

## 研究论文

# 高剂量氨甲喋呤的临床药代动力学

张秀国 吴德政

(307 医院临床药理室, 北京)

**提要** 本文研究了接受高剂量氨甲喋呤(MTX)结合甲酰四氢叶酸钙(CF)保护化疗的 20 例恶性肿瘤病人的药代动力学特性。用药剂量 17~62 mg/kg。静脉滴注 MTX 结束后血药浓度迅速下降,药一时曲线符合开放三室模型,用阻尼非线性小二乘法计算的  $t_{1/2\alpha} = 0.36 \pm 0.09$ ,  $t_{1/2\beta} = 1.43 \pm 0.22$ ,  $t_{1/2\gamma} = 8.24 \pm 2.36$  小时。据血药浓度公式,在给药后早期可以预测 24 小时以后的血浓度,可及早发现清除不良的病人。接受治疗的所有病人无严重毒性发生,24、48 小时血浓度  $< 5.4 \times 10^{-6}$  M、 $6.21 \times 10^{-7}$  M 是安全的。

**关键词** 氨甲喋呤; 临床药代动力学; 甲酰四氢叶酸钙

氨甲喋呤(Methotrexate MTX)已广泛应用于治疗恶性肿瘤,肿瘤组织对 MTX 易产生耐药性,是影响肿瘤化疗的重要因素。业已证明,肿瘤细胞发生抗药的机制是(1)细胞膜降低了 MTX 的渗透性或(2)增加了二氢叶酸还原酶的含量,从而引起 MTX 绝对量或相对量的不足<sup>(1)</sup>。滴注高剂量 MTX (1 g/m<sup>2</sup> 以上)后,血药浓度可达  $10^{-3}$  M,从而使常规剂量治疗无效的恶性肿瘤及对化疗有抗药性的成骨肉瘤都能获得较好疗效<sup>(2,3)</sup>。给予高剂量 MTX 后,因个体清除速率不同,以致药时曲线变化较大,故在常规剂量甲酰四氢叶酸钙(Citrovorum Factor CF)保护下仍可发生严重毒性反应,甚至死亡。严重毒性反应与血药浓度高低及持续时间长短有关。在用药后 24 小时血药浓度  $< 5 \times 10^{-6}$  M,48 小时  $< 5 \times 10^{-7}$  M 不会发生严重毒性反应<sup>(3,4)</sup>。对于血药浓度增高的病人,增加 CF 用量可以预防严重毒性发生<sup>(5)</sup>。为了保障高剂量 MTX 化疗的安全进行,本文在接受高剂量 MTX 化疗的病人进行血药浓度监测及药代动力学研究。

### 材料与方 法

**1. 病人** 在 20 例病人进行了 20 次高剂量 MTX 滴注。病人年龄 14~60 岁,体重 36~78 kg。其中肺癌 11 例,成骨肉瘤 4 例,其它 5 例。给药剂量 1~4 g。所有病人白细胞  $> 4000/mm^3$ ,血小板  $> 100,000/mm^3$ ,肝肾功能正常。

**2. 治疗方案** MTX 溶于 500 ml 5%葡萄糖注射液中,恒速 4 小时滴完。滴注 MTX 前半小时静脉注射长春新碱 2 mg。滴注前 24 小时碱化尿液,每日静滴 5%碳酸氢钠 250 ml 及饭后口服碳酸氢钠 2 g,以保持尿 pH  $\geq 7$ 。输血量在 2000 ml/d 以上,保持尿量 3000 ml/d 以上,并维持 3 天。CF 在滴完药物后 6 或 12 小时给予,12~15 mg/次,6 小时一次,共 12 次。

**3. MTX 测定方法** 用荧光法测定血与尿中的 MTX<sup>(6)</sup> 血尿中药物最小检测量分别为 0.015 μg/ml、0.5 μg/ml。CF 不干扰测定。应用阻尼非线性最小二乘法程序计算动力学参数，在 FACOM-230 机运算。

## 结 果

### (一) 血药动力学特性

滴注药物完毕后，分别于 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 及 48 小时取血测定血浆药物浓度。结果表明，0 时血药浓度最高，峰值为  $3.58 \sim 16.20 \times 10^{-5} M$ ，并与给药剂量大致成比例。

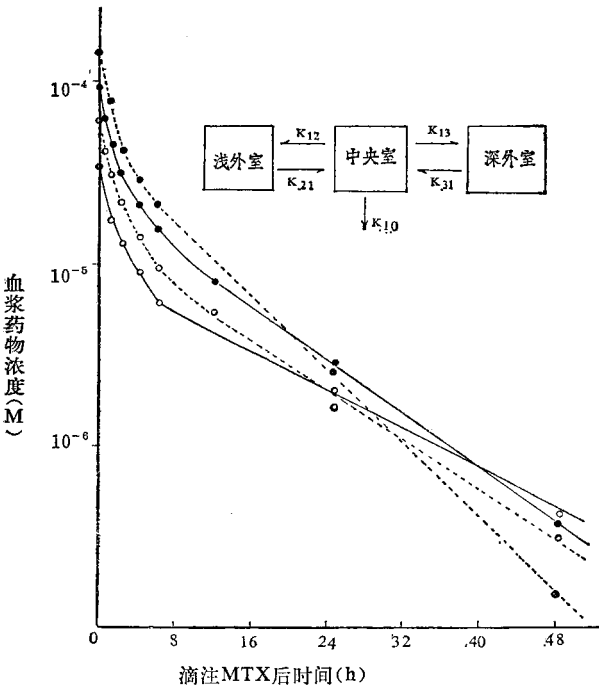


图 1 血浆 MTX 药时曲线 (赋予机体三室模型特征，包括中央室、浅外室和深外室)

- 病例 19, 剂量为 58 mg/kg
- 病例 8, 剂量为 31 mg/kg
- 病例 13, 剂量为 33 mg/kg
- 病例 12, 剂量为 33 mg/kg

平衡所造成。

一个有意义的动力学特点是，清除正常的人在滴注 MTX 结束后的 0~1 小时 (分布相) 以及 1~6 时 ( $\alpha$  清除相) 血药浓度衰减速度基本相同，各病人 1、2、4、6 小时血药浓度分别是其 0 时浓度的  $51\% \pm 2.6$ ， $34\% \pm 4.3$ ， $20\% \pm 2.0$ ， $13\% \pm 2.8$ 。因而各病人 1、2、4、6 小时药物浓度高低与 0 时浓度成比例，这说明在血浆浓度较高时 MTX 清除恒定。 $\beta$  清除速率变化较大，24 及 48 小时血药浓度与 0 时浓度无直接关联，这是由于血浆浓度较低时 MTX 清除个体差异较大，这一清除特点与 MTX 的毒性反应与给药剂量无关的事实相一致。

MTX 动力学参数另一个特点是中央室至浅外室的转运速率常数 ( $K_{12}$ ) 较小，而浅外室至中央室转运速率常数 ( $K_{21}$ ) 较大。相反，中央室至深外室的转运速率常数 ( $K_{13}$ ) 较大，深外室至中央室转运速率常数 ( $K_{31}$ ) 较小， $K_{12}/K_{21}$  及  $K_{13}/K_{31}$  分别为 0.26 及 1.33，此数值可视为浅外室和深外室组织药物浓度与血药浓度的比值。有人报道药物分布平衡后肌肉组织中浓度

给药结束后，血药浓度迅速下降，药一时曲线符合开放三室模型 (图 1) 即有分布相  $\pi$ ，清除相  $\alpha$  及  $\beta$  组成。各动力学参数列于表 1。 $\pi$  发生在滴注 MTX 结束后的 0~1 小时，代表了药物在组织中达到分布平衡的速度过程，药物在此相衰减较快，其分布速率常数  $\pi$   $2.0120 \pm 0.50 \times 10^{-5} M/h$ ，分布半衰期  $0.36 \pm 0.09$  小时。以后血药浓度的衰减进入清除相， $\alpha$  清除相发生在滴注结束后的 1~6 小时，代表了肾脏、肝脏对药物的清除。在  $\alpha$  相药物衰减仍然较快，清除速率常数  $\alpha$   $0.4934 \pm 0.07 \times 10^{-5} M/h$ ， $\alpha$  清除半衰期  $1.43 \pm 0.22$  小时。MTX 在  $\beta$  相清除较慢，其清除速率常数仅为  $\alpha$  的  $1/5$ ，数值为  $0.0903 \pm 0.03 \times 10^{-5} M/h$ 。 $\beta$  半衰期  $8.24 \pm 2.36$  小时。 $\beta$  相清除缓慢的原因是由于药物的肝肠循环和在较低血浆浓度时肾脏对 MTX 的重吸收，以及与二氢叶酸还原酶牢固结合的药物缓慢地与血浆浓度相

表 1 高剂量 MTX 化疗病人的药代动力学参数

病人	参 数					
	$\pi$	$\alpha$	$\beta$	$t_{\frac{1}{2}\pi}$	$t_{\frac{1}{2}\alpha}$	$t_{\frac{1}{2}\beta}$
3	1.8047	0.5099	0.0831	0.38	1.36	8.33
6	1.4468	0.4334	0.1270	0.48	1.60	5.46
8	2.2141	0.5602	0.1098	0.31	1.24	6.31
13	2.7610	0.4036	0.0637	0.25	1.72	10.88
15	1.8333	0.5598	0.0680	0.38	1.24	10.19
$\bar{X} \pm SD$	2.0120 $\pm 0.50$	0.4934 $\pm 0.07$	0.0903 $\pm 0.03$	0.36 $\pm 0.09$	1.43 $\pm 0.02$	8.24 $\pm 2.36$
	$K_{12}$	$K_{21}$	$K_{13}$	$K_{31}$	$K_{10}$	A
3	0.3030	1.3649	0.2491	0.1975	0.2840	20.71
6	0.3171	0.9102	0.1580	0.2138	0.4098	25.65
8	0.3377	1.7592	0.2263	0.2499	0.3096	41.54
13	0.6043	2.0209	0.1767	0.1137	0.3086	20.71
15	0.3588	1.2482	0.3684	0.1902	0.2938	22.21
$\bar{X} \pm SD$	0.3842 $\pm 0.12$	1.4607 $\pm 0.44$	0.2357 $\pm 0.08$	0.1930 $\pm 0.05$	0.3212 $\pm 0.05$	

按  $C = Pe - \pi t + Ae - \alpha t + Be - \beta t$  应用阻尼非线性最小二乘法程序计算动力学参数

其中:  $\pi$  为分布相速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$\alpha$  为第一清除相速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$\beta$  为第二清除相速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$t_{\frac{1}{2}\pi}$  为分布相半衰期 (h)

$t_{\frac{1}{2}\alpha}$  为第一清除相半衰期 (h)

$t_{\frac{1}{2}\beta}$  为第二清除相半衰期 (h)

$K_{12}$  为中央室至浅外室转运速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$K_{21}$  为浅外室至中央室转运速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$K_{13}$  为中央室至深外室转运速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$K_{31}$  为深外室至中央室转运速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

$K_{10}$  为从中央室不可逆地清除速率常数 ( $\times 10^{-5} M/h$ )

A 为药时曲线下面积 ( $10^{-5} M/h$ )

低于血浆浓度, 肠管及肝脏中浓度高于血浆浓度<sup>(7)</sup>, 这或许和浅外室及深外室代表的组织有关。深外室至中央室转运药物较慢的特点与有人发现在  $10^{-7} M$  浓度水平几乎所有细胞内的药物与二氢叶酸还原酶不可逆的结合的事实相一致, 这可能和药物的清除缓慢及毒性反应有关。

经计算的血药浓度曲线下面积与给药剂量成正比 (相关系数为 0.8601)。虽然血药浓度曲线下面积对于很多药物来说是决定药效的重要参数, 但 MTX 毒性反应与血药浓度曲线下面积并不直接相关。现已证明, MTX 毒性反应主要由药物作用时间长短所决定, 浓度高低则不是主要的。例如静脉滴注 333 mg/h 持续 24 小时没有发生严重毒性反应, 而给予 148 mg/h 持续 48 小时出现了严重骨髓抑制<sup>(8)</sup>。无疑前者血药浓度曲线下面积比后者为大。

数学分析表明, 短时间静脉滴注 MTX 后药物有效时间与给药剂量的对数成线性关系。

计算公式为:

有效作用时间 (h) =  $23.8 \times \text{给药剂量对数} - 7.5$

按公式计算: 给予 20 mg/人, 有效血浓度可达 23 小时, 给予 2000 mg/人仅 71 小时。与有人报道给予  $< 20 \text{ mg/m}^2$  可以阻止白血病细胞在 S 期大约 20 小时相符合<sup>(8)</sup>。

## (二) 尿排泄量与血药浓度的关系

在 3 例成年病人测定了 MTX 排泄量 (表 2), 在 4 小时滴注期间, 尿排泄量占总给药量的  $18.4\% \pm 2.3$ , 0~6 小时占  $18.7\% \pm 1.7$ , 6~12 小时占  $2.8\% \pm 0.9$ , 12~24 小时占  $1.8\% \pm 0.7$ 。24 小时总排泄量为总给药量的  $41.7\% \pm 1.8$ , 24~48 小时不足 1%。与王侑先等报道的 24 小时排泄量为 53.5% 相接近<sup>(9)</sup>。由此可见, MTX 排泄主要集中在滴注期间及滴注结束

表 2 尿中 MTX 排泄量

病 人	用 量 (g)	排 泄 量 (占总给药量的%)						总 量
		滴 注 间	0~2	2~6	6~12	12~24	24~48	
7	1.8	15.4	—	21.0*	2.0	2.5	0.01	40.9
14	2.0	18.8	—	18.0*	2.2	0.9	—	40.0
19	3.0	21.0	9.8	7.3	4.1	1.9	—	44.1
$\bar{X} \pm SD$	2.3	18.4 ± 2.2	—	18.7 ± 1.7	2.8 ± 1.7	1.8 ± 0.7	—	41.7 ± 1.8

\* 0~6 h 排泄量

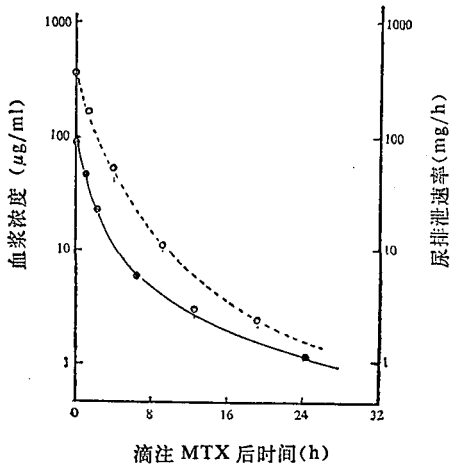


图 2 药时曲线与尿排泄速率的关系  
(病例 19, 用药剂量为 3g, 平均尿中浓度为血浆浓度的 10.9 倍)  
○-----○ 尿    ●-----● 血浆

后的 0~6 小时, 给药后药物迅速地从中清除对于避免高剂量 MTX 引起严重毒性反应是十分重要的。这一排泄特点也是 MTX 一次临床用量从 2.5mg 可增加 30g 的原因之一。

尿排泄的一个特点是尿排泄速率对数与时间作图与药时曲线相同(图 2)。这说明了尿排泄速率与血药浓度的关系。尿量减少可引起排泄速率降低, 继而引起血药浓度增高, 药一时曲线发生变化。病例 2 给予 MTX 后 6 小时内尿量仅有 450 ml, 尿量明显与正常人给液期间尿量 351 ± 65 ml/h 为少。血药浓度清除缓慢,  $t_{1/2\alpha}$  增至为 5.2 小时, 给速尿后 1 小时, 尿量增为 300 ml/h, 血药浓度迅速下降,  $t_{1/2\alpha}$  变为 2.2 小时。病例 12, 24~48 小时尿量为 1100ml, 48 小时血药浓度也增高为  $6.21 \times 10^{-7}M$ 。

(三) 利用药代动力学公式预测血药浓度

肾清除不良或“第三生理腔”积存药物引起血药浓度增高的病人, 及早给予 CF 可有效对抗 MTX 毒性, 过晚给予易发生严重毒性反应。因此, 预测 24 小时以后的血药浓度是否超出正常范围对预防严重毒性发生有重要意义。

药代动力学特性表明, 在滴注结束后 6 小时, 经过了约 4 个  $\alpha$  清除半衰期, 理论计算体内药物被清除 93.75%, 实测均值为 87%, 如果病人在给药后早期清除缓慢, 大量药物势必存留在体内, 致使 24, 48 小时血药浓度增高。本文以 5 例病人平均动力学参数制成通用公式, 并观察了 20 例病人滴注完毕后 6 小时血药浓度实测值与计算值的比值及与 24, 48 小时血药浓度的关系(表 3)。

通用公式:

$$C = Pe - 2.0120 t + Ae - 0.4934 t + Be - 0.0903 t$$

$$P = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{3.08} \quad A = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{2.04} \quad B = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{5.41}$$

结果表明, 当 6 小时血药浓度实测值高于计算值的 40% 以上, 可提示病人早期血药浓度清除缓慢, 24, 48 小时血药浓度可高出正常范围。如病例 4 滴注 6 小时浓度为计算值的 143%, 其 24, 48 小时浓度分别为  $5.4 \times 10^{-6}M$ ,  $5.8 \times 10^{-7}M$ 。其余病人实测值与计算值相差不大, 24, 48 小时浓度都处在较低水平。

正如上述, 对 MTX 清除正常的人, 给药后早期  $\pi$ 、 $\alpha$  相血药浓度衰减规律基本相同。

表 3 预测血药浓度

病 例	6 小时血药浓度		实测值/ 计算值 ( $\times 100$ )	24 h ( $\times 10^{-6}M$ )	48 h ( $\times 10^{-7}M$ )	病 例	6 小时血药浓度		实测值/ 计算值 ( $\times 100$ )	24 h ( $\times 10^{-6}M$ )	48 h ( $\times 10^{-7}M$ )
	实测值	计算值					实测值	计算值			
	( $\times 10^{-5}M$ )						( $\times 10^{-5}M$ )				
1	1.20	1.12	107	1.60	—	11	0.64	0.58	110	1.00	—
2	1.05	0.87	121	1.80	2.50	12	0.63	0.47	134	2.20	6.21*
3	1.79	1.54	116	3.00	4.50	13	0.81	0.83	98	1.50	3.30
4	2.05	1.43	143	5.40	5.80	14	0.61	0.62	98	0.53	0.55
5	0.73	0.86	85	1.46	—	15	0.73	0.85	86	2.50	4.80
6	0.95	1.36	70	1.30	1.10	16	0.73	1.02	72	1.48	—
7	0.42	0.60	70	0.58	0.74	17	1.67	1.40	119	2.90	—
8	1.27	1.24	102	2.16	1.61	18	0.86	0.85	101	3.50	—
9	1.31	1.28	102	2.10	3.30	19	1.32	1.83	72	1.30	1.75
10	1.22	1.02	120	2.60	3.40	20	2.00	2.14	93	1.80	—

\* 24~48小时尿量为 1100 ml

按  $C = Pe^{-2.0120t} + Ae^{-0.4694t} + Be^{-0.0003t}$ ,  $P = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{3.08}$ ,  $A = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{2.04}$ ,  $B = \frac{\text{测定 0 时浓度}}{5.41}$  计算血药浓度。

例: 病人 13, 0 时浓度为 6.25, 6 小时浓度为 0.81, 求出  $P=2.03$ ,  $A=3.06$ ,  $B=1.16$ , 代入公式: 6 小时计算浓度  $C=0.83$ , 实测值/计算值为  $0.81/0.83 \times 100=98$ , 因此, 病人 24 小时浓度不会高出正常范围。

因此, 制作通用动力学公式, 只要在滴注后 0 时和 5~7 小时的任一时间取血测定药物浓度, 就可计算出其给药后早期任一时间的血药浓度, 并比较取血时间点的测定值和计算值, 据以完成预测(参看表 3)

#### (四) 毒性反应与药代动力学特性

接受治疗的所有病人无严重毒性反应及死亡发生, 一般的毒性反应主要为消化系统症状, 如恶心呕吐, 食欲缺乏; 血清谷丙转氨酶(SGPT)增高和白细胞下降。消化道反应发生较普遍, 多在给药后的 1~3 天, 随药物被清除掉而好转, SGPT 增高者占 42%, 最高为 500 单位(120 单位为正常值), 一般在 2 周内恢复正常。仅 1 例病人白细胞为  $1800/mm^3$ , 其余均在  $2000/mm^3$  以上。明显的白细胞下降发生在给药后的第 12 天左右, 在 3~4 周内恢复正常。病例 4 和 12, 滴注后 24、48 小时血药浓度都高于  $5 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-7}M$  (产生严重毒性反应的临界), 但没有发生严重毒性反应。本文工作表明, 24 小时血药浓度  $< 5.4 \times 10^{-6}$  及 48 小时  $< 6.21 \times 10^{-7}M$  是安全的。以上毒性反应代表了清除正常人的一般毒性反应, 因此, 上述血药浓度清除规律及各速率常数均可视为非严重毒性反应病人的正常数值。

## 讨 论

自 30 年前 MTX 首次应用治疗白血病以来, 给药方案有了很大的变化。MTX 的剂量可以提高到初期用量的上千倍, 但毒性反应并未相应增加, 根据动力学特点给予 MTX 后药物以很快速度被清除, 即使给予比常规用量高 100 倍的剂量, 其有效作用时间才增加 2.5 倍。

本文及其他作者的工作证明, 在应用大剂量 MTX 治疗时, 少尿可使药物在体内清除减慢, 引起血药浓度增高<sup>(2,3)</sup>。现已进一步表明, 避免严重毒性反应的条件是: (1) 病人具有正常的肾功能, 尿液  $pH \geq 7$ , 以及有足够的尿量<sup>(3,10)</sup>; (2) 有胸腹水、肠梗阻及水肿的病人应慎用或禁用<sup>(2,9)</sup>; (3) 给予 MTX 后避免水杨酸类药物的应用<sup>(11)</sup>; (4) 进行血药浓度监测, 合理使用 CF<sup>(12)</sup>。

体外实验表明,长春新碱(VCR)能增加细胞对 MTX 的摄入量<sup>(13)</sup>以及减慢 MTX 从细胞内流出的速度,增加细胞内药物浓度<sup>(14)</sup>。本工作还表明,滴注 MTX 的病人给 VCR 与不给 VCR 时血浆药物浓度-时间曲线没有明显差别,与文献报道的实验结果相同<sup>(13)</sup>。说明仅血药浓度的变化很难观察到 VCR 对 MTX 转运的影响,往往需要测定一些组织的药物浓度。

CF 的应用时间及剂量是影响疗效和毒性的因素之一,过早使用 CF 可拮抗 MTX 的抗肿瘤作用,过晚会增加毒性。文献上报道的 CF 应用时间在给 MTX 后的 6~30 小时,有人在 36 及 48 小时给予发生了严重的骨髓抑制,我们在给药后 10 小时给予 CF 以后延长为 16 小时,毒性反应没有增加。CF 的应用剂量为 12~15 mg/次,这样的剂量对于 MTX 清除正常的人保护正常组织是可行的。

虽然高剂量 MTX 结合 CF 保护化疗是治疗肿瘤的方案之一,能使对常规剂量耐药的肿瘤重新有效率达 30%以上,但它也有不足之处,对于治疗有效的肿瘤,在停药后 4 周左右仍可看到肿瘤复发。并且由于花费大以及临床用药中对血药浓度的监测措施,对广泛地开展此项工作带来一定困难。

致谢 参加本工作的还有肿瘤科王清平主任,鲍云华同志负责临床疗效研究,动力学参数的计算工作在汤仲明同志指导和帮助下进行,特此致谢。

### 参 考 文 献

1. Djerassi I, et al: High-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor(NSC-3590) rescue: background and rationale. *Cancer Chemother Rep* part 3, 6:3, 1975
2. Jaffe N, et al: High-dose methotrexate in osteogenic sarcoma: A 5-year experience. *Cancer Treat Rep* 62: 259, 1978
3. Isacoff W H, et al: Phase II clinical trial with high-dose methotrexate therapy and citrovorum factor rescue. *Ibid* 62:1295, 1978
4. Rosenberg S A: Treatment of osteogenic sarcoma: I. Effect of adjuvant high-dose methotrexate after amputation. *Ibid* 62:739 1978
5. Jaffe N, et al: Toxicity of high-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor (NSC-3590) in osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Rep* part 3, 6:31, 1975
6. 张秀国等: 血浆和尿中氨甲喋呤的简化荧光测定方法. *药学通报* 9:32, 1983
7. Zaharko D S: Pharmacokinetics. *Cancer Chemother Rep* part 3, 3:21, 1972
8. Jacobs S A, et al: Phase I trial high-dose methotrexate with modified citrovorum factor rescue. *Cancer Treat Rep* 62:397, 1978
9. 王岱先等: 癌肿病人应用大剂量氨甲喋呤后血药浓度的检测. *药理学报* 11:815, 1981
10. Jaffe N, et al: High-dose methotrexate with citrovorum factor in osteogenic sarcoma progress reports II. *Cancer Treat Rep* 61:675, 1977
11. Mandel M A: The synergistic effect of salicylates on methotrexate toxicity. *Plast Reconstr Surg* 57:733, 1976
12. Evans W E, et al: Pharmacokinetic monitoring of high-dose methotrexate early recognition of high risk patients. *Excerpta Medica Cancer* 45:2, 1980
13. Chello P L, et al: Different effect of VCR on uptake by L<sub>1210</sub> cells and mouse intestinal epithelia *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 39:2106, 1979
14. Fyfe M J, et al: Characteristics of the vincristine induced augmentation of methotrexate uptake in Ehrlich ascites tumor cells. *J Biol Chem* 248:5065, 1973

## CLINICAL PHARMACOKINETICS OF HIGH DOSE METHOTREXATE

ZHANG Xiu-guo and WU De-zheng

(Division of Clinical Pharmacology, 307th Hospital, Beijing)

### ABSTRACT

High-dose of methotrexate (MTX) was administered with citrovorum factor (CF) to 20 patients with malignant tumor. The pharmacokinetics and toxicities of MTX were studied following dosage of 17~62 mg/kg by a 4-hour infusion. Peak plasma MTX was attained just after the termination of drug infusion and the plasma levels fell rapidly thereafter. The pharmacokinetic parameters of the drug were estimated by a nonlinear least squares regression program. The results indicate that the plasma disappearance was a triphasic disintegration with half-lives of  $0.36 \pm 0.09$  hr ( $\pi$ ),  $1.43 \pm 0.22$  hr ( $\alpha$ ) and  $8.24 \pm 2.36$  hr ( $\beta$ ) (mean  $\pm$  SD). The formula of MTX pharmacokinetics was refined to provide plasma concentration over 24 hr. The cumulative urinary MTX excretion was  $41.7\% \pm 1.8$  of the administered dose. A low urine volume always resulted in a delayed drug excretion. High-dose MTX therapy with CF rescue was well tolerated for all patients. The toxicities of the drug were nausea, vomiting, elevation of serum transaminase level and a moderate leukopenia. The results show that a plasma MTX level of  $5.4 \times 10^{-6}$  M at 24 hr or  $6.21 \times 10^{-7}$  M at 48 hr was a safe level.

**Key words** Methotrexate (MTX); Clinical pharmacokinetics; Citrovorum factor (CF)