系采用来自患者周边血液之 DNA、RNA、蛋白质、细胞或血清制备之样品进行测定。

4、如权利要求 1 所述之方法，其中疾病调节抗风湿药物为柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、美色拉秦(Mesalazine)、磺胺比啉(Sulfapyridine)或奥色拉秦(Olsalazine)。

5、一种评估患者发展疾病调节抗风湿药物造成之皮肤药物不良反应风险之检测试剂盒，该试剂盒包括用于侦测患者之检测样本中选自以下之至少一种等位基因之试剂：

- (a) HLA-B*1502;
- (b) HLA-B*3802; 或
- (c) HLA-B*1301 与 HLA-B*3901 组合疾病调节抗风湿药物。

6、如权利要求 5 所述之检测试剂盒，其中该严重皮肤药物不良反应包括至少一种选自以下之不良反应：史蒂文生-约翰逊症候群、毒性表皮坏死症、药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

7、如权利要求 5 所述之检测试剂盒，其中该试剂盒包括与等位基因之核酸

专一性杂交之寡核苷酸。

8、如权利要求 5 所述之试剂盒，其中疾病调节抗风湿药物为柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、美色拉秦(Mesalazine)、磺胺比啶(Sulfapyridine)或奥色拉秦(Olsalazine)。

9、检测 HLA-B*1502、HLA-B*3802 或 HLA-B*3901 与 HLA-B*1301 组合之等位基因的试剂在制备用于评估疾病调节抗风湿药物引发严重皮肤药物不良反应的风险的试剂盒中的用途。

10、如权利要求 9 所述之用途，其中该严重皮肤药物不良反应包括至少一种选自以下之不良反应：史蒂文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症、药物疹合并嗜伊红血症全身症状。

11、如权利要求 9 所述之用途，其中该试剂盒包括与等位基因之核酸专一性杂交的寡核苷酸。

12、如权利要求 9 所述之用途，其中疾病调节抗风湿药物为柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、美色拉秦(Mesalazine)、磺胺比啶(Sulfapyridine)或奥色拉秦(Olsalazine)。