

## 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。

1950年代初，新一代的抗葉酸藥品 methotrexate (MTX)上市，比 aminopterin 有更好的效力，且具有更好的 therapeutic index 而漸漸取代 aminopterin 的角色。當時也發現 leucovorin 可作為高劑量 methotrexate 的救援手段，以此降低 methotrexate 的毒性。後來的研究著重於對 methotrexate 在生物化學和藥理學的基本了解，並且發現其關鍵在於 membrane transport and polyglutamation。終於，在 methotrexate 推出的 50 年後迎來了下一個抗葉酸藥品的問世。

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。目前 pemetrexed 被 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)。

### 參考資料:

Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The antifolates. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Jun;26(3):629-48, ix. doi: 10.1016/j.hoc.2012.02.002. PMID: 22520983; PMCID: PMC3777421.

## 常見適應症 (藥物於 2009 年 FDA 允許上市)

- ◆ 治療復發或頑固型周邊T-細胞淋巴瘤 ( peripheral T-cell lymphoma , 簡稱 PTCL ) 。此適應症是基於整體反應率獲得加速批准的。
- ◆ (off-label dosing) 治療復發或頑固型皮膚T-細胞淋巴瘤(包括蕁狀肉芽腫及西查瑞症候群 )( Cutaneous T-cell lymphoma, including mycosis fungoides and Sezary syndrome)

| US FDA 適應症  | 試驗設計/適用病人  | 試驗結果  | 用法劑量   |
|---|--|---|--|
| Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) (Relapsed or refractory )<br><br><i>J Clin Oncol. 2011 Mar 20;29(9):1182-9.</i> | <u>Phase 2, single-arm, open-label study.</u><br><br>PTCL patients who have documented disease progression after ≥ 1 prior treatment and recovered from the toxic effects of prior therapy (n=109) | ORR : 29%( CR 11%, PR 18% )<br><br>mDoR : 10.1 months ( 95% CI, 3.4 months to not estimable)<br><br>mPFS : 3.5 months (95% CI, 1.7 to 4.8)<br><br>mOS : 14.5 months (95% CI, 10.6 to 22.5)<br><br>grade 3/4 ADR : thrombocytopenia (32%), mucositis (22%), neutropenia (22%), and anemia (18%). | pralatrexate IV push over 3-5 minutes at 30 mg/m <sup>2</sup> /wk for 6 weeks in 7-week cycles.<br><br>Vitamin supplementation : of B12 1 mg IM every 8 to 10 weeks and daily oral folic acid 1.0 to 1.25 mg |

CR: complete remission, PR : partial response mOS : median overall survival, mPFS :median progression-free survival, mDoR : median Duration of response, RCT : randomized control trial, ORR: Overall Response rate

## 作用機轉

腫瘤細胞需要葉酸才能進行複製，而 Pralatrexate 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(10-30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少(11%；第三級：3%、第四級：4%)、嗜中性白血球低下 (24%；第三級：13%、第四級：7%)、血小板減少症(41%；第三級：14%、第四級：19%)、貧血(34%；第三級：15%、第四級：2%)

## 注意事項及常見副作用

1. 心血管：水腫 ( 30% )
2. 皮膚：夜間出汗 ( 11% )、瘙癢 ( 14% )、皮疹 ( 15% )
3. 內分泌和代謝：低鉀血症 ( 15% )
4. 消化系統：腹痛 ( 12% )、厭食 ( 15% )、便秘 ( 33% )、腹瀉 ( 21% )、噁心 ( 40% )、口腔炎 ( 70%; 3級：17%; 4級：4% )、嘔吐 ( 25% )
5. 肝臟：血清轉氨酶增加 ( 13% )
6. 神經系統：疲勞 ( 36% )
7. 神經肌肉和骨骼：背痛 ( 11% )、肢體疼痛 ( 12% )
8. 呼吸系統：咳嗽 ( 28% )、呼吸困難 ( 19% )、鼻血 ( 26% )、咽喉疼痛 ( 14% )
9. 其他：發燒 ( 32% )

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。

## 維他命補充

病人必須每天口服低劑量 ( 1.0-1.25 mg ) 葉酸。應在使用第一劑前 10 天開始服用葉酸，並應在整個療程中以及使用最後一劑之後 30 天內持續使用。病人亦應在使用第一劑之前 10 週內開始以肌肉注射方式施打維他命 B12 ( 1 mg )，隨後每 8-10 週一次。隨後的維他命 B12 注射可與治療同一天進行。

## 劑量調整

- 施打任一劑 Pralatrexate 之前：黏膜炎應 ≤ 第 1 級。
- 血小板數應 ≥ 100,000/μL，所有隨後的幾劑則為 ≥ 50,000/μL。
- 絕對嗜中性球數目 ( ANC ) 應 ≥ 1,000/μL。常用劑量：

| 疾病                                      | 劑量  |
|---|---|
| 復發或頑固型周邊T-細胞淋巴瘤                         | IV 推注方式從0.9%氯化鈉輸注液的 USP 靜脈輸注管側孔施打 30 mg/m <sup>2</sup> ( 推注時間 3-5 分鐘 )，每週一次，連續6週，每7週為一個治療週期；持續直到疾病進展或不可接受的毒性。 |
| (off-label dosing)<br>治療復發或頑固型皮膚T-細胞淋巴瘤 | IV 15 mg/m <sup>2</sup> ，每週一次，連續3週，每4週為一個治療週期；持續直到疾病進展或出現無法接受的毒性。   |

- 腎功能不全劑量調整：

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| eGFR ≥ 30 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup>                 | 不須調整劑量                           |
| 重度腎功能不全病人<br>eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | 建議劑量為 15 mg/m <sup>2</sup>       |
| 末期腎病，包括透析<br>eGFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>       | 避免使用；如果潛在利益大於風險，則監測腎功能並根據毒性減少劑量。 |

- 肝功能不全劑量調整：

|       |   |
|-------|---|
| 第 3 級 | 跳過該劑<br>恢復至≤第 2 級時的劑量: 20 mg/m <sup>2</sup><br>重度腎功能不全病人恢復至≤第 2 級時的劑量: 10 mg/m <sup>2</sup> |
| 第 4 級 | 停止治療  |

➤ 副作用劑量調整(依照治療當日情況調整)

| 副作用                       | 程度      | 處理方式  |
|---------------------------|---------|---|
| 口腔黏膜炎                     | 第 2 級   | 跳過該劑<br>◆ 恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：以之前的劑量繼續治療<br>◆ 重度腎功能不全病人恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：以之前的劑量繼續治療                     |
|                           | 第 2 級復發 | 跳過該劑<br>◆ 恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：20 mg/m <sup>2</sup><br>◆ 重度腎功能不全病人恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：10 mg/m <sup>2</sup> |
|                           | 第 3 級   | 跳過該劑<br>◆ 恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：20 mg/m <sup>2</sup><br>◆ 重度腎功能不全病人恢復至口腔黏膜炎≤1 級時的劑量：10 mg/m <sup>2</sup> |
|                           | 第 4 級   | 停止治療  |
| 血小板<br><<br>50,000/<br>μL | 持續 1 週  | 跳過該劑<br>◆ 重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療<br>◆ 重度腎功能不全病人重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療                                 |
|                           | 持續 2 週  | 跳過該劑<br>◆ 重新開始治療的劑量: 20 mg/m <sup>2</sup><br>◆ 重度腎功能不全病人重新開始治療的劑量: 10 mg/m <sup>2</sup>             |
|                           | 持續 3 週  | 停止治療  |

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
| ANC<br>500-<br>1,000/<br>μL<br>且無發<br>燒 | 持續 1 週          | 跳過該劑<br>◆ 重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療<br>◆ 重度腎功能不全病人重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療  |
| ANC<br>500-<br>1,000/<br>μL<br>且發燒      | 持續 1 週          | 跳過該劑，給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療<br>◆ 重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療，並給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療<br>◆ 重度腎功能不全病人重新開始治療的劑量: 以之前的劑量繼續治療，並給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療                       |
| 或 ANC<br>< 500/<br>μL                   | 持續 2 週<br>或復發   | 跳過該劑，給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療<br>◆ 重新開始治療的劑量: 20 mg/m <sup>2</sup> ，並給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療<br>◆ 重度腎功能不全病人重新開始治療的劑量: 10 mg/m <sup>2</sup> ，並給予 G-CSF 或 GM-CSF 支持治療 |
|   | 持續 3 週<br>或二度復發 | 停止治療   |
| 皮膚反<br>應                                | 嚴重              | 暫停或停止治療  |

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：Pralatrexate可能引起血小板減少、中性粒細胞減少和貧血。應監測全血細胞計數，劑量調整乃根據每次用藥前的絕對嗜中性球數目（ANC）與血小板數目。使用維他命 B12 與葉酸可減低治療相關的血液毒性
- 皮膚反應：嚴重且可能致命的皮膚反應，臨床試驗（14/663 [2.1%]受試者）與上市後經驗中皆曾報告這些皮膚反應，包括皮膚剝落、潰瘍及中毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis，簡稱 TEN）。若持續治療，這些反應可能惡化而變得更嚴重。這些反應可能出現在已知之淋巴瘤的皮膚及皮下部位。出現皮膚反應的病人應接受密切監測，若反應很嚴重，則應暫停或終止治療。

- 肝毒性：使用時觀察到肝毒性和肝功能試驗異常。持續的異常可能表明肝毒性。須監測病人的肝功能，暫時治療直到肝功能恢復，並依肝臟毒性的嚴重度調整劑量或終止治療。
  - 黏膜炎：Pralatrexate可能引起黏膜炎（包括消化道和泌尿生殖道的口腔炎或黏膜發炎）。若出現高於或等於第 2 級的黏膜炎，則應每週監測黏膜炎，跳過該劑藥物，並依據上方表格做劑量調整。使用維他命 B12與葉酸可減低黏膜炎風險。
  - 腫瘤溶解症候群：Pralatrexate可能引起腫瘤溶解症候群。曾有接受治療的淋巴瘤病人出現腫瘤溶解症候群的報告。病人應接受密切監測以及併發症的治療。
  - 懷孕分級 D：可能對胎兒造成傷害。
  - 與疾病有關的問題：
- 腎功能受損：嚴重腎功能受損的患者易於增加暴露和毒性風險。有報告指出，接受透析的末期腎病患者中，包括毒性表皮壞死溶解症(TEN)及黏膜炎，因此不建議用於這些病人，除非接受治療的潛在益處大於潛在風險。

## 藥物交互作用

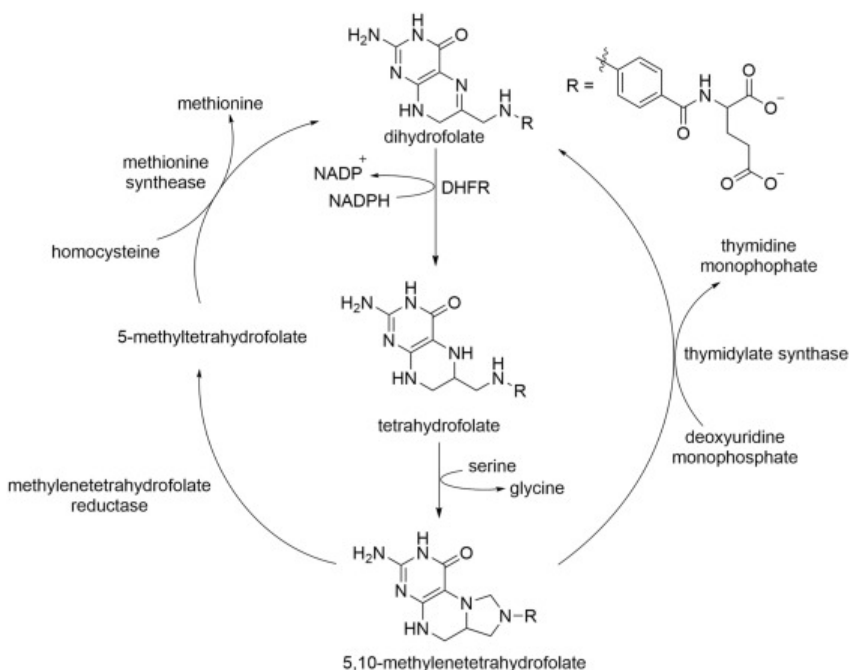
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- 體外研究顯示，pralatrexate 並非 CYP450 同功酶的受質、抑制劑或誘發劑，因此經由 CYP450 同功酶產生藥物交互作用的可能性低。
- 轉運蛋白的體外研究顯示，pralatrexate 並非 P-gp、OCT2、OAT1 及 OAT3 的受質，但為 BCRP、OATP1B1、MRP2 及 MRP3 的低度至中等受質，亦為 OATP1B3 的受質。Pralatrexate 不會顯著抑制 P-gp、BCRP、OCT2、OAT1、OAT3 及 OATP1B3，但為 OATP1B1 及 MRP2 的弱抑制劑，為 MRP3 的強力抑制劑。MRP3 為肝臟中存在的轉運蛋白，與 etoposide、teniposide 及 methotrexate 的運送有關。
- 尚無針對 pralatrexate 與其他藥物之間的藥物動力學藥物交互作用進行的正式臨床評估。由於 pralatrexate 可經由腎臟排除（約佔 34%），因此與極端仰賴腎臟清除的藥物（例如 NSAID、trimethoprim/sulfamethoxazole）併用可能導致 pralatrexate 的清除延遲。

## 臨床監測項目

- 全血球計數(Complete Blood Count)、腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin) (每個治療周期的第一和第四次劑量之前)。
- 在可能懷孕的患者使用前評估懷孕狀況。
- 監測黏膜炎的嚴重程度、腫瘤溶解綜合症、骨髓抑制情況，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。

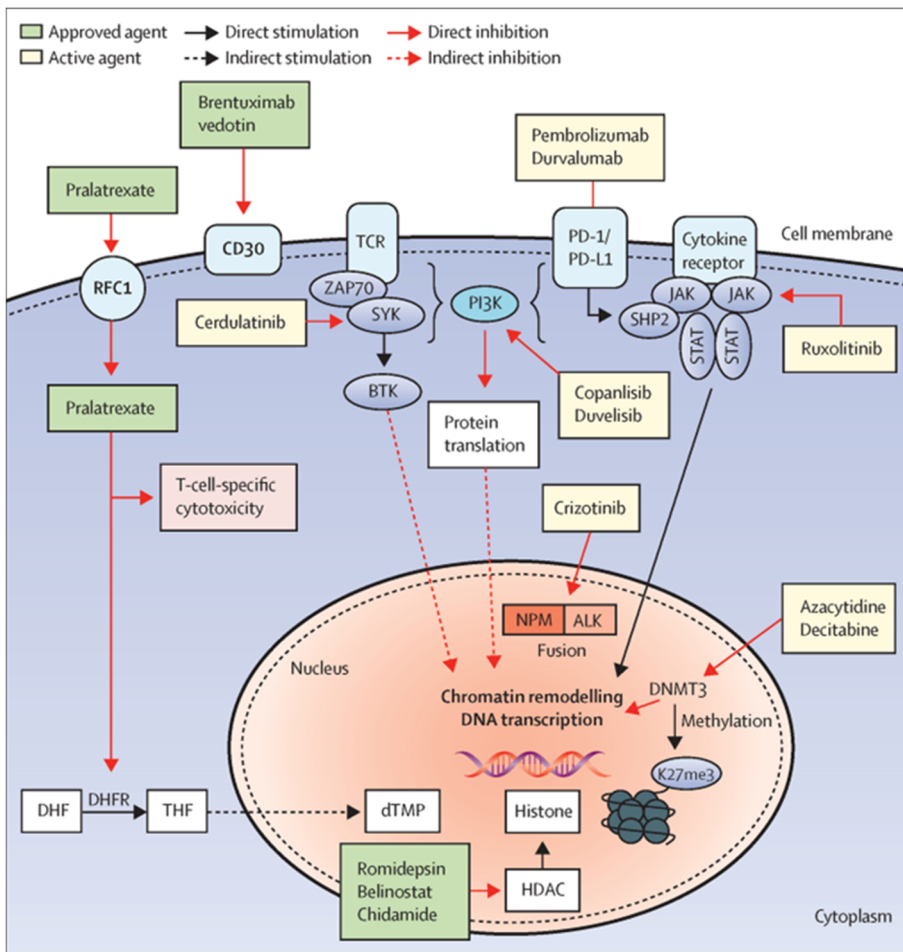
## 機轉

Pralatrexate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)，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。



Mechanisms of action of dihydrofolate reductase (DHFR).



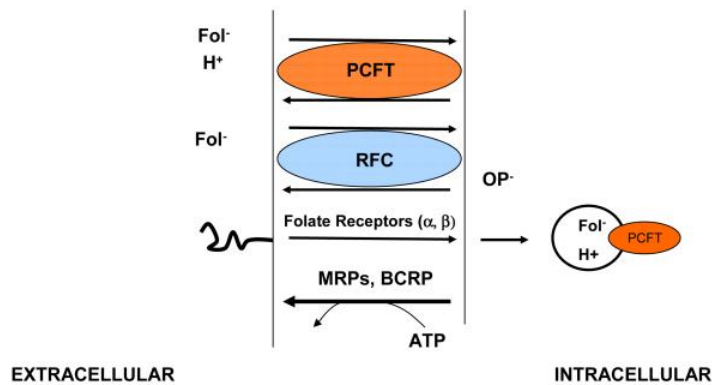


Pralatrexate 有效治療 T 細胞惡性腫瘤的機轉途徑

ALK=anaplastic lymphoma kinase. BTK=Bruton's tyrosine kinase. DHF= dihydrofolic acid. DHFR= dihydrofolic acid reductase. DNMT3= DNA methyltransferase 3. dTMP= thymidine monophosphate. HDAC= histone deacetylase. JAK= Janus kinase. K27me3= tri-methylation at the 27th lysine residue of HDAC3. NPM= nucleophosmin. PI3K= phosphoinositide 3 kinase. PD-1= programmed cell death 1. PD-L1= programmed cell death ligand 1. RFC1= reduced folate carrier 1. SHP2= Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2. STAT= signal transducer and activator of transcription. SYK= splenic tyrosine kinase. TCR= T-cell receptor. THF= tetrahydrofolate. ZAP70= zeta-chain-associated protein kinase 70.

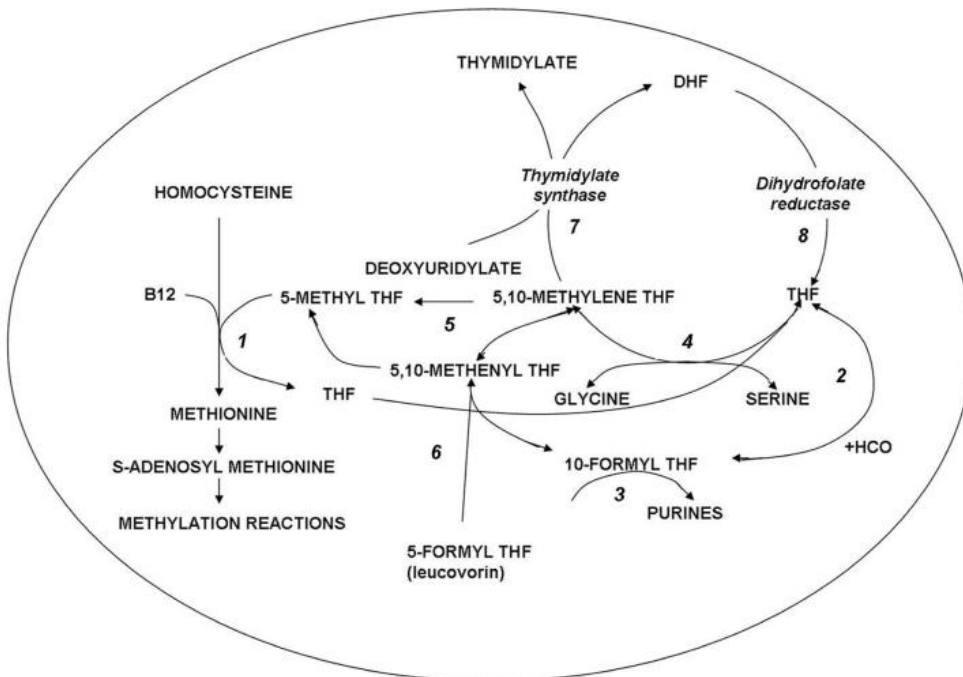
### 【葉酸與運輸蛋白】

在體內有另外一個運送葉酸的轉運蛋白，叫做reduced folate carrier (RFC)，在全身組織都有表達，中性pH值下有最好的吸收作用。RFC是5-methylTHF進入體內的主要途徑，也是MTX等抗葉酸藥品進入腫瘤的主要途徑。Pralatrexate對於RFC的親和度高過MTX，也因此能達到更高的細胞內濃度與較長的半衰期。



【為何需要使用維他命B12、leucovorin和folic acid】

維他命B12負責協助將homocysteine變成methionine，此步驟需要5-methylTHF提供甲基變成THF。若缺乏維他命B12，此步驟將無法進行，會中斷與葉酸循環有關的purine與pyrimidine的合成。而leucovorin(5-formylTHF)能夠生成5-10-methylTHF，再生成THF和purine。當血中的Pralatrexate濃度下降時，leucovorin或folic acid在血中的濃度夠高，能夠競爭性抑制Pralatrexate通過RFC，協同維他命B12協助生成THF，藉此降低Pralatrexate在小腸和骨髓細胞的毒性。



ref : The peripheral T-cell lymphomas: an unusual path to cure. (n.d.). *Lancet Haematology*, 7(10), e765–e771.

ref : Visentin, M., Zhao, R., & Goldman, I. D. (2012, June). The Antifolates. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(3), 629–648.

## 藥師小叮嚀

- 務必定期服用葉酸、補充維他命B12，可大大降低藥物引起骨髓抑制與其他的副作用發生風險，請務必遵守醫師指示。
  - ◆ 請每天口服低劑量（1.0-1.25毫克）葉酸。應在使用第一劑服瘤停前10天開始服用，並應在整個療程中以及使用最後一劑服瘤停之後30天內持續使用。
  - ◆ 請於使用第一劑服瘤停之前10週內開始肌肉注射維他命B12（1毫克），隨後每8-10週一次。隨後的維他命B12注射可與服瘤停治療同一天進行。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後期間6個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
- 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。
- 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