

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	P D R ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-177
	成分名 (一般名)	一般名：フルデオキシグルコース (^{18}F)
	販売名	フルデオキシグルコース (^{18}F) 静注「FRI」
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☒ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	不明熱の原因部位の可視化 (38°C 以上の発熱が 3 週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常、成人には本剤 1 バイアルを静脈内に投与し撮像する。投与量(放射能)は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 <u>2,200</u> 人 <推定方法> 「総理府統計 平成 29 年度（2017 年）の患者調査（傷病分類編）」^{要望 IV-177 文献-1)}によれば、本邦における不明熱患者の総患者数は 7,000 人である。2016～2017 年に本邦における不明熱患者の状況を調査した Naito らの報告^{要望 IV-177 文献-2)}で、一般的な診療によって不明熱の診断がつかず、（適用外薬ではあるが公知に基づき）FDG PET/CT が実施された例は、31.2% であった。 以上のことから、要望内容に該当する対象患者数は年間あたり約 2,200 人（7,000 人 × 31.2% = 2,184 人）と推定される。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 〔 ☐治験実施中 ☐承認審査中 〕 ☒現在開発していない 〔 ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし 〕 （特記事項等）
意思 企業としての開発の	☐あり ☒なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 理由については別紙記載

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

■ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

□エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

不明熱の原因となりうる疾患群は主に感染症、悪性腫瘍、膠原病など、原因疾患は認知度の高い疾患であることが多いが、診察や検査、診断基準、既存の形態学的画像診断を駆使してもその原因疾患の特定に至らない場合がある。それぞれの原因疾患に対する治療法は確立しているものの、不明熱の継続は日常生活に著しい影響を及ぼすだけではなく、悪性腫瘍等の致死的な疾患が背景にある場合もある。そのような状態でありながら、的確な診断が下されずに治療開始が遅れることで、重大な影響が生じる可能性が高く「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」であると考えられる。

2. 医療上の有用性

□ア 既存の療法が国内にない

□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

□エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

英国、独国、仏国及び欧州医薬品庁（EMA）において、 ^{18}F -FDG を有効成分とする医薬品について、「原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断」の効能・効果が承認されている。米国では不明熱の適応症は承認されていないが、欧州及び米国の核医学会である EANM/SNMMI の ^{18}F -FDG を用いた炎症性疾患及び感染症の診断に関するガイドライン^{要望 IV-177 文献-11)}では、 ^{18}F -FDG の主な適応症の一つとして不明熱が記載されている。また、内科診断学における世界の標準的教科書である「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」^{要望 IV-177 文献-13)}では、不明熱の診断アルゴリズムの中に ^{18}F FDG PET/CT による画像診断が組み込まれている。さらに、2022 年の The New England Journal of Medicine (NEJM) の総説論文^{要望 IV-177 文献-20)}において不明熱に対する診断及び患者管理のアルゴリズムに ^{18}F -FDG を用いた PET/CT 検査（以下、FDG PET/CT）が追加検査として記載され、その有用性が示されている。

本邦においても、先進医療研究により FDG PET/CT は ^{67}Ga citrate を用いた SPECT 検査よりも感度が良いことが示され^{要望 IV-177 文献-15)}、臨床検査のガイドライン JSLM2021 に不明熱の診断アプローチの中に FDG PET/CT が組み込まれ^{要望 IV-177 文献-14)}、その有用性が示されている。

	これらを踏まえ、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考えられる。
備考	

以下，タイトルが網かけされた項目は，学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	「欧米等 6 か国での標準的使用内容」		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

	文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1)

＜海外における臨床試験等＞

1)

＜日本における臨床試験等※＞

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1)

＜日本における教科書等＞

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1)

＜日本におけるガイドライン等＞

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

欧州で承認されている効能・効果を踏まえても、要望効能・効果である「不明熱の原因部位の可視化」は妥当であると考ええる。

＜要望用法・用量について＞

欧州で承認されている FDG の成人用量は体重 70 kg に対して 100-400 MBq である。また、EANM/SNMMI の炎症性疾患及び感染症の診断に関するガイドラインでは、標準体重を 70 kg として 175-350 MBq とされている。

一方で、日本人においては標準体重 60 kg とされ、日欧の体格差を考慮すると要望用法・用量である 74-370 MBq とすることは妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

臨床検査のガイドライン JSLM2021 における不明熱の診断アプローチや NEJM の総説での不明熱診断及び患者管理のアルゴリズムを踏まえても、問診、身体検査等の比較的侵襲が少なく迅速に診断ができる検査を行い、それでもなお発熱の原因が見出せない場合に FDG-PET/CT を実施するという位置づけは妥当であるとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はない。

英国、独国及び仏国においては、 ^{18}F -FDG を有効成分とする医薬品について、「原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断」の効能・効果が承認されている。また、欧米の EANM/SNMMI ガイドラインに炎症性疾患の診断に対する有用性が記載されている。更に、2022 年に公表された NEJM の不明熱の総説において、診断及び患者管理のアルゴリズムの中に FDG PET/CT が組み込まれている。

国内においても相当数の使用実績の報告があり、先進医療研究等でエビデンスが蓄積され、臨床検査のガイドライン JSLM2021 への記載に至っている。これらを踏まえると、外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合に該当し、医学薬学上の公知であるとする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧