【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症、重篤な有害事象：黄斑円孔】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、男性、白人、11[redacted]kg、36.3kg/m^2
既往歴	消化性潰瘍、十二指腸炎、胃炎、ヘリコバクター感染、胃内視鏡検査、頭痛
合併症	肥満、皮膚病変、静脈瘤、痔核、血中ブドウ糖異常、腹部ヘルニア、肝嚢胞、脂肪症、高血圧、胃ポリープ
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	acetylsalicylic acid、potassium chloride、bromfenac、ramipril、torasemide、prednisone、clopamide、pyridostigmine、rabeprazole、omeprazole、calcium carbonate、colecalciferol、azathioprine
重篤な有害事象（PT）	・重症筋無力症の悪化（重症筋無力症） ・左黄斑円孔［*sic*］（黄斑円孔）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、用量変更なし、回復 ・高度、用量変更なし、軽快
発現までの日数 [a,b,c,d]	・423 日、325 日、170 日、17 日 ・485 日、387 日、232 日、15 日
持続期間	・20 日 ・継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	・ロザノリキシズマブ 10mg/kg ・ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	・関連なし ・関連なし

a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
d 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

	高度近視、眼外傷、網膜剥離又は高血圧性網膜症の病歴はなかった。
投与年* 9月 15 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 9 月 29 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年* 11 月 4 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
翌年* 1 月 5 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
翌年* 3 月 2 日	MG0004 試験の最終投与を受けた。
翌年* 3 月 10 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を中止し、本試験に組み入れられた。
翌年* 6 月 9 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
翌年* 7 月 9 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
翌年* 8 月 4 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年* 9 月 8 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年* 10 月 5 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年* 11 月 9 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年* 11 月 25 日（MG0003 試験の初回投与 423 日目、MG0004 試験の初回投与 325 日目、本試験の初回投与 170 日目、直近の投与 17 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。重症筋無力症が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 17 回の投与を受けていた。 呼吸困難、嚥下障害及び構語障害が発現した。
翌年* 12 月 6 日	夕方、高度の呼吸困難及び嚥下障害が発現し、入院した。酸素飽和度は 98%であった。 入院期間中、酸素療法又は胃管の必要はなかったが、食事の変更を要した。
翌年* 12 月 7 日	サイクル 4 の投与を開始した。 クレアチンホスホキナーゼは 651U/L（基準範囲：0～190U/L）であった。

翌年*12 月 9 日	夕方、下痢（軟便 3 回）が発現し、治療として loperamide を投与した。*Clostridium difficile* A/B 毒素、ロタウイルス及びアデノウイルスは陰性であった。prednisone、azathioprine 及び pyridostigmine を投与した。治験責任医師は、本事象は prednisone の使用と関連なしと判断した。治験責任医師より、2 回の治験薬投与後、被験者は良好な状態で退院し、帰宅した（日付不明）と報告された。
翌年*12 月 14 日	MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 20 日目）。
翌年*12 月 27 日	左眼に視力障害の徴候が発現した。被験者は眼科医を受診した。
翌々年* 1 月 3 日	光干渉断層撮影の結果、左眼に黄斑円孔（ステージ 4）が認められた。黄斑円孔は自然発生したものと考えられた。bromfenac 及び dexamethasone+neomycin+polymyxin B を投与した。
翌々年*1 月 12 日	サイクル 4 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌々年*1 月 25 日	左眼の視力障害は消失した。
翌々年*1 月 26 日（MG0003 試験の初回投与 485 日目、MG0004 試験の初回投与 387 日目、本試験の初回投与 232 日目、直近の投与 15 日目）	重篤な TEAE である高度の左黄斑円孔が発現した。黄斑円孔が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 23 回の投与を受けていた。 蛍光血管造影の結果、左眼に高度の黄斑円孔（Grade 4）が認められた。手術が予定されたが、被験者の個人的理由により延期され、手術日は確定しなかった。黄斑円孔の進行は認められなかった。 黄斑円孔に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で転帰は「軽快」であった。被験者は試験を継続した。
翌々年*2 月 15 日	サイクル 5 の投与を開始した。
翌々年*3 月 9 日	サイクル 5 の最終投与を受けた（4 週間の治療サイクル）。
翌々年*4 月 21 日	サイクル 6 の投与を開始した。
翌々年*5 月 26 日	サイクル 6 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌々年*6 月 29 日	サイクル 7 の投与を開始した。
翌々年*7 月 7 日 治験責任医師の最終評価	サイクル 7 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 7 の 2 週目）。 MG の悪化及び左黄斑円孔は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復」、左黄斑円孔の転帰は「軽快」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし MG の悪化はサイクル 3 の観察期間中に発現し、ロザノリキシズマブ投与再開後に改善したことから、ロザノリキシズマブ投与が関連した可能性は低い。黄斑円孔はロザノリキシズマブ投与継続中に改善した。治験責任医師の評価に合意し、いずれの事象も関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副腎障害、後腹膜新生物、胸腺腫】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted] 歳、女性、白人、8[redacted].9kg、29.7kg/m^2
既往歴	胆嚢切除
合併症	肺気腫、高血圧、高ビリルビン血症、結合組織障害、白内障（右眼白内障）
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	colecalciferol、bisoprolol、perindopril、ursodeoxycholic acid、pyridostigmine、rosuvastatin、ascorbic acid、torasemide、ascorbic acid+hesperidin methyl chalcone、*Ruscus aculeatus*
重篤な有害事象（PT）	・左腎／副腎の局所性病変（詳細不明）／（副腎障害） ・後腹膜腔新生物浸潤［*sic*］（後腹膜新生物） ・胸腺腫（胸腺腫）
重症度、治験薬の処置、転帰	・中等度、投与中止、軽快 ・中等度、投与中止、軽快 ・中等度、投与中止、軽快
発現までの日数[a,b]	・263 日、4 日 ・263 日、4 日 ・263 日、4 日

持続期間	・継続中 ・継続中 ・継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	・関連なし ・関連なし ・関連なし
a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*5 月 18 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 6 月 1 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*7 月 7 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年*9 月 7 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*10 月 13 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*11 月（日付不明）	詳細不明の結合組織病により胸部 CT 検査が実施され、胸腺残存嚢胞の疑いが認められた。治験責任医師によると、残存嚢胞を疑わせる特定の症状はなかった。
翌年*初め	胸部外科を受診し、胸部造影 CT 検査を勧められた。
翌年*5 月 24 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*5 月 27 日（本試験の初回投与 263 日目、直近の投与 4 日目）	重篤な TEAE である副腎障害、後腹膜新生物及び胸腺腫が発現した。副腎障害、後腹膜新生物及び胸腺腫が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 7 回の投与を受けていた。 胸部造影 CT 検査の結果、中等度の胸腺腫 2 ヵ所、中等度の左腎／副腎の局所性病変及び中等度の後腹膜腔新生物浸潤が疑われた。
翌年*6 月 7 日	サイクル 2 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 2 の 3 週目）。 TEAE のため治験薬の投与及び試験を中止した。
翌年*6 月 14 日	早期終了来院を実施した。被験者は本試験で TEAE の観察を継続することに同意しなかった。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、胸部外科医の次の診察が予定されていた。 副腎障害、後腹膜新生物及び胸腺腫に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点で、いずれの事象も転帰は「軽快」であった。
治験責任医師の最終評価	副腎障害、後腹膜新生物及び胸腺腫は中等度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「軽快」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし 59 歳女性の本被験者は、胸腺腫、後腹膜腔新生物浸潤及び左腎／副腎の病変と診断された。胸腺腫は MG でよく認められる。診断の時点で、被験者はロザノリキシズマブ投与を 6 回受けていた。治験責任医師の評価に合意し、いずれの事象も関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	3[redacted]歳、女性、白人、8[redacted]kg、31.2kg/m^2
既往歴	胸腺摘除、虫垂切除、深部静脈血栓症
合併症	自己免疫性甲状腺炎、インスリン抵抗性、胆石症、第一度房室ブロック、肥満
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	colecalciferol、esomeprazole、estradiol、norethisterone、levothyroxine、pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a,b,c]	129 日、32 日、4 日
持続期間[d]	不明
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 d 事象が部分的に消失した日が報告されたことから、持続期間は算出できなかった。

処置及び経過	
投与年*8 月 11 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 9 月 8 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*10 月 13 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
投与年*12 月 16 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
翌年*2 月 23 日	MG0004 試験の最終投与を受けた。
翌年*3 月 2 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を中止し、本試験に組み入れられた。
翌年*3 月 13 日	上気道感染（Grade 2）が発現し、翌年*3 月 22 日まで持続した（AE の報告なし）。
翌年*3 月 23 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
翌年*4 月 23 日（MG0004 試験の初回投与 129 日目、本試験の初回投与 32 日目、直近の投与 4 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。MG の悪化が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 5 回の投与を受けていた。治験薬投与期間中に、眼筋麻痺（Grade 3）が発現した。症状は徐々に悪化し、治験薬投与後も改善が認められなかった。MG の悪化と診断された。軽度の頭痛（Grade 1）も認められ、ibuprofen を投与した。同日（治験薬の投与完了後）、被験者は入院した。神経学的検査の結果、眼筋麻痺及び筋力低下が認められた。その後 2 週間で眼球運動の症状は徐々に悪化した。その間に被験者は 5 回目及び 6 回目の治験薬の投与を受けた。入院期間中、多数の検査を実施した（結果は未報告）。
翌年*4 月 27 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*4 月 29 日	臨床検査（詳細不明）の結果、異常は認められなかった。同日、頭痛は消失した。MG の悪化に対し、methylprednisolone、ciclosporine、omeprazole、Optilyte、paracetamol 及び enoxaparin を投与した。投与後、眼運動のわずかな改善が認められた。レスキュー治療として副腎皮質ステロイドの静脈内投与を受けたため、被験者は試験を中止する必要があった。
翌年*4 月 30 日	脳の血管造影及び静脈造影 CT 検査で異常は認められなかった。
翌年*5 月 1 日	血液検査を実施した（結果は未報告）。
翌年*5 月 2 日	血液検査を実施した（結果は未報告）。
翌年*5 月 5 日	胸部造影 CT 検査及び腰椎穿刺の結果、異常は認められなかった。鉄濃度は 23μg/dL（基準範囲：50～170μg/dL）であった。
翌年*9 月（日付不明）	MG の悪化に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本事象は消失した。 MG の悪化のため、試験を中止した。治験薬の最終投与日は翌年*4 月 27 日、最終来院日は翌年*5 月 5 日であった。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし MG の悪化はサイクル 1 の 5 回目のロザノリキシズマブ投与後に発現した。MG は重症度が変動する疾患である。治験責任医師の評価に合意し、関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象：亜急性皮膚エリテマトーデス、治験薬の投与中止に至った有害事象：亜急性皮膚エリテマトーデス】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、女性、白人、7[redacted]kg、27.3kg/m^2
既往歴	右人工股関節、頚椎椎間板切除（第 6/7 頚椎）、左人工股関節、左人工股関節再手術
合併症	関節リウマチ、変形性関節症、甲状腺機能低下症、骨減少症、高血圧
MG の診断時期	20[redacted]年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pantoprazole、levothyroxine、potassium chloride、calcium carbonate、methylprednisolone、ambenonium、rupatadine、clobetasol
重篤な有害事象（PT） 治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）	・亜急性皮膚エリテマトーデス（入院）（亜急性皮膚エリテマトーデス） ・亜急性皮膚エリテマトーデス（亜急性皮膚エリテマトーデス）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、該当せず、回復 ・高度、投与中止、未回復

発現までの日数 a,b,c,d	・366 日、267 日、170 日、30 日 ・370 日、271 日、174 日、34 日
持続期間	・4 日 ・継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	・該当せず ・該当せず
治験薬との因果関係	・関連あり ・関連あり

a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
d 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

投与年*8 月 11 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 9 月 8 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*10 月 13 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
投与年*10 月 20 日	非重篤な TEAE である軽度の発疹が両手及び両肘に発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
投与年*12 月 16 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
翌年*2 月 23 日	MG0004 試験の最終投与を受け、試験を中止した。
翌年*3 月 2 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を中止し、本試験に組み入れられた。
翌年*3 月 23 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。 軽度の発疹は持続しており（MG0003 試験から継続）、間欠的なそう痒症も発現した。
翌年*4 月 27 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*5 月 25 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*7 月 1 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*7 月 27 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年*8 月 10 日	サイクル 3 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 3 の 3 週目）。
翌年*8 月 12 日	両手及び両肘に高度の発疹が発現し、悪化して頚部、首筋及び背部に広がり、紅斑及びそう痒症を伴っていた（発疹は全身に広がっていた）。
翌年*8 月 20 日	発疹は更に悪化し、病院で診察を受けた。血液検体採取、病理組織学的検査のための皮膚病変切除、ループス帯試験及び免疫組織化学的検査のための未変化の皮膚からの検体採取を実施した。病理組織学的検査の結果、抗 SSA/Ro60 抗体、抗 Scl 100 抗体、IgA、IgM 及び IgG 陽性であった。 非重篤な TEAE である亜急性皮膚エリテマトーデスが発現した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。高度の亜急性皮膚エリテマトーデスと診断された。被験者は治験薬を投与しておらず、投与中止直後には部分的な改善が認められていたが、症状が再発した。hydroxychloroquine の投与について禁忌の評価のため、眼科医を紹介された。病変に対し、hydroxyzine 及び clobetasol を投与し、Urogoclean Ag（滅菌包帯）による治療を実施した。同日、被験者は退院して帰宅した。
翌年*9 月 8 日（MG0003 試験の初回投与 366 日目、MG0004 試験の初回投与 267 日目、本試験の初回投与 170 日目、直近の投与 30 日目）	診断の継続及び重篤な亜急性皮膚エリテマトーデスの悪化（最初の検査で認められた発疹、爪真菌症及び口腔カンジダ症）のため、皮膚科に入院した。治験薬との関連性が疑われた。爪真菌症及び口腔カンジダ症に対し、fluconazole を投与した。
翌年*9 月（日付不明）	真菌検査を実施した（結果は未報告）。clobetasol、propylene glycol 及び tacrolimus を投与した。
翌年*9 月 9 日	リウマチ専門医の診察を受けた。尿検査の結果、リウマチ専門医によりエリテマトーデスと確定診断された。リウマチ専門医は、治験薬はエリテマトーデスと関連があるかもしれないと考えた。
翌年*9 月 10 日	神経科医の診察により、hydroxychloroquine は筋無力症に影響する可能性があることから、使用しないことが決定された。最終的に methylprednisolone を 32mg に増量して 2 週間投与後、2 週間ごとに 4mg ずつ 8mg まで減量することとした。Methylprednisolone 投与により、ある程度の改善が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*9月11日	被験者は退院した。退院時に methylprednisolone（翌年*9月12日～継続中）、bilastine、propylene glycol（翌年*9月8日～継続中）、tacrolimus（翌年*9月8日～継続中）及び clobetasol（翌年*9月8日～継続中）を処方した。同様の皮膚病変が発現したことはなかったが、過去に関節リウマチに関連する皮膚病変が発現したことがあり、エリテマトーデスは確認されなかった。治験責任医師は、亜急性皮膚エリテマトーデスは関節リウマチ、他の未知の全身性疾患又は治験薬と関連する可能性があると考えた。亜急性皮膚エリテマトーデス（入院）は治験薬の最終投与後に発現したことから、本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。
翌年*9月12日（MG0003 試験の初回投与 370 日目、MG0004 試験の初回投与 271 日目、本試験の初回投与 174 日目、直近の投与 34 日目）	重篤な TEAE である亜急性皮膚エリテマトーデスは、治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE となった。本事象に対し、methylprednisolone、propylene gycol、tacrolimus 及び clobetasol を投与した。 亜急性皮膚エリテマトーデスに対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、本事象の転帰は「未回復」であった。
翌々年*2月15日 治験責任医師の最終評価	最終来院。亜急性皮膚エリテマトーデスのため、試験を中止した。 重篤な TEAE である亜急性皮膚エリテマトーデスは高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」で、転帰は「回復」と判断した。 非重篤な TEAE である亜急性皮膚エリテマトーデスは高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連あり 被験者は過去に皮膚症状を発現し、本試験への登録前に診断を受けていたが、エリテマトーデスとは診断されなかった。被験者は関節リウマチの病歴も有する。本試験期間中、皮膚病変が経時的に徐々に悪化し、本試験参加中に亜急性皮膚エリテマトーデスと診断された。エリテマトーデスは自己免疫疾患であり、腫瘍壊死因子α阻害剤、抗生物質等の薬剤によって誘発されることがある。これまでにロザノリキシズマブで同様の事象は報告されていないが、因果関係は否定できない。よって、治験責任医師の評価に合意し、治験薬と関連ありと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象：変形性関節症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	4[redacted]歳、女性、白人、9[redacted].6kg、37.0kg/m^2
既往歴	副鼻腔炎、副鼻腔炎（手術）、虫垂切除、帝王切開、胸腺摘除、細菌性心内膜炎、平滑筋腫、子宮内膜アブレーション（2回）、直腸出血、高周波アブレーション、関節痛
合併症	食物アレルギー（コショウアレルギー）、タバコ使用者、鉄欠乏、椎間板突出、胃前庭部毛細血管拡張症、うつ病、脂肪肝、直腸しぶり、嚢下白内障（両眼嚢下白内障）、痔核、網脈絡膜萎縮、関節痛
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、omeprazole、salbutamol、mycophenolate、paracetamol、prednisone、amlodipine、paracetamol+tramadol、mesalazine
重篤な有害事象（PT）	股関節症（変形性関節症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b,c,d]	653 日、595 日、209 日、21 日
持続期間	8 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 d 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*1月28日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年2月17日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*3月14日	中等度の股関節痛が発現した（TEAE の報告なし）。
投与年*3月23日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。

投与年*4 月 15 日	MG0003 試験の観察期間を中止し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
翌年*4月 8日	MG0004 試験の最終投与を受けた。
翌年*5 月 6 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を完了し、本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
翌年*6 月 9 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*7 月 7 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*7 月 13 日	骨スキャンを実施した（結果は未報告）。
翌年*7 月 16 日	股関節超音波検査及び便潜血検査を実施した（結果は未報告）。
翌年*8 月 11 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。股関節痛に対し、paracetamol+tramadol を投与した。
翌年*10 月 4 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年*11 月 10 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*11 月 30 日（MG0003 試験の初回投与 653 日目、MG0004 試験の初回投与 595 日目、本試験の初回投与 209 日目、直近の投与 21 日目）	重篤な TEAE である変形性関節症が発現した。変形性関節症が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 18 回の投与を受けていた。 高度の股関節痛（Grade 4）のため、人工股関節置換／股関節プロテーゼ手術のため入院した（予定入院）。同日、X 線検査の結果、異常は認められなかった。
翌年*12 月 1 日	血液検査の結果（基準範囲及び単位は未報告）、ヘモグロビンは 131、ヘマトクリットは 37%であった。理学療法を実施した。
翌年*12 月 4 日	X 線検査の結果、異常は認められなかった。強い疼痛のため、被験者は床上安静するよう勧められた。浮動性めまい及び末梢のピリピリ感も認められた。治験責任医師による最終診断は股関節症であった。患者管理鎮痛法が適用され、prednisone、mycophenolate、metamizole、paracetamol、morphine、diazepam、dexketoprofen 及び tramadol を投与した。ピリピリ感に対するビタミン又は鎮痛剤の投与はなかった。
翌年*12月 6日	動作時にわずかな疼痛があった。
翌年*12 月 7 日	被験者は退院した。浮動性めまい、動作時のわずかな疼痛及び末梢のピリピリ感は消失した。 変形性関節症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 8 日目）。
翌年*12 月 16 日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌々年*1 月 19 日	サイクル 4 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
翌々年*2 月 22 日	サイクル 5 の投与を開始した。
翌々年*3 月 29 日 治験責任医師の最終評価 治験依頼者による関連なし 因果関係評価	サイクル 5 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。 変形性関節症は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。 被験者は予定された股関節手術のために入院した。また、被験者は変形性関節症を 前年* から発症していた。治験責任医師の評価に合意し、関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted] 歳、男性、白人、8[redacted]kg、25.2kg/m^2
既往歴	—
合併症	—
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	prednisone、pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	筋無力症状の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復したが後遺症あり
発現までの日数[a, b, c]	301 日、186 日、25 日
持続期間	6 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過	
投与年*5 月 31 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 6 月 18 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*7 月 26 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年* 10 月 11 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年* 11 月 15 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*2 月 28 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*3 月 21 日	データカットオフ前の最終投与を受け（サイクル 2 の 4 週目）、本試験で合計 10 回の投与を受けた。 治験薬の最終投与後に高度の血清中総 IgG 値 109mg/dL 未満（基準範囲は未報告）の低γグロブリン血症（血中免疫グロブリン G 減少）が発現した。そのため、治験薬の投与を中断した。
翌年*4 月 4 日	筋無力症状の悪化が発現した。 被験者は「会話、発音」：正常、「咬む動作」：固い食物で疲労、「飲み込み動作」：まれにむせる、「MG による呼吸状態」：活動時に息切れと報告した。治験責任医師より、筋無力症状の悪化の誘因となったのは顕著な IgG 低値であると報告された。
翌年*4 月 13 日	レスキュー治療として IVIg 0.4g/kg/日を 5 日間実施することが決定した。同日、血中免疫グロブリン G 減少は消失した。
翌年*4 月 14 日（MG0003 試験の治験薬投与開始 301 日目、最終投与 186 日目、本試験の治験薬投与開始及び直近の投与 25 日目）	重篤な TEAE である筋無力症状の悪化のため被験者は入院し、レスキュー治療としてヒト IgG の投与を受けた。
翌年*4 月 15 日	臨床検査の結果（基準範囲は未報告）は、白血球数が 16.35×10^9/L、好中球数が 13.69×10^9/L、血液学的 PCR が 4.18mg/L 及びカリウムが 3.3mmol/L であった。
翌年*4 月 16 日	臨床検査の結果、血液学的 PCR が 1.5mg/L 及びカリウムが 3.5mmol/L であった。同日、胸部 X 線で肺実質の肥厚を伴わない肺気腫の徴候を認めた。
翌年*4 月 18 日	入院期間中、被験者の状態は重症筋無力症クリーゼと診断され、ヒト IVIg により消失し、投与を中止した。
翌年*4 月 19 日	被験者は退院した。 被験者の最終来院日は翌年*4 月 19 日で、重篤な TEAE である筋無力症状の悪化のため本試験を中止した。 筋無力症状の悪化に対する治験薬の処置は「投与中止」（最終投与日：翌年*3 月 21 日）、転帰は翌年*4 月 19 日に「回復したが後遺症あり」（発話、飲み込み動作）であった（発現から 6 日目）。
治験責任医師の最終評価	筋無力症状の悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」であり、転帰は「回復したが後遺症あり」（発話、飲み込み動作）と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は IgG 低値が認められたためロザノリキシズマブの投与を中止した直後に MG の悪化が発現した。1 サイクルのうち最後の 2 回の投与を実施しなかった。治験責任医師の評価に合意し本事象は治験薬と関連なしと判断した。MG は重症度が変動する疾患であるが、治験薬の未投与が原疾患の悪化の一因となった可能性は否定できない。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：COVID-19】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、女性、白人、6[redacted].1kg、24.4kg/m^2
既往歴	胸腺摘除、バセドウ病、副甲状腺部分切除、甲状腺摘除
合併症	低カルシウム血症、甲状腺機能低下症、免疫グロブリン療法アレルギー

MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	azathioprine、pantoprazole、prednisone、pyridostigmine、calcium、colecalciferol、levothyroxine
重篤な有害事象（PT）	COVID-19 の悪化（COVID-19）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、投与中断、回復
発現までの日数[a,b]	7 日、7 日
持続期間	8 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*6 月 17 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 7 月 12 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*8 月 17 日	プラセボの最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間中に MG0003 試験を中止し、本試験に移行した。
投与年* 10 月 12 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。 治験薬初回投与日に被験者は COVID-19 陽性となり、中等度の COVID-19 のため後続の投与を中断した。一過性の発熱、脱力及び息切れの症状が認められた。COVID-19 に対し、ibuprofen（投与年*10 月 12 日～10 月 18 日）、azithromycin［投与年*10 月 12 日～10 月（日付不明）］、colecalciferol（投与年*10 月 12 日～11 月 8 日）、ascorbic acid（投与年*10 月 12 日～11 月 8 日）及び zinc+selenium（投与年*10 月 12 日～11 月 8 日）が投与された。被験者は COVID-19 に対する免疫がなかった。
投与年* 10 月 16 日	胸部 X 線検査を実施した（結果は未報告）。
投与年*10 月 18 日（本試験の治験薬投与開始及び直近の投与 7 日目）	重篤な TEAE である COVID-19 の悪化が発現した。COVID-19 の悪化を発現した時点で、被験者は本試験でロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を 1 回受けていた。 被験者は呼吸不全を伴う COVID-19 の悪化のため入院した。IgG 値はベースラインで 8.19g/L（基準範囲：7～16g/L）、COVID-19 の悪化が発現した時点で 8.41g/L（基準範囲：7.57～19.41g/L）であり、いずれも基準範囲内であった。入院時に発熱はなく、酸素飽和度は 90%（基準範囲は未報告）であった。被験者は酸素補給を受けた。
投与年* 10 月 21 日	胸部 X 線検査を再度実施した（結果は未報告）。投与年* 10 月 16 日、10 月 18 日、10 月 19 日、10 月 23 日、10 月 25 日に臨床検査（詳細不明）を実施した（結果は未報告）
投与年* 10 月 25 日	非重篤な TEAE である下痢が発現し、投与年*10 月 27 日に消失した。COVID-19 の悪化に対して methylprednisolone 及び dalteparin が投与され、酸素療法を実施し、軽度の下痢に対して metronidazole 及び probiotic が投与され、予防のため acetylsalicylic acid 及び pantoprazole が投与された。
投与年*11 月 9 日	本事象の再発はなく、治験薬の投与を再開した。 COVID-19 の悪化に対する治験薬の処置は「投与中断」で、転帰は投与年*10 月 25 日「回復」であった（発現から 8 日目）。
投与年* 11 月 16 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（3 週間の治療サイクル）。
翌年*1 月 18 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*2 月 8 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（4 週間の治療サイクル）。
翌年*3 月 21 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年*4 月 12 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（4 週間の治療サイクル）。
翌年*6 月 1 日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌年*7 月 5 日 治験責任医師の最終評価	データカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 4 の 6 週目）。 COVID-19 の悪化は中等度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中断」であり、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は COVID-19 が悪化し、標準治療及び酸素を用いた短期の入院を要した。COVID-19 はロザノリキシズマブの初回投与後に発現し、以降の投与は中断した。IgG 値は基準範囲内を維持していることから、本事象とロザノリキシズマブの関連性はないと考えられる。COVID-19 はパンデミック感染症であり、治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：合併症を伴う虫垂炎、重篤な有害事象、その他の有害事象：肝膿瘍】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted] 歳、男性、白人、10[redacted].7kg、29.5kg/m^2
既往歴	—
合併症	糖尿病、高血圧、頭痛
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	bisoprolol、metformin、ramipril、ibuprofen、insulin aspart、azathioprine、pyridostigmine、glimeripide、pantoprazole、prednisone
重篤な有害事象（PT）	・蜂窩織炎性急性虫垂炎（合併症を伴う虫垂炎） ・肝膿瘍（肝膿瘍）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、投与中止、回復 ・中等度、該当せず、回復
発現までの日数 [a,b,c]	・326 日、232 日、38 日 ・340 日、246 日、52 日
持続期間	・13 日 ・16 日
重篤な有害事象発現時の投与量	・ロザノリキシズマブ 10mg/kg ・ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	・関連なし ・関連なし

a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 22 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 7 月 19 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*8 月 24 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年* 10 月 21 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年* 11 月 23 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*1 月 18 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*2 月 22 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*3 月 29 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年*5 月 3 日	データカットオフ前の最終投与（サイクル 3 の 6 週目）を受け、本試験で合計 18 回の投与を受けた。
翌年*5 月 11 日	IgG 値は 387mg/dL（基準範囲：757～1941mg/dL）であった。
翌年*6 月 9 日 （MG0003 試験の治験薬投与開始 326 日目、本試験の治験薬投与開始 232 日目、直近の投与 38 日目）	重篤な TEAE である合併症を伴う虫垂炎が発現した。 非重篤な高度の TEAE である胆嚢破裂、感染性胆嚢炎、腹膜炎及び膿瘍が発現した。これらの有害事象は治験薬と関連なしと判断された。被験者は非特異的な症状のため入院した。胃に非特異的な痛みがあるため受診した。造影剤を用いた骨盤及び腹部 CT 検査で穿孔性胆嚢及び蜂窩織炎性急性虫垂炎が認められ、手術が必要となった。入院時のその他の診断は、遅発性線維性化膿性汎発性腹膜炎、穿孔性壊疽性急性結石胆嚢炎、多発性膿瘍及び MG であった。同日（翌年*6 月 9 日）、被験者は腹腔鏡検査、胆嚢摘出術、膿瘍除去、虫垂切除術、洗浄、ドレナージ、病理組織学的検査を受けた。術後、被験者の意識は正常、酸素飽和度 95%、酸素補給 10L/min で呼吸をしている状態であった。夜間は状態が安定した。
翌年*6 月 11 日	胸部 X 線検査を実施した（結果は未報告）。翌年*6 月 15 日まで ICU に入院した。
翌年*6 月 21 日	状態が安定し、被験者は退院した。治験責任医師より、被験者には本事象のリスク因子となりうるもの／事前に規定されたリスク因子はなかったと報告された。 合併症を伴う虫垂炎に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本事象は消失した（発現から 13 日目）。胆嚢破裂、感染性胆嚢炎、腹膜炎及び膿瘍も翌年*6 月 21 日に消失した。

翌年*6 月 23 日（MG0003 試験の治験薬投与開始 340 日目、本試験の治験薬投与開始 246 日目、直近の投与 52 日目）
重篤な TEAE である肝膿瘍が発現した。
被験者は発熱及び急性腹痛のため再入院した。同日、腹部 CT 検査で肝膿瘍が確認された。血液検査で炎症バイオマーカーが確認された。

翌年*6 月 28 日
経皮的ドレナージを実施した。

翌年*7 月 1 日
再度腹部 CT 検査を実施した（結果は未報告）。

翌年*7 月 8 日
翌年*7 月 4 日及び 7 月 8 日に腹部超音波検査を実施した（結果は未報告）。被験者は病勢をコントロールするための治療を受け、安定した状態で退院した。退院時に肝膿瘍に対して cefixime 及び metronidazole、予防のため pantoprazole 及び probiotic が処方された。 臨床検査の結果を下表に示す。

臨床検査の結果

日付/来院	試験日 [a]	RLZ 投与量 (mg/kg)	ALT (0-55U/L)	AST (5-34U/L)	ALP (40-150U/L)	Bilirubin (0-20.5µmol/L)	LDH (125-220U/L)
race>21 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 1	Day 0	7	17	20	43	6.3	145
race>28 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	7	18	13	48	5.2	132
race>09 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 22	Day 19	7	16	12	47	9.3	135
race>23 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 36	Day 33	7	15	11	48	7.3	137
race>30 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 43	Day 40	N/A	12	10	50	6.9	136
race>18 Jan 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 89	10	15	13	47	6.1	135
race>01 Feb 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 15	Day 103	10	13	11	55	6.6	136
race>01 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 131	N/A	19	16	49	6.7	132
race>29 Mar 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 159	10	14	15	45	5.8	145
race>12 Apr 翌年* / Cycle 3 Treatment/ Day 15	Day 173	10	12	12	55	6.4	128
11 May 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 43	Day 202	N/A	12	8	57	6.1	118

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; LDH=lactate dehydrogenase; N/A=not applicable
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 1.1.1, Listing 1.4.1, Listing 8.1.2

肝膿瘍に対する治験薬の処置は、本事象が治験薬の最終投与後に発現したため、「該当せず」であった。翌年*7 月 8 日、本事象は消失した（発現から 16 日目）。
治験責任医師は、入院を要する感染性虫垂炎のため治験実施計画書の中止基準に該当することから試験を中止した。

翌年*7 月 12 日
腹部超音波検査を実施した（結果は未報告）。
被験者は合併症を伴う虫垂炎のため、試験を中止した。最終来院日は翌年*6 月 7 日であった。

治験責任医師の最終評価
合併症を伴う虫垂炎は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」であり、転帰は「回復」と判断した。
肝膿瘍は中等度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」であり、転帰は「回復」と判断した。

治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし 糖尿病を有し免疫抑制剤を使用中の 52 歳の被験者に、外科的介入を要する胆嚢炎、腹膜炎及び膿瘍を含む他の複数の感染症を併発した重篤な TEAE である虫垂炎が発現した。退院後 2 日で肝膿瘍が再発し、再入院した。本事象の経過（治験薬最終投与後 1 ヵ月に発現）、及び潜在的な無症候性感染又は肝／胆嚢の病理所見で先行する徴候が認められないことから、治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted] 歳、男性、白人、10[redacted].6kg、31.6kg/m^2
既往歴	血中コレステロール増加、虫垂炎、虫垂切除、頚部手術、左膝人工関節置換術、肺塞栓症、胆嚢炎、胆嚢切除、心筋梗塞、副腎機能不全、心房細動、冠動脈疾患、副腎皮質ステロイド誘発性好中球増加症、術後胆管からの漏出、胆嚢障害
合併症	頭痛、関節炎、痛風、心筋症、睡眠時無呼吸症候群、関節痛（右膝痛）、口内乾燥、血中カリウム減少、アレルギー性鼻炎、頚部痛、貧血、うつ病、不眠症、肺腫瘤、腎嚢胞、肋骨骨折、肝膿瘍、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、腎結石症
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、acetylsalicylic acid、Amiodarone、calcium+vitamin D、ferrous sulfate、isosorbide、metoprolol、sulfamethoxazole+trimethoprim、potassium chloride、prednisone、chlortalidone、cyanocobalamin、gabapentin、varenicline、fluorouracil、folic acid、nicotinamide、apixaban、colecalciferol
重篤な有害事象（PT）	重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a,b,c]	140 日、41 日、7 日
持続期間	19 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
	前年*に 5 回、MG の再燃が認められた。最後の再燃は前年*11 月で、挿管はされなかった。
投与年*4 月 27 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted] 年 5 月 11 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6 月 15 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年*8 月 18 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*9 月 21 日	データカットオフ前の最終投与（サイクル 1）を受け、本試験で合計 6 回の投与を受けた。非重篤な TEAE である軽度の疲労が発現した。
投与年*9 月 27 日（MG0003 試験の治験薬投与開始 140 日目、本試験の治験薬投与開始 41 日目、直近の投与 7 日目）	投与年*9 月 27 日から筋力低下、声の変化（声のかすれ）、眼瞼下垂、全身の脱力、頚部の脱力が認められた。また、頭を上げるのが困難で、食物を咀嚼すると顎が疲れ、安息時の息切れを伴う四肢の重感が認められた。担当医師は最初、被験者に肺炎が認められたと判断し、適切な抗生物質（詳細不明）の治療を開始した。 重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。
投与年*10 月 4 日	体温は 36.6°C で、酸素飽和度は 94 であった。胸部 X 線検査で、右肺の中央及び下部に混濁（誤嚥と関連している可能性が高い）が認められたが、感染過程を示唆する明らかな呼吸器症状はなかった。肺炎検査で陰性であった。心電図で T 波平坦化（V4～V6）、洞調律、軸及び間隔は正常であり、急性虚血の徴候は認められなかった。
投与年*10 月 5 日	血圧は 102/70mmHg、脈拍数は 81、呼吸数は 16 であった。

投与年*10 月 6 日	被験者は入院した。診察時、被験者に頚部背筋（5/5）、頚部前屈（4/5）、両眼瞼下垂（R>L）、上方視時の複視（出現まで 4 秒）を伴う全身の脱力が認められた。更なるケアのため神経内科を受診した。その後、被験者の状態は MG の悪化と診断された。PLEX を受け、被験者は改善したと感じ、眼瞼下垂（R>L）も改善が認められた。投与年*10 月 8 日に 2 サイクル目の PLEX を予定していたが、治験責任医師の判断で実施されなかった。
投与年*10 月 15 日	被験者は退院した。MG の悪化は消失した（発現から 19 日目）。MG の悪化のため本試験を中止した。
投与年*10 月 17 日	非重篤な TEAE である疲労は消失し、治験薬と関連なしと判断された。
翌年*1 月 20 日 治験責任医師の最終評価	最終来院を実施した。 MG の悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。被験者は本試験を中止し、本事象の転帰は「回復」と判断した。本被験者は MG0003 試験で MG の悪化は報告されず、8 週間の観察期間を完了した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 被験者はロザノリキシズマブのサイクル 1 の最終投与直後に、重篤な MG クリーゼが発現し、PLEX により改善した。本試験は中止した。

（2）　ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、男性、白人、9[redacted].8kg、31.3kg/m^2
既往歴	COVID-19（SARS-CoV-2 感染）、COVID-19 肺炎（両側間質性肺炎、SARS-CoV-2 を含む）
合併症	痔核、静脈瘤、高血圧性心疾患、筋緊張亢進、痛風、慢性気管支炎、腎嚢胞（2 回）、甲状腺腫瘤、腕頭動脈硬化症、胆石症、慢性胃炎、裂孔ヘルニア
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、methylprednisolone、calcium carbonate+cholecalciferol、omeprazole、potassium chloride
重篤な有害事象（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b,c]	353 日、218 日、1 日
持続期間	14 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過	
前年*　12 月 16 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 1 月 7 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*2 月 10 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
投与年*3 月 23 日	効果不十分のため MG0003 試験の観察期間を中止し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6 月 30 日	MG0004 試験の最終投与を受け、MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、試験を中止した。
投与年*7 月 7 日	本試験に組み入れられた。
投与年*8 月 5 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*8 月 31 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
投与年*9 月 22 日	サイクル 2 の投与を開始した。
投与年*　10 月 28 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*　11 月 16 日	サイクル 3 の投与を開始した。
投与年*　12 月 21 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*1 月 12 日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌年*2 月 16 日	サイクル 4 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。

翌年*3 月 10 日（MG0004 試験の治験薬投与開始 353 日目、本試験の治験薬投与開始 218 日目、直近の投与日と同日）	サイクル 5 の投与を開始した。 重篤な TEAE である高度の MG の悪化が発現し、観察及び治療の調整のため、被験者は入院した。同日、基準範囲外の血液検査及び血液生化学検査結果は、臨床的に重要ではないと判断された。
翌年*3 月 17 日	胸部 CT 検査の結果、異常は認められなかった。
翌年*3 月 22 日	総蛋白は 55.10g/L（基準範囲：65～85g/L）であった。MG に対して、human albumin、chloropyramine、neostigmine、prednisolone 及び pyridostigmine を投与した。退院の詳細は報告されなかった。
翌年*3 月 23 日	MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 14 日目）。被験者は試験を継続した。
翌年*4 月 14 日	サイクル 5 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*5 月 18 日	サイクル 6 の投与を開始した。
翌年*6 月 24 日	サイクル 6 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 6 の 5 週目）。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 筋無力症の症状は、サイクル 5 の開始日、観察期間の 4 週目に発現した。MG の経過は変動する。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	4[redacted] 歳、男性、アジア人、7[redacted] 4kg、25.5kg/m^2
既往歴	胸腺摘除、頭痛
合併症	高血圧、不眠症、裂孔ヘルニア（食道裂孔ヘルニア）、大腸ポリープ、うつ病、疼痛（体の疼痛）、弾発指、便秘
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	prednisolone、pyridostigmine、tacrolimus、loxoprofen、vonoprazan、suvorexant、alendronate、magnesium oxide、mirtazapine、trazodone、valproate、duloxetine、mirogabalin、rebamipide、celecoxib、doxazosin、telmisartan
重篤な有害事象（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数 a, b, c, d	559 日、496 日、279 日、13 日
持続期間	32 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 d 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年* 10 月 15 日	MG0003 試験に組み入れられた。プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 11 月 12 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年* 12 月 17 日	MG0003 試験の最終投与を受け、6 回の投与を完了した。
翌年*1 月 14 日	MG0003 試験の観察期間を中止し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
翌年*5 月 27 日	MG0004 試験の最終投与を受け、MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、試験を中止した。
翌年*6 月 24 日	本試験に組み入れられた。
翌年*7 月 13 日	COVID-19 ワクチン接種を受けた。
翌年*8 月 3 日	COVID-19 ワクチン接種を受けた。
翌年*8 月 19 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
翌年*9 月 24 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年* 11 月 11 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年* 12 月 16 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。

翌々年*2 月 17 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌々年*2 月 27 日	COVID-19 ワクチン接種を受けた。
翌々年*3 月 3 日（Visit 3）	家族の 1 人が COVID-19 に感染し、被験者は濃厚接触者とされたため、来院することができなかった。治験薬は投与されなかった。
翌々年*3 月 17 日（Visit 5）	メディカルモニターと相談後、サイクル 3 の最終投与を受けた（3 週間の治療サイクル）。治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
翌々年*3 月 24 日（Visit 6）	再度 COVID-19 に曝露し、被験者は来院することができなかった。治験薬は投与されなかった。
翌々年*4 月 7 日	MG の症状が重度となったため、メディカルモニターと相談し、前サイクルの最終投与後 4 週間未満でサイクル 4 の投与を開始した。
翌々年*5 月 12 日	治験実施計画書に従い、サイクル 4 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 4 の 6 週目）。被験者は本試験で合計 21 回の投与を受けた。治験薬の処置は「用量変更なし」であった。治験責任医師は、COVID-19 陽性者との濃厚接触（リスク因子となり得る）により治験薬の投与を 2 回スキップしたたため、MG が悪化したと判断した。
翌々年*5 月 24 日（MG0003 試験の初回投与 559 日目、MG0004 試験の初回投与 496 日目、本試験の初回投与 279 日目、直近の投与 13 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。 gMG の悪化の治療ため、被験者は入院した。症状は呼吸困難であった。
翌々年*5 月 25 日	呼吸困難のため、挿管された。同日、レスキュー治療として、venoglobulin（ヒト免疫グロブリン）による IVIg 及び methylprednisolone によるステロイドパルス療法を開始した。鎮静のために fentanyl、propofol 及び rocuronium、補液のために glucose+sodium chloride、MG に対して prednisolone を投与した。 本事象の発現時、被験者は観察期間中であったが、治験薬の処置は「投与中止」と報告された。
翌々年*5 月 27 日	ステロイドパルス療法が完了した。
翌々年*5 月 29 日	IVIg が完了した。
翌々年*5 月 30 日	抜管された。
翌々年*5 月 31 日	一般病棟へ移された。
翌々年*6 月 9 日	最終来院。MG の悪化のため、試験を中止した。
翌々年*6 月 15 日	fresh frozen plasma による血漿交換、白血球除去、Nisseki 240（FFR-LR 240）、calcium chloride dihydrate+potassium chloride+sodium chloride+sodium lactate、heparin 及び albumin human による治療を翌々年*6 月 24 日まで実施した。
翌々年*6 月 24 日	本事象の転帰は「回復」であった（発現から 32 日目）。
翌々年*6 月 29 日	被験者は退院した。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 48 歳男性の本被験者は、MG の悪化を発現した。MG は再発と寛解を繰り返す疾患である。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は本評価に同意し、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：大腸ポリープ】

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted] 歳、女性、アジア人、4[redacted].6kg、18.1kg/m^2
既往歴	子宮頚部癌、子宮頚部癌手術、縦隔新生物、肥大胸腺摘除
合併症	胃炎、頭痛、無気肺、不眠症、斜視、白内障、ドライアイ
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	Taisho kampo ichoyaku、famotidine、tacrolimus、pyridostigmine、hyaluronate、ramelteon、suvorexant、prednisolone、paracetamol、distigmine、*Clostridium butyricum*、minodronic acid、diphenhydramine
重篤な有害事象（PT）	結腸ポリープ（大腸ポリープ）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b]	133 日、21 日

持続期間	81 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
4 年前*7 月（5 年前）	健康診断で便潜血陽性であったが、自覚症状はなく、結腸ファイバー検査で異常なしと診断された。
投与年*1 月 5 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 1 月 26 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*3 月 2 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。観察期間中に MG0003 試験を中止し、本試験に移行した。
投与年*4 月 20 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*5 月 25 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*7 月 6 日	サイクル 2 の投与を開始した。 非重篤な TEAE である血便排泄が発現した。同日、被験者は健康診断を受け、血便が認められた。
投与年*7 月 7 日	
投与年*7 月 9 日	非重篤な TEAE である軽度の腹痛が発現した。
投与年*7 月 20 日	腹痛は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。
投与年*8 月 10 日	血便排泄は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
投与年*8 月 30 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
（本試験の初回投与 133 日目、直近の投与 21 日目）	重篤な TEAE である大腸ポリープが発現した。大腸ポリープが発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 12 回の投与を受けていた。 結腸内視鏡検査の結果、軽度（Grade 3）の結腸直腸ポリープが認められた。治療のため hyoscine、Moviprep 及び dimeticone を投与した。
投与年*9 月 6 日	
投与年*9 月 21 日	投与年*9 月 7 日まで、腹痛が再度発現した。 サイクル 3 の投与を開始した。
投与年* 10 月 26 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年* 11 月 15 日	内視鏡的粘膜切除術のために入院した。
投与年* 11 月 16 日	S 状結腸の内視鏡的粘膜切除術が実施された。ポリープ検体の病理組織学的検査の結果、低グレードの管状腺腫及び管状絨毛腺腫が認められた（切除粘膜の断面に異常は認められなかった）。
投与年* 11 月 17 日	結腸内視鏡検査の結果、異常は認められなかった。
投与年* 11 月 18 日	被験者は退院した。大腸ポリープに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 81 日目）。被験者は試験を継続した。
投与年*12 月 7 日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌年*1 月 11 日	サイクル 4 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*2 月 22 日	サイクル 5 の投与を開始した。
翌年*3 月 29 日	サイクル 5 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*5 月 10 日	サイクル 6 の投与を開始した。
翌年*6 月 14 日	サイクル 6 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
治験責任医師の最終評価	大腸ポリープは軽度で、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者の因果関係評価	関連なし 結腸ポリープの家族歴はないが、結腸腺腫は高齢者によく認められる。ロザノリキシズマブの投与期間は比較的短く（12 週間）、ロザノリキシズマブがポリープ発現に関与した可能性は低い。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：浸潤性乳管癌】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、女性、白人、7[redacted]kg、28.6kg/m^2
既往歴	扁桃摘出、帝王切開、砕石、甲状腺摘除、胸腺摘除
合併症	—
MG の診断時期	20[redacted]年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、spironolactone、levothyroxine

重篤な有害事象（PT）	確定診断された浸潤性乳管癌（浸潤性乳管癌）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、未回復
発現までの日数[a,b]	3 日、3 日
持続期間	継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	

	被験者に悪性腫瘍の家族歴はなかった。
前年*12 月 15 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 1 月 12 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*2 月 16 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
投与年*3 月（日付不明）	浸潤性乳管癌が認められた。
投与年*3月 23日	予防的な定期検査のため、乳腺放射線科を受診した。
投与年*3月 26日	乳房撮影を実施した。
投与年*4 月 12 日	乳房撮影の結果は広汎性嚢胞性乳腺症であった。診断のための更なる検査が勧められた。右側の部分切除による外科的処置が提案された。被験者は無症状で臨床症状はなく、乳腺の当該部位に関する訴えもなかった。
投与年*4 月 23 日	被験者は入院し、手術により病変部位が切除された。同日、形態学的検査により、結節部に異型細胞及び分離した細胞成分から成る腺複合体が認められ、線維性間質が認められた。形態学的に浸潤性癌は否定されず、最終診断は、乳管分化を伴わないと推定される G-2 の右乳房右上四分円の浸潤性癌であった。免疫組織化学的検査の結果は、浸潤性乳管癌の疑い（G2 pT1cNxM0 −/+ Her2/neu-negative、ki-67 10%）であった（MG0003 試験の治験薬投与終了後の重篤な AE）。治験薬投与終了後に発現した本事象は、MG0003 試験の初回投与 102 日目及びプラセボの最終投与 67 日目に発現した。
投与年*4月 24日	MG0003 試験期間中に、被験者は浸潤性乳管癌から回復した。
投与年*4 月 27 日	被験者は MG0003 試験の観察期間を完了し、本試験に組み入れられた。治験責任医師によると、MG0003 試験の最終来院及び本試験への移行は投与年*4 月 20 日に予定されていたが、術前検査のため実施されなかったため、投与年*4 月 27 日に実施することとなった。 ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、重篤な TEAE 発現（確定）前に、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*4 月 29 日（本試験の初回投与及び直近の投与 3 日目）	重篤な TEAE である浸潤性乳管癌と確定診断された。次の治験薬投与は投与年*4 月 29 日に予定されていたが、治験責任医師により、浸潤性乳管癌と確定診断されたため試験を中止したと報告された。
投与年*5 月 31 日	放射線療法が開始され、2.67Gr を 15 回、合計 40.45Gr 及び追加照射として 2.5Gr を 4 回、合計 10Gr の治療を受けた。
投与年*6 月 24 日	放射線療法が終了した。治験責任医師によると、事象に対するその他の治療は実施されず、治療又はレジメンは変更しないことが決定された。 確定診断された浸潤性乳管癌に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で転帰は「未回復」であった。
投与年*6 月 25 日 治験責任医師の最終評価	最終来院。確定診断された浸潤性乳管癌のため、試験を中止した。 確定診断された浸潤性乳管癌は高度で、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 浸潤性乳管癌は投与年*4 月 29 日に確定診断されたが、手術は本試験のロザノリキシズマブ初回投与前の投与年*4 月 23 日に実施された。被験者は MG0003 試験ではプラセボを投与されていた。よって、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：尿路性敗血症、重篤な有害事象：排尿困難】

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted]歳、女性、白人、8[redacted]kg、32.8kg/m^2
既往歴	持続的気道陽圧装置
合併症	高血圧、脊椎痛、2 型糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、睡眠障害、尿失禁、疼痛、神経因性膀胱、下肢静止不能症候群、慢性腎臓病
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	moxonidine、Movicol、tapentadol、pregabalin、prednisolone、pyridostigmine、pantoprazole、insulin glargine、metamizole、pipamperone、hydrochlorothiazide、apixaban、colecalciferol、folic acid、atorvastatin、calcium、metformin、insulin human、insulin lispro、losartan
重篤な有害事象（PT）	・尿路性敗血症（尿路性敗血症） ・膀胱排尿機能障害（排尿困難）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、投与中止、回復 ・中等度、該当せず、未回復
発現までの日数[a,b]	・61 日、26 日 ・85 日、50 日
持続期間	・9 日 ・継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	・ロザノリキシズマブ 10mg/kg ・該当せず
治験薬との因果関係	・関連なし ・関連なし

a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

投与年*10 月 27 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 11 月 12 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*12 月 17 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
翌年*2 月 22 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、MG0004 試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられたが、治験薬は投与されなかった。 MG0004 試験のスクリーニング時の体重は 94kg であり、意図しない体重減少が認められた。スクリーニング前の投与年*9 月には 100kg、投与年*10 月 27 日には 97kg と報告されていた。
翌年*2 月 23 日	体重は 91kg であった。
翌年*4 月 8 日	tozinameran COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けた。
翌年*4 月 27 日	体重は 82kg であった。
翌年*5 月 5 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を中止し、本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
翌年*5 月 20 日	tozinameran COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種を受けた。
翌年*6 月 9 日	サイクル 1 の最終投与を受け、合計 6 回の投与を受けた。
翌年*7 月 4 日（本試験の初回投与 61 日目、直近の投与 26 日目）	重篤な TEAE である尿路性敗血症が発現した。 被験者は、MG の悪化を伴う尿路感染の疑いで入院した。
翌年*7 月 5 日	培養検査により、*Escherichia coli* が検出された。尿路性敗血症（*E. coli*）と診断された。 腹部超音波検査により、慢性腎症（胆嚢結石症）が認められ、肺活量で閉塞性が認められた。cefotaxim を投与した。
翌年*7 月 12 日（本試験の初回投与 85 日目、直近の投与 50 日目）	尿路性敗血症は消失した（発現から 9 日目）。被験者は尿路性敗血症のため試験を中止した。翌年*7 月 12 日に MG の悪化は消失し、被験者は退院した。
翌年*7 月 28 日	重篤な TEAE である排尿困難が発現した。 予定されていた膀胱排尿機能障害に対する botulinum toxin type A 投与のため入院した。 同日、botulinum toxin 100IU を経尿道投与した。
翌年*7 月 29 日	被験者は退院した。

翌年*8 月 11 日	体重は 82kg であった。
翌年*9 月 6 日	翌年*9 月 6 日時点で、15kg の体重減少が認められた。被験者には食肉嫌悪及び慢性便秘があったが、食欲は正常であった。糖鎖抗原 19-9 に異常は認められなかった。
翌年*9 月 14 日	高度の体重減少の悪化が認められ、原因不明のため、被験者は入院した。入院期間中、ヘリコバクター感染が認められ、治療を実施した。治験責任医師によると、ヘリコバクター感染のみが体重減少の原因である可能性は低かった。同日、予防のため denosumab を投与した。
翌年*9 月 16 日	結腸内視鏡検査により憩室症が認められ、胃内視鏡検査により除菌治療による胃炎が認められた。
翌年*9 月 17 日	組織学的胃内視鏡検査により、造影剤投与前に胃炎、逆流性食道炎及びヘリコバクター・ピロリ性胃炎が認められた。最終診断は、悪性の経過の徴候なし、憩室症、逆流性食道炎、ヘリコバクター・ピロリ性胃炎であり、治療が勧められた（治療が実施されたかは不明）。被験者は体重減少の悪化から回復した。
翌年*9 月 21 日	CT 検査の結果、腫瘍の疑いは認められなかった。
翌年*9 月 29 日 治験責任医師の最終評価	最終来院。 尿路性敗血症は高度で、治験薬と関連なしと判断した。被験者は試験を中止し、転帰は「回復」と判断した。 排尿困難は中等度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「該当せず」、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし 糖尿病及び神経因性膀胱（おそらく糖尿病の合併症）のリスク因子を有する被験者は、重篤な尿路性敗血症を発現して治療により回復し、治験薬の投与を中止した。排尿困難（神経因性膀胱）は、治療が入院を要したことから重篤と判断したが、既存の症状である。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。また、本被験者は先行する MG0003 試験でプラセボを投与中に体重減少を発現し、本試験まで持続した。本事象は入院に至ったが、ロザノリキシズマブの最終投与後 8 週間超の発現であったことから、本試験の TEAE と判断されなかった。腫瘍の疑いは認められず、ヘリコバクター・ピロリ性胃炎と診断されたことから、体重減少の原因の可能性が高い。よって、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：脊椎手術（1 回目）、脊椎手術（2 回目）】

年齢、性別、人種、体重、BMI	8[redacted] 歳、女性、—、7[redacted].9kg、27.1kg/m^2
既往歴	乳癌（右乳癌）、右乳癌切除、両側白内障、基底細胞癌（鼻基底細胞癌）、鼻基底細胞癌切除、第 12 胸椎骨セメント注入療法、左肩腱断裂修復
合併症	甲状腺機能低下症、片頭痛、髄膜腫（右頭頂部髄膜腫、右前頭部髄膜腫及び側頭骨の左錐体部）、動悸、洞性頻脈、鉄欠乏性貧血、脊椎炎、聴力低下、網膜動脈血栓症（左網膜中心動脈血栓症）
MG の診断時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	levothyroxine、pyridostigmine、macrogol、venlafaxine、ebastine、omeprazole、zolpidem、clopidogrel、prednisolone、tocopheryl
重篤な有害事象（PT）	・脊椎手術（脊椎手術） ・脊椎手術（脊椎手術）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、用量変更なし、回復 ・高度、用量変更なし、回復
発現までの日数 a, b, c	・157 日、94 日、3 日 ・437 日、374 日、17 日
持続期間	・8 日 ・1 日
重篤な有害事象発現時の投与量	・ロザノリキシズマブ 10mg/kg ・ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	・関連なし ・関連なし
a MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	

処置及び経過	
投与年*1月20日	MG0003試験に組み入れられた。
20[redacted]年2月9日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*3月17日	MG0003試験の最終投与を受け、治療期間及び6回の治験薬投与を完了した。
投与年*4月21日	MG0003試験の観察期間を中止し、MG0004試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ10mg/kg群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*5月26日	MG0004試験の最終投与を受け、試験を中止した。
投与年*6月2日	MG0004試験治験実施計画書改訂第2版に従い、MG0004試験を中止し、本試験に組み入れられた。
投与年*6月23日	ロザノリキシズマブ10mg/kg群に割り付けられ、サイクル1の初回投与を受けた。
投与年*7月27日	サイクル1の最終投与を受けた（6週間の治療サイクル）。
投与年*9月1日	サイクル2の投与を開始した。
投与年*9月24日（MG0004試験の初回投与157日目、本試験の初回投与94日目、直近の投与3日目）	重篤なTEAEである脊椎手術（1回目）を受けた。脊椎手術（1回目）の時点で、被験者はロザノリキシズマブ10mg/kgの投与を受けており、本試験で合計10回の投与を受けていた。 被験者は入院し、計画されていた脊椎手術（Grade 3）を受けた。
投与年*10月1日	被験者は退院した。脊椎手術（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、転帰は「回復」であった（発現から8日目）。
投与年*10月6日	サイクル2の最終投与を受けた（6週間の治療サイクル）。
投与年*12月13日	サイクル3の投与を開始した。
翌年*1月19日	サイクル3の最終投与を受けた（4週間の治療サイクル）。
翌年*3月2日	サイクル4の投与を開始した。
翌年*4月6日	サイクル4の最終投与を受けた（6週間の治療サイクル）。
翌年*5月11日	サイクル5の投与を開始した。
翌年*6月15日	サイクル5のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル5の6週目）。
翌年*7月1日（MG0004試験の初回投与437日目、本試験の初回投与374日目、直近の投与17日目）	脊椎手術（2回目）のため入院した。脊椎手術（2回目）の時点で、被験者はロザノリキシズマブ7mg/kgの投与を受けており、本試験で合計28回の投与を受けていた。 脊椎手術（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、転帰は「回復」であった（発現と同日）。 被験者は試験を継続した。
治験責任医師の最終評価	脊椎手術（1回目及び2回目）は高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし 脊椎炎の病歴を有する本被験者は、計画されていた2回の脊椎手術を受けた。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ10mg/kg群、重篤な有害事象、その他の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：無菌性髄膜炎】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、女性、白人、5[redacted].4kg、20.5kg/m^2
既往歴	胸腺摘除、腎結石除去、子宮頚部円錐切除（円錐切除、悪性の徴候なし）、破傷風免疫、足骨折（右第5中足骨骨折）、子宮頚部円錐切除（再切除、悪性の徴候なし）
合併症	化学物質アレルギー（硫酸ニッケル、過酸化ベンゾイル、パラベンミックス）、白内障、緑内障、ビタミンB12欠乏、骨粗鬆症、頚髄神経根障害（神経根痛、右頚部）、頚部痛、変形性脊椎症（下部頚椎症及び胸部脊椎症、右）
MGの診断時期	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、brinzolamide、latanoprost、vitamin B12、azathioprine、prednisolone、mebeverine、colecalciferol、pantoprazole
重篤な有害事象（PT）	薬剤性無菌性髄膜炎（無菌性髄膜炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a,b]	2日、2日
持続期間	28日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ10mg/kg

治験薬との因果関係	関連あり
a 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*11 月 4 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 11 月 16 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*12 月 21 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。
翌年*3 月 22 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。 臨床検査の結果、CRP は 0.11（基準範囲：0～5）（単位は未報告）及び白血球数は 3.64GPT/L（基準範囲：4.4～11.3GPT/L）であった。
翌年*3 月 23 日（本試験の初回投与及び直近の投与 2 日目）	重篤な TEAE である無菌性髄膜炎が発現した。 非重篤な TEAE である中等度の排便回数増加が発現した。 治験薬投与 36 時間後、数値評価尺度 9/10 の高度の頭痛（AE の報告なし）が発現し、頚部硬直、下痢、悪心及び嘔吐を伴っていた。38.4°C の発熱が認められた。Paracetamol を 3 回投与したが頭痛は改善しなかったため、被験者は救急救命室を受診した。救急救命室で、推定診断された髄膜炎に対し ceftriaxone、acyclovir 及び dexamethasone を投与した。頭痛に対し piritramid 並びに acetylsalicylic acid、aluminium hydroxide、bromisoval、caffeine 及び paracetamol の合剤、血栓症予防のため tinzaparin を投与した。頭痛は数値評価尺度 4/10 に改善した。
翌年*3 月 24 日	排便回数増加は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。 頭部 CT 検査で異常は認められず、病変、膿瘍形成及び出血はなく、脳卒中も認められなかった。赤血球数の低下、平均赤血球容積／平均赤血球ヘモグロビンの上昇、血小板の 441 への上昇が認められ、白血球数は 5.5GPT/L であった。その他の臨床検査値に異常は認められなかった。脳脊髄液（CSF）の多重 PCR 検査の結果、*Escherechia coli*、*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus* インフルエンザ、*Listeria monocytogenes*、*Streptococcus agalactiae/pneumonia*、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス 1/2、*Varicella zoster* ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6、*Parechovirus* 及び *Cryptococcus neoformans/gattii* 陰性であった。3 回の COVID-19、インフルエンザ、ダニ媒介性脳炎、ボレリア及びエプスタイン・バーウイルス検査はいずれも陰性であった。同日、被験者は入院し、ceftriaxone、acyclovir 及び dexamethasone を投与した。
翌年*3 月 25 日	臨床検査の結果、結核、CSF アスペルギルス抗原、ヒト免疫不全ウイルスはいずれも陰性であった。頭部磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、前頭又は脳室系及び第 3 脳室に髄膜の増強効果が認められた。無菌性髄膜炎と診断された。頭痛は、発現後 2 日に 4/10 に改善した。抗生剤及び抗ウイルス剤の投与が中止された。
翌年*3 月 29 日	頭痛は消失し（発現から 5 日目）、被験者は退院した。
翌年*4 月 5 日	同日及び翌年*4 月 12 日、被験者は、本事象による頭痛及びその他の症状はないと報告した。
翌年*4 月 19 日	腰椎穿刺が再度実施され、細胞数は 2cell/μL で正常値となった。CSF 蛋白質及び CSF 乳酸塩に異常は認められなかった。ウイルス及び細菌感染も陰性であった。 無菌性髄膜炎に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 28 日目）。
翌年*8 月 30 日 治験責任医師の最終評価 治験依頼者による因果関係評価	最終来院。無菌性髄膜炎のため試験を中止した。 無菌性髄膜炎は高度で、治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」、転帰は「回復」と判断した。 関連あり 本被験者は、ロザノリキシズマブ投与の 36 時間後に重篤な TEAE である無菌性髄膜炎を発現した。病歴及び本プログラム開始以後に報告された TEAE に本事象の原因となる可能性があるものはなく、本症状で通常認められる原因ウイルスを特定する検査はいずれも陰性であった。広範囲の薬剤が無菌性髄膜炎の原因となった可能性があり、これまでにロザノリキシズマブ又はその他の胎児性 Fc 受容体製剤での報告はないが、ロザノリキシズマブ投与との時間的関連性があることから、因果関係を否定することはできない。ロザノリキシマブ単回投与と本事象との時間的関連性から、因果関係を否定することはできない。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連ありと判断した。