樂骨康膜衣錠 60 毫克

Ralo F. C. Tablets 60mg

本藥須由醫師處方使用

警告：提高靜脈血栓栓塞及因中風死亡的風險(依文獻記載)

- **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(4.1)]。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(3.1)]。**
- **一個以有冠狀動脈心臟病紀錄，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。對於有中風危險的婦女，應考慮危險及獲益的平衡 [見警語與注意事項(4.2)及臨床研究(12.5)]。**

[1.適應症]

預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。

說明：raloxifene 適用於預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症 [見臨床研究(12.1, 12.2)]。

[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(10.3)]。

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 400-800 IU，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.禁忌](依文獻記載)

3.1 靜脈血栓性栓塞

目前患有或曾有靜脈血栓性栓塞 (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(4.1)]。

3.2 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 [見特殊族群使用(7.1, 7.3)]。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，投予劑量 ≥ 0.1 mg/kg (≥ 0.04 倍的人類劑量，mg/m²)發生流產、低速率的胎兒心跳異常 (心室中膈缺損)，胎兒投予劑量 ≥ 10 mg/kg (≥ 4 倍的人類劑量，mg/m²) 觀察到水腦。老鼠試驗中，投予劑量 ≥ 1 mg/kg (≥ 0.2 倍的人類劑量，mg/m²) 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 0.1-10 mg/kg (0.02-1.6 倍的人類劑量，mg/m²) 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 10 mg/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。

[4.警語與注意事項](依文獻記載)

4.1 靜脈血栓性栓塞

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炎。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。當病患有由任何原因引起的靜脈血栓性栓塞危險性時，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(3.1)與副作用(5.1)]。

4.2 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 治療後，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、高血壓或吸菸者，應考量風險與利益的平衡 [見臨床研究(12.5)]。

4.3 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(12.5)]。

4.4 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。

4.5 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(10.3)]。

4.6 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。

4.7 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 (＞5.6 mmol/L 或＞500 mg/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。

4.8 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(10.3)]。

4.9 乳癌病史

尚未充分研究 raloxifene 使用於先有乳癌病史的婦女。

4.10 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。

4.11 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(12.1, 12.2)]。

4.12 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(12.4)]。

[5.副作用](依文獻記載)

5.1 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) – 在一大型(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 60 mg/day 及 2572 位 120 mg/day)。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痙攣。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 位出現腿部痙攣。

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 10-50 mg/day，828 位 60 mg/day 及 837 位 120-600 mg/day)。

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痙攣。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 60 mg)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
腿部痙攣	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
肌風濕病	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				
竇炎	7.9	7.5	10.3	6.5
鼻炎	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 [b,c]	3.3	2.3	A	A
子宮內膜疾病 [b]	B	B	3.1	1.9
陰道出血	2.5	2.4	A	A
尿道疾病	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液更為有關。

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	4.4	37.5	29.7
陰道出血 [d]	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
腹痛	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、跨國試驗，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 (60 mg 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 [見臨床研究(12.3)]。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 人中則有 24%中斷。

Raloxifene 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：周邊水腫(raloxifene 組 14.1%，安慰劑組 11.7%)、肌肉痙攣/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%) [見臨床研究(12.3, 12.5)]。

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 [見臨床研究(12.4)]。

5.2 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。

自上市後極少數報告發生的不良反應包括：視網膜靜脈阻塞、中風及靜脈血栓栓塞 (VTE) 造成死亡。

[6.藥物交互作用](依文獻記載)

6.1 Cholestyramine

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(10.3)]。

6.2 Warfarin

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(10.3)]。

6.3 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(10.3)]。

6.4 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。

6.5 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(10.3)]。

尚未研究 raloxifene 與降脂藥物併用。

[7.特殊族群使用] (依文獻記載)

7.1 懷孕

懷孕級數 X (Pregnancy Category X) – 已懷孕或有可能懷孕的婦女不應服用 raloxifene [見禁忌(3.2)]。

7.2 授乳

授乳婦女不應服用 raloxifene [見禁忌(3.2)]。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。

7.3 兒科使用

兒科病患的安全性和療效尚未建立。

7.4 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經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(10.3)]。

7.5 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(4.8)及臨床藥理(10.3)]。

7.6 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(4.5)及臨床藥理(10.3)]。

[8.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 600 mg 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。

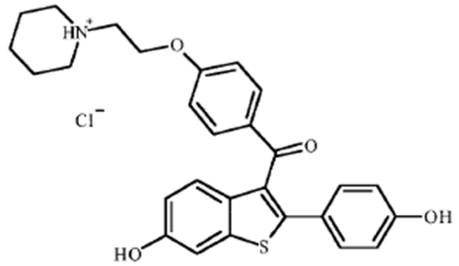
有 2 名 18 個月大的幼兒各服用了 180 毫克 raloxifene，所發生的症狀包括：運動失調、頭暈、嘔吐、紅疹、腹瀉、顫抖、潮紅及鹼性磷酸酶升高。

Raloxifene 沒有特別的解毒劑。

大白鼠和小白鼠投與單一口服劑量 5000 mg/kg(大白鼠為人類的 810 倍，小白鼠為人類的 405 倍，mg/m²)，或猴子投與 1000 mg/kg(80 倍的人類 AUC)，沒有發現死亡率。

[9.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-hydroxyphenyl)benzo[b] thien-3-yl]-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-，hydrochloride。化學式為 $C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$，分子量為 510.05。

Raloxifene HCl 為灰白色至淺黃色固體，極微溶於水中。

[10.臨床藥理] (依文獻記載)

10.1 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調控，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分佈至雌激素接受體所調控的基因促進子較多而定。

Raloxifene 顯示為骨骼的雌激素作用劑。降低骨骼的吸收作用及骨骼替換，增加骨密度(BMD)及降低骨折的發生率。臨床前資料顯示 raloxifene 是子宮與乳房組織的雌激素拮抗劑。這些與臨床試驗結果相符合，顯示 raloxifene 對於子宮與乳房組織沒有雌激素類似效應。

10.2 藥效

卵巢切除或更年期後雌激素減少，導致骨質吸收增加，加速骨質流失。由於造骨活動的代償性增加，不足以抵銷骨吸收造成的骨質流失，因此開始迅速流失骨質。除了雌激素喪失外，因年齡增長造成骨母細胞或其前驅細胞損害，也可能導致骨吸收和造骨活動失衡。對某些婦女而言，這些變化最後會導致骨質量減少、骨質疏鬆及骨折風險升高，尤其是脊椎、骨盆和手腕骨折，而脊椎骨骨折是停經後婦女最常見的骨質疏鬆性骨折類型。

在骨質疏鬆治療和預防試驗中，raloxifene 治療可一併抑制骨質吸收和造骨活動，且具統計顯著性，由血清和尿液中骨代謝指標變化便可得知 (如骨特異性鹼性磷酸酶、骨鈣蛋白質[osteocalcin]及膠原蛋白分解產物)。在第 3 個月時骨代謝指標的抑制作用變得明顯，並持續 36 及 24 個月的觀察期間。

在一項為期 31 週的開放標示、放射性鈣動力學試驗中，33 位進入更年期初期的婦女，隨機接受每天一次 60 毫克的 raloxifene、週期性雌激素/黃體素 (每月前 2 週，每天一次使用 0.625 毫克的結合型雌激素[conjugated estrogens]和 5 毫克的 medroxyprogesterone acetate[荷爾蒙療法])治療，或不加治療。採用 raloxifene 或荷爾蒙療法治療，都能抑制骨吸收並使鈣平衡轉負為正(raloxifene 組分別為-82mg 鈣/天及+60mg 鈣/天，而荷爾蒙療法組分別為-162mg 鈣/天及+91mg 鈣/天)。血清總鈣含量、無機磷酸鹽、總蛋白質和白蛋白均小幅降低，整體而言幅度小於採用雌激素或荷爾蒙療法時的降低幅度。血小板計數也略微降低，但與雌激素治療組沒有差異。

10.3 藥物動力學

在超過 3000 名停經後婦女的選擇性 raloxifene 骨質疏鬆治療及依群體方式的預防試驗中，評估 raloxifene 分佈。一般的藥理學研究 (292 名停經後婦女)，亦可獲得藥物動力學數據。Raloxifene 顯示多數藥動參數在受試者個人的數據中高變化性(約 30%變異係數)。表 3 簡述 raloxifene 的藥動參數。

吸收 – Raloxifene 口服後迅速被吸收，單次口服劑量大約 60%被吸收。進入全身系統前廣泛的被葡萄醣苷酸化。絕對生體可用率為 2%。達到平均最高血漿濃度的時間及生體可用率決定於 raloxifene 及其葡萄醣苷酸代謝物的全身性互換及腸肝循環。

Raloxifene HCl 與標準高熱量食物併用，會增加 raloxifene 的吸收(C_{max} 28%，AUC 16%)，但並不引致全身暴露量有臨床上的顯著變化。服用 raloxifene 不須考慮進餐與否。

分佈 – Raloxifene HCl 單次口服劑量範圍從 30 至 150 mg，擬似分佈體積為 2348 L/kg，與劑量無關。

Raloxifene 和 monoglucuronide conjugates 與血漿蛋白的結合率很高(95%)。Raloxifene 亦與 albumin 及 α1-acid glycoprotein 結合，但不與性類固醇結合球蛋白(sex-steroid binding globulin)結合。

代謝 – 經由口服 ^{14}C-labeled raloxifene 確定人體內 raloxifene 的生物轉化與分佈動向現象。Raloxifene 經過大量的 first-pass 代謝成 glucuronide conjugates：raloxifene-4'-glucuronide、raloxifene-6-glucuronide 和 raloxifene-6, 4'-diglucuronide。目前未測到有其他代謝物，證明 raloxifene 不會由 cytochrome P450 pathway 代謝。未被 conjugation 的原型 raloxifene 低於血漿中 radiolabeled 總量的 1%。Raloxifene 與其 glucuronides 在血漿濃度曲線的最終對數線性部份大體上是平行的，此結果與 raloxifene 和 glucuronide 代謝物的互換現象一致。

靜脈用法後，raloxifene 以近似肝臟血管流速清除。擬似口服清除率為 44.1 L/kg · hr。Raloxifene 和其 glucuronide conjugates 藉可逆性全身代謝與腸肝循環互換，使血漿排除半衰期在口服後延長至 27.7 小時。

從單次口服劑量的結果可預測重複投予後的藥物動力學。長期服用後，清除率範圍為 40-60 L/kg · hr。增加 raloxifene HCl 劑量(30-150mg)的結果使血漿的時間-濃度曲線下面積(AUC)略低於正比增加。

排泄 – Raloxifene 主要由糞便排泄，少於 0.2%原型由尿中排泄。少於 6%以 glucuronide conjugates 從尿中排除。

表 3 健康停經後婦女的 Raloxifene 藥動參數

	C_{max}[a,b] (ng/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (hr)[a]	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a,b] (ng · hr/mL)/(mg/kg)	CL/F[a] (L/kg · hr)	V/F[a] (L/kg)
單次劑量					
平均	0.50	27.7	27.2	44.1	2348
CV[a] (%)	52	10.7-273[c]	44	46	52
多次劑量					
平均	1.36	32.5	24.2	47.4	2583
CV[a] (%)	37	15.8-86.6[c]	36	41	56

[a] C_{max} = 最高血漿濃度，$t_{1/2}$ = 半衰期，AUC = 曲線下面積，CL = 清除率，V = 分佈體積，F = 生體可用率，CV = 變異係數

[b] 依劑量(mg)及體重(kg)調整

[c] 半衰期範圍

特殊族群

兒科 – 目前尚未評估 raloxifene 在兒科族群的藥動學 [見特殊族群使用(7.3)]。

老年人 – Raloxifene 藥動學並不受年齡 (42 至 84 歲)影響[見特殊族群使用(7.4)]。

性別 – 在年齡相近的自願參加女性及男性中，以 lean body weight 做調整的全身暴露量與清除率，並無明顯差異。

人種 – 在 1712 名婦女包括 97.5%白人、1.0%亞洲人、0.7%西班牙裔人和 0.5%黑人的骨質疏鬆症治療試驗，以及 1053 名婦女包括 93.5%白人、4.3%西班牙裔人、1.2%亞洲人和 0.5%黑人的骨質疏鬆症預防試驗中，研究因不同人種的藥動差異。這些族群中，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異；然而，人種的影響仍無法確定。

腎功能不全 – 在骨質疏鬆症治療和預防的試驗中，有輕度腎功能不全的婦女，raloxifene 濃度類似肌酸酐清除率正常的婦女。10 位腎功能不全的男性[7 人中度不全(CrCl = 31-50mL/min)；3 人重度不全(CrCl≦30mL/min)]及 10 位健康男性(CrCl＞80mL/min)分別投予單劑 120 毫克的 raloxifene HCl，腎功能不全病患的血漿 raloxifene 濃度，比健康志願受試者高 122% ($AUC_{0\text{-}\infty}$)。中度或重度腎功能不全病患，應謹慎使用 raloxifene [見警語與注意事項(4.8)及特殊族群使用(7.5)]。

肝功能不全 – 9 位輕度(Child-Pugh 分類為 A 級)肝功能不全病患(總膽紅素範圍從 0.6 到 2mg/dL)和 8 位肝功能正常的受試者，分別接受單劑 60 毫克的 raloxifene HCl，以比較 raloxifene 的分佈。輕度肝功能不全病患的 raloxifene 擬似清除率降低 56%，而 raloxifene 的半衰期則沒有改變。血漿 raloxifene 濃度約比健康志願者高 150%，且與總膽紅素濃度有關聯。未曾針對中度或重度肝功能不全病患，進行 raloxifene 藥物動力學試驗。肝功能不全病患，應謹慎使用 raloxifene [見警語與注意事項(4.5)及特殊族群使用(7.6)]。

藥物交互作用

Cholestyramine – Cholestyramine 是一陰離子交換樹脂，減少單一劑量 raloxifene 60%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(6.1)]。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。於此試驗中，raloxifene 不會影響 warfarin 的藥動學。然而，單一劑量研究中觀察到凝血酵素原時間降低 10%。骨質疏鬆症治療試驗中，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(6.2)]。

其他與蛋白高度結合的藥物 – 骨質疏鬆症治療試驗中，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 不會與結合型的 phenytoin、tamoxifen 及 warfarin 產生交互作用[見藥物交互作用(6.3)]。

Ampicillin 與 Amoxicillin – 與 ampicillin 併用，raloxifene 的最高濃度降低 28%，總吸收量降低 14%。與因抗生素導致腸細菌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(6.5)]。

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 的全身暴露量 [見藥物交互作用(6.5)]。

Corticosteriods – 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(6.5)]。

Digoxin – Raloxifene 不會影響 digoxin 的藥物動力學[見藥物交互作用(6.5)]。
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。

[11.非臨床毒理學] (依文獻記載)

11.1 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/卵囊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腺瘤及腺癌的發生率增加；若公鼠投與 210 mg/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(約 400 倍的人類 AUC)發生源自顆粒細胞/卵囊膜細胞的卵巢腫瘤增加。在這些試驗中的母嚙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 於以下試驗顯示無基因毒性：有/無代謝刺激的細菌突變性 Ames test、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 – 公鼠及母鼠在交配期前及之間投與每日劑量≧5mg/kg (≧0.8 倍的人類劑量，mg/m^2)，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，根據體表面積計算，mg/m^2) 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，根據體表面積計算， mg/m^2)，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，根據體表面積計算，mg/m^2)，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。
11.2 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 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、織網骨(woven bone)或骨髓纖維化。
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。

[12.臨床研究](依文獻記載)

12.1 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，研究 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；有些骨折有相連症狀(臨床骨折)。研究包含 7705 名患骨質疏鬆症停經後婦女，定義為：a) 低 BMD(脊椎或髖骨 BMD 較正常年輕婦女平均值低 2.5 SD)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)，停經中位時間 19 年。
對骨密度(BMD)的作用
每天服用一次 raloxifene 60mg，增加脊椎和髖骨 BMD 2-3%。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 (400-600 IU/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	相對的危險
	Raloxifene	安慰劑	減低率(ARR)	減低率(95% CI)
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 在每一骨骼部位的平均百分比改變，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 60 mg)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
股骨頸	1.3	1.9	2.1
超末梢橈骨	ND [d]	2.2	ND [d]
末梢橈骨	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。
[d] ND = not done (全身及橈骨 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，與骨骼替換降低一致。維持正常骨骼品質，特別是 2 年療程後，沒有發現軟骨病、骨骼纖維化、細胞毒性或織網骨(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 (120 mg/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。

12.2 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，研究 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 (400-600 mg/day)，中位年齡 54 歲，停經中位時間 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 低於正常年輕族群平均值 2.5 SD 和高於正常年輕族群平均值 2 SD 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)測量髖骨、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% BMD。

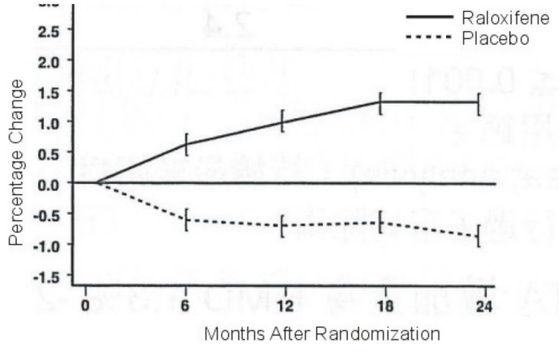
表 6 三個預防骨質疏鬆症試驗中，Raloxifene(每天一次 60mg)與安慰劑 [b]
在 24 個月 [c] 時比較之 BMD[a] 相對增加率(平均增加百分比)

	試驗		
	北美洲(NA)	歐洲(EU)	國際性(INT)[d]
部位	%	%	%
全髖骨	2.0	2.4	1.3
股骨頸	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。

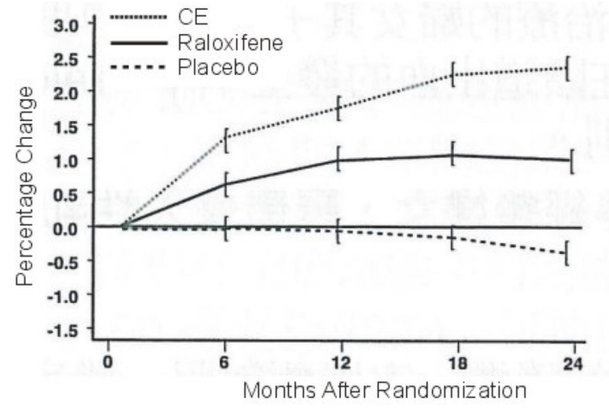
與安慰劑組比較，raloxifene 增加全身 BMD 1.3%-2.0%，及 Ward's Triangle (髖骨) 3.1%-4.0%。Raloxifene 在前臂 BMD 作用，三個試驗並沒有一致性。歐洲(EU)試驗中，raloxifene 可預防超末梢橈骨的骨質流失，然北美洲(NA) 試驗中卻不會 (圖 1)。

由基準點計算而得之全髖骨平均百分比變化
安慰劑與 Raloxifene 在 NA 及 EU 試驗的 24 個月數據 [a]



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

由基準點計算而得之全髖骨平均百分比變化
安慰劑，Raloxifene 與 CE 受試者在 INT 試驗 (子宮切除婦女) 的 24 個月數據 [a]



CE = 每日服用 0.625 mg conjugated estrogen
[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髖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 0.09 mm。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。

12.3 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[見臨床研究(12.1)]。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 骨質疏鬆症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%(HR 0.40，95% 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) 與安慰劑組比較之結果

	MORE 4年					CORE[a] 4年				
結果	安慰劑 (N=2576)		Raloxifene (N=2557)		HR (95% CI)[b]	安慰劑 (N=1286)		Raloxifene (N=2725)		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/Ab	2	0.54	1	0.13	N/Ab
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/Ab
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/Ab
子宮內膜癌與子宮癌 [f]	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)

[a] CORE 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；這項試驗沿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。

[b] CI =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。

[d] $p < 0.05$ 得自 log-rank 測驗，並未因應 MORE 試驗的多項比對作調整。

[e] 皆為乳腺管內原位癌 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[d]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[e]	17	0.83	21	1.01	1.21 (0.64, 2.30)
卵巢癌[f]	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 76 個乳癌病患。每治療群中各有一個病例，侵入性狀況未知。

[b] CI =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。

[c] $p < 0.05$ 得自 log-rank 測驗，經冠狀動脈事件 co-primary endpoint 調整過。

[d] 皆為乳腺管內原位癌 DCIS(ductal carcinoma in situ)。

[e] 僅包含子宮完好的病患(安慰劑組=3882，raloxifene 組=3900)。

[f] 僅包含至少一個卵巢的病患(安慰劑組=4606，raloxifene 組=4559)。

[g] 僅包含完好膽囊的病患(安慰劑組=4111，raloxifene 組=4144)。

根據修正的 Gail 模型，raloxifene 對大於或小於 65 歲的婦女，或是 5-年預計的侵入性乳癌危險性，降低罹患侵入性乳癌發生率的作用是一致的，<1.66%或≧1.66%。

12.4 降低侵入性乳癌高危險群的停經後婦女，罹患侵入性乳癌的危險性

STAR 試驗

一項在北美進行的隨機、雙盲試驗，由美國國家乳癌與大腸癌輔助性治療計劃(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)主持，國家癌症研究院主辦，針對 19,747 位停經後婦女，評估 5 年期間每天使用 60 毫克 raloxifene 相較於每天 20 毫克 tamoxifen，降低侵入性乳癌發生率的效果。這項試驗中的婦女平均年齡為 58.5 歲(35-83 歲)，侵入性乳癌的平均 5 年預期風險為 4.03%(1.66-23.61%)，其中 9.1%有乳小葉原位癌病史。93%以上的受試者為白種人。截至 2005 年 12 月 31 日，追蹤時間中位數為 4.3 年(0.07-6.50 年)。

Raloxifene 降低侵入性乳癌發生率的效果並未優於 tamoxifen。每 1000 名婦女每年觀察到的侵入性乳癌發生率，raloxifene 組為 4.4，tamoxifen 組為 4.3。非劣性分析的結果一致顯示，raloxifene 降低侵入性乳癌的效果，可能低於 tamoxifen 達 35 %。若依基線年齡、LCIS 病史、非典型增生病史、根據 Gail 模式修正版計算的乳癌 5 年預期風險，或有乳癌病史的親戚人數比較受試者，則兩種治療對侵入性乳癌的效果一致。Tamoxifen 組的非侵入性乳癌發生件數少於 raloxifene 組。有關療效和特定安全性結果，請見表 9。

表 9 患有侵入性乳癌危險性增加的停經後婦女於 Raloxifene(每天一次 60mg)與 Tamoxifen(每天一次 20mg)組比較之結果

	Raloxifene (N=9751)		Tamoxifen (N=9736)		RR (95% CI)[a]
結果	n	IR[a]	n	IR[a]	
侵入性乳癌	173	4.40	168	4.30	1.02 (0.82, 1.27)
ER[a]陽性	115	2.93	120	3.07	0.95 (0.73, 1.24)
ER[a]陰性	52	1.32	46	1.18	1.12 (0.74, 1.71)
ER[a]不明	6	0.15	2	0.05	2.98 (0.53, 30.21)
非侵入性乳癌[b]	83	2.12	60	1.54	1.38 (0.98, 1.95)
DCIS[a]	47	1.20	32	0.82	1.46 (0.91, 2.37)
LCIS[a]	29	0.74	23	0.59	1.26 (0.70, 2.27)
子宮癌[c]	23	1.21	37	1.99	0.61 (0.34, 1.05)
子宮內膜增生[c]	17	0.90	100	5.42	0.17 (0.09, 0.28)
子宮切除術[c]	92	4.84	246	13.25	0.37 (0.28, 0.47)
卵巢癌[d]	18	0.66	14	0.52	1.27 (0.60, 2.76)
缺血性心臟病[e]	138	3.50	125	3.19	1.10 (0.86, 1.41)
中風	54	1.36	56	1.42	0.96 (0.65, 1.42)
深部靜脈血栓	67	1.69	92	2.35	0.72 (0.52, 1.00)
肺栓塞	38	0.96	58	1.47	0.65 (0.42, 1.00)
臨床脊椎骨骨折	58	1.46	58	1.47	0.99 (0.68, 1.46)
白內障[f]	343	10.34	435	13.19	0.78 (0.68, 0.91)
白內障手術[f]	240	7.17	295	8.85	0.81 (0.68, 0.96)
死亡	104	2.62	109	2.76	0.95 (0.72, 1.25)
水腫[g]	741	18.66	664	16.83	1.11 (1.00, 1.23)
熱潮紅	6748	169.91	7170	181.71	0.94 (0.90, 0.97)

[a] CI =信賴區間；DCIS=乳房腺管原位癌(ductal carcinoma in situ)；ER=雌激素接受體；IR=每 1000 個婦女每一年的發生率；LCIS=小葉原位癌 (lobular carcinoma in situ)；RR=raloxifene 組相對於 tamoxifen 組的風險比率。

[b] Tamoxifen 組 60 個非侵入性乳癌病患中，有 5 人為混和型；raloxifene 組的 83 個非侵入性乳癌病患中，有 7 人為混和型。

[c] 病患在基線時必須有完整子宮，才能納入試驗(tamoxifen 組=4739，raloxifene 組=4715)。

[d] 病患在基線時必須至少一側卵巢完好，才能納入試驗(tamoxifen 組=6813，raloxifene 組=6787)。

[e] 定義為心肌梗塞、重度心絞痛或急性缺血症候群。

[f] 病患在基線時無白內障，才能納入試驗(tamoxifen 組=8342，raloxifene 組=8333)。

[g] 周邊水腫事件包含於水腫項目中。

12.5 對心血管疾病的作用

一項隨機、安慰劑對照、雙盲、跨國臨床試驗(RUTH)，以 10,101 位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，受試者每天一次使用 60 毫克 raloxifene 治療，經過追蹤時間中位數 5.6 年後，沒有發現心血管方面的效益。並未發現冠狀動脈事件(冠狀動脈原因致死、非致命心肌梗塞，或因急性冠狀動脈症候群住院)顯著增加或減少。使用 raloxifene 治療後，發現因中風死亡的風險升高：raloxifene 治療組中，有 59 人(1.2%)因中風死亡，而安慰劑組則有 39 人(0.8%) (兩組每 1000 名婦女-年的比率為 2.2 比 1.5；風險率 1.49；95%信賴區間 1.00-2.24；p=0.0499)。兩個治療組的中風發生率沒有顯著差異(raloxifene 組 249 人[4.9%]，安慰劑組 224 人[4.4%]；風險率 1.10；95%信賴區間 0.92-1.32；p=0.30；每 1000 名婦女-年的比率為 9.5 比 8.6) [見警語與注意事項(4.2, 4.3)]。

[13.包裝規格]

2-1000 錠塑膠瓶裝，PVDC/Alu 鋁箔盒裝。

[14.儲存]

請於 25℃以下，兒童伸手不及，乾燥避光處儲存。

[15.病患諮詢資訊]

開始服用 raloxifene 前，醫師應告知病患閱讀此藥物指南，且每次重新給予處方時，應再次閱讀。

15.1 骨質疏鬆症的建議，包含鈣質和維生素 D 補充

婦女不論接受骨質疏鬆症預防或治療，若自食物中攝取鈣質和/或維生素 D 的量不足，必須補充鈣質和維生素 D。維生素 D 不足有加高危險性的病患(如 70 歲以上、家居照顧、慢性疾病，或患有腸胃吸收不正常的症狀)，若需要應告知添加維生素 D。亦須考慮體重相關的運動以及某些行為因素(如果存在)的修正，如吸煙和/或喝酒。

15.2 無法行走

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，且應告知病患避免旅行時長期的活動限制，因會增加靜脈血栓性栓塞危險性 [見警語與注意事項(4.1)]。

15.3 熱潮紅

Raloxifene 可能加快熱潮紅的發生，對雌激素缺乏所引起的熱潮紅無效。有些無症狀的病患可能在剛開始 raloxifene 療程時產生熱潮紅。

15.4 降低患有骨質疏鬆症或侵入性乳癌高危險群的停經後婦女，罹患侵入性乳癌的危險性

使用 raloxifene 可降低停經後婦女發生侵入性乳癌的風險。Raloxifene 未證實可降低非侵入性乳癌的機率。在考慮治療方法時，醫師必須和病患討論 raloxifene 治療可能的利益和風險。

Raloxifene 不適用於治療侵入性乳癌或降低復發機率。

病患開始接受 raloxifene 治療前，應接受乳房檢查和乳房攝影，並在開始 raloxifene 治療後，繼續定期接受乳房檢查和乳房攝影，以維持良好的醫療成果。

[16.賦形劑]

Lactose Monohydrate，Spray Dried Lactose，Povidone K-30，Polysorbate 80，Crospovidone，Talc，Magnesium Stearate，HPMC 606，Polyethylene Glycol 6000，Titanium Dioxide，Carnauba Wax Powder

衛部藥製字第 G-13050 059774 號

SYNMOSA

藥 商：健喬信元醫藥生技股份有限公司

地 址：303 新竹縣湖口鄉光復北路 21 巷 4 號

製造廠：健喬信元醫藥生技股份有限公司健喬廠

廠 址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號