

Methotrexate

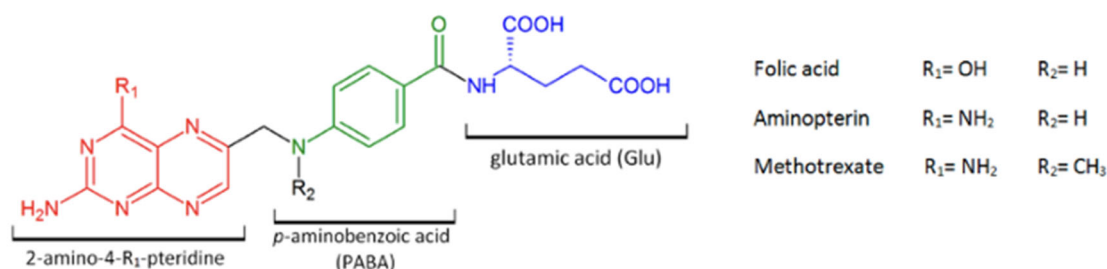
易滅得、盈壽求得注射液、
麥勒崔斯德注射液、
滅殺除癌錠

Methotrexate

50 mg/2mL/vial

專業人員版 | 方麗華藥師 撰寫

Figure 1: Adapted from Koźmiński P, Halik PK, Chesori R, Gniazdowska E. (with permission) [5]



常見適應症 (於 1953 年 FDA 允許上市)：急性淋巴白血病(ALL), 淋巴癌, 腦膜白血病、中樞神經系統非何杰金氏淋巴瘤、晚期非何杰金氏淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、復發和難治性 ALL、晚期蕈樣肉芽腫 (皮膚 T 細胞淋巴瘤類型)、骨肉瘤、乳癌、膀胱癌。

發展歷史

1948 年 6 月時，New England Journal of Medicine 發表了第一個抗葉酸藥品 aminopterin。因為能夠緩解兒童急性淋巴細胞白血病，扮演了重要的角色。雖然這個緩解效果非常短暫，卻證實了抗葉酸藥物具有抗癌活性的潛力。

發現和早期發展 (1940 年代-1950 年代)：

Methotrexate 的發展歷史豐富多彩，從一種癌症治療藥物轉變為治療自體免疫性疾病如類風濕性關節炎的基礎治療藥物，這一轉變跨越了幾十年。Methotrexate 最初在 1940 年代作為尋找能與葉酸競爭的化合物而開發。科學家西德尼·法伯 (Sidney Farber) 和耶拉普拉加達·蘇巴羅 (Yellapragada Subbarow) 在這一早期藥物發展中扮演了重要角色。法伯因其在化學治療領域的先驅工作而聞名，他發現 aminopterin (一種葉酸拮抗劑) 能夠誘導患有急性淋巴性白血病 (ALL) 的兒童病情緩解。隨後合成的 Methotrexate 比 aminopterin 毒性更低，通過抑制 DNA 合成所必需的酶二氫葉酸還原酶 (DHFR) 有效地治療癌症。

臨床使用的發展 (1960 年代-1970 年代)：

在接下來的幾十年中，Methotrexate 的使用不僅限於急性淋巴性白血病，還包括腦膜白血病和淋巴瘤、骨肉瘤、非何杰金氏淋巴瘤、乳癌、膀胱癌和其他幾種癌症）。

MTX 的劑量根據癌症類型、治療方案和病人的狀況而有很大差異。

- 急性淋巴性白血病（ALL）：誘導階段：3-5 g/m²，通常隨後進行 leucovorin 救援。維持治療：MTX（20 mg/m²/週）
- 非何杰金氏淋巴瘤：高劑量治療：靜脈注射 3 - 8 g/m²，隨後採用 leucovorin 救援。
- 原發性中樞神經系統淋巴瘤：高劑量治療：靜脈注射 1-8g/m²。
- 乳癌：輔助治療：MTX 30- 40 mg/m² 靜脈注射。
- 絨毛膜癌和妊娠滋養細胞腫瘤：30 mg/m² 肌肉注射或口服。高劑量治療：有時靜脈注射使用 100 至 300 mg/m²。
- 骨肉瘤：高劑量治療：12g/m² 靜脈注射，以 leucovorin 救援。
- 膀胱癌：合併治療：30 mg/m² 靜脈注射。

在自體免疫疾病中的應用（1980 年代至今）：

1980 年代，人們認識到 Methotrexate 具有抗炎屬性，開始用於治療自身免疫性疾病。它在治療類風濕性關節炎方面尤為有效，能夠減緩病情進展並緩解症狀。1988 年，美國正式批准 Methotrexate 用於治療類風濕性關節炎。現在，Methotrexate 也常用於治療其他自體免疫疾病，如牛皮癬和克隆氏病。

在 methotrexate 推出的 50 年後迎來了下一個抗葉酸藥品的問世。接續有 2004 年，pemetrexed 問世，其結構與 methotrexate 較不同，能夠抑制許多葉酸循環中的酵素。FDA 核准用於治療間皮瘤(mesothelioma)以及非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)。隨後的 2009 年，pralatrexate 透過對於 methotrexate 結構的修飾，對於 reduced folate carrier-1 (RFC-1) 轉運蛋白具有更高的親和力，達到更高的細胞內濃度。另因其似乎對 T 細胞有選擇性，但對 B 細胞白血病和淋巴瘤沒有作用，最後被 FDA 核准用於治療皮膚 T 細胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma)。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
------------	-----------	------	------

Ann Oncol. 2015 Feb; 26(2): 407– 414. EURAMOS-1 trial.	2260 Pts : resectable osteosarcoma aged ≤40 years About 1334 of 2260 registered patients (59%) were randomised. pre-operatively of two 5- week cycles of MAP and post-operatively two further cycles of MAP and two cycles of just MA. Pts were randomised after surgery. Those with ≥10% viable tumour in the resected specimen received MAP or MAP with ifosfamide and etoposide. Those with <10% viable tumour : MAP or MAP followed by pegylated interferon. .	Pre-operative chemotherapy was completed according to protocol in 94%. ADR : Grade 3–4 neutropenia : 83% and 59% were complicated by infection. Death : 0.13% related to pre- operative chemotherapy. At definitive surgery : 50% of patients had at least 90% necrosis in the resected specimen.	MAP regimen, comprising pre- operatively of two 5-week cycles of cisplatin 120 mg/m ² , doxorubicin 75 mg/m ² , methotrexate 12 g/m ² × 2 (MAP) and post- operatively two further cycles of MAP and two cycles of just MA
---	--	---	--

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction,

Reference :

The antifolates. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Jun;26(3):629-48

作用機轉

腫瘤細胞需要葉酸才能進行複製，而 MTX 為葉酸類似物代謝抑制劑，以競爭方式抑制二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase)，從而抑制 DNA、RNA 和蛋白質的生成。抑制二氫葉酸還原酶會影響腫瘤細胞複製，而達到抗腫瘤效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有 10-30% 的病人會發生嘔吐)。口服劑型為輕度致吐 (低於

10%的病人會發生嘔吐)。

- 抑制血球生長程度(骨髓抑制程度)：依其臨床使用劑量與疾病型態。白血球減少(>10%)、血小板減少(>10%)。根據臨床情況暫停、減少劑量或停止 MTX。嚴重嗜中性球減少和發燒：請立即評估；考慮使用廣效靜脈抗生素。牛皮癬、類風濕性關節炎：血液計數明顯下降：立即停止使用。

注意事項及常見副作用

1. 皮膚系統：掉髮(1-10%)、皮疹(1-10%)、蕁麻疹(1-10%)、光敏感(<5%)、色素改變(1-10%)、痤瘡、多形性紅斑(<1%)。
 - 過敏性休克或其他嚴重過敏反應：立即停止 MTX 並進行適當處理。皮膚毒性：視情況暫停或停止 MTX。
 - 對於嚴重毒性（毒性表皮壞死、史蒂芬 - 強生症候群、剝脫性皮炎、皮膚壞死和多形性紅斑），停止使用 MTX。
2. 胃腸道系統：是 MTX 的常見不良反應。雖然口腔炎常見於高劑量的 MTX，但低劑量 MTX 亦報告有造成生命威脅的胃腸道事件。包括腹部不適、腹瀉、消化道出血、潰瘍、消化不良、噁心和嘔吐。口腔炎可能是 MTX 毒性的早期徵兆，因為組織更新速率使得消化道和黏膜細胞尤其對化療敏感。潰瘍性口腔炎和腹瀉可能進展到危及生命的腸炎和腸穿孔。消化道出血和潰瘍在有潰瘍性結腸炎或消化性潰瘍病史的病人中報告更為頻繁。噁心及嘔吐(30-90%)、口腔黏膜破損(>10%，與劑量有關，用藥後 3-7 天出現，2 週內緩解)、厭食(>10%)、腹瀉(>10%)。如口腔疼痛以致無法進食，請馬上就醫。多喝水也會降低口腔黏膜破損。
 - 對於可能導致脫水的腹瀉、口腔炎或嘔吐，暫停 MTX 直至康復。
3. 肝臟：高劑量可能造成急性肝功能指數升高(1-10%)，通常在 10 天內緩解且可恢復。長期使用(2 年以上)及累積劑量超過 1.5 g，可能造成肝臟纖維化。酗酒、糖尿病、肥胖及年長者可能增加肝臟病變危險。肝硬化（長期治療；<1%至≥10%）。血清丙氨酸轉氨酶(GPT)增高：>1×ULN：20%；>2×ULN：4%

4. 神經系統：1-2%，包括：頭痛、嗜睡、麻痺、視力模糊。(若使用脊椎內注射或劑量高於 8-9g/ m²，則發生率為 1-10%。頭暈 (13%)、疲勞 (31%)、頭痛 (19%)。
5. 腎臟系統：使用高劑量 Methotrexate 時，可能造成腎衰竭(>10%)，腎功能指數升高(1-10%)。除了給予 Leucovorin，充足水分及鹼化尿液可以防止 Methotrexate 造成腎臟毒性的危險。
6. 感染 (嚴重)：暫停、調整劑量或停止 MTX 並根據情況處理感染。
7. 呼吸系統：咽喉炎(>10%)、咳嗽 (16%)、呼吸困難(6%)
8. 其他：結膜炎。發燒。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1級)、中級 (2級)、嚴重 (3級)、致命 (4級) 或死亡 (5級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能不全劑量調整：

CrCl > 50 mL/minute	不須調整劑量
CrCl 10 to 50 mL/minute	給予劑量的 50%。
CrCl < 10 mL/minute	避免使用。

➤ 肝功能不全劑量調整：

Bilirubin 3.1 to 5 mg/dL or transaminases > 3 times ULN:	給予 75% 劑量。
Bilirubin > 5 mg/dL	避免使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- Pleural effusions or ascites：在有 third space compartments 之下，half-life 會變長，排除變慢。如有肋膜積水，須先將積水抽出或降低劑量，同時監測血中濃度。老年人因肝腎功能不好，發生危險性高，須考慮調降劑量與監測毒性。
- 血液毒性：使用低劑量 MTX 治療類風濕關節炎 (RA) 或牛皮癬等疾病時，可能會出現意外嚴重 (有時致命的) 骨髓抑制，貧血、再生障礙性貧血、白血球減少、嗜中性白血球低下、全血細胞減少和血小板減少。最常見的是嗜中性球減少，但也會出現貧血和血小板減少。高劑量 MTX 也可能引起這些情況，尤其是在腎功能異常和特定同時使用的藥物延遲 MTX 清除時。當高劑量 MTX 與非類固醇抗炎藥 (NSAID) 同時使用時，也有報告發生再生障礙性貧血。
- 感染: MTX很少發生危及生命或致命感染的風險，包括B型肝炎、結核病 (初次感染或再活化)、播散性帶狀疱疹感染和巨大細胞病毒疾病。免疫抑制可能導致潛在致命的機會性感染，尤其是由肺孢子蟲(PJP)引起的肺炎
- 肝毒性：MTX會導致肝功能指數頻繁升高。較少見的是，這些升高可能導致慢性肝毒性，表現為肝纖維化和肝硬化。急性GOT/GPT升高是暫時的且無症狀的，可能無法預測後續發生肝疾病。低劑量MTX使用2年或更長時間，總劑量至少1.5克後，可能出現延遲性肝毒性，表現為纖維化或肝硬化，甚至致命。風濕性關節炎 (RA) 病人接受常規葉酸補充也報告了纖維化病例。治療牛皮癬的患者可能比治療RA的病人更容易出現較高的 GOT/GPT 升高報告。牛皮癬患者可能在無症狀或肝酶升高的情況下出現纖維化和肝硬化。可發生於高劑量與低劑量的 methotrexate，可能致命。高劑量常有serum aminotransferases升高(14%)，hyperbilirubinemia則少見。通常在療程後，肝指數升高，然後在下一次療程前恢復正常。肝硬化與纖維化在低劑量的methotrexate較常見。
- 肺毒性：MTX誘發的肺毒性，包括急性、亞急性和慢性間質性肺炎已報告與低劑量MTX治療相關。很少觀察到與高劑量MTX有關; 然而，已發表案例。肺炎並非總是完全可逆轉，並已報告死亡案例。可以有症狀或無症狀。可引起

hypersensitivity pneumonitis、Pulmonary infections (因其免疫抑制作用造成伺機性感染)、Pulmonary lymphoma: Non-Hodgkin's (停藥後可恢復)。

Methotrexate引起肺毒性可分為急性(acute)、亞急性(subacute)、或慢性(chronic)。肺毒性大概發生於methotrexate治療的一年內，但可早可晚。亞急性毒性最為常見，症狀以呼吸困難、乾咳、發燒、肺爆裂聲、發紺、肺間質纖維化、肋膜腔積水表現。處理包括：停藥、開始 corticosteroid therapy。不建議再次投藥。

- 急性腎衰竭：主要是 methotrexate 的結晶傷及腎小管。可利用輸注溶液與鹼化尿液來預防急性腎衰竭。長時間停留在體內，會有骨髓抑制與胃腸道毒性。處理包括：監測 methotrexate 濃度、投與 leucovorin (見leucovorin rescue)、鹼化輸注液，直到血液低於0.05 $\mu\text{mol/L}$ 。MTX可能導致急性腎損傷。治療停止後，血清肌酸酐水平可能持續超過4個月。其他與MTX使用相關的腎臟不良反應包括氮血症、膀胱炎、蛋白尿和血尿。
- 腦神經併發症：當 methotrexate 經由腦髓鞘給藥與高劑量 methotrexate。主要是 MTX 抑制 purine 合成。MTX 造成神經毒性有腦病變、頭痛、半身癱瘓和白質腦病變。也有報告出現癲癇活動。無菌性腦膜炎、脊髓病和化學性蜘蛛網膜炎已報告與脊髓內 (IT)、腦室內或靜脈注射的MTX有關。化學性結膜炎很少發生，可以通過局部治療來處理，並且可以安全地將MTX注射到眼內以控制影響眼睛的自體免疫疾病。慢性白質腦病變是IT或IV高劑量MTX延遲併發症 (可能導致重大的長期神經功能損傷)。
 - ◆ 無菌性腦炎 (Aseptic meningitis)：常見於Intrathecal (IT) 給藥 (10%)，包括：頭痛、頸部僵硬、背痛、噁心嘔吐、發燒、疲倦。常見於給藥2-4小時之後，症狀長達12-72小時。不需治療。可給 IT hydrocortisone 或口服 corticosteroids 來減少發生機率。可以再次投藥。
 - ◆ 橫斷性脊髓病 (Transverse myelopathy)：少見。包括獨立脊髓功能障礙可持續幾個小時或幾天。橫斷性脊髓病，可開始治療後30分鐘至48小時。常見於與methotrexate 與放射治療併用或IT注射methotrexate。恢復期

時間長短不一。不能再次給藥。

- ◆ 腦白質病變 (Leukoencephalopathy)：是一個延遲性的併發症，常見於接受腦部放療或先前使用IV MTX。症狀包括：混亂、煩躁不安、嗜睡、步態不穩、癡呆、偶爾發作和昏迷。

高劑量MTX

For high-dose methotrexate ($> 1,000 \text{ mg/m}^2$)

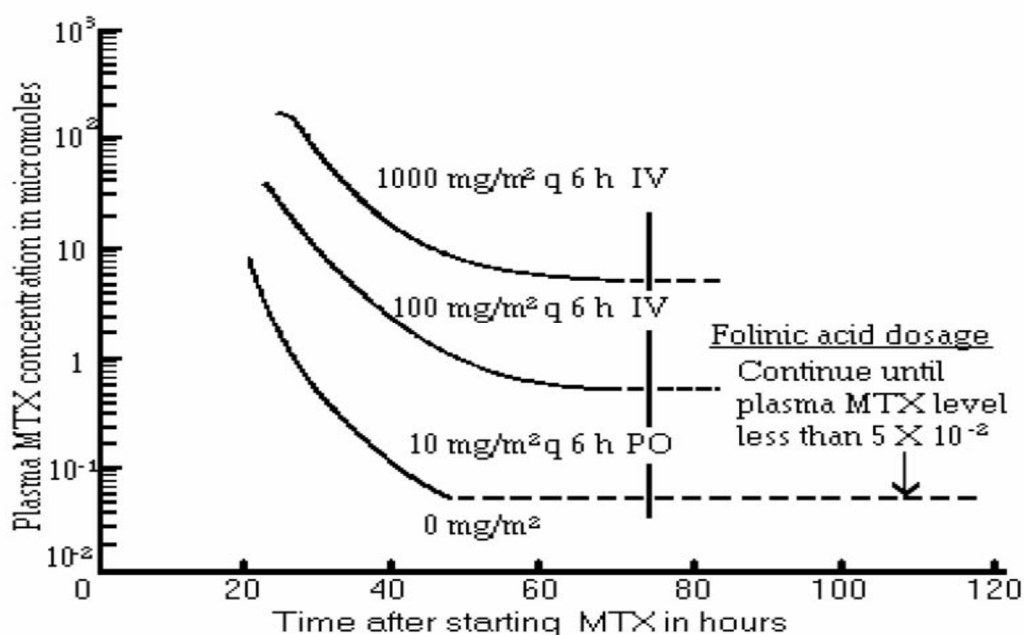
- 急性腦病變(Acute neurotoxicity)：包括嗜睡，意識不清，治療24小時內發生癲癇。會自動恢復，可再次給藥。
- 亞急性腦病變：發生於每週或隔週給藥的情況。“中風”綜合症，包括：短暫神經功能不全、意識混亂和癲癇發作。通常發生於給藥後6天，持續時間可從15分鐘到72小時，可完全後恢復。可再次給藥。
- 腦白質病變 Leukoencephalopathy 請見前述。

Leucovorin rescue

用於高劑量的 methotrexate regimens。一般 methotrexate 排除 (給藥24小時後，血中MTX濃度 $\sim 10 \text{ micromolar}$, 48小時後 1 micromolar , 72小時後 $< 0.2 \text{ micromolar}$): Leucovorin calcium 15 mg (口服, IM, or IV) 每 6小時給 60 小時 (10個劑量)

Methotrexate rescue dose:

- $> 500 \text{ mg/m}^2$ requires leucovorin rescue.
- $100\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ may require leucovorin rescue



Note: $0.05 \mu\text{mol/L} = 5 \times 10^{-2} \text{ micromoles/L}$

Leucovorin dose PO/IV/IM (see Bleyer nomogram):

☺ 10-25 mg/m^2 q6h 8 to 10 doses, 給藥時間的第24小時 (starting 24 hours after the start of methotrexate infusion) , 如果劑量 > 25 mg , 需要 IV 投與。

☺ Leucovorin dose 根據 methotrexate 早上的濃度來調整。(如., 開始給藥的第 36-48 小時。) Methotrexate 濃度可每天早上抽血, 在依濃度線條來調整 leucovorin 劑量。

☺ 續給 leucovorin 直到 methotrexate 低於濃度 $0.05 \mu\text{mol/L}$. 建議給於 leucovorin rescue 直到 methotrexate 濃度直到 $0.01\text{-}0.1 \mu\text{mol/L}$.

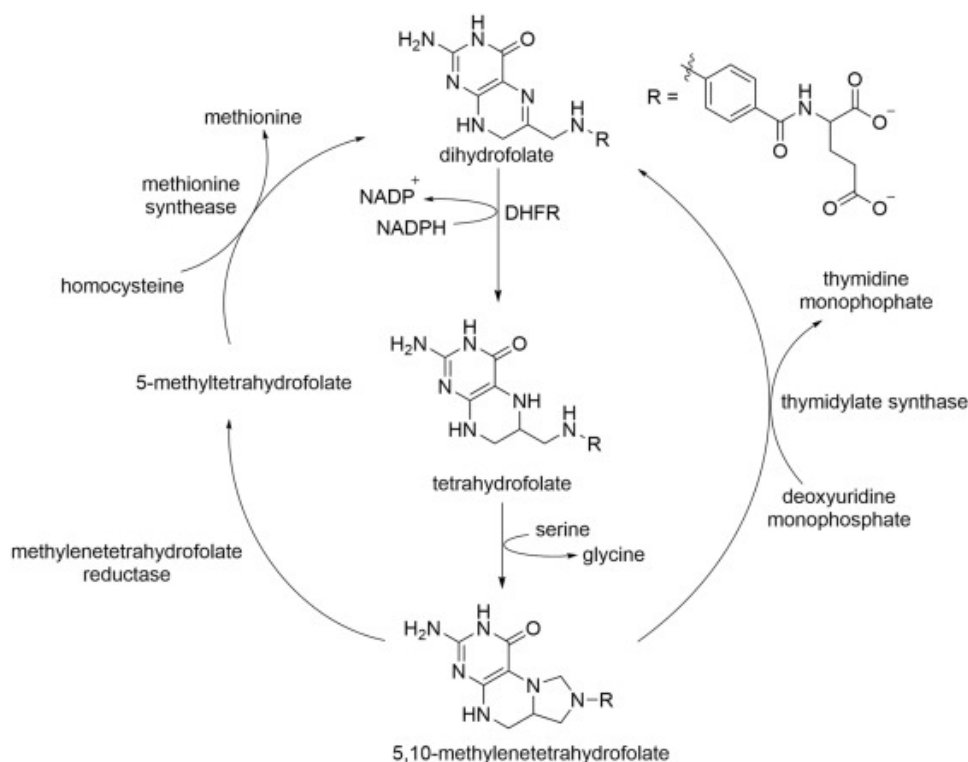
注意: Leucovorin doses > 25 mg 應該投與靜脈注射。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用, 需要調整劑量或頻率, 附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。MTX 為 BCRP/ABCG2, OAT1/3, OATP1B1/1B3 (SLCO1B1/1B3), P-glycoprotein/ABCB1 (minor) 受質。

臨床監測項目

- 皮膚、血液毒性併發症、感染的徵兆和症狀（治療期間和治療後）
- 肺炎的徵兆和症狀（尤其是乾咳、無痰、發燒、呼吸困難、低氧血症或肺部浸潤）
- 可能懷孕的病人，使用前評估懷孕狀況。
- 全血球計數(Complete Blood Count)、腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin)。
- 對於高劑量MTX，基礎值血清肌酸酐和電解質，至少每天監測一次，並每天至少監測一次MTX血中濃度、尿量和尿 pH 值。
- 監控患有MTX排除障礙的病人的液體和電解質狀況；胸部 X 光（基礎）；肺功能測試（如果懷疑MTX引起的肺部疾病）；仔細監測有腹水、胸腔積液、葉酸儲存減少、腎功能不全和/或肝功能不全的病人（由於排除功能不全）的藥物不良反應。（每個治療周期的第一和第四次劑量之前）。
- 監測黏膜炎的嚴重程度、腫瘤溶解症候群全、骨髓抑制，以及皮膚反應。
- 治療前檢測乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）與抗體。有慢性或過去有HBV感染的檢驗後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

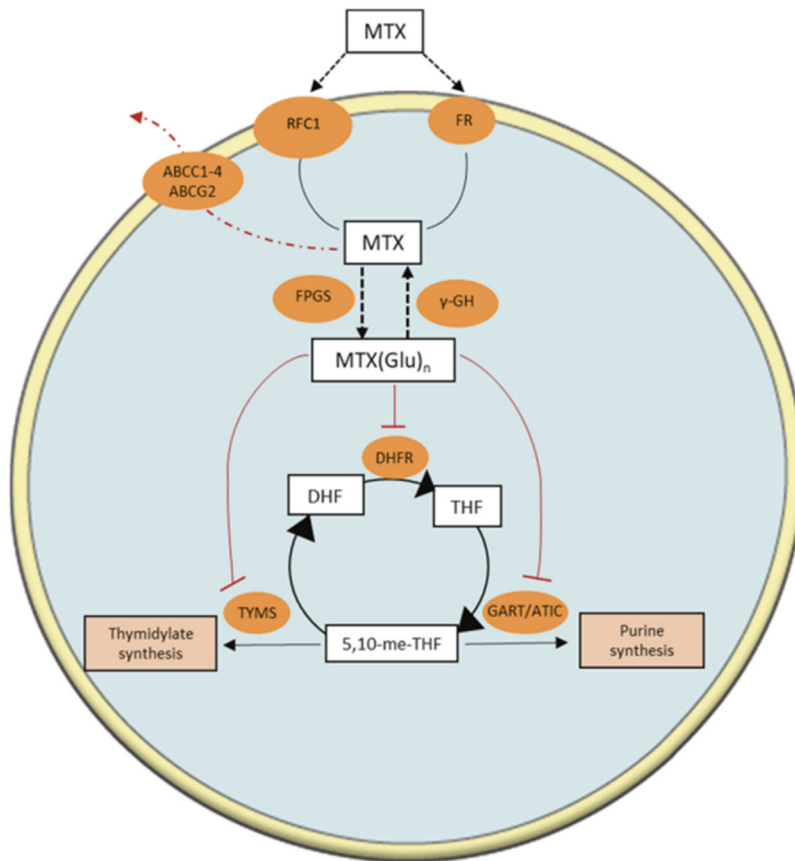


Mechanisms of action of dihydrofolate reductase (DHFR).

機轉【抑制腫瘤機轉】

MTX為葉酸類似物代謝抑制劑，利用葉酸轉運蛋白(reduced folate carrier, RFC1)進入細胞質內，以競爭方式抑制二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR)，從而抑制DHF變成THF。THF參與生成thymidylate和purine，一旦缺少了THF將會影響thymidylate synthase，造成dUMP無法轉變成TMP，進而抑制DNA、RNA和蛋白質的生成，會影響腫瘤細胞複製，而達到抗腫瘤效果。甲基-THF 在DNA、RNA、蛋白質、磷脂質和胺基酸合成的許多甲基化反應中充當近端甲基供體。MTX 抑制細胞內 THF 的產生會導致細胞增殖及其代謝失衡的破壞。MTX 穿過生物屏障的能力非常差，是高度解離且通常是親水性的。藥物的生物利用度和生物分佈由主動轉運系統決定。MTX 的腸道組織吸附是由質子耦合葉酸轉運蛋白(PCFT) 主導，PCFT 是一種溶質載體轉運蛋白，而藥物進入細胞內滲透主要由還原葉酸載體1 (reduced folate carrier RFC1) (一種APT 結合盒轉運蛋白) 進行。在某種程度上，MTX 也透過葉酸受體(FR) 進行受體的內吞作用，FR 是糖基磷脂酰肌醇(GPI) 錨定膜蛋白，可以內化結合的葉酸和葉酸結合物。在細胞內，MTX 透過葉醯聚谷氨酰合成酶 (folylpolyglutamate synthase ,FPGS) 代謝為聚谷氨酸衍生物(MTXGlu)，與初始

MTX 形式相比，能夠有效率地不可逆抑制DHFR，讓細胞停留時間和生物活性顯著增加。



Methotrexate (MTX), reduced folate carrier (RFC1), folate receptor (FR), folylpolyglutamate synthase (FPGS), γ-glutamyl hydrolase (γ-GH) removes glutamate residues from MTX, while ATP-binding cassette (ABC) transporters assist in the excretion of MTX from the cell.

藥師小叮嚀

1. 用藥期間，請多喝水，以利藥物排除與避免高濃度傷及腎臟。
2. 如果因為接受高劑量MTX 後，黏膜破損，喝水或吃東西疼痛時。請回院接受水份輸注，以防發生嚴重的骨髓抑制或接受leucovorin。
3. 治療前，請務必告知醫療人員您所使用的所有藥品、健康食品。治療期間請避免服用中草藥。因服瘤停與許多藥品可能有交互作用。
4. 除非醫師告知您需限制水分攝取，治療前2天至治療後3天期間，請多補充水分，以預防腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)的發生。
5. 腫瘤溶解症候群：由於腫瘤細胞快速的被破壞，使原本細胞內各種離子、核酸、蛋白質和代謝物，突然大量且快速釋放到細胞外所導致的嚴重代謝性異常。症狀可能包括噁心嘔吐、腹瀉、厭食、昏睡、充血性心衰竭、痙攣、肌肉抽筋、手足抽搐等，請立即向醫護人員反應。
6. 如果出現任何出血症狀(大面積瘀傷、血便或血尿，持續時間較長或無法控制的出血)，應盡速回診就醫。
7. 口腔黏膜破損的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《口腔黏膜破損》的章節。
8. 注射藥物的過程中，如有胸悶、呼吸困難、寒顫/發燒、皮疹、噁心嘔吐、頭痛等症狀，馬上告知醫護人員，需馬上停藥。
9. 在治療期間和最後一次MTX劑量後的 1 週內應停止餵母乳。藥物可能會影響生育能力及胎兒發育，在治療期間和最後一劑MTX後的 3 個月內，應採有效避孕措施並避免哺乳。
10. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
11. 臨床監測: 全血球計數(Complete Blood Count)、腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin)、口腔黏膜炎的症狀。