

เภสัชพันธุศาสตร์ และการนำไปใช้ประโยชน์จริงทางคลินิก

**Wichitra Tassaneeyakul, Ph.D.
Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Khon Kaen University
wichitt@kku.ac.th**

การประชุมวิชาการประจำปี 2555

สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ห้องประชุม BT-122

อาคารอาคาร ไบโอบีโอดี อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย ปทุมธานี

28 มีนาคม 2554

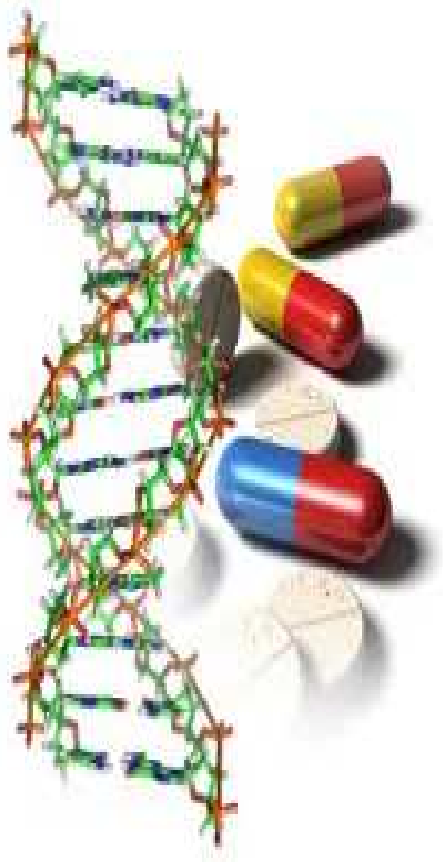
เนื้อหา

- # อาการไม่พึงประสงค์จากยาคืออะไร
- # การนำความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะการแพ้ยา
- # สถานการณ์ของการนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ประโยชน์ทางคลินิกในสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย

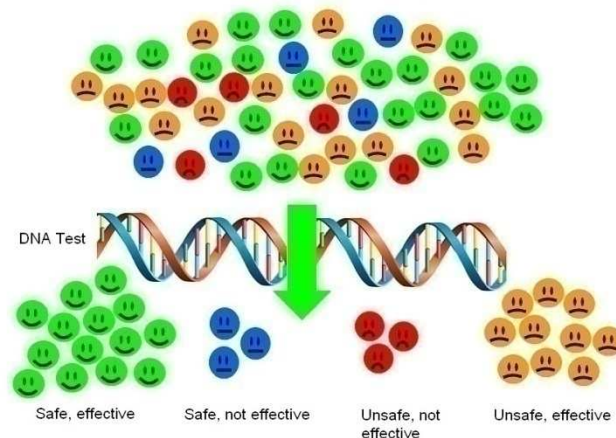
เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics)

Pharmacology : เภสัชวิทยา
Genetics : พันธุศาสตร์

The study of genetic variations underlying individual responses to efficacy and toxicity of drugs



Your DNA Affects Your Response to Drugs



อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reactions)

ผลการตอบสนองของยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้มุ่งหวัง
และก่ออันตรายต่อมนุษย์เมื่อใช้ยานั้นทั้งๆ ที่ใช้ยาใน
ขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน การรักษา หรือการ
วินิจฉัยโรค (WHO)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reactions)

Unfortunately there are no therapeutic roses
without their thorns

Sir Derrick Dunlops, 1979



Every effective drug has side effects, but how can we minimize the risks it may carry



ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์จากยา

Type A

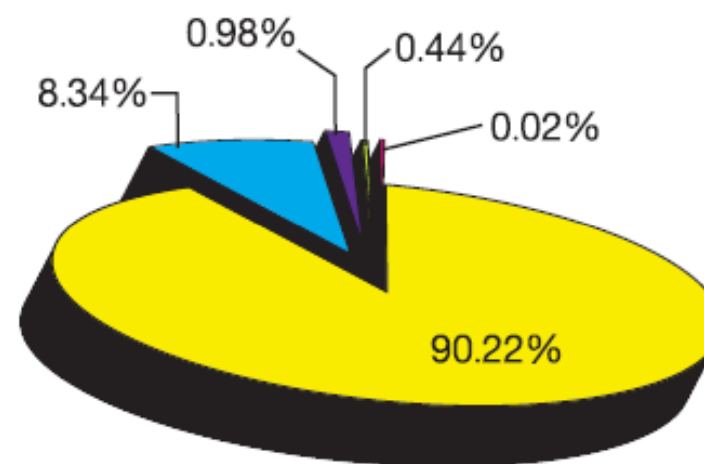
- ขึ้นกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา
- ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้
- สามารถทำนายได้ว่าจะเกิดขึ้นกับใคร
- ยาลดความดันเลือด: ความดันเลือดต่ำ
- ยาลดน้ำตาลในเลือด : ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ
- ไม่ร้ายแรง

Type B

- **ไม่** ขึ้นกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา
- **ไม่** ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้
- **ไม่** สามารถทำนายได้ว่าจะเกิดขึ้นกับใคร
- อาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของผู้ป่วย
- การแพ้ยา (Drug allergy/Drug hypersensitivity)
- ค่อนข้างร้ายแรง

อาการไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามความรุนแรง (รายงานในประเทศไทย 2549)

- ✚ จำนวนรายงานทั้งหมด 28,306 ฉบับ
- ✚ ประเภทไม่ร้ายแรง (77.25%)
- ✚ ประเภทร้ายแรง (22.75%)
 - ✚ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (90.22%)
 - ✚ อันตรายถึงชีวิต (8.34%)
 - ✚ เสียชีวิต (0.98%)
 - ✚ พิการ (0.44%)



- Death
- Life-threatening
- Hospitalization-initial/prolong
- Disability
- Congenital anomaly

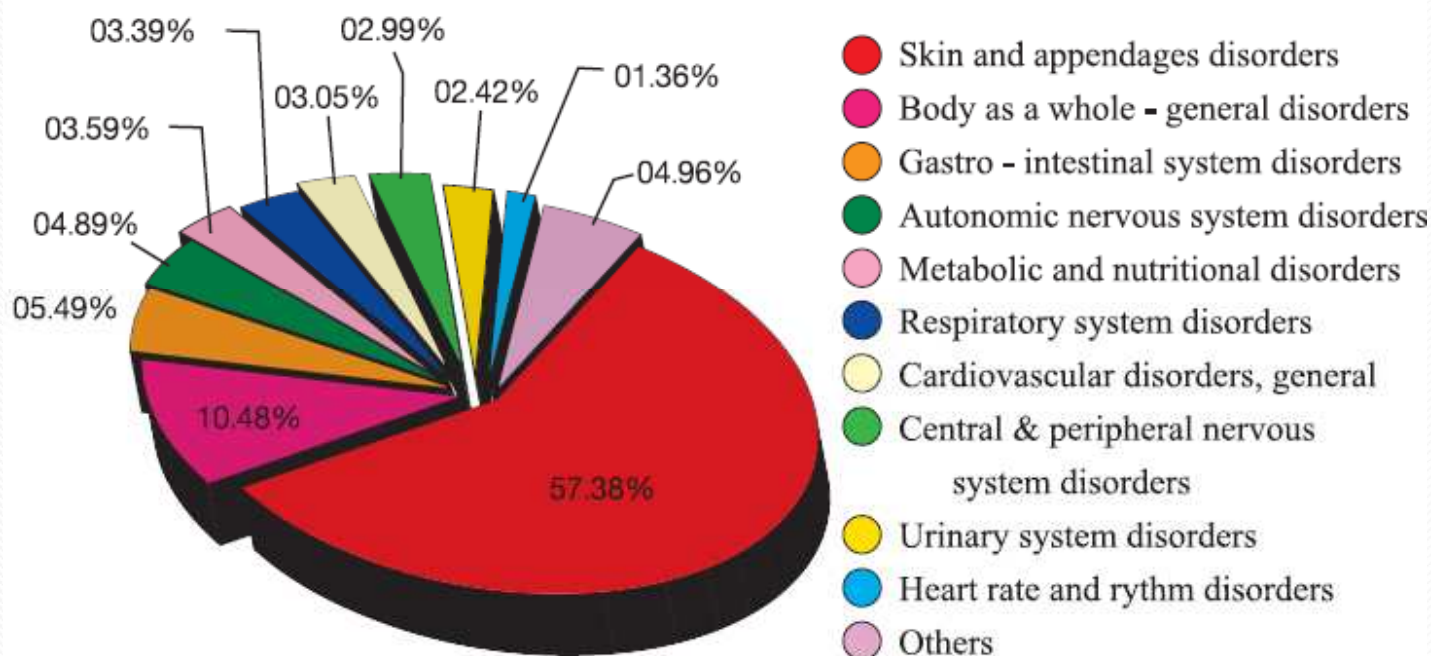
สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ประจำปี พ.ศ. 2549

SPONTANEOUS
Report of Adverse Drug Reaction 2006



Health Product Vigilance Center
ศูนย์เพื่อระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

อาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามระบบอวัยวะ (รายงานในประเทศไทย 2549)



อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดไม่ร้ายแรง



Maculopapular Rash



Urticaria



Erythema multiforme

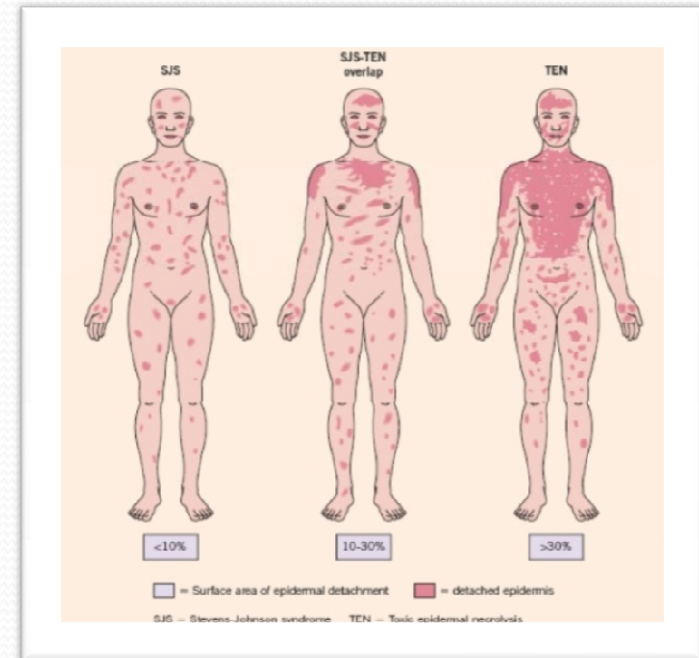
อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดร้ายแรง



Stevens Johnson syndrome (SJS)



Toxic epidermal necrolysis (TEN)



Body surface area
SJS <math>< 10\%</math>
TEN > 30%
SJS/TEN 10-30%

Mortality rate

5-10% for SJS

30 % for TEN

Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS)



- ✚ Exanthema
- ✚ Hematological abnormality: eosinophilia
- ✚ Multiple organ involvements
- ✚ Mortality rate : 10%.

Severe cutaneous adverse drug reactions are not just skin disorders !!!



Blind

J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:389-391
© 2002 [The American Association for Thoracic Surgery](#)

Brief Communications

Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after Stevens-Johnson syndrome

Hiroshi Date, MD^a, Yoshifumi Sano, MD^a, Motoi Aoe, MD^a, Keiji Goto, MD^b,
Takeo Tedoriya, MD^c, Shunji Sano, MD^c, Akio Andou, MD^a, Nobuyoshi Shimizu, MD^a
Okayama, Japan

Severe bronchiolitis from cephasoprin-induced SJS need lung transplantation



คดีคุณดอกกรัก

ศาลจังหวัดนนทบุรี

วันที่ 4 สิงหาคม พ.ศ. 2548

ศาลนนทบุรีสั่งสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขจ่ายเงินให้จำเลยใช้ค่าเสียหายจำนวน 800,000 บาท พร้อมดอกเบี้ยอัตราร้อยละ 7.5 ต่อปี นับแต่วันที่ 26 ตุลาคม 2552 ไปจนกว่าจะชำระเสร็จแก่โจทก์



คดีน้องต้นกล้า

ศาลจังหวัดนนทบุรี

วันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ. 2548

ศาลนนทบุรีสั่งสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขจ่ายเงิน 4.2 แสนบาท คดี "น้องต้นกล้า" แพ้ยาปางตาย แม่เด็กยอมรับคำตัดสินแม่จะผิดหวังกับตัวเลขค่าชดเชยที่เรียกร้องไป 11.8 ล้านบาท พร้อมเดินหน้าอุทธรณ์ต่อ เพื่อสร้างบรรทัดฐานให้คนไข้กล้าลุกขึ้นสู้ แพทย์ที่รักษาผิดพลาด



หญิงชาวสุรินทร์วัย 50 ปี ป่วยเป็นไข้แพ้ยาหยอดตา ไข้เพียง 3 ครั้งเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง ถึงขั้นผิวหนังพุพอง หลุดลอกทั้งตัว ต้องเอาใบตองมารองหลังไม่ให้เจ็บ แพทย์เผยอาการยังน่าห่วง โอกาสรอด 50/50

- Home
- What Causes SJS
- SJS Symptoms
- Drugs Linked to SJS
- SJS Related Injuries
- Help for SJS Victims
- SJS Legal Guide
- Free Case Review

Have you or a loved one suffered from SJS due to a drug-related reaction?

Contact Our Experienced Attorneys Today

Stevens Johnson Syndrome (SJS) Information and Facts.

Stevens Johnson Syndrome is an aggressive and heartbreaking disease that inflames the blood vessels and mucous membranes under the skin, causing painful blisters and unbearable rashes. Doctors are still unsure of the exact mechanism behind the condition, but the devastating effects are well understood.

SJS and Allergic Drug Reactions.

Most recent cases of SJS involve drug-related allergic reactions caused by medications such as Motrin, Ibuprofen, Celebrex, Bextra, and Daypro, among others.

We Are Here For You!

Our law firm has ongoing relationships with over 75 law firms throughout the country. In fact, we most likely have a partner firm in your local area. Each of our affiliated law firms has years of experience in the specific types of cases they handle. If you or a loved on would like a free review of your potential case, please use our "Free Case Review" form on the right hand margin of the page. If you wish to talk with someone, please call our



Free Case Review

Begin your case review by filling out the form below or call us 24 hours a day/ 7 days a week at 1-866-242-0905

First Name

Last Name

Phone - -

Home Work Cell

Email

Zip

Please describe your case

Help is available
24 hours a day,
7 days a week.
Call Now!



1-866-242-0905

This site is brought to you as a public service of

STEIGERWALT & ASSOCIATES



We Can Help You Anywhere in the US.

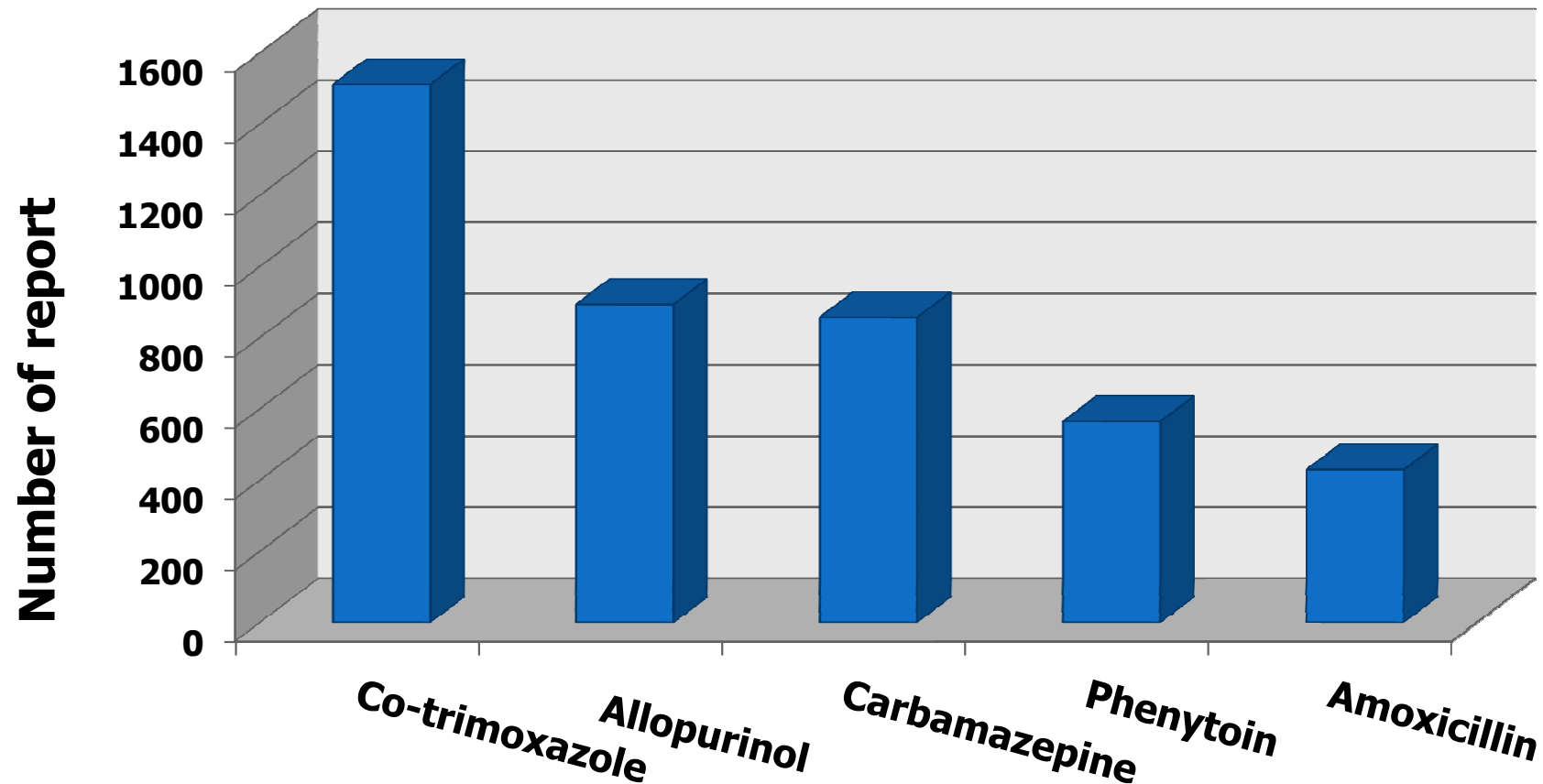
LEGAL CHAT ONLINE
Click here to discuss a legal topic today!

แพทย์ หรือ เกสัชกร สามารถทำนาย
ได้ล่วงหน้าหรือไม่ว่าผู้ป่วยรายใดจะ
แพ้ยา

Not possible in the past
but possible today and will be
more in the future



ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SJS/TEN ในประเทศไทยช่วง พศ. 2543-2551

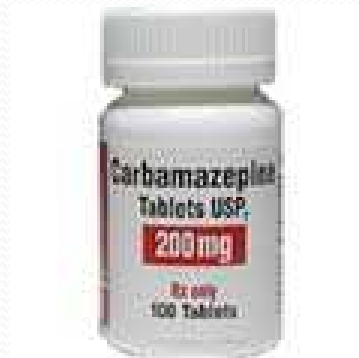


(Data from spontaneous SJS-TEN reports)



Health Product Vigilance Center
ศูนย์เพื่อความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

Carbamazepine



- ยากันชัก
- ยารักษาโรคจิต
- ยาแก้ปวดปลายประสาท

- อันดับหนึ่งของการเกิด SJS/TEN ในประเทศแถบเอเชีย
- ประเทศไทยมีผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine สูงเป็นอันดับหนึ่งของโลก (WHO-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC))

Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions

Shuen-lu Hung^{a,1}, Wen-Hung Chung^{b,c,1}, Shiou-Hwa Jee^d, Wen-Chieh Chen^e, Yun-Ting Chang^f, Woan-Ruoh Lee^g, Shu-Ling Hu^h, Meng-Tse Wuⁱ, Gwo-Shing Chen^j, Tak-Wah Wong^k, Pa-Fan Hsiao^l, Wei-Hsuan Chen^a, Han-Yu Shih^a, Wu-Hsiang Fang^a, Chun-Yu Wei^a, Yi-Hui Lou^a, Yau-Li Huang^b, Juei-Jueng Lin^m and Yuan-Tsong Chen^{a,n}

Pharmacogenetics and Genomics 2006, 16:297–306

- **Case-control study**
- **Cases:** CBZ-induced SCAR patients
 - 60 SJS/TEN, 13 DHS, 18 MPE
- **Controls:** 144 CBZ-tolerant controls
- **Method:** screening the genetic association of 278 SNPs which cover the HLA region, tumor necrotic factor, heat shock protein and several CYP involved in CBZ-metabolism

Table 3 Association of HLA alleles with carbamazepine (CBZ)-induced cutaneous adverse reactions

	Tolerant controls (<i>n</i> =144)	SJS/TEN (<i>n</i> =60)	MPE/HSS (<i>n</i> =31)	HSS (<i>n</i> =13)	MPE (<i>n</i> =18)
HLA-A					
*1101	67	42 [NS; 2.68 (1.4-5.1)]	12 [NS; 0.73 (0.3-1.6)]	6 [NS; 0.99 (0.3-3)]	6 [NS; 0.58 (0.2-1.6)]
*2402	41	5 [0.026; 0.23 (0.1-0.6)]	9 [NS; 1.03 (0.5-2.4)]	3 [NS; 0.75 (0.2-2.7)]	6 [NS; 1.26 (0.5-3.5)]
*3101	4	1 [NS; 0.59 (0.1-4.1)]	8 [0.0021; 12.17 (3.6-41.2)]	2 [NS; 6.36 (1.2-33.9)]	6 [2.2×10^{-3} ; 17.5 (4.6-66.5)]
HLA-B					
*1502	6	59 [1.6×10^{-41} ; 1357 (193.4-8838.3)]	1 [NS; 0.77 (0.1-5.1)]	0 [NS; 0.79 (0.1-8.8)]	1 [NS; 1.35 (0.2-9.3)]
*4001	59	6 [2.6×10^{-4} ; 0.16 (0.1-0.4)]	10 [NS; 0.69 (0.3-1.5)]	3 [NS; 0.43 (0.1-1.5)]	7 [NS; 0.92 (0.4-2.4)]

CBZ-induced SJS/TEN strongly (100%) linked with HLA-B*1502 in Han Chinese but do not link with other cutaneous reactions

HLA-B*1502: A marker for Steven-Johnson Syndrome....ethnicity matters ???

No association between HLA-B*1502 and SJS/TEN in Caucasian and Japanese populations





[CDER Home](#)

[About CDER](#)

[Drug
Information](#)

[Regulatory
Guidance](#)

[CDER
Calendar](#)

[Specific
Audiences](#)

[CDER
Archives](#)

Search



powered by Google™

Information for Healthcare Professionals Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics)

FDA ALERT [12/12/2007]: Dangerous or even fatal skin reactions (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), that can be caused by carbamazepine therapy, are significantly more common in patients with a particular human leukocyte antigen (HLA) allele, HLA-B*1502. This allele occurs almost exclusively in patients with ancestry across broad areas of Asia, including South Asian Indians. Genetic tests for HLA-B*1502 are already available. Patients with ancestry from areas in which HLA-B*1502 is present should be screened for the HLA-B*1502 allele before starting treatment with carbamazepine. If they test positive, carbamazepine should not be started unless the expected benefit clearly outweighs the increased risk of serious skin reactions. Patients who have been taking carbamazepine for more than a few months without developing skin reactions are at low risk of these events ever developing from carbamazepine. This is true for patients of any ethnicity or genotype, including patients positive for HLA-B*1502. This new safety information will be reflected in updated product labeling.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this when additional information or analyses become available.



Tegretol[®]
carbamazepine USP

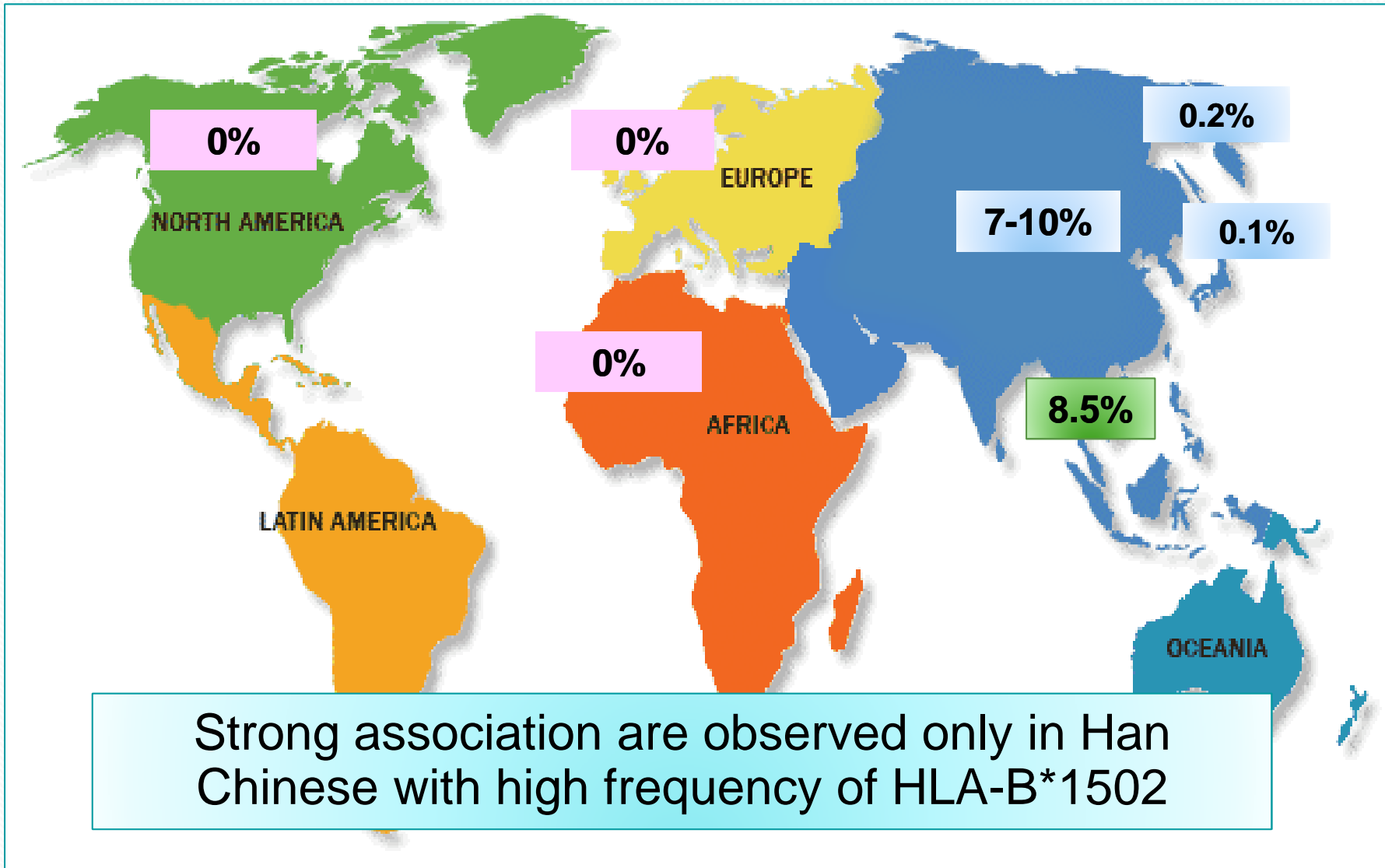
Recent labeling of carbamazepine (Dec 2007, revised March 2011)

Warning

Serious dermatologic reactions and HLA-B*1502 allele

Serious and sometimes fatal dermatologic reactions, including toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS), have been reported during treatment with Tegretol. These reactions are estimated to occur in 1 to 6 per 10,000 new users in countries with mainly Caucasian populations, but the risk in some Asian countries is estimated to be about 10 times higher. **Studies in patients of Chinese ancestry have found strong association between the risk of developing SJS/TEN and the presence of HLA-B*1502, an inherited allelic variant of the HLA-B gene.** HLA-B*1502 is found almost exclusively in patients with ancestry across broad area of Asia. Patients with Ancestry in genetically at risk populations should be screened for the presence of HLA-B*1502 prior to initiating treatment with Tegretol. Patients testing positive for the allele should not be treated with Tegretol unless the benefit clearly outweighs the risk

Allele frequencies of *HLA-B* *1502 in various populations



Study design: Case-Control study

SJS/TEN patients

✚ **Pts** who had been diagnosed with **CBZ-induced SJS/TEN** were identified from their medical records

✚ CBZ was identified as the culprit drug if the symptoms occurred within the first 3 months of CBZ exposure and the symptoms resolved upon withdrawal of the drug



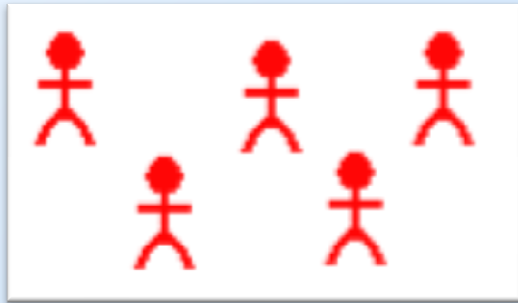
Control patients

✚ **Pts** who has used CBZ for > 6 months without any cutaneous reactions from the same hospitals as the SJS/TEN patients



Demographic data

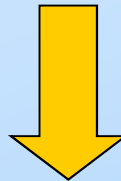
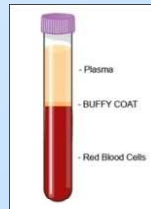
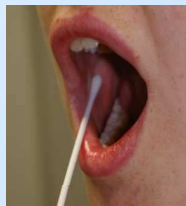
Characteristics	SJS/TEN (n = 57)	Control (n = 90)
SJS	49	
TEN	8	
Median age [range], yr	40 (7-78)	45 (16-80)
Gender		
Female	34 (59.6%)	58 (64.4%)
Male	23 (40.4%)	32 (35.6%)
Length of CBZ exposure, median [range]	10 [1-30 days]	48 [6-240] months



CBZ-induced SJS/TEN pts

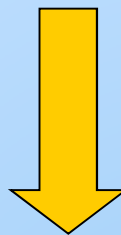


CBZ-tolerant pts

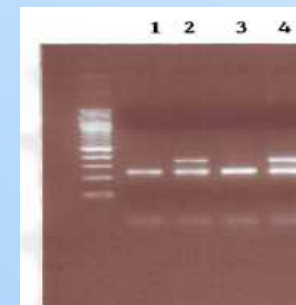


**Blood or
Buccal swab**

gDNA extraction



***HLA-B*1502* genotyping using
PG1502 DNA detection kit**



Target gene amplification

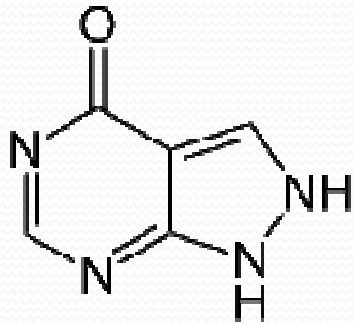
Frequency of *HLA-B*1502* in CBZ-SJS/TEN and tolerant control patients

	HLA-B*1502		
	Positive	Negative	Total
SJS/TEN Cases	52 (91.2%)	5 (8.8%)	57
Controls	13 (14.4%)	77 (85.6%)	90

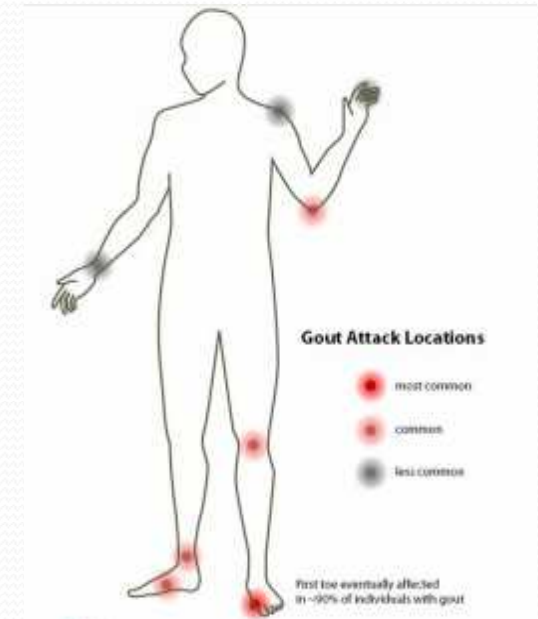
Odds ratio = 61.6 [95% CI:19-224]

- ✚ Sensitivity of HLA-B*1502 = 91.2%
- ✚ Specificity of HLA-B*1502 = 85.6 %
- ✚ By assuming the prevalence of CBZ-induced SJS/TEN = 0.33%,
Positive predictive value (PPV) = 2.03%
Negative predictive value (NPV) =99.97%

Allopurinol



ยารักษาโรคเก๊าต์และลดระดับกรดยูริก
ในเลือด



HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol

Shuen-Iu Hung^{a,b}, Wen-Hung Chung^{a,b,c,d}, Lih-Bang Liou^e, Chen-Chung Chu^f, Marie Lin^f, Hsien-Ping Huang^a, Yen-Ling Lin^a, Joung-Liang Lan^g, Li-Cheng Yang^c, Hong-Shang Hong^c, Ming-Jing Chen^c, Ping-Chin Lai^h, Mai-Szu Wu^h, Chia-Yu Chuⁱ, Kuo-Hsien Wang^j, Chien-Hsiun Chen^a, Cathy S. J. Fann^a, Jer-Yuarn Wu^{a,k}, and Yuan-Tsong Chen^{a,l,m}

Table 3. Frequencies of individual or combined loci of HLA-B*5801 extended haplotype in patients with allopurinol-induced SCAR, allopurinol tolerant control, and general population control

Genotype	Allopurinol- SCAR (n = 51)	Tolerant control (n = 135)	Odds ratio	Pc value*	General population control (n = 93)	Odds ratio	Pc value*
B*5801	51 (100)	20 (15)	580.3	4.7×10^{-24}	19 (20)	393.5	8.1×10^{-18}
Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.5×10^{-13}
A*3303	34 (67)	24 (18)	9.3	2.2×10^{-4}	20 (22)	7.3	4.7×10^{-2}
DRB1*0301	33 (65)	17 (13)	12.7	2.8×10^{-6}	14 (15)	10.3	8.5×10^{-4}
B*5801, Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.6×10^{-13}
B*5801, Cw*0302, A*3303	34 (67)	17 (13)	13.9	5.4×10^{-7}	16 (17)	9.6	1.7×10^{-3}
B*5801, Cw*0302, DRB1*0301	30 (59)	11 (8)	16.1	7.4×10^{-7}	10 (11)	11.9	7.8×10^{-4}
B*5801, Cw*0302, A*3303, DRB1*0301	21 (41)	9 (7)	9.8	0.039	9 (10)	6.5	>0.05

A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs

Christine Lonjou^{a,b}, Nicolas Borot^{a,b}, Peggy Sekula^e, Neil Ledger^{a,b},
Laure Thomas^g, Sima Halevy^h, Luigi Naldiⁱ, Jan-Nico Bouwes-Bavinck^j,
Alexis Sidoroff^k, Claudia de Toma^c, Martin Schumacher^e, Jean-Claude
Roujeau^d, Alain Hovnanian^{a,b}, Maja Mockenhaupt^f and for the ReniSCAR
study group *Pharmacogenetics and Genomics* 2008, **18**:99–107



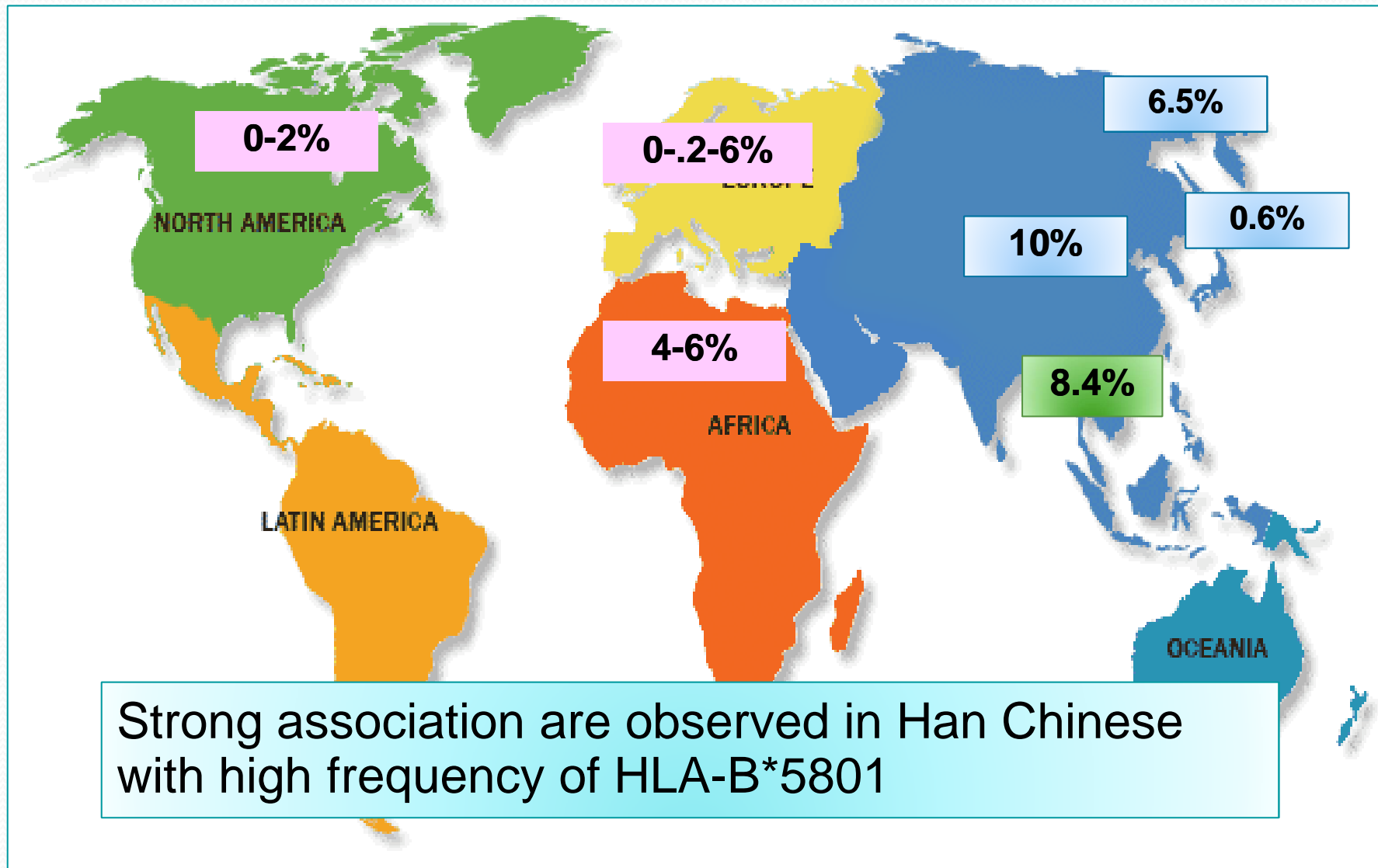
For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics
and allopurinol-related Stevens–Johnson syndrome
and toxic epidermal necrolysis *Pharmacogenomics* (2008) **9**(11), 1617–1622

Odds ratio= 80 (95%CI 34-187) European population

Odds ratio = 40 (95% CI 10-159) Japanese population

Allele frequencies of *HLA-B* *5801 in various populations



Study design: Case-Control study

SCAR patients

- ✚ **Pts** who had been diagnosed with **allopurinol-induced SJS/TEN/DHS** were identified from their medical records
- ✚ CBZ was identified as the culprit drug if the symptoms occurred within the first 3 months of allopurinol exposure and the symptoms resolved upon withdrawal of the drug



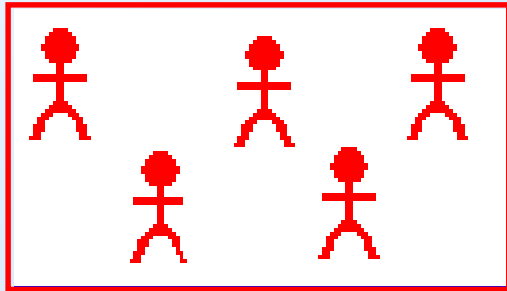
Control patients

- ✚ **Pts** who has used allopurinol for > 6 months without any cutaneous reactions from the same hospitals as the SJS/TEN/DHS patients

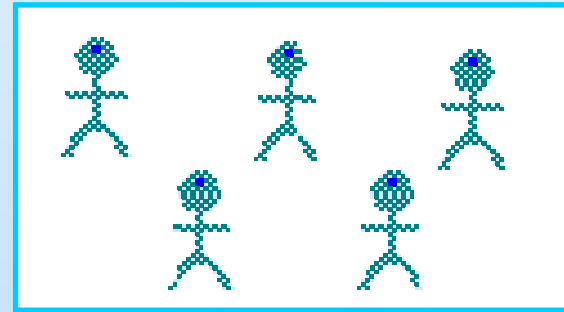


Demographic data

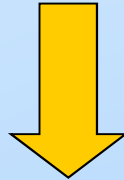
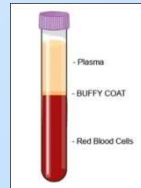
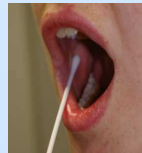
Characteristics	Cases (N = 49)	Controls (N = 85)
SJS	37	
TEN	7	
DHS	5	
Median age [range], yr	65 (38-82)	64 (33-90)
Gender		
Female	24 (49.0%)	22 (25.9%)
Male	25 (51.0%)	63 (74.1%)
Allopurinol exposure time, median (range)	17 [3-60] days	33.5 [6-600] months



Allopurinol-SCAR pts

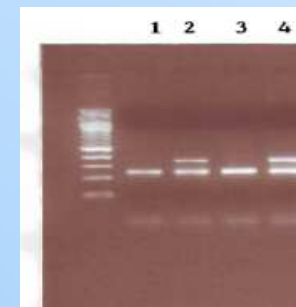
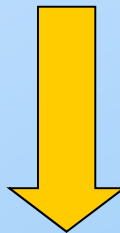


Allopurinol-tolerant pts



**Blood or
Buccal swab**

gDNA extraction



← **5801**

Target gene amplification

**HLA-B*5801 genotyping using
PG5801 DNA detection kit**

Frequency of *HLA-B*5801* in allopurinol-severe cutaneous adverse reactions and tolerant controls

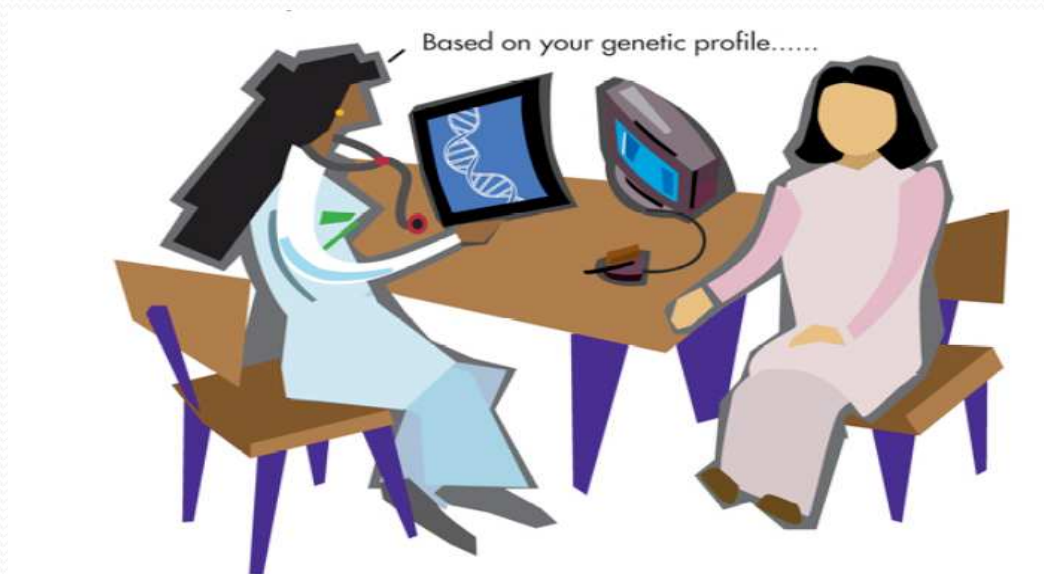
	HLA-B*5801		
	Positive	Negative	Total
SCAR Cases	47 (95.9%)	2 (4.1%)	49
Controls	10 (11.8%)	75 (88.3%)	85
OR = 176.3 [95% CI:41-1075]			

- ✚ Sensitivity of HLA-B*5801 = 95.9%
- ✚ Specificity of HLA-B*5801 = 88.2 %
- ✚ By assuming the prevalence of allopurinol-induced SCAR =
Positive predictive value (PPV) = 1.72%
Negative predictive value (NPV) =99.99%

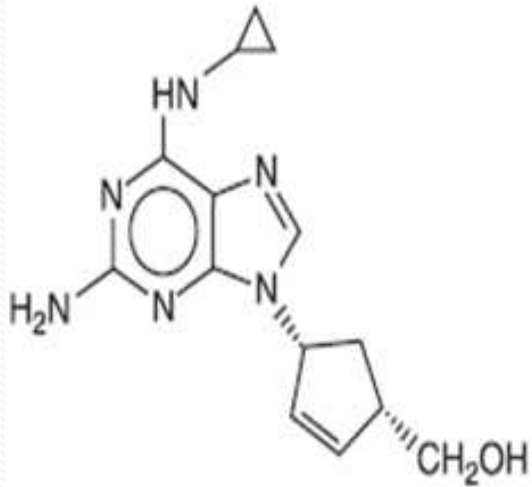
Conclusions

HLA-B*1502 and HLA-B*5801 are valid genetic markers for prediction of CBZ-induced SJS/TEN and allopurinol-induced SCAR in a Thai population

Screening for HLA alleles before prescribing these medicines will help to prevent SCAR



Abacavir



- ✚ ยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี
- ✚ พบ hypersensitivity syndrome 8% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา
 - ✚ ผื่นตามตัว, ไข้
 - ✚ คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง
 - ✚ อ่อนเพลีย, ปวดเมื่อยตามตัว
 - ✚ ไอ, หายใจลำบาก

Prediction of abacavir-induced hypersensitivity by HLA-B*5701

✚ A strong association between HLA-B*5701 and abacavir-induced hypersensitivity was observed in Caucasian, Asian and Hispanic population but not in African populations

✚ HLA-B*5701 allele frequency

✚ Caucasian 8%

✚ Thai 1-4 %

✚ Chinese & Japanese 0%

WARNING: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS, AND SEVERE HEPATOMEGALY

Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with ZIAGEN (abacavir sulfate).

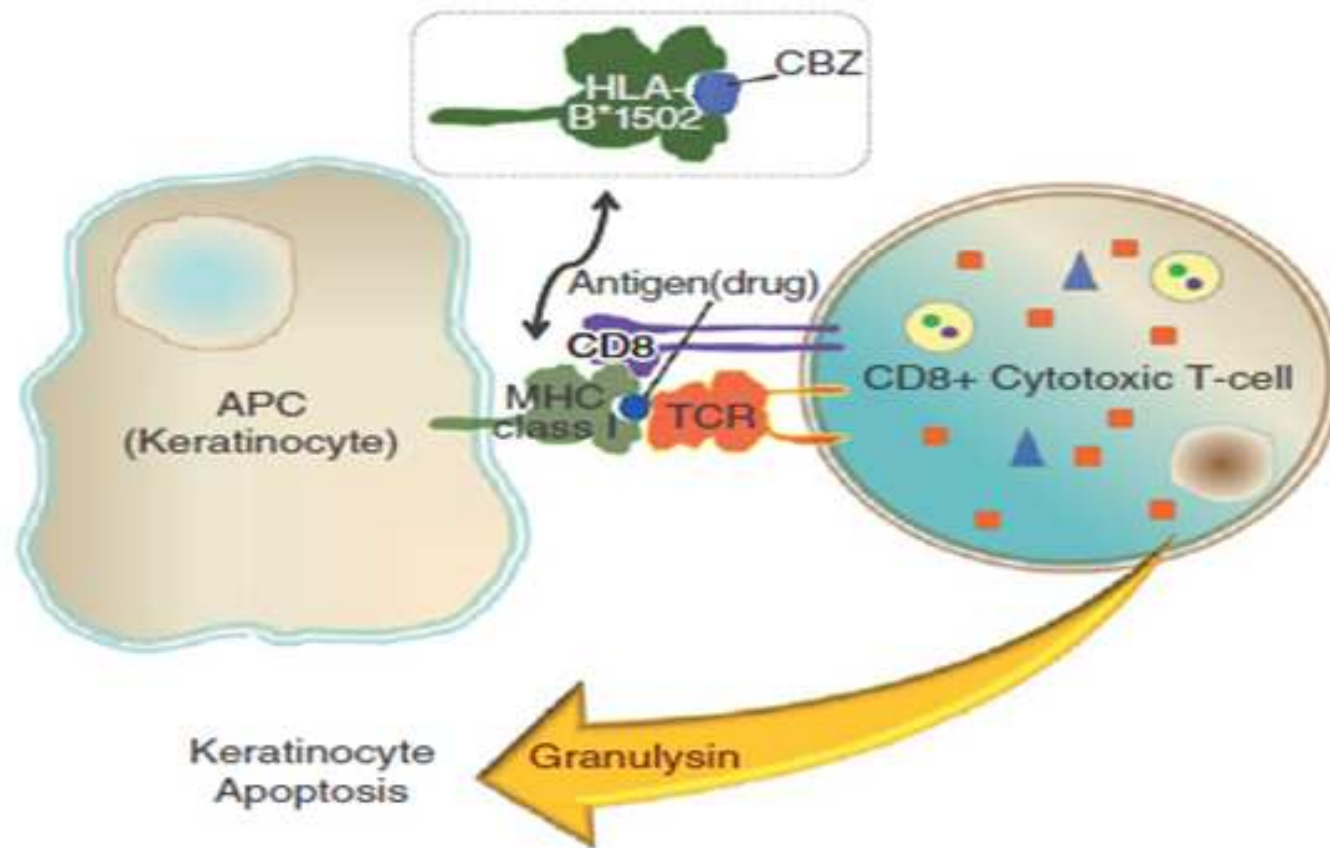
Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome usually characterized by a sign or symptom in 2 or more of the following groups: (1) fever, (2) rash, (3) gastrointestinal (including nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain), (4) constitutional (including generalized malaise, fatigue, or achiness), and (5) respiratory (including dyspnea, cough, or pharyngitis). Discontinue ZIAGEN as soon as a hypersensitivity reaction is suspected.

Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. Prior to initiating therapy with abacavir, screening for the HLA-B*5701 allele is recommended; this approach has been found to decrease the risk of hypersensitivity reaction. Screening is also recommended prior to reinitiation of abacavir in patients of unknown HLA-B*5701 status who have previously tolerated abacavir. HLA-B*5701-negative patients may develop a suspected hypersensitivity reaction to abacavir; however, this occurs significantly less frequently than in HLA-B*5701-positive patients.

Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue ZIAGEN if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible.

Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart ZIAGEN or any other abacavir-containing product because more severe symptoms can occur within hours and may include life-threatening hypotension and death.

Role of HLA in the pathogenesis of cutaneous adverse drug reactions





Sample collection



DNA extraction



Target gene amplification



Prescribe the drug based on the patient's genetic profile

วิธีการตรวจยีนแพ้ยา


Prescribe the drug based on patient's genetic profile



หน่วยตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, KKU

ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์แห่งแรกในประเทศไทยที่เปิดให้บริการ

	PHARMACOGENETICS ANALYSIS UNIT หน่วยตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา ชั้น 5 ตึกปริคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทร. 0-4334-8397 (เบอร์โทรภายใน 63259, 63306)	ชื่อ-นามสกุล..... HN.....เพศ..... อายุ.....Diagnosis..... OPD/Ward..... วันที่ส่งตรวจ.....
ชนิดของการตรวจวิเคราะห์	ผลการตรวจวิเคราะห์	ค่าปกติ
1. Genotype		
<input type="checkbox"/> TPMT*3C Genotyping	_____	(*1/*1)
<input type="checkbox"/> CYP2C9 Genotyping (*2 & *3)	_____	(*1/*1)
<input type="checkbox"/> CYP2C19 Genotyping (*2 & *3)	_____	(*1/*1)
<input type="checkbox"/> VKORC1 Genotyping (C1173T & G1639A)	_____	(C1173C & G1639G)
<input type="checkbox"/> HLA-B*1502 for carbamazepine - induced SJS/TEN*	_____	(Negative)
<input type="checkbox"/> HLA-B*5801 for allopurinol - induced SJS/TEN* or Hypersensitivity Syndrome	_____	(Negative)
2. Phenotype		
<input type="checkbox"/> Erythrocyte TPMT activity	_____ nmol 6-MTG.g ⁻¹ Hb.h ⁻¹	(> 27.5)
<input type="checkbox"/> COMMENT.....	_____	_____
* SJS: Stevens Johnson Syndrome, TEN: Toxic epidermal Necrolysis		
ชื่อแพทย์/ผู้ส่งตรวจ.....โทร.....	เจ้าหน้าที่ผู้รายงานผล.....	
สาเหตุที่ส่งตรวจ.....	ผู้เซ็นรับรองผล.....	วันที่รายงานผล.....
<input type="checkbox"/> ต้องการผลตรวจวิเคราะห์ด่วนภายใน.....วัน เนื่องจาก.....		

HLA-B*1502, HLAB*5801

CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 genotyping

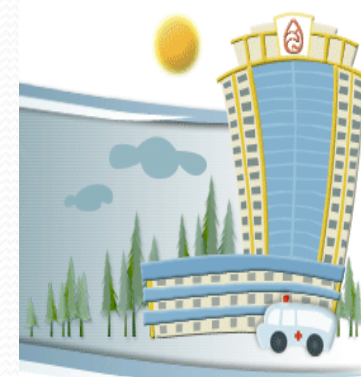
TPMT genotyping and phenotyping

<http://pharmacology.md.kku.ac.th>

Ramathibodi Hospital

Siriraj Hospital

Chulalongkorn Hospital and other big hospitals



Pharmacogenetic situation in USA



Genomics

Genomics is the study of how a person's genetic makeup affects propensity for disease and response to treatment. Research in this area has the potential to predict which people will get sick, diagnose illnesses earlier, and screen patients to determine which drugs will be safe and effective. In August 2006, Senator Obama introduced the Genomics and Personalized Medicine Act of 2006 (S. 3822), which would increase funding for research on genomics, expand the genomics workforce, provide a tax credit for the development of diagnostic tests that can improve the safety or effectiveness of drugs, and reaffirm the need to protect genetic privacy.

http://obama.senate.gov/issues/health_care/index.html

US-FDA Labeling Regulations

If evidence is available to support the safety and effectiveness of the drug only in selected subgroup of the larger population with a disease, the labeling shall describe the evidence and identify specific tests needed for selection and monitoring of patients who need the drug

-21 CFR 201.57





SEARCH

- [Home](#)
- [Food](#)
- [Drugs](#)
- [Medical Devices](#)
- [Vaccines, Blood & Biologics](#)
- [Animal & Veterinary](#)
- [Cosmetics](#)
- [Radiation-Emitting Products](#)
- [Tobacco Products](#)

Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

Drug	Therapeutic Area	Biomarker	Label Sections
Abacavir	Antivirals	HLA-B*5701	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration
Arsenic Trioxide	Oncology	PML/RAR α	Boxed Warning, Clinical Pharmacology, Indications and Usage, Warnings
Atomoxetine	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Atorvastatin	Metabolic and Endocrinology	LDL receptor	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Azathioprine	Rheumatology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
Boceprevir	Antivirals	IL28B	Clinical Pharmacology
Brentuximab Vedotin	Oncology	CD30	Indications and Usage, Description, Clinical Pharmacology

FDA U.S. Food and Drug Administration Department of Health and Human Services
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH
[FDA Home Page](#) | [CDER Home Page](#) | [CDER Site Info](#) | [Contact CDER](#) | [What's New @ CDER](#)

[CDER Home](#) | [About CDER](#) | [Drug Information](#) | [Regulatory Guidance](#) | [CDER Calendar](#) | [Specific Audiences](#) | [CDER Archives](#)

Search GO powered by Google™

Information for Healthcare Professionals
Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics)

FDA ALERT [12/12/2007]: Dangerous or even fatal skin reactions (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), that can be caused by carbamazepine therapy, are significantly more common in patients with a particular human leukocyte antigen (HLA) allele, HLA-B*1502. This allele occurs almost exclusively in patients with ancestry across broad areas of Asia, including South Asian Indians. Genetic tests for HLA-B*1502 are already available. Patients with ancestry from areas in which HLA-B*1502 is present should be screened for the HLA-B*1502 allele before starting treatment with carbamazepine. If they test positive, carbamazepine should not be started unless the expected benefit clearly outweighs the increased risk of serious skin reactions. Patients who have been taking carbamazepine for more than a few months without developing skin reactions are at low risk of these events ever developing from carbamazepine. This is true for patients of any ethnicity or genotype, including patients positive for HLA-B*1502. This new safety information will be reflected in updated product labeling.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this when additional information or analyses become available.

U.S. Department of Health & Human Services [www.hhs.gov](#)

FDA U.S. Food and Drug Administration A-Z Index Search GO

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Drugs Share Email this Page Print this page Change Font Size

Home > Drugs > Drug Safety and Availability > Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Drug Safety and Availability
Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

- Index to Drug-Specific Information
- Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
- Postmarketing Safety Evaluation of New Molecular Entities: Final Report
- Drug Safety Information for Healthcare Professionals

Phenytoin and Fosphenytoin Information

FDA ALERT [11/24/2008] - FDA is investigating new preliminary data regarding a potential increased risk of serious skin reactions including Stevens Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) from phenytoin therapy in Asian patients positive for a particular human leukocyte antigen (HLA) allele, HLA-B*1502. This allele occurs almost exclusively in patients with ancestry across broad areas of Asia, including Han Chinese, Filipinos, Malaysians, South Asian Indians, and Thais. Because fosphenytoin is a prodrug and is converted to phenytoin after administration, any concern regarding this association is also applicable to fosphenytoin. Phenytoin and fosphenytoin are used to control tonic-clonic (grand mal) and complex-partial seizures in epilepsy.

A recent FDA [Information for Healthcare Professionals sheet \(12/12/2007\)](#), described an increased risk of SJS/TEN with another antiepileptic drug, carbamazepine, in Asian ancestry patients with the HLA-B*1502 allele.

The FDA is working to identify additional information to evaluate the possible risk of SJS/TEN from phenytoin and fosphenytoin in patients with HLA-B*1502. Until the evaluation is completed, healthcare providers should consider the use of alternative antiepileptic drugs in patients of Asian ancestry.

YouTube Search [View](#) [Upload](#) [wicchitra.tassane...](#)

Dangerous Skin Reactions from Carbamazepine
 USFoodandDrugAdmin 431 561

Dangerous Skin Reactions from Carbamazepine
 March 2008

Antiepileptic Drugs and Suicidality
 USFoodandDrugAdmin 1,596 views

Serious Skin Reactions in Asian Patients on
 USFoodandDrugAdmin 2,310 views

Serious Skin and Hypersensitivity
 USFoodandDrugAdmin 8,720 views

Potentially Fatal Hyponatremia from
 USFoodandDrugAdmin 2,818 views

Stevan Johnson attack samuel irwan
 Samuel0704 93,112 views

YouTube Search [View](#) [Upload](#) [wicchitra.tassane...](#)

Serious Skin Reactions in Asian Patients on Epilepsy Drugs
 USFoodandDrugAdmin 431 561

Serious Skin Reactions in Asian Patients on Phenytoin and Fosphenytoin
 March 2009

Dangerous Skin Reactions from
 USFoodandDrugAdmin 6,038 views

Serious Skin and Hypersensitivity
 USFoodandDrugAdmin 8,720 views

New Safety Information on Tarceva
 USFoodandDrugAdmin 800 views

Antiepileptic Drugs and Suicidality
 USFoodandDrugAdmin 1,596 views

Approach to Epilepsy Medication
 ETPEpilepsyvideos 2,378 views

Gross Skin Rashes - Skin Rash Type
 Sam Injuntani 112,250 views

“ New therapies will be developed with genetic or phenotypic tests that can identify an appropriate treatment population and detect patients who need different doses or are prone to certain toxic effects ”

Dr. McClellan, US-FDA Commissioner, in Washington Drug Letter, April 13, 2003



Guidance for Industry

Pharmacogenomic Data Submissions

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Lawrence Lesko 301-594-5690, (CBER) Raj Puri 301-827-0471, or (CDRH) Steve Gutman 301-594-3084.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

November 2003
Procedural



Pharmacogenetic situation in Thailand

เทเกรตอล
Tegretol®

ยากันชัก สารที่ใช้กับโรคทางระบบประสาท และโรคทางจิตประสาท

ปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนัง

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนัง เช่น toxic epidermal necrolysis (TEN หรือที่เรียกว่า Lyell's syndrome) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS) จากการใช้ยาเทเกรตอลซึ่งพบได้น้อยมาก ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนังอาจต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากปฏิกิริยาดังกล่าวอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตและอาจทำให้เสียชีวิตได้ โดยส่วนใหญ่การเกิด SJS/TEN จะเกิดในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษาด้วยยาเทเกรตอล ถ้าปรากฏสัญญาณและอาการผิดปกติทางผิวหนังที่รุนแรง (เช่น SJS, Lyell's syndrome/TEN) ควรหยุดยาเทเกรตอลทันที และควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น

จากการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วยเชื้อสายชาวจีนพบว่ามีความสัมพันธ์ที่เห็นได้ชัดระหว่างการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนัง SJS/TEN จากการใช้ยาคาร์บามาซีปีนและการมี Human Leukocyte Antigene (HLA)-B*1502 allele ในผู้ป่วย มีรายงานอัตราการเกิด SJS เพิ่มสูงขึ้นในบางประเทศของทวีปเอเชีย (เช่น ใต้หวัน มาเลเซีย และฟิลิปปินส์) ซึ่งประชากรของประเทศเหล่านี้มี Human Leukocyte Antigene (HLA)-B*1502 allele ก่อนหน้านี้ พบว่ามีประชากรเอเชียในประเทศฟิลิปปินส์ ไทยฮ่องกง และมาเลเซียที่เป็นพาหะของ allele นี้มากกว่า 15% ในประเทศใต้หวันประมาณ 10% ทางตอนเหนือของประเทศจีนประมาณ 4% ในเอเชียใต้ เช่น อินเดีย ประมาณ 2-4% ในประเทศญี่ปุ่นและเกาหลีน้อยกว่า 1% มีการพบ HLA-B*1502 allele ไม่มากนักในกลุ่มคนผิวขาว ชาวแอฟริกัน ชาวพื้นเมืองของประเทศอเมริกา กลุ่มตัวอย่างชาวสเปน

ควรมีการทดสอบว่ามี HLA-B*1502 allele หรือไม่มีในผู้ป่วยที่บรรพบุรุษมีความเสี่ยงทางด้านพันธุกรรมก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาเทเกรตอล (ดูในหัวข้อ "ข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์") ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเทเกรตอลในผู้ป่วยที่ผลการทดสอบ HLA-B*1502 เป็นบวก นอกจากว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยง HLA-B*1502 อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับยาด้านอาการชักชนิดอื่น ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ HLA-B*1502 เป็นบวกเมื่อมีการรักษาด้วยวิธีอื่นที่ให้ผลการรักษาเป็นที่ยอมรับว่าเท่าเทียมกัน ไม่แนะนำให้ทำการตรวจหา allele ดังกล่าวในกลุ่มประชากรที่พบ HLA-B*1502 น้อย ไม่แนะนำให้ตรวจหา allele สำหรับผู้ที่กำลังใช้ยาเทเกรตอลอยู่ เนื่องจากความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN จะพบมากในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษาโดยไม่เกี่ยวข้องกับการมี HLA-B*1502

Pharmacogenetic information of drugs marketing in Thailand

- ✚ Imuran® (azathioprine)
- ✚ Purinetone® (6-mercaptopurine)
- ✚ Puri-Nethol® (6-mercaptopurine)
- ✚ Strattera® (atomoxetine)
- ✚ Vfend® (voriconazole)