殷克雷斯注射劑

INCRELEX Injection

（mecasermin [基因重組來源] 注射劑）　　衛署罕菌疫輸字第 000009 號

本藥限由醫師使用

1. 適應症與用法

1.1 重度原發性IGF-1 缺陷（原發性IGFD）

適用2歲以上孩童之生長遲緩治療且合併有：

- 重度原發性類胰島素生長因子第1型（IGF-1）缺陷
- 因生長激素（GH）基因缺失而對生長激素產生中和性抗體。

重度原發性IGF-1缺陷（IGFD）的定義為：

- 身高標準差分數≦ -3.0 以及
- 基準值IGF-1標準差分數≦ -3.0 以及
- 生長激素（GH）濃度正常或升高

使用限制：

殷克雷斯不是生長激素治療的替代品，亦未經核准用做生長激素的適應症。

殷克雷斯並不適用於次發性IGF-1缺乏的病人，例如GH缺乏、營養不良、甲狀腺素低下或者長期接受藥理學劑量的抗發炎皮質類固醇治療。

2. 用法用量

2.1 劑量

- 殷克雷斯應在有經驗的醫師（曾診斷及處理與嚴重原發性IGF-1缺陷或生長激素基因缺失相關的身材矮小孩童及出現生長激素之中和性抗體的孩童）監督下給藥。
- 殷克雷斯的劑量因人而異，建議起始劑量為0.04 到0.08 毫克/公斤（40 到80 微克/公斤），一天兩次皮下注射。若耐受良好維持至少一週以上，每次劑量可增加0.04 毫克/公斤，至最大劑量每次0.12 毫克/公斤，一天兩次。【參見警語與注意事項（5.1及5.7）】
- 開始治療時建議監測餐前血糖，並持續監測至達到耐受良好的劑量。如果經常發生低血糖或是嚴重低血糖，應繼續監測餐前血糖。如果按照建議劑量使用並攝取適量的食物仍發生低血糖，則應降低劑量。殷克雷斯應該在用餐或用點心前後（20 分鐘內）投與。若病人因為任何原因而不能在投藥前後進食，則應暫停給藥一次。
- 如果殷克雷斯的劑量有遺漏一次或多次，不可增加隨後劑量以補足先前的遺漏劑量。

2.2 用法

殷克雷斯僅供皮下注射給藥。不可以靜脈注射給藥。

殷克雷斯每次注射應該輪流注射不同部位（上臂、大腿、臀部或腹部），以避免脂肪增生。

殷克雷斯應以無菌拋棄式針筒與針頭投藥。針筒容量應夠小，以確保從玻璃瓶中抽藥時能達到足夠的精確度。

施打注射藥之前，在藥液及容器許可的狀況下，應以肉眼檢查確認無微粒物質或變色的情形。

若使用的注射器以「單位」(units)測量劑量，則必須以下列公式將毫克/公斤轉換為「單位」：體重(公斤)x劑量(毫克/公斤)x1毫升/10毫克x100單位/1毫升=單位/每次注射。

3. 劑型與強度

殷克雷斯為無菌溶液，產品濃度為每毫升10 毫克（每瓶含40 毫克）。

4. 禁忌

4.1 已知有過敏史

殷克雷斯不應使用於對mecasermin（rhIGF-1）或殷克雷斯中任何非活性成分過敏的病人，或是曾對殷克雷斯發生嚴重過敏的病人。【參見警語與注意事項（5.2）及不良反應（6.3）】

4.2 骨骺閉合

對於骨骺已閉合的病人，不應使用殷克雷斯來促進生長。

4.3 惡性腫瘤

殷克雷斯禁用於有惡性腫瘤或曾有惡性腫瘤病史的兒童病人。【參見警語與注意事項（5.7）及不良反應（6.3）】

5. 警語與注意事項

5.1 低血糖

由於殷克雷斯具有類似胰島素的降血糖作用，因此應在用餐或用點心前後（20 分鐘內）給藥。建議持續監測血糖及調整殷克雷斯的劑量，直到找到耐受良好的劑量（請見劑量2.1），之後視醫療需要進行監測。用在幼童需要特別注意，因為這類病人的攝食狀況不固定。病人在投藥後2-3 小時內應避免從任何高風險的活動（如：駕駛、運動…等），尤其是在剛開始接受殷克雷斯治療的期間，直到找到耐受良好且穩定的劑量【請見不良反應（6.1）】。在未用餐或未用點心的情況下，不應投與殷克雷斯。千萬不能增加殷克雷斯的劑量來補足之前未用的一次或多次劑量。

5.2 過敏與過敏反應，包括防禦性過敏反應

在上市後使用經驗曾有對殷克雷斯過敏的案例報告，從局部（注射部位）反應到全身性反應都有，也包括因為過敏反應而需住院。應告知病人及其家長可能發生這類反應，並告知若發生全身性過敏反應時應中斷治療並立即尋求醫療協助。【請見禁忌（4）及不良反應（6.3）】

5.3 顱內高血壓

使用殷克雷斯治療的病人曾有顱內高壓（IH）併有視神經乳突水腫、視覺改變、頭痛、噁心及/或嘔吐的報告。在停止投藥後，與顱內高壓有關的症狀與徵候會消失。建議在開始以殷克雷斯治療時做眼底鏡檢查，並在療程中定期檢查。【請見不良反應（6.3）】

5.4 淋巴組織肥大

使用殷克雷斯曾有與淋巴組織（例如：扁桃腺及腺樣體）肥大有關的併發症報告，如打鼾、睡眠呼吸中止與慢性中耳滲液。病人應接受定期檢查，以排除上述潛在的併發症，並在必要時接受適當的治療。【請見不良反應(6.3)】

5.5 股骨頭骨骺滑移

經歷快速生長的病人可能會發生股骨頭骨骺滑移。在殷克雷斯治療期間，若兒童病人發生任何跛行或者是髖部或膝部疼痛的併發症，應予以審慎評估。

5.6 原有的脊柱側彎病情惡化

成長快速的病人可能發生脊柱側彎病情惡化的情形。由於殷克雷斯會促進成長的速度，對於具脊柱側彎病史而接受殷克雷斯治療的病人，應監測其脊柱側彎病情是否惡化。

5.7 惡性腫瘤

有上市後報告指出，兒童病人接受殷克雷斯治療後曾出現惡性腫瘤【請見不良反應（6.3）】。這些惡性腫瘤個案以各種不同的惡性腫瘤出現。殷克雷斯治療和新出現腫瘤之間是否有任何關連性，目前尚不清楚。出現腫瘤的病人大多為身材矮小，患有與癌症風險較高相關的罕見遺傳疾病，或有其他癌症誘發病況 (predisposing conditions)。腫瘤也較常發生在接受高於建議劑量的病人，或病人使用之劑量造成血清IGF-1濃度高於年齡和性別之參考濃度範圍時。應嚴密監測所有接受殷克雷斯治療的病人是否出現腫瘤。告訴病人/照顧者當出現新的腫瘤時，應進行通報。若出現惡性腫瘤，應停用殷克雷斯治療【請見禁忌（4）】。

5.8 苯甲醇防腐溶液導致嬰兒發生嚴重不良反應的風險

新生兒及嬰兒接受含有苯甲醇防腐劑的藥物(包括殷克雷斯)有可能出現包括「喘息症候群」在內的嚴重及致死性不良反應。喘息症候群的臨床特徵為中樞神經系統抑制、代謝性酸中毒及喘氣式呼吸。
嬰兒不建議使用殷克雷斯 。【請見用於特定族群（7.3）】

6. 不良反應

嚴重不良反應刊載如下及仿單其他段落

- 低血糖【參見警語與注意事項（5.1）】
- 過敏與過敏反應，包括防禦性過敏反應【參見警語與注意事項（5.2）】
- 顱內高血壓【參見警語與注意事項（5.3）】
- 扁桃腺及腺樣體組織肥大與相關併發症【參見警語與注意事項（5.4）】
- 股骨頭骨骺滑移 【參見警語與注意事項（5.5）】
- 原有的脊柱側彎病情惡化 【參見警語與注意事項（5.6）】
- 惡性腫瘤【參見警語與注意事項（5.7）】
- 苯甲醇防腐溶液導致嬰兒發生嚴重不良反應的風險【參見警語與注意事項（5.8）】

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，其間差異頗大，因此，在臨床試驗中觀察到一藥物的不良反應發生率不能拿來和另一藥物在臨床試驗的發生率相比，也可能無法反映臨床實務上的發生率。
共有71名原發性IGFD病人參與的臨床試驗中，平均治療期間3.9年，相當於274病人-年，沒有病人因不良反應而退出任一臨床試驗。研究受試者發生與般克雷斯治療有關的不良反應、發生率在5%(含)以上者，按器官分類於下：

*代謝與營養失調：*低血糖
*全身性異常與注射部位問題：*脂肪增生、瘀青
*感染與寄生蟲：*中耳炎、重度中耳炎
*呼吸、胸腔與縱膈異常：*打鼾、扁桃腺肥大
*神經系統異常：*頭痛、眩暈、癆攣
*腸胃道異常：*嘔吐
*耳朵與內耳迷路異常：*重聽、中耳積水、耳痛、鼓室壓異常
*心臟異常：*心雜音
*肌肉骨骼與結締組織異常：*關節痛、四肢疼痛
*血液與淋巴系統異常：*胸腺肥大
*手術與醫療行為：*耳管置入

有30位病人（42%）在療程中至少有一次發生低血糖的報告，低血糖的程度大部份為輕微或中度。有5位病人發生一次(含)以上重度低血糖（需要協助與治療），4位發生一次(含)以上低血糖性癲癇發作/ 喪失意識。在報告發生低血糖的30位病人中，14位（47%）在接受治療前已有低血糖病史。在開始治療的第一個月發生低血糖的頻率最高，並且較常發生於較小的幼童。在用餐或用點心前後（20分鐘內）投與般克雷斯，通常可避免症狀性低血糖的發生。
有11位病人（15%）在開始治療的第1到2年內發現扁桃腺增生，之後幾年扁桃腺生長減緩。有7位病人做了扁桃腺切除術或扁桃腺切除術/腺樣體切除術，其中3人有阻塞性睡眠呼吸中止，手術後這3人的症狀都消失了。
有3位病人產生顱內高壓。其中兩人的症狀在未停止般克雷斯治療的情況下消失了。第三人暫停般克雷斯治療，稍後以較低劑量治療而沒有再發。
在治療前與治療期間，許多病人的血清AST與LDH略微升高，但這些酵素濃度並未高到需中止治療的程度。在治療期間偶爾會出現ALT升高的情形。
在最初幾年的般克雷斯治療中，腎臟與脾臟的長度（以超音波測量）會迅速增加，這種增長的情況在之後會趨於緩和；不過，某些病人腎臟與/或脾臟的長度可達到或超過95百分位。不論腎臟生長快慢，所有病人的腎功能（其定義乃依據血清肌酸酐與估算的肌酸酐清除率）都正常。
治療前與治療期間皆觀察到膽固醇與三酸甘油脂有超過正常值上限的情形。
少數病人的心臟超音波檢查顯示有心臟肥大/瓣膜病變，但是無相關臨床症狀。由於可能涉及潛在疾病加上缺乏對照組，因此無法評估這些心臟方面的變化與藥物治療的關係。
曾觀察到有幾位病人的臉部軟組織增厚，因此般克雷斯治療期間應監測此狀況。

6.2 免疫原性
如同所有的治療用蛋白質藥物，般克雷斯可能具免疫原性（immunogenicity）。偵測抗體的形成乃高度取決於檢驗的敏感度與專一性。此外，檢驗而得的抗體（包括中和抗體）陽性發生率可能受到一些因素影響，包括：檢驗方法、樣品的處理、採樣的時間點、同時使用的藥物及潛在疾病。基於上述因素，將般克雷斯的抗體發生率與其他產品的抗體發生率相比可能產生誤導。
23位原發性IGFD孩童於接受兩年治療期間，有14人在至少一次的定期檢查中發現抗IGF-1抗體的存在，但未觀察到這些抗體造成臨床上的影響（例如：生長減緩）。

6.3 上市後使用經驗
以下為般克雷斯核准上市使用後觀察到的不良反應。由於這些反應是由總數不明的族群以自發的方式通報，因此無法估算出可信的發生頻率，也無法建立與藥物暴露的因果關係。

全身性過敏: *過敏反應*、*全身性蕁麻疹*、*血管性水腫*、*呼吸困難*
在上市後使用經驗中，顯示為過敏反應的案例發生率約為0.3%。相關症狀包括：蕁麻疹、血管性水腫及呼吸困難，有些病人需要住院。繼續接受治療後，所有病人均未出現復發的情形。

注射部位的局部過敏反應；*搔癢*、*蕁麻疹*。

皮膚及皮下組織異常：*禿頭*、*髮質異常*

全身性疾病及注射部位狀況：*注射部位反應(例如，紅斑、疼痛、血腫、出血、硬結、皮疹、腫脹)*

肌肉骨骼及結締組織疾病：*骨壞死/缺血性壞死（偶爾與股骨頭骨骺滑移有關）*

良性、惡性及非特定性腫瘤(包括囊腫和息肉)

7. 用於特定族群

7.1 懷孕

風險摘要

目前尚無般克雷斯使用於懷孕婦女的資料。懷孕期間不太可能暴露於般克雷斯，因為此藥物不適用於骨骺閉合後的病人。在動物生殖研究中，懷孕大鼠及兔子在胚胎器官形成期間依體表面積(BSA)分別靜脈注射般克雷斯人類最大建議劑量(MRHD)0.24 毫克/公斤/天的11倍及3倍曝藥量，並未觀察到胚胎-胎兒發育異常（*請見數據*）。

特定族群之出生缺陷及流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般人族群中，臨床上認定的懷孕重大出生缺陷及流產的預估背景風險分別為2-4%及15-20%。

數據

動物數據

進行胚胎-胎兒毒性研究以評估般克雷斯對器官形成期的影響，以1, 4, 與16毫克/公斤/天的劑量靜脈注射投與Sprague Dawley大鼠，以0.125、 0.5與2毫克/公斤/天的劑量靜脈注射投與紐西蘭白兔。在最高達16毫克/公斤/天（以體表面積[BSA]比較，為人類最大建議劑量[MRHD] 的11倍）的劑量下，並未觀察到大鼠的胚胎-胎兒發育不正常。在兔子研究中，胎兒毒性的無明顯有害效應劑量（NOAEL）為0.5毫克/公斤（以BSA比較，大約相當於MRHD），因為劑量到達2毫克/公斤時胎兒死亡的情況會增加。般克雷斯在2毫克/公斤的劑量下不具致畸胎性或母體毒性(以BSA比較，為MRHD的3倍）。

7.2授乳

風險摘要

目前尚無般克雷斯是否會分泌至人類或動物乳汁、本藥對餵哺母乳之嬰兒的影響，或本藥影響乳汁產生的相關資料。授乳對於嬰兒發育和健康的好處，應一併考量母體對於般克雷斯的臨床需求及般克雷斯對於餵哺母乳之嬰兒的任何潛在不良影響或對母體潛在疾病的影響。

7.3用於兒童

苯甲醇的毒性（喘息症候群）

加護病房中的早產兒及嬰兒接受含有苯甲醇(作為防腐劑)的藥物曾發生嚴重不良反應，包括致死反應及「喘息症候群」。在這些個案中，苯甲醇的劑量介於 99 毫克/公斤/天至 234 毫克/公斤/天致使血液及尿液中產生高濃度的苯甲醇及其代謝物（苯甲醇的血中濃度介於 0.61 毫莫耳/公升至 1.378 毫莫耳/公升)。般克雷斯含有苯甲醇 9 毫克/毫升以作為防腐劑。

其他的不良反應包括神經功能逐漸惡化、癲癇、顱內出血、血液學異常、皮膚破損、肝腎衰竭、低血壓、心跳過慢及心臟血管虛脫。早產兒、低出生體重的嬰兒可能較容易出現這些反應，因為其代謝苯甲醇的功能較差。般克雷斯不建議使用於嬰兒 【參見警語與注意事項（5.8）】。

般克雷斯用在 2 歲以下的孩童之安全性與效果尚未確立。

7.4用於老年人

般克雷斯用在65歲以上的病人之安全性與效果尚未確立。

7.5腎功能不全

目前尚無評估般克雷斯用於腎功能不全的原發性IGFD兒童與成人病人之研究【參見臨床藥理學（10.3）】。

7.6肝功能不全

目前尚無評估般克雷斯用於肝功能不全的原發性IGFD兒童與成人病人之研究【參見臨床藥理學（10.3）】。

8. 過量

急性般克雷斯過量的治療應著重在低血糖的處理，應口服葡萄糖或食物。若使用過量導致意識喪失，可能需要靜脈注射葡萄糖或注射升糖素來逆轉其降血糖作用。

上市後經驗曾有用藥過量的少數個案報告。其中一例急性過量個案為3歲病人在接受般克雷斯4毫克(比處方劑量高10倍)後發生低血糖。該事件在靜脈注射葡萄糖後得到緩解。

般克雷斯長期過量使用有可能出現肢端肥大症的症狀與徵候。

9. 產品成分說明

殷克雷斯（mecasermin [基因重組來源] 注射劑）含有以基因重組技術製造出來的人類類胰島素生長因子第1型（rhIGF-1）。IGF-1為70個胺基酸組成的單鏈，分子內含有3個雙硫鍵橋，分子量為7,649道爾頓。本品的胺基酸序列與人體自然產生之內生性的IGF-1完全相同。製造方式是把人類IGF-1基因加入大腸桿菌（*E. Coli*）中改造大腸桿菌，使其合成出rhIGF-1蛋白質。

殷克雷斯為無菌、液態、澄清之無色水溶液，適用於皮下注射。每一個多劑量玻璃瓶裝的殷克雷斯中，含有主成分10 毫克/毫升mecasermin 及賦形劑：9毫克/毫升苯甲醇、5.84 毫克/毫升氯化鈉、2毫克/毫升聚山梨醇20 、0.05M 醋酸與0.43毫克/毫升Glacical Acetic Acid，pH 值約為5.4。

10. 臨床藥理學

10.1 作用機轉

類胰島素生長因子第1型（IGF-1）是調節身高生長的主要荷爾蒙介質。在正常環境下，生長激素（GH）與位於肝臟及其他組織中的生長激素接受體結合後，會促進IGF-1 的合成與分泌。在目標組織中，IGF-1 的第1 型接受體（類似胰島素接受體）會被IGF-1 活化，引發細胞間的訊息傳遞，進而啟動多種使身體長高的過程。IGF-1 在代謝方面的作用有一部分是由於促進葡萄糖、脂肪酸與胺基酸的吸收，讓新陳代謝能支持成長中的組織。

10.2 藥效學

內生性人類IGF-1的下列作用已得到證實：

組織生長－ 1) 骨骼生長發生在骨骺的軟骨生長板，幹細胞在此分裂形成新的軟骨細胞。軟骨細胞的生長由IGF-1 與生長激素所控制。軟骨細胞會鈣化，使得新骨形成，骨骼加長。這樣就能使骨骼生長，直到青春期結束時軟骨生長板閉合為止。2) 細胞生長：IGF-1 接受體存在於大部分的細胞與組織上。IGF-1 具有促進有絲分裂的活性，能促使身體細胞數目增加。3) 器官生長：以rhIGF-1 治療缺乏IGF-1 的大鼠能促使全身與器官生長。

醣類代謝- IGF-1會抑制肝臟產生葡萄糖，並促進周邊組織利用葡萄糖，因此會有降低血糖的作用。IGF-1也有抑制胰島素分泌的作用。

10.3 藥物動力學

吸收－ 據估計，健康受試者皮下注射rhIGF-1後的絕對生體可用率將近100%，儘管如此，目前尚未測定原發性類胰島素生長因子第1型缺陷（原發性IGFD）病人皮下注射殷克雷斯的絕對生體可用率。

分佈－ 在血液中，IGF-1會與6個IGF結合蛋白結合，其中＞80%結合形成IGFBP-3及一種不耐酸次單元的複合物。在重度原發性IGFD病人體內，IGFBP-3大幅減少，導致這些病人體內的IGF-1清除率高於健康者。重度原發性IGFD病人皮下注射0.045毫克/公斤的殷克雷斯後，IGF-1的總分佈體積估計為0.257（± 0.073）公升/公斤，並預期會隨著殷克雷斯劑量增加而增加。

排除－ IGF-1經由肝臟與腎臟代謝。重度原發性IGFD兒科病人單次皮下注射0.12毫克/公斤的殷克雷斯後，平均末端半衰期估計為5.8小時。殷克雷斯的清除率與IGF結合蛋白-3（IGFBP-3）的濃度成反比。IGFBP-3濃度為0.5微克/毫升時，估計擬似清除率（CL/F）為0.04公升/小時/公斤；IGFBP-3濃度為3微克/毫升時，CL/F則為0.01公升/小時/公斤。後者為IGF-1血清濃度正常者的IGFBP-3中位濃度。

性別－ 在原發性IGFD孩童中，殷克雷斯用於男童與女童的藥物動力學並無顯著差異。

種族－ 目前尚無種族對殷克雷斯藥物動力學的影響之研究。

重度原發性IGFD兒童單次劑量投與殷克雷斯之藥物動力學參數摘要

	C_{max} (奈克/毫升)	T_{max} (小時)	AUC_{0-8} (小時x奈克/毫升)	$t_{1/2}$ (小時)	Vd/F (公升/公斤)	CL/F (公升/小時/公斤)
人數	3	3	3	3	12[a]	12[a]
平均值	234	2	2932	5.8	0.257	0.0424
CV%	23	0	50	64	28	38

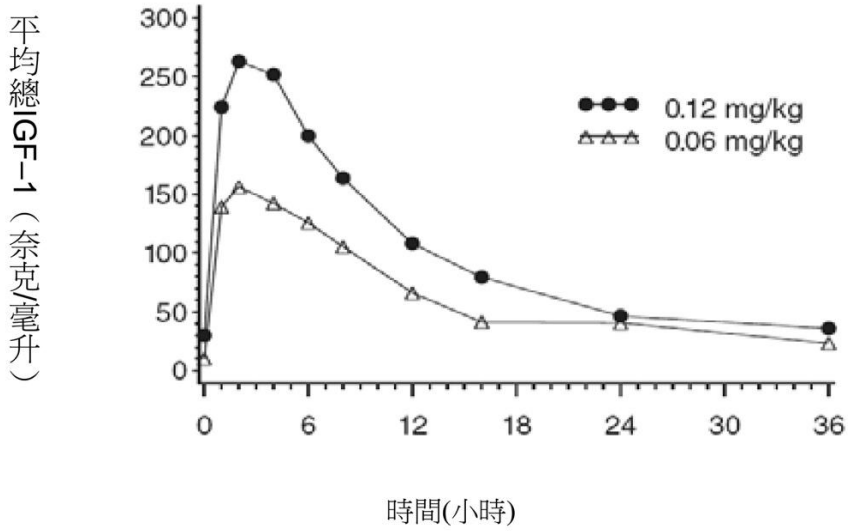
（皮下注射0.12毫克/公斤）

Cmax= 最高濃度；Tmax= 達到最高濃度的時間；AUC_{0-8}= 曲線下面積；$t_{1/2}$ = 半衰期；
Vd/F = 擬似分佈體積；CL/F = 擬似總清除率；SC = 皮下注射；CV% = 以百分比表示的變異係數。
男性/女性資料加總，年齡為12到22歲。

[a]此數據代表3位受試者每人各接受皮下注射0.015, 0.03, 0.06, 與0.12毫克/公斤的劑量。

藥物動力學參數是根據基準值調整後的血中濃度。

重度原發性IGFD孩童單一劑量皮下注射殷克雷斯後的平均總IGF-1濃度
（0.06毫克/公斤與0.12毫克/公斤，每組3人）



腎功能不全－ 目前尚未進行殷克雷斯用於腎功能不全的原發性 IGFD 兒童之研究。
肝功能不全－ 目前尚未有殷克雷斯用於肝功能不全的原發性IGFD兒童之研究，以評估肝功能不全對rhIGF-1藥物動力學的影響。

11. 非臨床毒性

11.1 致癌性、致突變性、對生殖力的損害

致癌性：在一項研究中，以0, 0.25, 1, 4, 與10毫克/公斤/天殷克雷斯皮下注射投與大鼠長達兩年，發現殷克雷斯具有致腫瘤性。投與劑量≧1毫克/公斤/天的雄鼠（以AUC計算，此劑量低於人類最大建議劑量[MRHD]的臨床曝藥量）及投與所有劑量的雌鼠（以AUC計算，低於MRHD的臨床曝藥量）腎上髓質增生與嗜鉻細胞瘤的發生率升高。投與4與10毫克/公斤/天的雄鼠（以AUC計算，大約為MRHD的臨床曝藥量）皮膚發生角化棘皮瘤的機率升高。在10毫克/公斤/天（以AUC計算，為MRHD的3倍）的劑量下，雄鼠的乳腺癌發生率升高。只有在超過最大耐受劑量（MTD）（根據IGF-1引發低血糖所導致的死亡率升高來定義）時會造成這些皮膚與乳房的腫瘤。

致突變性：在體外染色體結構變異分析與小鼠體內微核分析中，殷克雷斯並不具染色體傷害性。
對生殖力的損害：以0.25, 1, 4毫克/公斤/天殷克雷斯靜脈注射投與大鼠，並未對生殖力產生影響（以BSA計算，最高為MRHD臨床曝藥量的3倍）。

12. 臨床研究

12.1 重度原發性類胰島素生長因子第1 型缺陷（重度原發性IGFD）兒童接受殷克雷斯治療的作用

在5項臨床研究（其中4項為開放標示設計，1項為雙盲、安慰劑對照試驗）中，共有71位重度原發性IGFD孩童病人參與，通常殷克雷斯的皮下注射劑量為0.06至0.12毫克/公斤（60到120微克/公斤），每天給藥兩次（BID）。收錄條件為身高極矮小、生長速度緩慢、血中IGF-1濃度低下而生長激素分泌量正常者。匯總這5項臨床研究的數據做一整體的療效與安全性分析。納入主要與次要療效分析的病人在基期特性為（平均，標準差）：實際年齡（歲）：6.7 ± 3.8；身高（公分）：84.8 ± 15.3 公分；身高標準差分數（SDS）： -6.7 ± 1.8；身高成長速度（公分/年）：2.8 ± 1.8；身高成長速度標準差分數：-3.3 ± 1.7；體內IGF-1濃度 (毫微克/毫升)：21.6 ± 20.6；IGF-1 SDS：-4.3 ± 1.6；以及骨齡（歲）：4.2 ± 2.8。有61位病人接受至少一年的治療。53人（87%）有萊倫氏症候群（Laron syndrome）；7人（11%）有生長激素基因缺失；1人（2%）對生長激素有中和性抗體。有37人（61%）為男性，48人（79%）為高加索人種。有56位病人（92%）在基期時尚未進入青春期。

表一為每年身高成長速度、身高成長速度SDS與身高SDS的結果。58位病人有治療前的身高成長速度數據。在完成每個治療年度的療程時，以 paired t-test 比較該年度的身高成長速度與同一人治療前的身高成長速度。

表一：以殷克雷斯治療，逐年統計身高方面的治療結果

	治療前	第1年	第2年	第3年	第4年	第5年	第6年	第7年	第8年
身高成長速度(公分/年)									
人數	58	58	48	38	23	21	20	16	13
平均值	2.8	8.0	5.8	5.5	4.7	4.7	4.8	4.6	4.3
(標準差)	(1.8)	(2.2)	(1.5)	(1.8)	(1.6)	(1.6)	(1.5)	(1.5)	(1.1)
相較於治療前變化									
平均值		+5.2	+2.9	+2.3	+1.5	+1.5	+1.5	+1.0	+0.7
(標準差)		(2.6)	(2.4)	(2.4)	(2.2)	(1.8)	(1.7)	(2.1)	(2.5)
相較於治療前的變化之P值[1]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0045	0.0015	0.0009	0.0897	0.3059
身高成長速度標準差分數									
人數	58	58	47	37	22	19	18	15	11
平均值	-3.3	1.9	-0.2	-0.2	-0.7	-0.6	-0.4	-0.4	-0.4
(標準差)	(1.7)	(3.0)	(1.6)	(2.0)	(2.1)	(2.1)	(1.4)	(1.9)	(1.9)
相較於治療前變化									
平均值		+5.2	+3.1	+2.9	+2.2	+2.5	+2.7	+2.5	+2.7
(標準差)		(3.1)	(2.3)	(2.3)	(2.2)	(2.2)	(1.7)	(2.1)	(2.8)
身高標準差分數									
人數	61	61	51	40	24	21	20	16	13
平均值	-6.7	-5.9	-5.6	-5.4	-5.5	-5.6	-5.4	-5.2	-5.2
(標準差)	(1.8)	(1.8)	(1.8)	(1.8)	(1.9)	(1.8)	(1.8)	(2.0)	(2.0)
相較於治療前變化									
平均值		+0.8	+1.2	+1.4	+1.3	+1.4	+1.4	+1.4	+1.5
(標準差)		(0.5)	(0.8)	(1.1)	(1.2)	(1.3)	(1.2)	(1.1)	(1.1)

[1] 與治療前數值比較的P值是以paired t-test檢定計算。

共有49名病人納入殷克雷斯增加骨齡效果的分析。以平均±標準差表示，實際年齡的變化為4.9 ± 3.4年，而骨齡變化的平均值±標準差為5.3 ± 3.4年。

13. 包裝、儲存與處置

殷克雷斯為一多劑量玻璃瓶裝無菌溶液，濃度為10毫克/毫升（每瓶含40毫克）。

開封前– 玻璃瓶裝的殷克雷斯在冷藏狀態[2˚- 8˚C（35˚-46˚F）]下可穩定保存，應避免冷凍殷克雷斯，避免光線直射。有效期限標示於標籤上。

開封後– 在初次開瓶後，在2˚- 8˚C（35˚-46˚F）的儲存條件下，殷克雷斯可保持安定達30 天，避免冷凍殷克雷斯，並避免光線直射。

殷克雷斯玻璃瓶中的內容物應呈澄清而無顆粒狀物質。如果溶液呈現霧狀或含有顆粒狀物質，千萬不可用來注射。不得使用超過有效期限的殷克雷斯。首次開瓶後，應冷藏保存，並於30 天內使用完畢，剩餘未用的藥液應予丟棄。

14. 病人諮詢資訊

告訴病人及/或照顧者應閱讀衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)核准的仿單(病人資訊)及使用說明。

應告訴病人及/或家長，兒童接受殷克雷斯治療後曾出現惡性腫瘤。應指導病人及/或家長監測是否有任何新的癌症生成或出現症狀且應立即通報。

應指導病人及/或照顧者正確地投與殷克雷斯。應該在用餐或用點心前後（20分鐘內）投與殷克雷斯。絕對不能在未用餐或未用點心的情況下投與殷克雷斯。而且絕對不要增加殷克雷斯的劑量以補足之前漏掉的一次或多次劑量。

殷克雷斯的治療應該從低劑量開始，而且要在投藥至少7天均無低血糖事件時才可以增加劑量。應教育病人及其照顧者，使其能判斷低血糖的症狀與徵候。

應教育病人及其照顧者，使其能判斷殷克雷斯產生嚴重過敏反應的症狀與徵候，並明白發生這類反應時發生時應立即尋求醫療協助。告知病人及其照顧者，當發生過敏反應時，應停用殷克雷斯。

製造廠：
Hospira Inc.
1776 North Centennial Drive, McPHERSON, Kansas 67460, USA

國外許可證持有者：
Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

藥商：
法商益普生股份有限公司台灣分公司
台北市信義區松仁路 89 號 13 樓(D 室)