

"五洲" 骨鬆®膜衣錠 60毫克Raloxy® F.C. Tablets 60mg



警告：提高靜脈血栓栓塞及因中風死亡的風險

• 曾有報告指出raloxifene會提高深部靜脈血栓及肺栓塞的危險性【見警語與注意事項(5.1)】。目前患有靜脈血栓栓塞或曾有病史的婦女，不應服用raloxifene【見禁忌(4.1)】。

• 一個以有冠狀動脈心臟病記錄，或有重大冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象的試驗中，發現中風導致死亡的危險性升高。對於有中風風險的婦女，應考慮危險及獲益的平衡【見警語與注意事項(5.2)及臨床研究(13.5)】。

1.適應症：預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症

說明：

1.1預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症

Raloxifene適用於預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症【見臨床試驗(13.1、13.2)】。

2.用法用量

2.1建議劑量

建議劑量為每天口服一錠，任何時間均可，不須考慮進餐與否【見臨床藥理(11.3)】。

2.2補充鈣質和維生素D的相關建議

不論是治療或預防骨質疏鬆，若日常攝取量不足，應在飲食中補充鈣及/或維生素D。停經後婦女平均每天需要1500毫克元素鈣。每日鈣攝取總量超過1500毫克，未證實對骨骼有額外益處，但每日攝取超過2000毫克，可能增加不良反應的風險，包括高血鈣和腎結石。維生素D的建議攝取量為每天400-800IU，維生素D不足的高風險病患(如70歲以上，長住療養機構或患有慢性疾病)可能需要額外補充維生素D。胃腸吸收不良症候群病患，可能需要補充更高劑量的維生素D，並應考慮測量25-hydroxyvitamin D。

3. 成分 每錠中含有：Raloxifene hydrochloride.....60mg

本產品每錠內含賦形劑：Povidone、Lactose anhydrous、Tween 80、Crospovidone、Magnesium Stearate、VIVACOAT PA-IP-000。

4.禁忌(依文獻記載)

4.1靜脈血栓性栓塞

目前患有或曾有靜脈血栓性性栓塞(VTE)的婦女禁用raloxifene，包括深部靜脈血栓、肺栓塞及視網膜靜脈血栓。【見警語與注意事項(5.1)】

4.2已懷孕或有可能懷孕的婦女，及授乳婦女已懷孕或有可能懷孕的婦女，及授乳婦女禁用raloxifene【見特殊族群的使用(8.1、8.2)】。孕婦服用raloxifene可能對胎兒造成傷害。如病患在懷孕期間服用此藥或服藥期間懷孕，應告知病患胎兒可能受到傷害。

兔子試驗中，授子劑量≥0.1mg/kg(≥0.04倍的人類劑量.mg/m³)發生流產、低速率的胎兒心跳異常(心室中隔缺損)。胎兒授子劑量≥10mg/kg(≥4倍的人類劑量.mg/m³)觀察到水腫。老鼠試驗中，授子劑量≥1mg/kg(≥0.2倍的人類劑量.mg/m³)發生胎兒生長遲緩和異常(波浪肋骨、腎臟氣穴現象)。給予妊娠與授乳期間的老鼠0.1-10mg/kg(0.02-1.6倍的人類劑量.mg/m³)的劑量，產生分娩延遲及中斷。新生兒存活率降低，身體生長變化，成長中依性別與年齡而減緩，腦下腺荷爾蒙含量改變。後代的淋巴區隔空間縮小。在10mg/kg的劑量，raloxifene會中斷分娩，導致母親與子女的死亡及不健全。對成年後代(4個月大)的影響有子宮發育不全和繁殖力降低；沒有觀察到卵巢或陰道病理學。

5警語與注意事項(依文獻記載)

5.1靜脈血栓性性栓塞

臨床試驗中，raloxifene治療的婦女有增加靜脈血栓性栓塞(深部靜脈血栓和肺栓塞)的危險性。其他靜脈血栓性性栓塞也可能發生。也曾有頻繁的報告較不嚴重的淺部血栓靜脈。在治療的第一個4個月內，深部靜脈血栓和肺栓塞的危險性最大。其危險性與荷爾蒙補充療法相當。無法行走會增加靜脈血栓性性栓塞危險性，應在至少72小時前或長時間無法行走時(如手術後恢復、長期臥床)停用raloxifene。要一直到病患行動能力完全恢復後才可繼續使用。另外，應告知服用raloxifene的婦女，長期旅行之間定期的活動。當病患有任何原因引起的靜脈血栓性性栓塞危險性時，如充血性心衰竭、淺部血栓靜脈炎和活性的惡性腫瘤，應考慮危險及獲益的平衡。【見禁忌(4.1)與副作用(6.1)】

5.2中風導致死亡

一項臨床試驗以證實患有冠狀動脈心臟病，或冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，發現以raloxifene治療，中風導致死亡的風險升高。在平均5.6年的追蹤期中，raloxifene治療組有59位受試者(1.2%)因中風死亡，相較之下，安慰劑組為39人(0.8%)(每10,000名婦女-年，比例為22比15人；風險率1.49：95%信賴區間1.00-2.24：p=0.0499)。各治療組的中風發生率，並無統計上顯著差異(raloxifene組249人[4.9%]，安慰劑組224人[4.4%])。

Raloxifene對所有原因死亡率沒有顯著影響。有中風風險的婦女，例如曾發生中風或暫時性腦缺血(TIA)、心房纖維顫動、高血壓或吸煙者，應考量風險與利益的平衡【見臨床研究(13.5)】。

5.3心血管疾病

Raloxifene不應用於初級或次級心血管疾病的預防。一項臨床試驗以證實患有冠狀動脈心臟病或冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，發現使用raloxifene治療5年後，並未顯示有心血管方面的效益【見臨床研究(13.5)】。

5.4停經前使用

Raloxifene不適用於停經前。停經前婦女使用raloxifene的安全性尚未建立，不建議使用。

5.5肝功能不全

肝功能不全病患應謹慎使用raloxifene。肝功能不全病患的安全性與療效目前尚未建立【見臨床藥理(11.3)】。

5.6同時服用雌激素療法

Raloxifene與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法的安全性尚未建立，不建議同時服用全身性雌激素。

5.7以雌激素治療時，發生高三酸甘油脂血症的病史

部份的臨床數據顯示，曾因口服雌激素或雌激素加黃體素導致高三酸甘油脂血症(>5.6mmol/L或>500mg/dL)的婦女，服用raloxifene也可能出現高三酸甘油脂反應。因此，有此病史的婦女服用raloxifene必須監測其三酸甘油脂濃度。

5.8腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病患，應謹慎服用raloxifene。對中度或重度腎功能不全病患的安全性和療效尚未建立。【見臨床藥理(11.3)】。

5.9乳癌病史

尚未充分研究raloxifene使用於先有乳癌病史的婦女。

5.10男性的使用

Raloxifene不適用於男性。尚未充分研究raloxifene使用於男性，不建議使用。

5.11不明原因的子宮出血

不明原因的子宮出血，應有臨床檢查治療。Raloxifene治療組與安慰劑對照組的子宮內膜增生發生率相類似【見臨床研究(13.1、13.2)】。

5.12乳房異常

必須檢查任何在raloxifene治療期間發生的不明原因乳房異常。Raloxifene不能完全消除罹患乳癌的風險【見臨床研究(13.4)】。

6副作用(依文獻記載)

6.1臨床試驗的經驗

由於臨床試驗在非常多樣化的條件下進行，一種藥物臨床試驗所觀察的副作用比率不能直接與另一種藥物臨床試驗所觀察到的相比較，且可能無法表現實際上觀察到的比率。

以下所述的資料得自一項安慰劑對照的臨床試驗中，收入的8429位raloxifene治療病患，其中6666位治療1年及5685位治療至少3年。

骨質疏鬆症治療的臨床試驗(MORE試驗)-在大型(7705個病患)、多國、安慰劑對照的骨質疏鬆症治療試驗中，評估raloxifene安全性。36個月治療期間，5129位婦女投與raloxifene(2557位60mg/kg及2572位120mg/kg)。下列群組有相似的各類原因致死發生率：安慰劑組23位(0.9%)。raloxifene 60mg治療組13位(0.5%)，及raloxifene 120mg治療婦女28位死亡(1.1%)。raloxifene治療的婦女有10.9%和安慰劑治療的婦女有8.8%因副作用而中斷治療。

靜脈血栓性性栓塞：與raloxifene有關最嚴重的副作用為VTE(深部靜脈血栓、肺栓塞及視網膜靜脈血栓)。平均2.6年使用試驗藥物期間，100位raloxifene治療組有1位出現VTE。發生VTE的病患中，raloxifene治療組有26位，安慰劑組有11位，風險率為2.4(95%信賴區間，1.2，4.5)，在開始治療數月期間VTE風險最高。

常見與raloxifene療法有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛。每10位raloxifene治療病患約有1位出現熱潮紅，前6個月治療常見熱潮紅的報告，與之後的安慰劑治療並無不同。14位raloxifene治療病患約有1位出現腿部痠痛。

骨質疏鬆症預防的安慰劑對照臨床試驗-在12個Phase 2和Phase 3與安慰劑、雌激素及雌激素-黃體素補充療法對照組的試驗中，主要調查raloxifene安全性。療程範圍2至30個月，共2036位婦女投與raloxifene(371位10-50mg/kg，828位60mg/kg及837位120-600mg/kg)。

581位raloxifene治療的婦女有11.4%和584位安慰劑治療的婦女有12.2%因副作用而中斷治療。因熱潮紅引起的中斷率在raloxifene及安慰劑組間，並無明顯不同(分別為1.7%及2.2%)。

常見與藥物有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛。發生熱潮紅在raloxifene組每4位中約有1位，安慰劑組每6位中約有1位。前6個月治療報告常見第一次的熱潮紅。

表1中列出副作用發生於骨質疏鬆症治療或5個骨質疏鬆症預防的安慰劑對照臨床試驗中，頻率≥2.0%且raloxifene治療的婦女多於安慰劑治療的婦女。副作用的記錄無原因歸屬。多數發生在研究中的副作用輕微，通常不須中斷治療。

表1 副作用發生於骨質疏鬆症治療或預防的安慰劑對照臨床試驗中，頻率≥2.0%且raloxifene治療(每日60mg)的婦女多於安慰劑治療的婦女^a

	治 療		預 防	
	Raloxifene N=2557(%)	安慰劑 N=2576(%)	Raloxifene N=581(%)	安慰劑 N=584(%)
全身系統				
感染	A	A	15.1	14.6
流行性感冒症狀	13.5	11.4	14.6	13.5
頭痛	9.2	8.5	A	A
腿部痠痛	7.0	3.7	5.9	1.9
胸痛	A	A	4.0	3.6
發燒	3.9	3.8	3.1	2.6
心臟血管系統				
熱潮紅	9.7	6.4	24.6	18.3
偏頭痛	A	A	2.4	2.1
暈厥	2.3	2.1	B	B
靜脈曲張	2.2	1.5	A	A
消化系統				
噁心	8.3	7.8	8.8	8.6
腹瀉	7.2	6.9	A	A
消化不良	A	A	5.9	5.8
嘔吐	4.8	4.3	3.4	3.3
氣脹	A	A	3.1	2.4
胃腸疾病	A	A	3.3	2.1
胃腸炎	B	B	2.6	2.1
代謝及營養				
體重增加	A	A	8.8	6.8
週邊水腫	5.2	4.4	3.3	1.9
肌肉骨骼系統				
關節痛	15.5	14.0	10.7	10.1
肌肉濕病	A	A	7.7	6.2
關節炎	A	A	4.0	3.6
肌腱疾病	3.6	3.1	A	A
神經系統				
抑鬱	A	A	6.4	6.0
失眠	A	A	5.5	4.3
眩暈	4.1	3.7	A	A
神經痛	2.4	1.9	B	B
感覺遲鈍	2.1	2.0	B	B
呼吸系統				
胃炎	7.9	7.5	10.3	6.5
肺炎	10.2	10.1	A	A
支氣管炎	9.5	8.6	A	A
咽炎	5.3	5.1	7.6	7.2
咳嗽增加	9.3	9.2	6.0	5.7
肺炎	A	A	2.6	1.5
喉炎	B	B	2.2	1.4
皮膚及四肢				
紅疹	A	A	5.5	3.8
出汗	2.5	2.0	3.1	1.7
特定感官				
結合膜炎	2.2	1.7	A	A
泌尿生殖系統				
陰道炎	A	A	4.3	3.6
尿道感染	A	A	4.0	3.9
膀胱炎	4.6	4.5	3.3	3.1
白帶	A	A	3.3	1.7
子宮疾病 ^a	3.3	2.3	A	A
子宮內膜疾病 ^a	B	B	3.1	1.9
陰道出血	2.5	2.4	A	A
尿道炎	2.5	2.1	A	A

^a A：安慰劑發生率高於或等於raloxifene發生率；B：發生率低於2%，而raloxifene頻率較高。

^b 包含子宮完好的病患：預防試驗：raloxifene，n=354，安慰劑，n=364；治療試驗：raloxifene，n=1948，安慰劑，n=1999。

^c 實際名詞與子宮內膜癌更為有關。

Raloxifene與荷爾蒙療法的比較3個預防骨質疏鬆症的臨床試驗中，比較raloxifene與荷爾蒙(雌激素與黃體素)療法的副作用。表2所示副作用在其中一治療組中較常發生，任何一組的發生率≥2.0%。副作用的記錄無原因歸屬。

表2 在raloxifene的預防骨質疏鬆症臨床試驗(每日60mg)及連續性或週期性的雌激素加黃體素(荷爾蒙療法)的副作用報告，任何一組的發生率≥2.0%^a

	Raloxifene (N=317)%	荷爾蒙療法-連續性 ^b (N=96)%	荷爾蒙療法-週期性 ^c (N=219)%
泌尿生殖			
乳房疼痛 ^d	4.4	37.5	29.7
陰道出血	6.2	64.2	88.5
消化			
氣脹	1.6	12.5	6.4
心臟血管			
熱潮紅	28.7	3.1	5.9
全身系統			
感染	11.0	0	6.8
腰痛	6.6	10.4	18.7
胸痛	2.8	0	0.5

^a 數據出自雙盲和開放式標籤(open-label)

^b 連續性荷爾蒙療法=0.625mg雌激素與2.5mg medroxyprogesterone acetate

^c 週期性荷爾蒙療法=每日0.625mg雌激素與5mg medroxyprogesterone acetate併服28天，或在第1天至14天或第17天至28天與0.15mg norgestrel併服

^d 包含子宮完好的病患：raloxifene，n=290；荷爾蒙療法-連續性，n=67；荷爾蒙療法-週期性，n=217。

乳房疼痛-綜觀所有以安慰劑做對照組的臨床試驗，raloxifene發生乳房疼痛或壓痛的頻率和嚴重度與安慰劑組沒有差別。與單獨服用雌激素或併服黃體素比較，raloxifene明顯產生較少乳房疼痛或壓痛。

婦科癌症-raloxifene治療組與安慰劑對照組的子宮內膜癌與卵巢癌的發生率相類似。安慰劑對照試驗，以重大冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象(RUTH試驗)-一項安慰劑對照、跨国試驗，以10,101位證實有冠狀動脈心臟病(CHD)或多重CHD危險因子的停經後婦女(年齡範圍55-92歲)為對象，評估raloxifene(60mg每天一次)的安全性。兩個治療組的試驗藥物暴露時間中位數均為5.1年【見臨床試驗(13.3)】。共有5044人接受raloxifene治療，其中25%因不良反應而中止治療，而使用安慰劑治療的5057人中只有24%中斷。

Raloxifene治療組(2.07%)和安慰劑組(2.25%)的各類原因致死發生率類似。

Raloxifene治療組的婦女，所發生不良反應的頻率高於安慰劑組受試者，有：週邊水腫(raloxifene組14.1%，安慰劑組11.7%)、肌肉痠痛/腿抽筋(raloxifene組12.1%，安慰劑組8.3%)、熱潮紅(raloxifene組7.8%，安慰劑組4.7%)、靜脈血栓性栓塞事件(raloxifene組2.0%，安慰劑組1.4%)及膽道結石(raloxifene組3.3%，安慰劑組2.6%)【見臨床試驗(13.3、13.5)】。

Tamoxifen對照試驗，以侵入性乳癌風險升高的停經後婦女為對象(STAR試驗)-一項隨機、雙盲試驗，針對19,747位停經後婦女(年齡範圍35-83歲)，評估5年期間Raloxifene 60mg/天相對於tamoxifen 20mg/天的安全性。截至2005年12月31日，追蹤期中位數為4.3年。

Raloxifene的安全性與安慰劑對照的raloxifene試驗類似【見臨床試驗(13.4)】。

6.2上市後經驗

由於這些反應是由總數不確定的有用藥經驗的人自發性回報，因此不一定能有效估算不良反應發生頻率，或確立與藥物暴露的因果關係。自上市後極少報告發生的不良反應包括：視網膜靜脈阻塞、中風及靜脈血栓性栓塞(VTE)造成死亡。

7.藥物交互作用

7.1Cholestyramine

Cholestyramine不建議與raloxifene併用。即使無特定研究，其他陰離子交換樹脂預期有相似效果。Raloxifene不應與其他陰離子交換樹脂併用【見臨床藥理(11.3)】。

7.2Warfarin

若raloxifene與warfarin或其他warfarin衍生物併用，在開始或停止raloxifene療程時，必須更嚴密監測凝血酵素原時間【見臨床藥理(11.3)】。

7.3其他與蛋白高度結合的藥物

Raloxifene與一些蛋白高度結合的藥物，如diazepam, diazoxide及lidocaine併服時，須謹慎。

雖然沒有檢查報告，raloxifene可能影響其他藥物與蛋白的結合。95%以上Raloxifene與血漿蛋白結合【見臨床藥理(11.3)】。

7.4全身性雌激素

Raloxifene與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法的安全性尚未建立，不建議同時服用全身性雌激素。

7.5其他併服的藥物

Raloxifene可與ampicillin、amoxicillin、制酸劑(antacids)、corticosteroids、digoxin併用【見臨床藥理(11.3)】。

尚未研究raloxifene與降脂藥物併用。

8.特殊族群使用(依文獻記載)

8.1懷孕

懷孕等級數X(Pregnancy Category X)-已懷孕或有可能懷孕的婦女不應服用raloxifene【見禁忌(4.2)】。

8.2授乳

授乳婦女不應服用raloxifene【見禁忌(4.2)】。Raloxifene是否會分泌至乳汁中尚不清

楚。許多藥物會分泌至乳汁中，授乳婦女應謹慎服用raloxifene。

8.3兒科使用

兒科病患的安全性和療效尚未建立。

8.4老年人使用

在raloxifene的安慰劑對照臨床試驗總受試者中，61%為65歲以上，15.5%為75歲以上。這些受試者和年輕受試者間，並未發現安全性或療效上的整體差異，而其他臨床經驗報告也未發現老年和年輕病患的藥物反應有所差異，但無法排除某些老年人較為敏感。根據臨床試驗顯示，老年病患並不需要調整劑量【見臨床藥理(11.3)】。

8.5腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病患，應謹慎服用raloxifene【見警語與注意事項(5.8)及臨床藥理(11.3)】。

8.6肝功能不全

肝功能不全病患應謹慎使用raloxifene【見警語與注意事項(5.5)及臨床藥理(11.3)】。

9.過量(依文獻記載)

在一個為期8週、63位停經後婦女每天服用劑量600mg的試驗中，有安全的耐受度。臨床試驗中未有raloxifene過量的報告。

在上市後自發性報告中，甚少有raloxifene藥物過量的報告(每10,000位治療病患中不到1人[<0.01%])。最高的超過劑量約為1.5公克。並未報告raloxifene藥物過量曾造成死亡。服用≥180毫克raloxifene的成人中，約有一半報告產生不良反應，包括腿抽筋和頭暈。

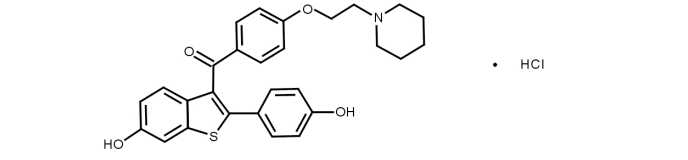
有2名18個月大的幼兒各服用了180毫克raloxifene，所發生的症狀包括：運動失調、頭暈、嘔吐、紅疹、腹瀉、顫抖、潮紅及鹼性磷酸酶升高。

Raloxifene沒有特別的解毒劑。

大白鼠和小白鼠投與單一口服劑量5000mg/kg(大白鼠為人類的810倍，小白鼠為人類的405倍，mg/m³)，或猴子投與1000mg/kg(80倍的人類AUC)，沒有發現死亡率。

10.描述

Raloxifene hydrochloride是一種雌激素作用劑/拮抗劑，具有選擇性的雌激素接受體調節劑(SERM)，屬benzothiophene類化合物，化學結構式如下：



化學命名為methanone，[6-hydroxy-2-(4-(4-hydroxyphenyl)benzo[b] thien-3-yl)-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-hydrochloride。化學式為C₂₆H₂₃NO₃•HCl，分子量為510.05。

Raloxifene HCl為灰白色至淺黃色固體，極微溶於水中。

Raloxifene劑型為口服錠劑，每個膜衣錠含60mg raloxifene HCl分子含量相當於55.71mg free base。

11.臨床藥理(依文獻記載)

11.1作用機轉

Raloxifene是一種雌激素作用劑/拮抗劑，具有選擇性的雌激素接受體調節劑(SERM)。

Raloxifene的生理作用，主要經由與雌激素接受體的結合调控，結合後造成一些組織內雌激素途徑的活化(agonism)及另一些組織雌激素途徑的阻斷(antagonism)。Raloxifene的作用劑或拮抗劑的活性由何者加入至雌激素接受體所调控的基因促進子較多而定。

Raloxifene顯示為骨骼的雌激素作用劑。降低

學試驗。肝功能不全病患，應謹慎使用raloxifene【見警語與注意事項(5.5)及特殊族群使用(8.6)】。

藥物交互作用

Cholestyramine-Cholestyramine是一陰離子交換樹脂，減少單一劑量raloxifene60%的吸收及腸肝循環。即使無特定研究，其他陰離子交換樹脂預期有相似效果【見藥物交互作用(7.1)】。

Warfarin-體外試驗中，raloxifene不會與結合型的warfarin產生交互作用，單一劑量研究中，評估raloxifene與warfarin(coumarin衍生物)併用。Raloxifene不會影響warfarin的藥動學。然而，單一劑量研究中觀察到凝血酶素原時間降低10%。骨質疏鬆治療試驗中，與warfarin併用對raloxifene血漿中濃度並無臨床相關影響【見藥物交互作用(7.2)】。

其他與蛋白高度結合的藥物-骨質疏鬆治療試驗中，發現與其他蛋白高度結合的藥物(如gemfibrozil)併服，對raloxifene血漿中濃度並無臨床相關影響。體外試驗中，raloxifene不會與結合型phenytoin，tamoxifen及warfarin產生交互作用【見藥物交互作用(7.3)】。

Ampicillin與Amoxicillin-與ampicillin併用，raloxifene的最高濃度降低28%，總吸收量降低14%。與因抗生素導致腸菌叢減少發生的腸肝循環降低相符合。全身暴露量和排除速率並不受影響。在骨質疏鬆症治療試驗中，與amoxicillin併用，raloxifene的血漿濃度無明顯差異【見藥物交互作用(7.5)】。

Antacids-同時服用含有碳酸鈣或氫氧化鋁及氫氧化鎂的制酸劑不會影響raloxifene的全身的暴露量【見藥物交互作用(7.5)】。

Corticosteroids-停經後婦女長期服用raloxifene不會影響單一口服劑量methylprednisolone的藥物動力學【見藥物交互作用(7.5)】。

Digoxin-Raloxifene不會影響digoxin的藥物動力學【見藥物交互作用(7.5)】。

Cyclosporine-目前尚未評估raloxifene與cyclosporine併用。

降脂藥物-尚未研究raloxifene與降脂藥物併用。

12.非臨床毒理學(依文獻記載)

12.1致癌性、突變性及生育傷害

致癌性-在一個21個月的小白鼠致癌性研究中，母鼠投藥9到242mg/kg卵巢腫瘤發生率增加，包括源自顆粒細胞/卵巢膜細胞的良性及惡性腫瘤，及源自上皮細胞的良性腫瘤。在此組的raloxifene全身暴露量(AUC)為停經後婦女服用60mg的0.3到34倍。公鼠投與41或210mg/kg(4.7或24倍的人類AUC)時，睪丸間質細胞腫瘤及前列腺腫瘤及腺癌的發生率增加；若公鼠投與210mg/kg時，前列腺平滑肌母細胞瘤的發生率增加。在2年的大白鼠致癌性研究中，母鼠投與279mg/kg(400倍的人類AUC)發生源自顆粒細胞/卵巢膜細胞的卵巢腫瘤增加。在這些試驗中的母齒齒類動物都是在有生育力的期間接受治療，其卵巢功能正常且對荷爾蒙的刺激具有反應。

突變性-Raloxifene HCl對於以下試驗並無基因毒性：有/無代謝刺激的細菌突變性Amestest、大白鼠肝細胞的非排定DNA合成測定法、哺乳類細胞突變的小白鼠淋巴瘤分析、中國倉鼠卵巢細胞的染色體像差分析、中國倉鼠的體內染色體絲交換分析、小白鼠體內小核分析(in vivo micronucleus test)。

生育傷害-公鼠及母鼠在交配前期及之間投與每日劑量≥5mg/kg(≥0.8倍的人類劑量，mg/m³)，沒有發生懷孕。公鼠投與每日劑量高至100mg/kg(16倍的人類劑量，mg/m³)至少2星期，對於精子的製造或品質或其繁殖能力並無影響。母鼠投與raloxifene 0.1到10mg/kg/day(0.02到1.6倍的人類劑量，mg/m³)，會中斷動情週期及抑制排卵。這些raloxifene影響是可逆性的。另一個大白鼠研究，在著床期給與±0.1mg/kg(±0.02倍的人類劑量，mg/m³)，raloxifene延遲並中斷胚胎著床，導致孕期延長和每胎的胎數降低。繁殖及發展影響的動物觀察結果與raloxifene的雌激素接受體活性一致。

12.2動物毒理學及/或藥理學

對於卵巢切除的老鼠和猴子曾檢查raloxifene治療的骨骼作用。老鼠卵巢切除後，raloxifene減緩骨質吸收和骨質流失的速度。Raloxifene於骨骼強度的作用雖確定，但會因時間改變。

獼猴以raloxifene或conjugated estrogen(結合型雌激素)治療2年，就骨骼週期論，約相當人類6年。Raloxifene和雌激素抑制骨骼替換，增加腰椎及脛骨內側鬆質骨的骨密度(BMD)。動物試驗顯示脊椎壓迫性斷裂力與腰椎BMD有確實關聯性。接受raloxifene治療的老鼠和猴子骨骼組織形態檢查，沒有發現礦物質化缺損、不規則骨(woven bone)或骨組織纖維化。

結果和放射鈣動力學與骨骼代謝指標的人類研究數據相符，且與raloxifene當骨骼抗吸收劑的作用符合。

13.臨床研究(依文獻記載)

13.1停經後骨質疏鬆症的治療

對骨折發生率的作用

在一為期3年大型的隨機、安慰劑對照、雙盲、多國的治療骨質疏鬆症的試驗(MORE)中，調查raloxifene對患骨質疏鬆症停經後婦女的骨折發生率及BMD。所有脊椎骨折全以X射線診察；有些骨折有連連症狀(臨床骨折)。研究包含7705名患骨質疏鬆症停經後婦女，分為：a)低BMD(脊椎或髋骨BMD較正常年輕婦女平均値低2.5SD)無脊椎骨折，或b)一個或更多的脊椎骨折。參與研究的婦女平均年齡67歲(31至80歲)，平均停經19年。

對骨密度(BMD)的作用

每天服用一次raloxifene 60mg，增加脊椎和髋骨BMD2-3%。raloxifene減少首次脊椎骨折的發生率。安慰劑組4.3%，raloxifene組1.9%(相對的危險減低率=55%)；之後的脊椎骨折發生率、安慰劑組20.2%，raloxifene組14.1%(相對的危險減低率=30%)(表4)。所有參與研究的婦女均服用鈣(500mg/day)及維生素D(400-600IU/day)。Raloxifene減少脊椎骨折發生率不論病患在進入試驗時是否曾發生骨折，脊椎骨折發生率的減少量更大於BMD的增加。

表4 raloxifene對脊椎骨折危險性的作用

	病患人數		絕對危險減低率(ARR)	相對的危險減低率(95% CI)
	Raloxifene	安慰劑		
X射線診察骨折				
治療前無骨折病患 ^a	n=1401	n=1457		
一個以上新脊椎骨折的病患(%)	27(1.9%)	62(4.3%)	2.4%	55% (29%,71%)
治療前一個以上骨折的病患 ^a	n=858	N=835		
一個以上新脊椎骨折的病患(%)	121(14.1%)	169(20.2%)	6.1%	30% (14%,44%)
全身性脊椎骨折				
全部病患	n=2557	N=2576		
一個以上新臨床性(疼痛)脊椎骨折的病患(%)	47(1.8%)	81(3.1%)	1.3%	41% (17%,59%)

^a病患包括基線與至少一次的追加X射線

BMD在每一骨骼部份的平均百分比改變，raloxifene組統計上顯著高於安慰劑組(表5)。

 表5 治療骨質疏鬆症試驗中，raloxifene(每天一次60mg)與安慰劑比較之BMD^a相對增加率(平均增加百分比)^{b,c}

	時間		
	12個月	24個月	36個月
部位	%	%	%
腰椎	2.0	2.6	2.6
股骨頭	1.3	1.9	2.1
超末梢桡骨	ND ^d	2.2	ND ^d
末梢桡骨	ND ^d	0.9	ND ^d
全身	ND ^d	1.1	ND ^d

^a所有BMD增加率顯著(p<0.001)。

^b意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

^c所有參與研究的婦女均服用鈣及維生素D。

^dND=not done(全身及桡骨BMD僅測量24個月)。

骨質過度流失或發生多重脊椎骨折時，應停止試驗。安慰劑組的中止比率(3.7%)統計上明顯高於raloxifene組(1.1%)。

骨骼組織學

獲得骨骼切片在基礎點和2年療程後的定性及定量組織形態測量。共有56對切片可供所有指數評估。Raloxifene治療的病患中，每組織容積的造骨作用率統計上明顯降低，與骨質替換降低一致。維持正常骨骼品質，特別是2年療程後，沒有發現軟骨病、骨組織纖維化、細胞毒性或纖網骨(woven bone)。

對子宮內膜的作用

每年對試驗族群(1781位病人)評估一次子宮內膜厚度達3年。安慰劑組在治療3年後，子宮內膜厚度平均減少0.27mm，raloxifene治療的婦女，平均增加0.06mm。參與病患於試驗前並無檢查或排除已患子宮內膜或子宮疾病者。此試驗沒有特地設計檢測子宮內膜息肉。36個月後，1999位安慰劑組中有17位，1948位raloxifene組中有37位，以及2010位raloxifene HCl(120mg/day)組中有31位，曾有臨床或組織性良性子宮內膜息肉報告。在raloxifene組和安慰劑組間，子宮內膜癌、陰道出血或陰道分泌物增加的發生率沒有差別。

13.2停經後骨質疏鬆症的預防

三個隨機、安慰劑對照、雙盲的預防試驗，調查raloxifene在停經後婦女的BMD作用，包含(1)北美洲，544名婦女；(2)歐洲，601名婦女；(3)國際性，619名已進行過子宮切除術的婦女。所有參與研究的婦女均補充鈣(400-600mg/day)，平均年齡54歲，平均停經5年(停經1年內至15年)。多數參與研究的婦女為白人(93.5%)。包括脊椎BMD介於正常年輕族群平均值的2.5SD和2SD之間的婦女。三個試驗的平均 T scores(高或低於正常年輕族群平均值SD數)為-1.01至-0.74脊椎BMD，包含正常和低BMD的婦女。以dual-energy x-ray absorptiometric(DXA)測量髋骨、脊椎及全身BMD，相對於僅補充鈣，raloxifene(每天一次60mg)明顯增加骨質。

對骨密度(BMD)的作用

與安慰劑組比較，三個試驗中每一個BMD的增加率統計上在12個月顯著，24個月時保持(表6)。安慰劑組24個月期間約降低1%aBMD。

 表6 三個預防骨質疏鬆症試驗中，raloxifene(每天一次60mg)與安慰劑^b

 在24個月^c時比較之BMD相對增加率(平均增加百分比)

	試驗			
	北美洲(NA)		歐洲(EU)	
部位	%		%	
全髋骨	2.0		2.4	1.3
股骨頭	2.1		2.5	1.6
粗隆(Trochanter)	2.2		2.7	1.3
粗隆間(Intertrochanter)	2.3		2.4	1.3
腰椎	2.0		2.4	1.8

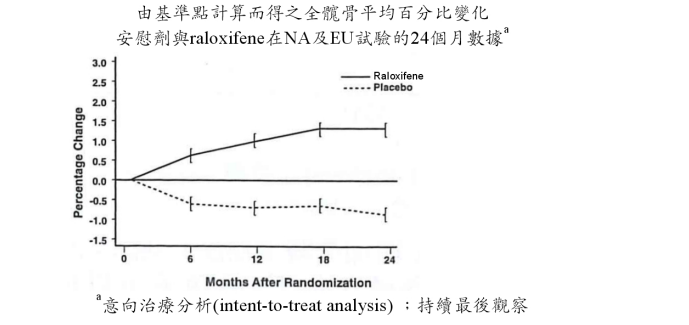
^a所有BMD增加率顯著(p≤0.001)

^b所有參與研究的婦女均服用鈣。

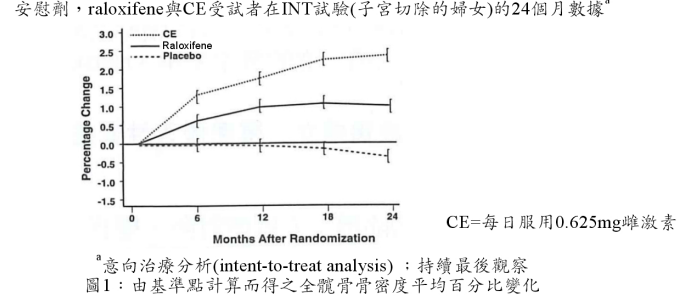
^c意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

^d所有參與研究的婦女已進行過子宮切除術。

與安慰劑組比較，raloxifene增加全身BMD1.3%-2.0%，及Ward's Triangle(髋骨)3.1%-4.0%。Raloxifene在前臂BMD作用，三個試驗並沒有一致性。歐洲(EU)試驗中，raloxifene可預防超末梢桡骨的骨質流失，然北美洲(NA)試驗中卻不會(圖1)。



^a意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察



^a意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察

圖1：由基準點計算而得之全髋骨骨密度平均百分比變化

對子宮內膜的作用

安慰劑對照組的骨質疏鬆症預防試驗中，每6個月(至24個月)以陰道超音波(TVU)檢查子宮內膜厚度。

在所有劑量的試驗組中，從831位婦女、2978個陰道超音波檢查，發現安慰劑組2年後平均增加0.04mm，raloxifene治療的婦女，平均增加0.09mm。Raloxifene治療的婦女其子宮內膜厚度測量與安慰劑組沒有明顯分別。在陰道出血的發生率中，raloxifene和安慰劑組之間並無差別。

13.3降低患有骨質疏鬆症的停經後婦女，罹患侵入性乳癌的危險性

MORE試驗

一項針對停經後婦女所做的隨機、安慰劑對照、雙盲、跨國的骨質疏鬆治療試驗中，以raloxifene對乳癌發生率的影響為次要安全性指標加以評估【見臨床試驗(13.1)】。4年後，相較於安慰劑，每天一次施予60毫克raloxifene，可使所有乳癌的發生率降低62%(HR 0.38，95%CI 0.22-0.67)。相較於安慰劑。Raloxifene可降低侵入性乳癌的發生率達71%(每1000名婦女-年的ARR為3.1)，主要歸因於raloxifene組中ER陽性侵入性乳癌的發生率，比安慰劑組低80%。有關療效和特定安全性結果，請見表7。

CORE試驗

針對原參與MORE骨質疏鬆治療試驗的停經後婦女次族群，另外進行一項為期4年的追蹤試驗，以評估raloxifene對侵入性乳癌發生率的影響，受試婦女未重新隨機分組；這項試驗延用骨質疏鬆治療試驗中的治療分組。相較於安慰劑，每天一次施予60毫克raloxifene，可使侵入性乳癌的發生率降低56%(每1000名婦女-年的ARR為3.0)，主要歸因於raloxifene組中，ER陽性侵入性乳癌的發生率比安慰劑組低63%，但ER陰性乳癌的發生率則未降低。

在骨質疏鬆治療試驗及追蹤試驗中，raloxifene組和安慰劑組的非侵入性乳癌發生率並無差異。有關療效和特定安全性結果，請見表7。

自MORE試驗隨機分組起，至CORE試驗結束為止，相較於安慰劑組(N=1286)，追蹤達8年的停經後婦女次族群，分配接受raloxifene治療的受試者(N=1355)，每天一次施予60毫克raloxifene，侵入性乳癌發生率降低60%(HR0.40，95%CI 0.21-0.77；每1000名婦女-年的ARR為1.95)，主要歸因於raloxifene組中，ER陽性侵入性乳癌的發生率，比安慰劑組低65%。

表7 患有骨質疏鬆症的停經後婦女於raloxifene(每天一次60mg)組與安慰劑組比較之結果

	MORE 4年					CORE ^a 4年					
結果	安慰劑 (N=2576) ^b		Raloxifene (N=2557) ^b		HR (95%CI) ^b		安慰劑 (N=1286) ^b		Raloxifene (N=2725) ^b		HR (95%CI) ^b
	n	IR ^b	n	IR ^b			n	IR ^b	n	IR ^b	
侵入性乳癌	38	4.36	11	1.26	0.29 (0.15,0.56) ^d		20	5.41	19	2.43	0.44 (0.24,0.83) ^d
ER ^{b,c} 陽性	29	3.33	6	0.69	0.20 (0.08,0.49)		15	4.05	12	1.54	0.37 (0.17,0.79)
ER ^{b,c} 陰性	4	0.46	5	0.57	1.23 (0.33,4.60)		3	0.81	6	0.77	0.95 (0.24,3.79)
ER ^{b,c} 未知	5	0.57	0	0.00	N/A ^b		2	0.54	1	0.13	N/A ^b
非侵入性 ^{c,e} 乳癌	5	0.57	3	0.34	0.59 (0.14,2.47)		2	0.54	5	0.64	1.18 (0.23,6.07)
臨床脊椎骨折	107	12.27	62	7.08	0.57 (0.42,0.78)	N/A ^b	N/A ^b	N/A ^b	N/A ^b	N/A ^b	N/A ^b
死亡	36	4.13	23	2.63	0.63 (0.38,1.07)	29	7.76	47	5.99		0.77 (0.49,1.23)
中風導致死亡	6	0.69	3	0.34	0.49 (0.12,1.98)	1	0.27	6	0.76		2.87 (0.35,23.80)
中風	56	6.42	43	4.91	0.76 (0.51,1.14)	14	3.75	49	6.24		1.67 (0.92,3.03)
深部靜脈血栓	8	0.92	20	2.28	2.50 (1.10,5.68)	4	1.07	17	2.17		2.03 (0.68,6.03)
肺栓塞	4	0.46	11	1.26	2.76 (0.88,8.67)	0	0.00	9	1.15		N/A ^b
子宮內膜癌與子宮癌	5	0.74	5	0.74	1.01 (0.29,3.49)	3	1.02	4	0.65		0.64 (0.14,2.85)
卵巢癌	6	0.69	3	0.34	0.49 (0.12,1.95)	2	0.54	2	0.25		0.47 (0.07,3.36)
熱潮紅	151	17.31	237	27.06	1.61 (1.31,1.97)	11	2.94	26	3.31		1.12 (0.55,2.27)
末梢水腫	134	15.36	164	18.73	1.23 (0.98,1.54)	30	8.03	61	7.77		0.96 (0.62,1.49)
膽道結石	45	5.16	53	6.05	1.18 (0.79,1.75)	12	3.21	35	4.46		1.39 (0.72,2.67)

^aCORE為原參與MORE試驗的4011個停經後婦女次族群，進行的追蹤試驗。受試婦女未重新隨機分組；這項試驗延用骨質疏鬆治療試驗中的治療分組。CORE參與的病患中，raloxifene治療組總共有2725個病患包括1355個病患原每天一次施予60毫克raloxifene，以及1370個病患在原MORE隨機分組中施予120毫克raloxifene。

^bCI=信賴區間；ER=雌激素接受體；HR=風險率；IR=每1000個婦女每一年的發生率；N/A=不適用。

^c參與CORE試驗前未診斷出乳癌的病患，包括1274個安慰劑組與2716個raloxifene治療組。

^dp<0.05得自log-rank測驗，並未因應MORE試驗的多項比對作調整。

^e皆為乳腺管原位癌DCIS(ductal carcinoma in situ)。

^f僅包含子宮完好的病患(MORE：安慰劑組=1999,raloxifene組=1950；CORE：安慰劑組=1008,raloxifene組=2138)。

RUTH試驗

一項隨機、安慰劑對照、雙盲、跨國試驗，以10,101位冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，評估raloxifene對侵入性乳癌發生率的影響。這項試驗中的受試者中位年齡為67.6歲(55-92歲)，追蹤時間中位數為5.6年(0.01-7.1年)。受試者中84%為白種人，9.8%的婦女的一等親有乳癌病史，而41.4%的婦女發生侵入性乳癌的5年預期風險>1.66%，根據Gail模式修正版計算。

相較於安慰劑，每天一次投予60毫克raloxifene，可使侵入性乳癌的發生率降低44%(每1000名婦女-年的絕對風險差(ARR)為1.2)，主要歸因於raloxifene組中，雌激素受體(ER)陽性的侵入性乳癌，比安慰劑組低55%(每1000名婦女-年的ARR為1.2)，

但ER陰性的侵入性乳癌則未減少。有關療效和特定安全性結果，請見表8。

表8 患有冠狀動脈危險性增加的停經後婦女於raloxifene(每天一次60mg)組與安慰劑組比較之結果

	安慰劑 ^a (N=5057)		Raloxifene ^a (N=5044)		HR(95%CI) ^b
結果	n	IR^b	n	IR^b	
侵入性乳癌	70	2.66	40	1.50	0.56(0.38,0.83) ^c
ER ^b 陽性	55	2.09	25	0.94	0.45(0.28,0.72)
ER ^b 陰性	9	0.34	13	0.49	1.44(0.61,3.36)
ER ^b 未知	6	0.23	2	0.07	0.33(0.07,1.63)
非侵入性 ^c 乳癌	5	0.19	11	0.41	2.17(0.75,6.24)
臨床脊椎骨折	97	3.70	64	2.40	0.65(0.47,0.89)
死亡	595	22.45	554	20.68	0.92(0.82,1.03)
中風導致死亡	39	1.47	59	2.20	1.49(1.00,2.24)
中風	224	8.60	249	9.46	1.10(0.92,1.32)
深部靜脈血栓	47	1.78	65	2.44	1.37(0.94,1.99)
肺栓塞	24	0.91	36	1.35	1.49(0.89,2.49)
子宮內膜癌與子宮癌 ^d	17	0.83	21	1.01	1.21(0.64,2.30)
卵巢癌	10	0.41	17	0.70	1.69(0.78,3.70)
熱潮紅	241	9.09	397	14.82	1.68(1.43,1.97)
末梢水腫	583	22.00	706	26.36	1.22(1.09,1.36)
膽道結石	131	6.20	168	7.83	1.26(1.01,1.59)

^a安慰劑組有76個乳癌病患及raloxifene組有52個乳癌病患。每治療群中各有一個病例，侵入性狀況未知。

^bCI=信賴區間；ER=雌激素接受體；HR=風險率；IR=每1000個婦女每一年的發生率。

^cp<0.05得自log