

雙特異性 T 細胞結合抗體給藥的共同特徵

- 雙特異性 T 細胞結合抗體是一類創新的治療藥物，能同時靶向兩種不同的抗原，一為 T 細胞抗原。儘管其設計和作用機制各異，但在給藥方式上通常具有以下共同特徵：
1. 遞增式劑量(Step-Up Dosing): 為了減少細胞激素釋放症候群(CRS)等不良反應，通常採用遞增式劑量方案：初始劑量較低。隨後逐漸增加劑量，直至達到治療劑量。
 2. 初始劑量需住院監測：在首次幾次給藥期間，病人通常需在醫院監測以應對可能的細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)。

適應症：

用於復發或難治性(至少接受過四線療法)多發性骨髓瘤於病人 (於 2022 年 10 月 FDA 准許上市) [1]

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Relapsed/ refractory multiple myeloma (Ref: N Engl J Med 2022;387:495- 505)	Phase I/II study, single arm. P: 165 R/R MM patients with at least 3 prior therapies. (Median prior lines of therapy: 5) I: Teclistamab (MajesTEC-1 trial, NCT03145181 (phase I) & NCT04557098 (phase II))	(Median f/u: 14.1 months) ORR: 63.0%; CR: 39.4% mDOR: 18.4 months mPFS: 11.3 months Negative MRD: 26.7% Grade 3~5 AEs: 94.5% TRAEs leading to discontinuation: 1.2%	Teclistamab step-up doses: 0.06 mg/kg on D1 of cycle 1 and 0.3 mg/kg D4 of cycle 1 then 1.5 mg/kg SC QW since D7 of cycle 1

試驗評論：

1. MajesTEC-1 的試驗結果顯示使用過三線以上的復發或難治性骨髓瘤病人，使用 teclistamab 在中位數 14.1 個月的追蹤期間能達到六成的 ORR，且有高達 26.7% 的病人達到 negative

MRD，也就是 1/4 病人能達到 deep response。且 PFS 中位數超過一年，顯示其於骨髓瘤的後線治療效果相當優異。

2. 另一項 CD3/BCMA bispecific antibody **elranatamab** 的 phase II 試驗-MagnetisMM 顯示 ORR 為 63.6%，與 MajesTEC-1 的結果 (63.0%) 相當接近。儘管缺乏 head-to-head 比較性試驗，其他數據如 mDOR (17.1 個月)、mPFS (11.8 個月)、mOS (21.2 個月) 亦與 MajesTEC-1 的結果相近。顯示兩者的治療效果相當。
3. 安全性方面，因副作用而需要停藥的比率不高，僅 1.2%。而 elranatamab phase II 試驗則有 14.5% 的病人因副作用而需停藥。[2]
4. 未來展望：目前 teclistamab 僅有後線單獨療法的適應症，有鑑於第一至第三線多為合併療法為主。進行中的合併療法試驗如 MajesTEC-3，則探討合併 daratumumab 在第二至第四線療法的合併應用；MajesTEC-7 試驗則探討合併 daratumumab 與 lenalidomide 於第一線無法移植病人的使用可能。未來有可能將 teclistamab 的使用推往更前線作使用。

- AE: adverse events. CR: Complete response; mDOR: median duration of response; mPFS: progression-free survival; R/R MM: relapsed/refractory multiple myeloma; TRAE: treatment-related adverse events; ORR: overall response rate.

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低 (10~30% 的病人會有噁心副作用)
- 骨髓方面副作用：貧血 67%；3/4 級：33%；嗜中性球減少 (84%；3/4 級：56%)；血小板計數減少 (71%；3/4 級：22%)；淋巴細胞減少 (92%；3/4 級：94%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用 (≥20%) 包括：發燒、細胞激素釋放症候群、肌肉骨骼疼痛、注射部位反應、疲勞、上呼吸道感染、噁心、頭痛、肺炎、腹瀉、淋巴球減少、嗜中性白血球減少、白血球減少、血紅素降低及血小板減少。
- 其他各系統副作用如下：
1. 全身性或注射部位副作用：發燒 (76%；3/4 級：3%)、注射部位疼痛 (37%)、疲勞 (33%；3/4 級：2.4%)、打冷顫 (16%)
 2. 免疫系統副作用：細胞激素釋放症候群 (72%；3/4 級：0.6%)、低丙種球蛋白血症 (11%；3/4 級：1.2%)
 3. 肌肉骨骼副作用：骨骼肌疼痛 (44%；3/4 級：4.2%)、骨痛 (16%；3/4 級：3%)
 4. 感染：上呼吸道感染 (26%；3/4 級：2.4%)、肺炎 (24%；3/4 級：15%)、泌尿道感染 (11%；3/4 級：5%)

5. 腸胃道方面副作用：噁心 (25%)、腹瀉 (21% ; 3/4 級 : 2.4%)、便秘 (18%)、嘔吐 (12%)
6. 神經方面副作用：頭痛 (25%)、運動功能障礙 (16%)、感覺神經病變 (15%)、肝腦病變 (13%)
7. 心血管副作用：低血壓 (18% ; 3/4 級 : 1.2%)、出血 (12% ; 3/4 級 : 1.8%)、高血壓 (12% ; 3/4 級 : 4.8%)、心律不整 (16% ; 3/4 級 : 1.8%)、水腫 (13%)
8. 代謝及內分泌方面副作用：食慾下降 (11%)
9. 呼吸與胸腔系統副作用：缺氧(18% ; 3/4 級 : 2%)、咳嗽(15%)
10. 腎臟副作用：急性腎衰竭(11%)
11. 實驗室數值異常：白蛋白下降 (68% ; 3/4 級 : 6%)、ALP 上升 (42% ; 3/4 級 : 2.4%)、血磷降低 (38% ; 3/4 級 : 13%)、GGT 上升 (37% ; 3/4 級 : 8%)、血鈉下降 (35% ; 3/4 級 : 10%)、AST 上升 (34% ; 3/4 級 : 1.2%)、血鈣降低 (31% ; 3/4 級 : 1.2%)、肌酸酐上升 (30% ; 3/4 級 : 3%)

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。

給藥時程與單次給藥方式 [3]

➤ Teclistamab 的給藥時程 (表一)

為了減少細胞激素釋放症候群的發生，剛開始使用 teclistamab 會有兩個較小的遞增劑量，直到第三次劑量才轉為完全劑量。且於遞增劑量期，每次給藥完後的 48 小時都需要讓病人留院觀察，以方便監測細胞激素症候群與神經副作用的產生。詳細的給藥時程如見下表。

給藥時程	第幾日	劑量名稱	Teclistamab 劑量
遞增劑量期	第一天	遞增劑量 1	0.06 mg/kg
	第四天 ^a	遞增劑量 2	0.3 mg/kg
	第七天 ^b	首次治療劑量	1.5 mg/kg
每週定量期	首次治療劑量後一週	接續劑量	1.5 mg/kg QW
雙週定量期	若病人以達到 CR 或更佳長達六個月以上		1.5 mg/kg Q2W

a. 遞增劑量 2 可與遞增劑量 1 相隔 2~4 天，若因副作用而延後，最長可延後至遞增劑量 1 後 7

天。

- b. 首次治療劑量可與遞增劑量 2 相隔 2~4 天，若因副作用而延後，最長可延後至遞增劑量 2 後 7 天。

➤ Teclistamab 的恢復給藥計劃 (表二)

若已脫離原給藥時程而延遲給藥，請根據下表的恢復給藥時程重新開始治療		
上一劑量名稱	與上一劑量的時間間隔	建議恢復給藥之時程
遞增劑量 1	7	從遞增劑量 1 (0.06 mg/kg)恢復治療
遞增劑量 2	8~28 天	從遞增劑量 2 (0.3 mg/kg)恢復治療
	29 天以上(含)	從遞增劑量 1 (0.06 mg/kg)恢復治療
每週治療劑量	少於 28 天	持續每週治療劑量 (1.5 mg/kg QW)
	29~56 天	從遞增劑量 2 (0.3 mg/kg)恢復治療
	56 天以上(含)	從遞增劑量 1 (0.06 mg/kg)恢復治療
每兩週治療劑量	少於 63 天	持續每兩週治療劑量 (1.5 mg/kg Q2W)
	64~112 天	從遞增劑量 2 (0.3 mg/kg)恢復治療
	113 天以上(含)	以遞增劑量 1 (0.06 mg/kg)恢復治療

➤ Teclistamab 的預防性藥品 (premedication) 給藥方式：

在遞增劑量 1、遞增劑量 2、首次治療劑量的前一至三小時、以及當上一次治療時發生細胞激素症候群，需給予預防性療法，包括以下三種藥品：

- 皮質性類固醇 (oral or intravenous dexamethasone 16 mg)
- H1RA (oral or intravenous diphenhydramine 50 mg or equivalent)
- 退燒藥品 (oral or intravenous acetaminophen 650~1000 mg or equivalent)

劑量調整

➤ 腎功能不全調整：

- 無須因腎功能不全而調整劑量。
- 肝功能不全調整：
- 無須因肝功能不全而調整劑量。
- 對不良反應的調整與處理，不建議以降低 Teclistamab 的單次劑量處理，而是改以暫停並延後治療的方式處理：

細胞激素釋放症候群 (CRS)		
嚴重程度	表現症狀	處理
1 級	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	➤ 暫停用藥直到 CRS 完全緩解 ➤ 下一次給藥前須給予預防性療法
2 級	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且 1. 對於輸液療法有反應之低血壓 或/且 2. 氧氣療法使用低流速鼻導管或吹過式 (blow-by) 氣霧治療	➤ 暫停用藥直到 CRS 完全緩解 ➤ 下一次給藥前須給予預防性療法 ➤ 下一次給藥後 48 小時內病人須住院
3 級	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且 1. 需使用一種升壓劑控制之低血壓 (加上或不加 vasopressin) 或/且 2. 氧氣療法使用高流速鼻導管、facemask, NRM, Venturi mask	三級 CRS 持續時間小於 48 小時： ➤ 暫停用藥直到 CRS 完全緩解 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護。 ➤ 下一次給藥前須給予預防性療法 ➤ 下一次給藥後 48 小時內病人須住院
		三級 CRS 持續時間大於等於 48 小時： ➤ 永久停藥。 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護。

4 級	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且 需使用多種升壓劑控制之低 血壓(不包括 vasopressin) 或 /且 需使用正壓氧氣療法，包括 CPAP、BiPAP、插管與機械 通氣	➤ 永久停藥。 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護。
-----	---	--

● 註：NRM: non-rebreather mask. CPAP: continuous positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure.

免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS)		
嚴重程度	表現症狀	處理
1 級	ICE 分數 7~9 或 意識水平下降但能自主喚醒	➤ 暫停用藥直到 ICANS 緩解 ➤ 監測神經學症狀，並考慮諮詢神經科醫師及相關專家，並評估癲癇預防藥物的使用
2 級	ICE 分數 3~6 或 意識水平下降但能被聲音喚醒	➤ 暫停用藥直到 ICANS 緩解 ➤ 給予 dexamethasone 10 mg IV Q6H，並持續使用到 ICANS 恢復到一級後再遞減劑量 ➤ 監測神經學症狀，並考慮諮詢神經科醫師及相關專家，並評估抗癲癇藥物的使用 ➤ 下一次給藥後 48 小時內病人須住院

3 級	ICE 評分 0~2 或 1. 意識水平下降，僅對觸覺刺激有反應或 2. 癲癇發作包括：任何臨床上快速緩解的局部性或全身性癲癇發作；或經介入治療後緩解的 EEG 上非抽搐性癲癇發作 3. 顱內壓升高：神經影像學上顯示局部性水腫。	首次發生第三級的 ICANS： ➤ 暫停用藥直到 ICANS 緩解 ➤ 給予 dexamethasone 10 mg IV Q6H，並持續使用到 ICANS 恢復到一級後再遞減劑量 ➤ 監測神經學症狀，並考慮諮詢神經科醫師及相關專家，並評估抗癲癇藥物的使用 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護 ➤ 下一次給藥後 48 小時內病人須住院 復發性第三級的 ICANS： ➤ 永久停藥 ➤ 給予 dexamethasone 10 mg IV Q6H，並持續使用到 ICANS 恢復到一級後再遞減劑量。 ➤ 監測神經學症狀，並考慮諮詢神經科醫師及相關專家，並評估抗癲癇藥物的使用 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護 ➤ 下一次給藥後 48 小時內病人須住院
-----	---	--

4 級	ICE 評分 0 或 1. 意識水平下降包括： 病患無法被喚醒，或需要用力或重複的觸覺刺激才能喚醒，或呈現昏迷木僵狀態 2. 癲癇發作包括：危及生命的長時間癲癇發作(>5 分鐘)；或重複性臨床或電性癲癇發作，發作間歇未恢復至基線水平； 3. 運動功能表現下降包括：嚴重的局部運動功能無力，例如偏癱或截癱； 4. 顱內壓升高 / 腦水腫伴隨下列症狀/徵象：神經影像學上顯示瀰漫性腦水腫、去大腦或去皮質僵直姿勢、第六對腦神經麻痺、或視乳突水腫、或庫欣氏三聯徵。	➤ 永久停藥。 ➤ 給予 dexamethasone 10 mg IV Q6H，並持續使用到 ICANS 恢復到一級後再遞減劑量 ➤ 或考慮給予 methylprednisolone 1000 mg/day 並持續兩天或以上 ➤ 監測神經學症狀，並考慮諮詢神經科醫師及相關專家，並評估抗癲癇藥物的使用 ➤ 給予支持性療法，包括加護病房照護
-----	---	---

不良反應	類型與嚴重級別	處理
血液毒性	ANC < $0.5 \times 10^9/L$	暫停用藥直到 ANC 高於 $0.5 \times 10^9/L$
	白血球低下發燒	暫停用藥直到退燒，且 ANC 高於 $1.0 \times 10^9/L$
	Hb < 8 g/dL	暫停用藥直到 Hb 高於 8 g/dL

	Plt < 25000/mcL 或 出血時合併 Plt 25000~50000/mcL	暫停用藥直到 Plt > 25000/mcL 且無出血之證據
感染	所有程度	於遞增劑量期發生任何感染皆需暫停用藥。
	3 級	暫停用藥直到感染恢復到 1 級程度或更低
	4 級	➢ 考慮永久停藥 ➢ 暫停用藥直到感染恢復到 1 級程度或更低
非 ICANS 之神經毒性	1 級	暫停用藥直到神經副作用緩解或穩定
	2 級、3 級 (首次發生)	暫停用藥直到神經副作用恢復到 1 級程度或更低
	3 級 (復發性)、4 級	➢ 永久停藥 ➢ 給予支持性療法，包括加護病房照護
其他非血液 不良反應	3 級	暫停用藥直到該副作用恢復到 1 級程度或更低
	4 級	➢ 考慮永久停藥 ➢ 暫停用藥直到該副作用恢復到 1 級程度或更低

警告/注意事項與不良反應有關 [3]

- Teclistamab 最常見的副作用為發燒、細胞激素釋放症候群、肌肉骨骼疼痛、注射部位反應、疲勞、上呼吸道感染、噁心、頭痛、肺炎、腹瀉、淋巴球減少、嗜中性白血球減少、白血球減少、血紅素降低及血小板減少。
- 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
細胞激素釋放症候群 (CRS)	發燒、打冷顫、低血壓、竇性心搏過速、頭痛、肝指數上升	➢ 發生率與嚴重程度：發生率為 72%，大多為 grade 1~2。Grade 3 發生率僅 0.6%。 ➢ 大多數 CRS 發生在遞增劑量期或首次治療劑量中 ➢ 發生時間中位數為 2 天，持續時間中位數為 2 天

		➤ 一旦懷疑 CRS 可能，需評估住院可能
神經毒性(包括 免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS))	頭痛、運動功能失調、感覺功能失調、肝腦病變、癲癇、Guillain-Barré syndrome ICANS 最常見症狀：意識混亂、書寫困難	➤ 發生率與嚴重程度：發生率約為 54%，grade 3~4 為 2.4%。 ➤ ICANS 的發生時間與 CRS 的發生不一定有相關聯 ➤ 發生時間中位數為 4 天，持續時間中位數為 3 天 ➤ 持續監測神經毒性，及時評估並給予支持性治療
肝毒性	AST/ALT, T-bil 上升	➤ AST 上升：34%, grade 3/4: 1.2% ➤ ALT 上升：28%, grade 3/4: 1.8% ➤ T-bil 上升：6%, grade 3/4: 0.6% ➤ 監測治療前後的肝指數
感染	(依照感染位置)	➤ Grade 3/4: 35%, 致死性: 4.2% ➤ 於白血球低下病人持續監測感染徵象
白血球低下	ANC 下降	➤ 發生率：84%，Grade 3/4: 56%

*ANC: absolute neutrophil count; CRS: cytokine-release syndrome; ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

➤ 對胎兒與哺乳的影響：

在治療期間及最後一次服用 teclistamab 後的 5 個月內，可能懷孕的患者應使用有效的避孕措施。

此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的 5 個月內都須避免哺乳。

藥物交互作用

- Teclistamab 可能造成細胞激素增加，導致 CYP 相關酵素活性被抑制，而可能使經由 CYP 相關酵素代謝之受質藥物濃度上升。

臨床監測項目

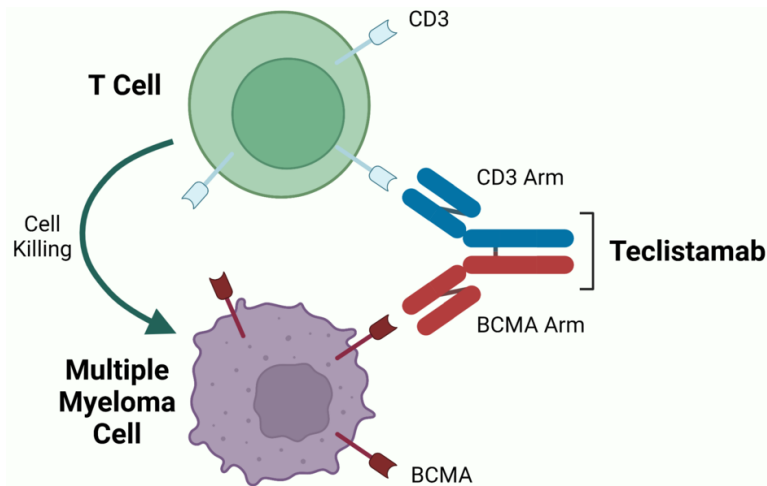
- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝功能檢驗 (AST, ALT, GGT, total bilirubin)：檢查基礎值並常規追蹤。
- 監測 CRS (CRS 的徵兆/症狀可能包括發燒、缺氧、寒顫、低血壓、心搏過速、頭痛和轉氨酶升高) 以及神經毒性徵兆/症狀 (包括 ICANS)。考慮進行實驗室檢測以監測播散性血管內凝血、血液學參數，以及肺、心臟、腎臟和肝臟功能。監測細胞減少症、過敏和/或感染的徵兆/症狀(在治療前和治療期間)。

- 感染監測：每次回診詢問並檢查有無感染症狀，如發燒、咳嗽、呼吸急促、頻尿等。必要時檢驗血液或其他檢體培養以找出感染源並及時治療。
- 免疫功能：定期檢測免疫球蛋白 (IgG) 水準，預防嚴重低丙種球蛋白血症導致的感染風險。如患者反覆感染且 IgG 明顯下降，醫師可考慮給予免疫球蛋白補充治療。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉 [4] [5]

- BAFF/APRIL/BCMA Axis 與骨髓瘤的關聯：
 1. BCMA (B-cell maturation antigen) 為表現在晚期 B 細胞與漿細胞的穿膜蛋白，在細胞的分布上具有較高的特異性。
 2. BCMA 的配體 (ligands) 包含 B cell-activating factor (BAFF) 以及 bone marrow stromal cell 上的 a proliferation-inducing ligand (APRIL)。這些配體與 BCMA 結合後會活化 BCMA signaling，並增加骨髓瘤細胞中 NF- κ B 表現量，從而促進細胞存活與增生。
 3. 然而 BCMA 作為相當有潛力之標的，在藥物發展的歷史上，許多 BCMA inhibitors 仍無法被證實其療效，其中部分抗藥性原因與 soluble BCMA (sBCMA) 機制有關：骨髓瘤細胞膜上的 BCMA 會被 γ -secretase 切割釋放為 sBCMA，在細胞間質中充當誘餌受體，從而降低 BCMA inhibitors 與骨髓瘤細胞的接觸機會，進而減弱藥效。因此，針對 BCMA 的藥物開發需透過提升效價、採用複合性作用機制 (如抗體藥物複合體或雙特異性抗體) 或結合其他療法，以克服抗藥性挑戰。
- Teclistamab 的抗體設計與機轉：

Teclistamab 為人源的 IgG 型態雙特異性抗體。抗體 Fab region 一端與 myeloma cell 的 BCMA 結合，Fab region 的另一端則與 T cell 的 CD3 結合。兩端各自結合後會使 T cell 活化，產生對於 myeloma cell 的細胞毒殺作用。



References:

1. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(6):495-505.
2. Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2570-2576.
3. Product Information. Teclistamab-cqyv (Tecvayli) subcutaneous injection. Janssen Biotech, Inc. (2022) Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761291s000lbl.pdf
4. Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):125. Published 2020 Sep 17.
5. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, et al. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(18):4538-4549.

藥師小叮嚀

1. 為避免細胞激素釋放症候群 (CRS) 的發生率和嚴重性，此藥的施打時程須根據建議的「遞增劑量給藥計劃」進行給藥。
 - a. 「遞增劑量 1」在治療第 1 天給予。
 - 「遞增劑量 2」通常在治療第 4 天給予。
 - 第一次「治療劑量」通常在治療第 7 天給予。
 - b. 您的醫療提供者將決定您何時接受「遞增劑量 2」和第一次「治療劑量」。
 - c. 「遞增劑量 2」可能在「遞增劑量 1」後 2 至 4 天內給予，或者如果您對特飛立出現某些副作用，可延遲至「階段式劑量 1」後最多 7 天給予。
 - d. 第一次「治療劑量」可能在「遞增劑量 2」後 2 至 4 天內給予，或者如果您對特飛立出現某些副作用，可延遲至「遞增劑量 2」後最多 7 天給予。
 - e. 達到「治療劑量」後，每週給藥一次，若骨髓瘤已達完全緩解，醫師會按照時程可能改為每兩週一次。請定期回診施打。
2. 在遞增劑量期，每次輸注前需給予建議的類固醇、抗組織胺以及普拿疼成分退燒藥，以降低 CRS 的風險。在所有劑量的輸注期間，在適當的醫療環境中監測病人任何 CRS 以及免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 相關症狀。
3. 如果出現 ≥ 2 級的 CRS、或 ICANS 則需要延長監測。
對於經歷 ≥ 2 級 CRS 的病人，應進行持續的心臟監測和脈搏血氧測量；嚴重或危及生命的 CRS 需要加強監測（例如，住進加護病房）。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發燒、發冷顫

任何感染徵象

細胞激素釋放症候群症狀 (詳見第二頁)

免疫效應細胞相關神經毒性症候群症狀 (詳見第二頁)

6. 右上腹疼痛

7. 皮膚或眼睛變黃

8. 尿液顏色變深

9. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，並於停藥後的 5 個月內都須執行避孕措施。
10. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的 5 個月內都須避免哺乳。
11. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目：全血球計數（在治療前、給藥前及根據臨床需要）；肝指數和膽紅素（在治療前、給藥前及根據臨床需要）。在治療前確認懷孕狀態（對於可能懷孕的患者）。