

(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	日本メジフィジックス株式会社	
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) (以下、「FDG」)
	販売名	FDG スキャン注 [®]
	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℃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 FDG スキャン注 [®] 1 バイアル（検定日時に おいて 185MBq）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 74MBq、 最大 370MBq 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。）	<u>約 4,400 人</u> <u><推定方法></u> 「総理府統計 令和 2 年度（2020 年）の患者調査（傷病基本分類別）」^{企業-1)}によれば、本邦における不明熱患者（発熱、詳細不明）の総患者数は 14,000 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-1)}で、不明熱の基準を満たす患者のうち、（保険適用外疾患ではあるが公知に基づき）FDG PET*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（不明熱と思われる患者へ FDG PET/CT**が行われる対象患者数）は年間あたり約 4,400 人（14,000 人×31.2%=4,368 人）と推定される。 *FDG を用いる PET 検査, **FDG を用いる PET/CT 検査
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）
企業としての開発の意思	☐あり ☒なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載のとおり、本邦の不明熱患者における FDG 投与実績並びに有用性に係る臨床データとして、既に約 170 例の実績が示されている。要望された効能・効果の有用性に係る臨床データは既に得られていると考える。そのため、先進医療研究^{要望-2)}等で得られた臨床データに加えて得られる情報は少ないと考えることから、治験によって新たに得られる情報の寄与は乏しいと考える。 また、要望された用法・用量と同一の用法・用量で、悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん、大型血管炎及び心サルコイドーシスに対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、安全性を確保することが可能と考える。 以上より、新たに治験を実施する必要性はなく、医学薬学上、公知と考えることから、公知申請が妥当と考える。企業としては、公知に該当すると判断される場合に限り、申請することを考えている。

「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）

下記の根拠から「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると要望（要望番号 IV-177）で判断されていたことについて、妥当と考える。

不明熱は、以下のように定義される。^{要望-3)}

- 1) 38.3℃*以上の発熱が3週間以上持続
 - 2) 3日間の入院精査、あるいは3回の外来診療で原因不明
- *38.3℃は舌下温であるが、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では38.0℃に相当する。

不明熱の原因は、主に「感染症」、「非感染性炎症性疾患（膠原病等）」及び「悪性腫瘍」等の疾患群が考えられ、この傾向に長い間大きな変化はない。それぞれの原因疾患群ごとの疾患は以下になる。

- ・感染症：膿瘍、骨髄炎、結核、感染性心内膜炎、ウイルス感染等
- ・非感染性炎症性疾患：大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞動脈炎）、サルコイドーシス、リウマチ性多発筋痛症、成人 Still 病、関節リウマチ等
- ・悪性腫瘍：悪性リンパ腫、固形癌等

これらの疾患に対する診療ガイドラインや治療法は確立しているものの、不明熱ではその同定に至らない状態にある。不明熱の継続は、日常生活に著しい影響を及ぼすだけでなく、恒久的な障害の発生や致死性の疾患が背景にある重篤な状態である。不明熱の原因疾患を速やかに診断し、的確な治療を可能な限り早期に開始する必要がある。

以上より、原因疾患を含めて不明熱は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断される。

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）

下記の根拠から「ウ 欧米等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」に該当すると要望（要望番号 IV-177）で判断されていたことについて、妥当と考える。

糖誘導体である FDG を用いる FDG PET/CT は、腫瘍細胞や炎症細胞が正常細胞と比較して糖代謝が亢進している特性を利用した検査法であり、その臨床的有用性をもとに、上記のように悪性腫瘍や炎症性疾患の診断に対して本邦を含め世界各国にて保険診療として承認されている。不明熱の主な原因疾患は悪性腫瘍や炎症性疾患であることから、不明熱の診断に対しても FDG PET/CT の有用性が示唆されている。 要望-4) -要望-10)

また後述の 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、（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況に報告されるように、先進医療研究やメタ・アナリシスでも不明熱の診断に対する FDG PET/CT の有用性が示唆されている。

欧米では FDG の炎症性疾患に対する有用性を記載したガイドライン「EANM/SNMMI Guideline for ^{18}F -FDG Use in Inflammation and Infection」（2013 年）^{要望-11)}（以下、EANM/SNMMI ガイドライン）が公表され、また欧州では欧州医薬品庁（EMA）が作成した FDG を有効成分とする医薬品に関するガイドライン「Guideline on core SmPC and package leaflet for fludeoxyglucose (^{18}F)」（2012 年）^{要望-12)}（以下、Core SmPC ガイドライン）で「不明熱例における病因診断では、異常焦点の局在の指標」の効能・効果が記載されている。内科診断学の国際基準に位置づけられている「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」では、不明熱に対する診断的アプローチに FDG PET/CT が組み込まれている。^{企業-2)} また、本邦のガイドラインや治療指針においても、その有用性が示されている。^{要望-13)}

本邦の先進医療研究「告示旧 18：FDG を用いたポジトロン断層・コンピュータ断層複合撮影による不明熱の診断」^{要望-2)}における不明熱の熱源部位の検出能に関する FDG PET/CT と ^{67}Ga citrate を用いたシンチグラフィ（以下、Ga SPECT）との直接比較では、FDG PET/CT が Ga SPECT の熱源検出感度を有意に上回った（FDG PET/CT：45%、Ga SPECT：25%、 $p < 0.001$ ）。不明熱原因疾患の FDG PET/CT の診断率は 33%であり、Ga SPECT の 19%を上回った。不明熱は継続する発熱に対して原因究明が求められる状態であり、特異度を構成する真陰性（検査で検出したい病変を有さないもののうち、検査が正しく陰性と判断

した例)の直接的な意義は低い一方で、最終的に熱源が不明である例はその後自然軽快する割合が高いこと^{要望-14)}から、有力な所見が得られない場合においても、診療医は患者の今後を予見しながら診療方針を決定できる。FDG PET/CTの偽陽性を生じうる主な要因としてFDGの生理的集積があるが、その判別方法は診療ガイドラインや成書に記され、核医学を専門とする医師はそれを熟知している。先進医療研究において、偽陽性の影響を判断する陽性適中率は、FDG PET/CTとGa SPECTはほぼ同等であった(FDG PET/CT: 67%、Ga SPECT: 71%)。なお、これらの結果は、2019年8月22日開催の「第88回先進医療技術審査部会」及び2019年9月5日開催の「第77回先進医療会議」で報告された。

Ga SPECTは ^{67}Ga citrateを静注し、48～72時間後に撮像を行うため、患者は長時間にわたる拘束を強いられる。また ^{67}Ga citrateは核医学検査薬の中でも被曝線量が高い(成人の実効線量: 0.1mSv/MBq)^{要望-15)}。これと比較して、FDG PET/CTはFDGを静注し約1時間後に30分程度の撮像を行うことで完了することから、診断までの拘束時間の大幅な短縮が可能となり、FDGの被曝線量(成人の実効線量: 0.019mSv/MBq)^{要望-15)}は、 ^{67}Ga citrateと比較して大幅に低い。海外ではFDG PET/CTにより不明熱患者の診療に係る医療費の削減^{要望-16)}、^{要望-17)}も期待できるとされている。結果として、FDG PET/CTは、Ga SPECTよりも患者負担を抑えた上、精度よく、不明熱の熱源部位を検出できる^{要望-18)}。

不明熱におけるFDG PET/CTでは多種多様な原因疾患が明らかとなる可能性があるが、悪性リンパ腫、血管炎、サルコイドーシス、成人Still病、結核等が頻度の高い疾患である^{要望-6)}。これらは、一般的には各診断ガイドラインや形態画像によって同定できる可能性が高く、治療法も確立しているにも関わらず、不明熱はその同定に至らない状態にあり、長期の診療期間や多数の検査による精神的及び経済的因子も含め患者のコンプライアンスが低下し、死亡に至る場合もある。

現在のFDG PET/CTの保険適用疾患やその様々な研究実績も鑑みれば、不明熱の原因疾患として頻度の高い前述の疾患が同定できる可能性は高く、的確な治療に移行させ、予後を改善させることが望める臨床的意義は高い。メタ・アナリシスではFDG PET/CTによって最終診断に至った割合は58%であり、これは治療方針の定まらない患者に的確な治療をもたらすことができる割合となる^{要望-8)}。一方で、FDG PET/CTが陰性の結果となった場合、陽性の場合よりも約5.6倍の自然軽快が望めるため、経過観察が選択できるという不明熱患者の治療方針への意義は高い^{要望-5)}。

以上から、不明熱の診断についてFDG PET/CTは、「ウ 欧米等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」に該当すると判断される。
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	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>追記事項なし</td> </tr> </table>	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	追記事項なし
	販売名（企業名）									
効能・効果										
用法・用量										
備考	追記事項なし									
英国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td> ① Fludeoxyglucose (^{18}F) 185 MBq/ml, Solution for Injection (Alliance Medical Radiopharmacy Ltd) 企業-3) ② ERtracER Solution for Injection (Curium Pharma Ireland Ltd) 企業-4) ③ MetaTrace FDG Solution for injection (Siemens Healthcare Limited) 企業-5) </td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> ① 本剤は、診断用医薬品である。 本剤は、成人及び小児に対する PET 検査での使用を目的とする。 腫瘍 腫瘍学的診断を受けた患者において、特定の器官／組織のグルコース取込みが増加した機能や疾患を描出する。 適応について、以下に詳細を示す。 診断： ・孤立性肺小結節の鑑別 ・頸部リンパ節腫脹、肝転移又は骨転移等を明らかにし、原発不明癌を検出する </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	① Fludeoxyglucose (^{18}F) 185 MBq/ml, Solution for Injection (Alliance Medical Radiopharmacy Ltd) 企業-3) ② ERtracER Solution for Injection (Curium Pharma Ireland Ltd) 企業-4) ③ MetaTrace FDG Solution for injection (Siemens Healthcare Limited) 企業-5)	効能・効果	① 本剤は、診断用医薬品である。 本剤は、成人及び小児に対する PET 検査での使用を目的とする。 腫瘍 腫瘍学的診断を受けた患者において、特定の器官／組織のグルコース取込みが増加した機能や疾患を描出する。 適応について、以下に詳細を示す。 診断： ・孤立性肺小結節の鑑別 ・頸部リンパ節腫脹、肝転移又は骨転移等を明らかにし、原発不明癌を検出する					
販売名（企業名）	① Fludeoxyglucose (^{18}F) 185 MBq/ml, Solution for Injection (Alliance Medical Radiopharmacy Ltd) 企業-3) ② ERtracER Solution for Injection (Curium Pharma Ireland Ltd) 企業-4) ③ MetaTrace FDG Solution for injection (Siemens Healthcare Limited) 企業-5)									
効能・効果	① 本剤は、診断用医薬品である。 本剤は、成人及び小児に対する PET 検査での使用を目的とする。 腫瘍 腫瘍学的診断を受けた患者において、特定の器官／組織のグルコース取込みが増加した機能や疾患を描出する。 適応について、以下に詳細を示す。 診断： ・孤立性肺小結節の鑑別 ・頸部リンパ節腫脹、肝転移又は骨転移等を明らかにし、原発不明癌を検出する									

			・腭腫瘍の鑑別 病期診断： ・頭頸部癌（ガイド下生検の一助としての使用を含む） ・原発性肺癌 ・局所進行乳癌 ・食道癌 ・腭癌 ・大腸癌（特に再発の再病期診断） ・悪性リンパ腫 ・初回診断時に Breslow が 1.5mm を超える又はリンパ節転移が認められる悪性黒色腫 治療効果のモニタリング： ・悪性リンパ腫 ・頭頸部癌 合理的に再発が疑われる以下の検出： ・悪性度の高い(グレード III 又は IV) 神経膠腫 ・頭頸部癌 ・甲状腺癌（非髄様癌）（血清中サイログロブリン値上昇がみられる、及び放射性ヨウ素による全身シンチグラフィの結果が陰性） ・原発性肺癌 ・乳癌 ・腭癌 ・大腸癌 ・卵巣癌 ・悪性リンパ腫 ・悪性黒色腫 循環器 グルコース取込みがみられるが低灌流の生存心筋組織の診断（適切な血流イメージング検査により事前に評価されていること）。 ・血行再建の適応である重度の左心室機能障害を有する患者の心筋生存能の評価（従来の撮像モダリティ
--	--	--	---

			で判定困難な場合) 神経 発作間欠期におけるグルコース代謝低下。 ・部分てんかん（側頭）の術前診断におけるてんかん焦点の局在診断 感染症／炎症性疾患 異常に活性化した白血球が存在する組織又は構造物。 感染症／炎症性疾患の適応について、以下に詳細を示す。 <u>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</u> 以下の感染症の診断： ・骨及び／又は隣接臓器における慢性感染症の疑い：骨髄炎、脊椎炎、椎間板炎、又は骨炎（金属製インプラントを有する場合を含む） ・足の Charcot's neuroarthropathy、骨髄炎及び／又は軟部組織感染症が疑われる糖尿病患者 ・人工股関節の疼痛 ・人工血管 ・エイズ患者における発熱 ・菌血症又は心内膜炎を有する患者における敗血症性転移巣の検出 以下の疾患における炎症の拡がり診断： ・サルコイドーシス ・炎症性腸疾患 ・大血管の血管炎 治療のフォローアップ 切除不能な多包性エキノコックス症の治療中及び治療中止後における活動性の病巣の検索 ② 本剤は、診断用医薬品である。 本剤は、成人及び小児に対する PET 検査での使用を目的とする。
--	--	--	---

			腫瘍 ①と同じ 循環器 診断対象は取込みがみられるが低灌流の生存心筋組織であり、適切な血流イメージング検査により事前に評価する必要がある。 血行再建の適応である重度の左心室機能障害を有する患者の心筋生存能の評価（従来の撮像モダリティで判定困難な場合） 神経 発作間欠期におけるグルコース代謝低下 以下の神経疾患の患者の画像診断： ・以下を含むてんかん： ○側頭葉てんかん ○部分てんかん（側頭）の術前診断におけるてんかん焦点の局在診断 ・以下を含む認知症 ○アルツハイマー型認知症 ○ピック病 ○多発性梗塞性（血管性）認知症 ○パーキンソン病 ・再発性脳腫瘍、及び脳組織の糖代謝の局所異常が発生することが知られているその他のさまざまな神経疾患 感染症／炎症性疾患 ①と同じ ③ 本剤は、診断用医薬品である。 本剤は、成人及び小児に対する PET 検査での使用を目的とする。 腫瘍 ①と同じ 循環器 ①と同じ 神経 脳のエネルギー消費は、大部分が内因
--	--	--	--

			性の安静時（タスクに依存しない）活動の維持に充てられており、皮質では主にグルタミン酸作動性シナプスシグナル伝達によって維持保持されている。FDG の取り込みは、剖検でシナプス小胞タンパク質であるシナプトフィジンのレベルと強い相関がある。 それゆえに、FDG PET は、脳全体の代謝の有効なバイオマーカーとして広く認められている。FDG PET の異常は、神経変性メカニズムの結果であると考えられる。 ・部分てんかん（側頭）の術前診断におけるてんかん焦点の局在診断（代謝低下は、発作間欠期の焦点又は神経変性に関連している。） ・認知疾患： 臨床評価と組み合わせて、次のことに役立つ： ・アルツハイマー病のリスクが高い患者の検出 ・軽度認知障害患者の予後評価 ・アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症の診断が不確実な場合、又はこれらの病態が存在しないことを裏付ける場合 感染症／炎症性疾患 ①と同じ
		用法・用量	① 用量 成人及び高齢者 体重 70kg の成人に対し、推奨用量 100～400MBq を静脈内投与する（用量は体重、カメラのタイプ、撮像モードにより調節すること）。 腎機能及び肝機能障害 腎機能及び肝機能障害を有する患者では放射線への曝露が増加する可能性があるため、慎重に考慮すること。 用量範囲及び用量調節を検討した広範

			な試験は実施されていない。 腎機能障害患者におけるフルデオキシグルコース（¹⁸F）の薬物動態は明確になっていない。 小児 小児及び若年層の患者への使用は、臨床的必要性及びこの患者群におけるリスク／ベネフィット評価に基づき慎重に考慮すること。 小児及び若年層の患者についての投与放射エネルギーは、欧州核医学会の paediatric dosage card で推奨される方法（基本の放射エネルギーに、下表に示した体重別の係数を掛けて算出する）により算出可能である。 投与放射エネルギー [MBq]＝基本の放射エネルギー×係数 2D 撮像及び 3D 撮像の基本の放射エネルギーは、それぞれ 25.9MBq 及び 14.0MBq（小児における推奨）。 <table><tr><th>体重 [kg]</th><th>係数</th><th>体重 [kg]</th><th>係数</th><th>体重 [kg]</th><th>係数</th></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>22</td><td>5.29</td><td>42</td><td>9.14</td></tr><tr><td>4</td><td>1.14</td><td>24</td><td>5.71</td><td>44</td><td>9.57</td></tr><tr><td>6</td><td>1.71</td><td>26</td><td>6.14</td><td>46</td><td>10.00</td></tr><tr><td>8</td><td>2.14</td><td>28</td><td>6.43</td><td>48</td><td>1.29</td></tr><tr><td>10</td><td>2.71</td><td>30</td><td>6.86</td><td>50</td><td>10.71</td></tr><tr><td>12</td><td>3.14</td><td>32</td><td>7.29</td><td>52-54</td><td>11.29</td></tr><tr><td>14</td><td>3.57</td><td>34</td><td>7.72</td><td>56-58</td><td>12.0</td></tr><tr><td>16</td><td>4.00</td><td>36</td><td>8.00</td><td>60-62</td><td>12.71</td></tr><tr><td>18</td><td>4.43</td><td>38</td><td>8.43</td><td>64-66</td><td>13.43</td></tr><tr><td>20</td><td>4.86</td><td>40</td><td>8.86</td><td>68</td><td>14.00</td></tr></table> 用法 本剤は、静脈内投与する。 本剤は、複数回投与用である。 投与直前に、フルデオキシグルコース（¹⁸F）の放射能をアクティビメーターで測定すること。 局所の血管外漏出による被曝及び画像のアーチファクトを避けるため、本剤は静脈内投与すること。	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	3	1	22	5.29	42	9.14	4	1.14	24	5.71	44	9.57	6	1.71	26	6.14	46	10.00	8	2.14	28	6.43	48	1.29	10	2.71	30	6.86	50	10.71	12	3.14	32	7.29	52-54	11.29	14	3.57	34	7.72	56-58	12.0	16	4.00	36	8.00	60-62	12.71	18	4.43	38	8.43	64-66	13.43	20	4.86	40	8.86	68	14.00
体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数																																																																
3	1	22	5.29	42	9.14																																																																
4	1.14	24	5.71	44	9.57																																																																
6	1.71	26	6.14	46	10.00																																																																
8	2.14	28	6.43	48	1.29																																																																
10	2.71	30	6.86	50	10.71																																																																
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29																																																																
14	3.57	34	7.72	56-58	12.0																																																																
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71																																																																
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43																																																																
20	4.86	40	8.86	68	14.00																																																																

			撮像 通常、本剤投与の 45～60 分後に放射スキャンを開始する。計数統計に十分な放射能が残存している場合、 fludeoxyglucose (^{18}F)-PET は投与後 2～3 時間まで可能であり、結果としてバックグラウンド放射能が低減される。 必要に応じて、fludeoxyglucose (^{18}F)-PET を短期間の間に再度実施してもよい。 ② ①と同じ ③ 用量 ①と同じ 用法 本剤は、静脈内投与する。 本剤は、複数回投与用である。 投与直前に、フルデオキシグルコース (^{18}F) の放射能をアクティビメーターで測定すること。 局所の血管外漏出による被曝及び画像のアーチファクトを避けるため、本剤は静脈内投与すること。 撮像 腫瘍 通常、本剤投与の 45～60 分後に放射スキャンを開始する。計数統計に十分な放射能が残存している場合、 fludeoxyglucose (^{18}F)-PET は投与後 2～3 時間まで可能であり、結果としてバックグラウンド放射能が低減される。 必要に応じて、fludeoxyglucose (^{18}F)-PET を短期間の間に再度実施してもよい。
--	--	--	---

			神経 本剤投与の 30～40 分後に放射スキャンを開始する。患者の頭部は特定の装置内に保持する必要がある。患者の行動障害に応じて、15～30 分間のダイナミック PET を取得できる。		
		備考			
	独国	販売名（企業名）	GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung (Advanced Accelerator Applications) 企業-6)		
		効能・効果	英国の①と同じ		
		用法・用量	英国の①と同じ		
		備考			
	仏国	販売名（企業名）	① GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable (ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS) 企業-7) ② FLUDESIOXYGLUCOSE (¹⁸ F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable (CURIUM INTERNATIONAL) 企業-8)		
		効能・効果	① 英国の①と同じ ② 英国の①と同じ		
		用法・用量	① 英国の①と同じ ② 英国の①と同じ		
		備考			
	加国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考	追記事項なし		
	豪国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考	追記事項なし		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か	☒ 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] <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>			
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）				

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	ガイドライ ン名	EANM/SNMMI Guideline for ^{18}F-FDG Use in Inflammation and Infection (要望-11)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	原因不明の発熱の評価。 これには、真の原因不明の発熱 (Durack 及び Street の基準により定義される)、術後発熱及び再発性敗血症、免疫不全 (誘発性及び後天性の両方) に関連する原因不明の発熱、好中球減少性発熱、及び単独の急性期炎症マーカー (C 反応性タンパク質及び／又は赤血球沈降速度の持続的上昇) が含まれる。
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	成人に対する推奨用量は、370～740MBq (10～20mCi)。 小児に対する推奨用量は、3.7～5.2MBq/kg (0.10～0.14mCi/kg)。 投与後 1 時間以降に撮像を開始する。
		ガイドライン の根拠論文	Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for ^{18}F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med. 2013;54(4):647-58. 1. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García JM, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of ^{18}F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(4):178-86. 2. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(5):694-703. 3. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging.

			2004;31(1):29-37. 4. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Wanten GJ, van der Meer JW, Corstens FH, Kullberg BJ, et al. 18F-FDG PET in detecting metastatic infectious disease. J Nucl Med. 2005;46(12):2014-9. 5. Ferda J, Ferdová E, Záhřava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. Eur J Radiol. 2010;73(3):518-25. 6. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2008;49(12):1980-5. 7. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(5):622-6. 8. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. Ann Nucl Med. 2011;25(5):355-64. 9. Meller J, Sahlmann CO, Lehmann K, Siefker U, Meyer I, Schreiber K, et al. F-18-FDG hybrid camera PET in patients with postoperative fever [in German]. Nuklearmedizin. 2002;41(1):22-9. 10. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med. 2000;27(11):1617-25. 11. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med.
--	--	--	---

			2009;34(12):862-8. 12. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2011;22(1):112-6. 13. Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ, van der Hoeven JG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. Intensive Care Med. 2010;36(3):504-11. 14. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Cuijpers ML, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. J Nucl Med. 2010;51(8):1234-40. 15. Zhao K, Dong MJ, Ruan LX, Liu ZF, Yang SY, Wang GL, et al. Value of 18F-FDG-PET/CT in diagnosis of classic fever of unknown origin. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010;39(2):174-80. 16. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis. 1991;11:35-51.
		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	

		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	不明
		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	不明

		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	

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

①企業見解として新たに抽出した無作為化比較試験、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＞

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）の U.S. National Library of Medicine の デ ー タ ベ ー ス PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いて検索した（検索時期：2024 年 5 月 10 日）。

- ・ 検索式 : (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))
- ・ Filter : Human
- ・ publication date : From 2022/1/1 to 2024/4/30

検索の結果から得られた 11 報の文献のうち、総説及び症例報告を除く FDG PET の感度及び特異度が記載されている海外の論文 1 報を選出した。

＜海外における臨床試験等＞

1) Betrains A, Boeckxstaens L, Moreel L, Wright W, Blockmans D, Laere K, et al. Higher diagnostic yield of 18F-FDG PET in inflammation of unknown origin compared to fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2023;110:71-6. 企業-9)

【目的】不明熱と原因不明の炎症患者間の FDG PET の診断的寄与の違いを検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2000 年 1 月～2019 年 12 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：3 週間以上の罹病期間があり、38.3℃以上の発熱が 3 回以上あり、施設の標準的な検査で原因が不明な患者
- ・例数：349 例（平均 55±18 歳、女性 145 例）
- ・最終診断の方法：血清学的検査、組織学的検査、又は組織標本
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 12%（42/349 例）、悪性腫瘍 15%（53/349 例）、非感染性炎症性疾患 25%（86/349 例）、その他疾患 10%（36/349 例）及び原因不明 38%（132/349 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 140mg/dL 未満であることを確認した後、静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 45 分から 60 分後に撮像開始
- ・読影・解析方法：2 名の著者が再評価

【結果】

- ・不明熱患者における FDG PET の感度及び特異度は、92%（95%CI：87～96%）及び 38%（95%CI：31～45%）であった
- ・FDG PET が不明熱患者の最終診断に寄与したのは 73 例であり、感染症 19%（14/73 例）、非感染性炎症性疾患 32%（23/73 例）、悪性腫瘍 36%（26/73 例）及びその他疾患 14%（10/73 例）であった
- ・FDG PET の診断率は 21%

【安全性】：記載なし

②学会等より提出された要望書で抽出された文献の補足等

学会等より提出された要望書では、下記の方法により文献を抽出している。

下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2021 年～2022 年にかけて複数回に行った。その結果、約 100 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献の中から当該研究に重要と思われる 30 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

抽出された文献のうち、補足等がある文献について以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med. 2000;27(11):1617-25. 要望-19)

【目的】FDG PET の有用性を Ga SPECT と比較検討する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：1999 年 2 月～2000 年 3 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間継続し、1 週間の検査で原因が不明な患者
- ・例数：20 例（18～67〔中央値 51〕歳）
- ・最終診断の方法：すべての臨床情報及び 1～6 箇月の臨床経過
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 40%（8/20 例）、自己免疫疾患 25%（5/20 例）、腫瘍 10%（2/20 例）、その他疾患 15%（3/20 例）及び原因不明 10%（2/20 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に前日夜から絶食し、血糖値が 100mg/dL 以下であることを確認した後、296MBq を投与
- ・撮像方法：Ga SPECT の 1～2 日前後に実施、FDG の投与後 60 分後から撮像開始、PET 検査にはコインシデンスカメラを装着した SPECT カメラを使用
- ・読影・解析方法：2 名の診断医の合意に基づいて異常集積箇所を特定、読影に際して他の診断機器の情報は利用しなかった

【比較対象；Ga SPECT】

- ・投与方法：患者 18 例に 185MBq を投与
- ・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48～72 時間後に撮像
- ・読影・解析方法：2 名の診断医の合意に基づいて異常集積箇所を特定、読影に際して他の診断機器の情報は利用しなかった

【結果】

- ・20 例のうち 11 例（55%）で FDG PET は陽性所見となり最終診断に寄与
- ・FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 84%、86%、92%及び 75%
- ・FDG PET 及び Ga SPECT 共に実施された 18 例に対する FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 81%、86%、90%及び 75%
- ・Ga SPECT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は 67%、78%、75% 及び 70%
- ・FDG PET による診断率は 55%

【安全性】：記載なし

2) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001;22(7):779-83. ^{要望-20)}

【目的】記載なし

【研究デザイン】単施設、実施期間：1998 年 2 月～2000 年 3 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：記載なし
- ・例数：16 例（17～78〔平均 42〕歳、女性 7 例）
- ・最終診断の方法：FDG PET 後の生検及び臨床経過

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 25%（4/16 例）、自己免疫疾患 50%（8/16 例）、悪性腫瘍 6%（1/16 例）及び原因不明 19%（3/16 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、400MBq を投与
・撮像方法：本剤投与 60 分後から撮像開始
・読影・解析方法：画像読影は 2 名の専門医が独立して実施、生理的分布で説明できない FDG 集積を病的と判断

【結果】

・16 例中 12 例（75%）で FDG の異常集積を確認
・FDG の異常集積を確認した 12 例中 11 例が最終診断に関連した集積と判断された
・16 例中 4 例（25%）は FDG PET で集積が認められず、うち 2 例はリウマチ熱、他の 2 例は臨床検査値又は他の画像診断によっても FDG PET 施行後 3 箇月においても熱源は不明
・FDG PET による診断率は 69%

【安全性】：記載なし

3) Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(5):622-6.^{要望-21)}

【目的】現代の不明熱の基準を厳密に満たす不明熱患者集団において、FDG PET と ¹¹¹In-白血球シンチグラフィの診断的価値を同じ患者で比較する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：2001 年 3 月～2003 年 6 月

【対象患者】

・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が少なくとも 3 週間に複数回出現し、1 週間以上の検査で原因が不明な患者
・例数：19 例（平均 49〔27-82〕歳、女性 7 例）
・最終診断の方法：手術、生検又は他の画像診断
・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症又は炎症性の病巣 37%（7/19 例）、自己免疫疾患 16%（3/19 例）、悪性腫瘍 5%（1/19 例）、その他疾患 5%（1/19 例）及び原因不明 37%（7/19 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、400MBq を静脈内投与
・撮像方法：本剤投与 1 時間後に撮像開始
・読影・解析方法：2 名の読影医が臨床情報を盲検下で実施

【比較対象；¹¹¹In-白血球シンチグラフィ】

・投与方法：施設の手順に従って作製された ¹¹¹In 標識した白血球を静脈内投与
・撮像方法：¹¹¹In 標識した白血球投与 20～24 時間後にガンマカメラを用いて全身撮像

- ・読影・解析方法：2名の読影医が臨床情報を盲検下で実施

【結果】

- ・FDG PETの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ50% (95%CI: 16~84%)、46% (95%CI: 34~62%)、30% (95%CI: 10~51%) 及び67% (95%CI: 44~90%)
- ・¹¹¹In-白血球シンチグラフィの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ71% (95%CI: 37~85%)、92% (95%CI: 71~100%)、85% (95%CI: 43~99%) 及び85% (95%CI: 66~92%)
- ・最終診断不明の7例は経過観察中に回復した

【安全性】：記載なし

4) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(1):29-37. 要望-22)

【目的】不明熱又は限局性感染症又は炎症が疑われる患者の評価におけるFDG PETの役割を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：1999年1月～2002年12月

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が3週間継続し、1週間以上の検査又は来院検査で原因が不明な患者
- ・例数：35例 (18~82〔中央値51〕歳、女性20例)
- ・最終診断の方法：血液又は組織の培養検査、生検、手術、剖検 (FDGによるPETの結果にのみに基づいた最終診断は不可)、最終診断が不可能な場合には、臨床経過、血液学検査、既存の核医学診断に基づき「可能性が高い診断」とした
- ・患者集団の構成 (最終診断の結果)：感染症17% (6/35例)、非感染性炎症疾患17% (6/35例)、悪性腫瘍11% (4/35例)、その他疾患9% (3/35例) 及び原因不明46% (16/35例)

【FDG PET】

- ・投与方法：PET撮像前に6時間以上絶食し、FDG 200~220MBq 及びフロセミド10~15mgを静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与60分後に撮像
- ・読影・解析方法：2名の読影医が盲検下で実施、FDGの局所的な異常集積が認められた場合に合意に基づき異常集積と判定

【結果】

- ・不明熱患者35例中19例 (54%) で原因疾患が確定した
- ・感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ93%、90%、87% 及び95%

・ FDG PET による診断率は 37%

【安全性】：記載なし

5) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2004;15(3):151-6. ^{要望-23)}

【目的】古典的不明熱患者に対する FDG PET の意義を検証する、及び FDG PET が特に有用性を示したサブグループ患者群における臨床上の指標や炎症パラメータを探索する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：1999 年 1 月～2001 年 12 月

【対象患者】

・ 不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で原因が不明な患者

・ 例数：74 例（中央値 56〔四分位範囲 34～68〕歳、女性 34 例）

・ 最終診断の方法：記載なし

・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 9%（7/74 例）、非感染性炎症疾患 16%（12/74 例）、悪性腫瘍 5%（4/74 例）、その他疾患 22%（16/74 例）及び原因不明 47%（35/74 例）

【FDG PET】

・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、体重に応じて 6.5MBq/kg を静脈内投与

・ 撮像方法：本剤投与 60 分後から約 90 分間撮像

・ 読影・解析方法：FDG の局所的な異常集積が認められた場合に異常集積と判定した

【結果】

・ 不明熱患者 74 例中 39 例（53%）で原因疾患が確定した

・ FDG PET の真陽性は 19 例

【安全性】：記載なし

6) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(5):694-703. ^{要望-24)}

【目的】不明熱患者の一般集団における診断プロトコールの一部として FDG PET の使用を検証する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2003 年 12 月～2005 年 7 月

【対象患者】

・ 不明熱患者：発熱が 3 週間を超えて持続、少なくとも 2 回の体温測定で 38.3℃

以上となり、問診、身体検査及び血沈検査、生化学検査、血算検査等で原因が不明な患者

- ・ 例数：70 例（平均 53〔26～87〕歳、女性 38 例）
- ・ 最終診断の方法：生検、血清学的検査、培養検査及び各疾患の一般的な臨床基準
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 17%（12/70 例）、非感染性炎症疾患 23%（16/70 例）、腫瘍 7%（5/70 例）、その他疾患（高トリグリセリド血症及び薬剤熱）3%（2/70 例）及び原因不明 50%（35/70 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、FDG 200～220MBq 及びフロセミド 10～15mg を静脈内投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 1 時間後に撮像した
- ・ 読影・解析方法：画像読影は 2 名の核医学読影医が独立して行い、他の診断検査結果や最終診断を参照せずに FDG の異常集積を特定した

【結果】

- ・ 感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 88%、77%、70% 及び 92%
- ・ FDG PET による診断率は 33%

【安全性】：記載なし

7) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2008;49(12):1980-5. 要望-25)

【目的】不明熱の解明に対する FDG PET/CT の役割を評価する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて持続し、1 週間の入院検査で原因が不明な患者
- ・ 例数：48 例（24～82 歳、女性 23 例）
- ・ 最終診断の方法：生検、微生物学的検査、血清学的検査及び診断基準
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 19%（9/48 例）、自己免疫性疾患 33%（16/48 例）、悪性腫瘍 6%（3/48 例）、その他疾患 1 例 2%（1/48 例）及び原因不明 40%（19/48 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 4～6 時間絶食し、血糖値を測定した後、296～444MBq を投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 90 分後に撮像
- ・ 読影・解析方法：画像読影は非盲検下で実施、FDG の異常集積箇所を 1 箇所又は複数箇所特定した

【結果】

- ・感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 100%、81%、81% 及び 100%
 - ・本研究で 46% の患者は FDG PET/CT によって発熱の基礎疾患に対して特定が可能であった
 - ・FDG PET/CT による診断率は 46%
 - ・FDG PET/CT が陰性の場合、71% で発熱が自然軽快した
- 【安全性】：記載なし

8) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med. 2009;34(12):862-8. ^{要望-26)}

【目的】不明熱の診断に対する FDG PET/CT の診断に対する寄与について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年 6 月～2008 年 10 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：記載なし
- ・例数：68 例（23～91 歳、女性 35 例）
- ・最終診断の方法：生検、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過、追加の画像検査又は診断基準を基にして行った（後ろ向きに聞き取り調査）
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 37%（25/68 例）、自己免疫性疾患 21%（14/68 例）、悪性腫瘍 3%（2/68 例）、その他の疾患 4%（3/68 例）及び原因不明 35%（24/68 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、血糖値を測定した後、体重に応じて 4MBq/kg（最大 333MBq）を投与
- ・撮像方法：本剤投与 90 分後に Optiray 300 120mL の投与下での CT 撮像、これに続けて撮像した、PET/CT の撮像時間は約 30 分
- ・読影・解析方法：PET 画像は核医学部門で、CT 画像は放射線部で同日中に非盲検下（患者の病歴及び他の画像検査結果の参照可）で実施、PET/CT 融合画像の評価は核医学部門で実施した；生理的な集積と対応しない、FDG の限局性又はびまん性の集積箇所を異常集積として特定

【結果】

- ・68 例中 41 例（60%）について最終診断を行い、発熱源である基礎疾患が示唆された
- ・41 例中 38 例（93%）で発熱源が真陽性、内訳は限局性感染症 25 例、炎症 11 例、良性腫瘍 1 例、すい臓移植拒否反応 1 例
- ・陰性的中率は 100%
- ・感度及び特異度の記載なし
- ・FDG PET/CT による診断率は 60%
- ・FDG PET/CT が陰性の場合、78% で発熱が自然軽快した

【安全性】：記載なし

9) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. Int J Clin Pract. 2010;64(1):55-60.^{要望-27)}

【目的】原因不明の長期にわたる発熱性症候群又は炎症性症候群の診断へのFDG PET/CTの寄与を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005年1月～2006年7月

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱性疾患が3週間以上続き、1週間の入院検査又は来院検査で原因が不明な患者
- ・例数：不明熱又は原因不明の遷延性炎症性症候群（UPIS）患者の合計として14例（25～74〔53±16〕歳、女性7例）、うち10例が不明熱、4例がUPIS
- ・最終診断の方法：主治医の診断
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症29%（4/14例）、非感染性炎症性疾患36%（5/14例）、悪性腫瘍7%（1/14例）、及び原因不明29%（4/14例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET撮像前に6時間以上絶食し、血糖値が7.2mmol/L以下であることを確認した後、体重に応じて5.5MBq/kgを投与
- ・撮像方法：本剤投与60分後にPET/CT撮像
- ・読影・解析方法：生理的集積部位外での局所的な集積が認められた場合を異常集積とした、異常結果が最終診断につながる場合には有用、それ以外の全ての症例では非寄与（無用）とした

【結果】

- ・57.1%（8/14例）の患者でFDGは異常集積を示した
- ・FDG PET/CTは7/14例で最終診断に有用であった
- ・FDG PET/CTによる診断率は50%

【安全性】：記載なし

10) Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. Eur J Radiol. 2010;73(3):518-25.^{要望-28)}

【目的】FDG PET/CTを施行し、その所見に関して他の検査所見と比較する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・不明熱患者：記載なし
- ・例数：48例（15～89〔平均54.7〕歳、女性24例）
- ・最終診断の方法：免疫学的検査、微生物学的検査、生検又は剖検

・患者集団の構成（最終診断の結果）：細菌性感染症 41%（18/44 例）、自己免疫による炎症 20%（9/44 例）、非感染性肉芽腫症 9%（4/44 例）、悪性腫瘍 18%（8/44 例）及び免疫疾患 11%（5/44 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に血糖値を測定した後、体重に応じて 6MBq/kg を投与（70kg 以上の患者は補正あり）
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後で PET/CT を実施
- ・読影・解析方法：記載なし

【結果】

- ・感度及び特異度は、それぞれ 97%（43/44 例）及び 75%（3/4 例）
- ・48 例中 44 例で、FDG PET/CT 及び施行された他の検査によって不明熱の病因が特定された
- ・FDG PET/CT による診断率は 92%

【安全性】：記載なし

1 1) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. Int J Infect Dis. 2014;19:53-8.^{要望-29)}

【目的】 不明熱の基礎疾患の特定に対する FDG PET/CT の寄与について検討する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2008 年～2012 年

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が継続して又は断続的に 3 週間以上継続し、1 週間の入院検査で原因が不明な患者
- ・例数：不明熱 50 例のうち、FDG PET/CT を実施した 25 例（16～88 歳、女性 14 例）
- ・最終診断の方法：病理学的検査、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過及び画像検査による追跡（12 箇月）
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：膠原病 40%（10/25 例）、感染症 32%（8/25 例）、腫瘍 12%（3/25 例）及び原因不明 16%（4/25 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：330MBq（290～370MBq）を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に撮像
- ・読影・解析方法：FDG の集積が周囲よりも高く、生理的集積ではないと判断された場合に異常集積とした、FDG PET/CT により、不明熱の原因が検証され FDG 陽性病巣が判明できたものを真陽性とした

【結果】

- ・25 例中 21 例が解析対象となった
- ・感度、特異度及び正診率は、それぞれ 93.8%（15/16 例）、80%（4/5 例）及

び 90.5%

- ・ FDG PET/CT による診断率は 60%

【安全性】：記載なし

1 2) Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Intern Med J. 2012;42(7):834-7. ^{要望-30)}

【目的】記載なし

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2010 年 12 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：Durack and Street の古典的不明熱の基準を満たす患者
- ・ 例数：不明熱患者 109 例（平均 47.6±19.6 歳、女性 53 例）のうち FDG PET/CT が施行された 48 例（44%）
- ・ 最終診断の方法：放射線検査、血清学的検査、微生物学的検査、及び病理学的検査
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 25%（12/48 例）、悪性腫瘍 13%（6/48 例）、炎症性疾患 17%（8/48 例）、その他疾患 31%（15/48 例）及び原因不明 15%（7/48 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：記載なし
- ・ 撮像方法：記載なし
- ・ 読影・解析方法：画像読影は、2 名の核医学診断医により行った

【結果】

- ・ 48 例中 41 例（85.4%）は FDG が異常集積とされ、25 例（52.1%）では診断において有用と判断された
- ・ FDG PET/CT は 65.8%（27/41 例）で不明熱の最終診断に貢献した
- ・ FDG PET/CT による診断率は 66%

【安全性】：記載なし

1 3) Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. Presse Med. 2014;43(9):e233-40. ^{要望-31)}

【目的】診断と予後等について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2002 年 1 月～2012 年 10 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：Durack and Street の基準（38.3℃を超える発熱；3 週間を超える発熱の持続；3 回の外来受診又は 3 日間の入院の評価）を満たす患者
- ・ 例数：103 例（19～84〔平均 53.4〕歳、女性 49 例）のうち、FDG PET を実施した 48 例
- ・ 最終診断の方法：全著者によって承認された場合、又は一般的に認められた

基準を満たした場合に、追跡調査中又は退院時に確定された。最終診断は FDG PET のみに基づかなかった

- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 6%（3/48 例）、非感染性炎症性疾患 31%（15/48 例）、悪性腫瘍 4%（2/48 例）、その他疾患 2%（1/48 例）及び原因不明 56%（27/48 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：記載なし
- ・ 撮像方法：記載なし
- ・ 読影・解析方法：記載なし

【比較対象；PCR 検査】

- ・ 細菌やウイルスの分子生物学的（PCR）検査を実施し、陽性であれば寄与・陰性であれば非寄与とした
- ・ 28 例の患者で 41 回の検査を行った

【結果】

- ・ FDG PET が最終診断に寄与したのは 10 例（21%）であった
- ・ PCR 検査が最終診断に寄与したのは 1 例であった。

【安全性】：記載なし

1 4) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. Jpn J Radiol. 2013;31(5):320-7. 要望-32)

【目的】 FDG PET/CT の診断上の有用性について検討する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、1 週間の入院検査で原因が不明な患者

- ・ 例数：103 例
- ・ 最終診断の方法：診断基準、生検、吸引細胞診、ウイルス検査、膿瘍ドレナージ及び 6 箇月間の臨床所見又は画像診断
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：69 例（67%）の内訳は、感染症 45%（31/69 例）、悪性腫瘍 32%（22/69 例）、炎症性疾患 19%（13/69 例）及びその他疾患 4%（3/69 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、370～444MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 60 分後から PET/CT 撮像
- ・ 読影・解析方法：2 名の核医学診断医によって実施、FDG の生理学的分布又は CT で証明されたような変性変化と一致しない位置での縦隔背景上の FDG 取り込みの焦点を、不明熱の原因に対する疑わしい焦点とした。

【結果】

- ・ FDG PET/CT での FDG の異常集積は 63/103 例 (61.2%) で認められ、最終診断に関する当該検査の寄与は 62/63 例 (98.4%)
- ・ 40 例 (38.8%) では FDG の集積がなく (陰性)、原因疾患の最終診断が得られたのは 7/40 例 (17.5%)
- ・ FDG PET/CT での感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 90.0%、97.0%、98.4% 及び 82.5%
- ・ CT のみで評価した場合の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 43.5%、67.6%、73.2% 及び 37.1%
- ・ FDG PET/CT 及び CT 検査の正診度は、92.2% 及び 51.5% ($p=0.003$)
- 【安全性】：記載なし

1 5) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2011;22(1):112-6. ^{要望-33)}

【目的】不明熱の診断における第 2 水準での検査としての FDG PET の有用性を検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 7 月～2009 年 2 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：古典的不明熱に該当する患者
- ・ 例数：48 例 (平均 57 [24～82] 歳、女性 14 例)
- ・ 最終診断の方法：すべての検査所見や生検、手術、剖検、血清検査
- ・ 患者集団の構成 (最終診断の結果)：感染症 42% (15/36 例)、悪性腫瘍 33% (12/36 例) 及び炎症性疾患 25% (9/36 例)

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、体重に応じて 5.5～7.4MBq/kg を静脈内投与
- ・ 撮像方法：本剤投与約 60 分後に PET/CT 撮像
- ・ 読影・解析方法：画像読影は 2 名の核医学診断医で実施、少なくとも一部位が周囲よりも高い FDG 集積を示す部位がある場合を陽性、FDG 集積がない場合を陰性とした

【結果】

- ・ FDG の異常集積を示した 32 例では的確に発熱源を特定することができ (真陽性)、FDG の集積がなく診断不能だった 4 例は真陰性と判定された
- ・ 感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 89% (32/36 例)、33% (4/12 例)、80% (32/40 例) 及び 50% (4/8 例)
- ・ FDG PET/CT による診断率は 67%
- ・ 最終診断不明の 12 名のうち 6 名は自然軽快した

【安全性】：記載なし

16) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. Int J Infect Dis. 2017;62:10-7.^{要旨-34)}

【目的】不明熱診断における FDG PET/CT と Ga SPECT の有効性について比較する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：2013 年 1 月～2016 年 5 月

【対象患者】

・不明熱患者：古典的不明熱に該当する、又は Durack and Street が改訂した不明熱の定義（38.3℃を超える発熱；3 週間を超える発熱の持続；3 回の外来受診又は 3 日間の入院の評価）を満たす患者

・例数：FDG PET/CT と Ga SPECT を施行した 68 例（58±20 歳、女性 33 例）

・最終診断の方法：退院時の最終診断及び 6 箇月間の経過観察

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 50%（23/46 例）、悪性腫瘍 22%（10/46 例）、炎症性疾患 24%（11/46 例）及びその他の疾患 4%（2/46 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に血糖値が 150mg/dL 未満であることを確認した後、370MBq を投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に撮像

・読影・解析方法：画像読影は臨床情報が開示された上で、2 名の学会認定核医学専門医が独立して評価（FDG PET/CT で周辺より高く、生理的集積ではないと判断された場合に FDG の異常集積と評価）、画像所見の臨床的貢献性は 3 名の医師で確認（画像診断結果を最終診断と比較して「寄与した」又は「寄与しなかった」に分類し、統計学的検定で評価）

【比較対象；Ga SPECT】

・投与方法：111MBq を静脈内投与

・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48 及び 72 時間後に撮像

・読影・解析方法：画像読影は臨床情報が開示された上で、2 名の学会認定核医学専門医が独立して評価

・特記事項：48 時間後の撮像で腸内の ⁶⁷Ga の集積により画像読影が困難であった患者に対しては 72 時間後の撮像前日の夕方に腸管への前処置を実施

【結果】

・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 79%（62.8～89.2%：33/42 例）、56%（30.6～79.2%：9/16 例）、83%（66.6～92.1%：33/40 例）、50%（27.8～73.2%：9/18 例）及び 72%（59.2～83.0%：42/58 例）

・Ga SPECT の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 45%（30.2～61.2%）、81%（53.7～95.0%）、86%（64.0～96.4%）、36%（21.3～53.8%）及び 55%（35.2～65.5%）

・不明熱診断に対する臨床的寄与度は、FDG PET/CT で 72%、Ga SPECT で 55%

【安全性】：記載なし

1 7) Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. Nucl Med Commun. 2010;31(9):788-92. 要望-35)

【目的】 不明熱患者の診断における FDG PET/CT の価値を評価する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2003 年 12 月～2008 年 4 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上継続し、3 日間の入院検査又は 2 週間の来院検査で診断が確定していない患者
- ・例数：12 例（13～75〔中央値 45〕歳、女性 5 例）
- ・最終診断の方法：血液培養、組織培養、生検、手術、臨床経過、血清学的検査及び従来の放射学的検査
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 33%（4/12 例）、腫瘍 16.7%（2/12 例）、非感染性炎症疾患又は自己免疫疾患 8.3%（1/12 例）、原因不明 41.7%（5/12 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、370～400MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60～90 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：FDG の生理集積以外の集積があった場合に異常集積とした

【結果】

- ・FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 71.4%（5/7 例）、60%（3/5 例）
- ・41.6%（5/12 例）の患者で FDG PET/CT で局所的な異常集積を認め、最終診断を示す検査として「有用」とみなされた。また、16.7%（2/12 例）の患者ではスキャンに異常が生じ、最終診断を示す検査として「有用でない」とみなされた
- ・感染症と診断された 4 例中 2 例は血清学的検査陽性（類鼻疽/Melioidosis とデング熱）であったが、FDG PET/CT では陰性であった
- ・他の 1 例では、FDG PET/CT 所見が陽性で、腎盂腎炎と一致する CT 所見があったが、尿培養検査は陰性であった

【安全性】：記載なし

1 8) Gafer-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. QJM. 2015;108(4):289-98. 要望-36)

【目的】 不明熱患者の診断法としての FDG PET/CT の役割を評価し、予測因子の検討する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2008 年 1 月～2012 年 12 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因が不明な患者

・例数：112 例

・最終診断の方法：2 名の内科専門医による、少なくとも 6 箇月以上経過した時点での臨床結果、細菌学的結果、画像診断結果及び病理診断結果

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染性疾患 59%（49 例）、非感染性炎症性疾患 20%（17 例）、悪性腫瘍 18%（15 例）及びその他疾患 2%（2 例）
最終診断に至らなかった患者が 21%（23 例）、発熱及び未診断での死亡が 5%（6 例）

【FDG PET】

・投与方法：体重により調整し、370～666MBq を静脈内投与。また、CT 造影剤として、希釈ヨウ素造影剤 800～1000mL を経口投与

・撮像方法：記載なし

・読影・解析方法：放射線医学及び核医学の専門家によって評価された

【結果】

・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 72.2%（52/72 例）、57.5%（23/40 例）、75.3%（52/69 例）及び 53.5%（23/43 例）

・临床上、有用で診断に寄与したのは 66%（74 例）で、診断への陽性所見による寄与が 46%、陰性による寄与が 20.5%であった

【安全性】：記載なし

1 9) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(8):1727-33. ^{要望-37)}

【目的】不明熱診断のために実施する一連の検査における FDG PET/CT の診断上の価値及び FDG PET/CT が有用となる予測因子を検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2009 年 5 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、病歴、標準的な身体検査、及び必須検査を行っても、原因が不明な患者

・例数：79 例（54.0±16.2 歳、女性 43 例）

・最終診断の方法：少なくとも 1 年以上の経過観察（生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査及び生検）

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 38%（23/61 例）、炎症性疾患 33%（20/61 例）、悪性腫瘍 20%（12/61 例）及びその他疾患 10%（6/61 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、血糖値が 11mmol/L 未満であること

を確認した後、5MBq/kg を静脈内投与

- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：FDG の異常な局所集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

【結果】

- ・FDG PET/CT により 73.8% (45/61 例) で不明熱の病因を特定できた
- ・FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 98% 及び 87% であった。リンパ節肥大、貧血及び CRP 増加は FDG の高集積に対する予測因子であった

【安全性】：記載なし

2 0) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. Radiol Med. 2011;116(5):809-20. 要望-38)

【目的】古典的 FUO 患者における PET/CT の有用性を明らかにする

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 3 月～2009 年 7 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続した患者
- ・例数：24 例 (56.5±19.1 歳、女性 16 例)
- ・最終診断の方法：6 箇月以上の経過観察
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染性疾患 6/17 例、自己免疫疾患 2/17 例、悪性腫瘍 3/17 例、血管炎 5/17 例及び胆道微小結石症 1/17 例

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 160mg/dL 未満であることを確認した後、222～370MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：7 年間の経験を有する放射線科医 2 名の協議により評価

【結果】

- ・FDG PET/CT の診断率は 46% (11/24 例) であった
- ・FDG PET/CT で陰性と診断された 11 例中 10 例では臨床症状の悪化はみられなかった

【安全性】：記載なし

2 1) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis. 2001;32(2):191-6. 要望-39)

【目的】不明熱患者における第 2 段階の検査としての FDG PET の役割を評価する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：1996 年 3 月～1998 年 10 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査後も原因が不明な患者

・例数：58 例

・最終診断の方法：記載なし

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 26%（10/38 例）、炎症性疾患 45%（17/38 例）、悪性腫瘍 16%（6/38 例）及びその他の疾患 13%（5/38 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、6.5MBq/kg を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：2～3 名で独立して読影。限局性の異常集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

【比較対象；Ga SPECT】

・投与方法：75MBq を静脈内投与

・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 72 時間後に撮像

・読影・解析方法：2～3 名で独立して読影。異常な局所集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

【結果】

・FDG PET は、41%（24 例）は診断に有用であり、38%（22 例）は診断に有用ではなかった

・FDG PET 及び Ga SPECT の両検査を行った 69%（40 例）に関して、両検査で正常であったのは、それぞれ 23%（9 例）及び 33%（13 例）で、診断に有用と判断されたものは、それぞれ 35%（14 例）及び 25%（10 例）

・診断に寄与しなかったものは両検査ともに 43%（17 例）

【安全性】：記載なし

2 2) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore). 2007;86(1):26-38.^{要望-40)}

【目的】診断プロトコルの有用性を検討する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2003 年 12 月～2005 年 7 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、病歴、標準的な身体検査、及び必須検査を行っても原因が不明な患者

・例数：73 例（26～87〔平均 54〕歳、女性 40 例、大学病院 40 例及び市中病院 33 例）

・最終診断の方法：担当医と論文筆頭著者で決定することとし、培養、血液学的検査、病理学的検査、国際的な疾患診断基準及び臨床経過によって判断

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 33%（12/36 例）、炎症性疾患 44%

(16/36 例)、腫瘍 14% (5/36 例) 及びその他の疾患 8% (3/36 例)

【FDG PET】

- ・投与方法：記載なし
- ・撮像方法：記載なし
- ・読影・解析方法：記載なし

【結果】

- ・FDG PET の感度及び特異度は 92% (95%CI : 74~99) 及び 78% (95%CI : 63~89)
- ・FDG PET は、33% (23/70 例) は最終診断に有用であったが、14% (10/70 例) は偽陽性であった
- ・最終診断がつかなかった 37 例のうち、16 例は自然軽快した

【安全性】：記載なし

2 3) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2016;37(1):57-65. 要望-16)

【目的】 不明熱患者における FDG PET/CT の診断能を明らかにする

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2006 年 1 月～2012 年 6 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃以上の発熱が少なくとも 2 回出現、38.3℃以上の発熱が 3 週間以上持続、又は少なくとも 3 週間に複数回の発熱の出現が認められた患者
- ・例数：76 例 (47~67 [中央値 60] 歳、女性 23 例)
- ・最終診断の方法：疑わしい診断と最終的な診断は、研究とは無関係の治療医によって行われた
- ・患者集団の構成 (最終診断の結果)：感染症 35% (16/46 例)、悪性腫瘍 37% (17/46 例)、炎症性疾患 20% (9/46 例) 及びその他の疾患 9% (4/46 例)

【FDG PET】

- ・投与方法：4 時間以上の絶食及び投与 4 時間前のインスリン注射を禁止とした。血糖値が非糖尿病患者は 8mmol/L 未満、糖尿病患者では 12mmol/L 未満であることを条件とし、体重に応じて 5MBq/kg にて静脈内投与後
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：画像読影は、臨床経過や他の画像検査等の結果を参照し、核医学医が実施した

【結果】

- ・FDG PET/CT は、73.7%の患者 (56/76 例) で特徴的な集積の上昇を認め、症例の 56.6% (43/76 例) で不明熱の原因の確認につながった
- ・FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 77%及び 31%であった
- ・感度は、悪性腫瘍疑い患者で最も高かった (感度：100%、95%CI : 79~100%)

【安全性】：記載なし

2 4) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. Mol Imaging Radionucl Ther. 2011;20(1):19-25. ^{要望-41)}

【目的】不明熱の病因を特定することに対する FDG PET/CT の役割について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、臨床検査から 1 週間経過しても原因が不明な患者

- ・例数：24 例（5～77〔中央値 52〕歳、女性 6 例）

- ・最終診断の方法：疾患の予後を 3 箇月間追跡し、局所的で詳細な画像検査、生検、侵襲的検査、異常所見の観察により判断したほか、再評価や臨床検査も実施

- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：悪性腫瘍 38%（5/13 例）、感染症 23%（3/13 例）、炎症性疾患 23%（3/13 例）及びその他の疾患 15%（2/13 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値が 150mg/dL 未満であることを確認した後、296～703MBq を静脈内投与

- ・撮像方法：本剤投与 60 分後から PET 撮像

- ・読影・解析方法：核医学医によって視覚的及び半定量的に判断

【結果】

- ・24 例中 19 例（79.2%）で FDG の陽性結果（局所的な異常集積）が得られた

- ・19 例中 12 例（63.2%）で最終診断に有用ではあったが、そのうち 5 例では悪性腫瘍が不明熱の基礎疾患として診断されていた

- ・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、92.3%（12/13 例）、45.4%（5/11 例）、63.1%（12/19 例）及び 100%（5/5 例）

【安全性】：記載なし

2 5) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? Ann Nucl Med. 2018;32(2):123-31. ^{要望-42)}

【目的】FDG PET/CT による長期発熱の原因の決定における臨床的特徴と臨床検査結果の影響を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2015 年 1 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が数回ある、発熱が 3 週間以上持続する、及び 1 週間の入院検査を行っても原因が不明な患者

- ・例数：67 例（平均 52.6±21.5 歳、女性 38 例）
- ・最終診断の方法：退院時又は臨床経過中の生検、微生物学的検査、画像検査、若しくは 12 箇月以上の臨床経過追跡
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：病因ごとに 3 種（group1：感染症又は腫瘍、group2：血管炎、自己免疫疾患又は非感染性炎症性疾患、group3：診断不能の発熱又は持続熱）に分類し、group1、group2 及び group3 で、それぞれ 25 例、20 例及び 22 例であった

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 160mg/ml 未満を確認した後、370MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：2 名の核医学医

【結果】

- ・FDG PET/CT を実施した 67 例中 52 例で陽性と判定された。そのうち 35 例で発熱源の特定に有用であり、group1 及び group2 で特に有用であった
- ・FDG PET/CT の感度、特異度及び正診度は、それぞれ、84%、31%及び 61%であった
- ・FDG PET/CT による診断率は 52%であった
- ・FDG PET/CT の結果、陰性と判定された 13 例のうち 10 例では症状の悪化がなかった

【安全性】：記載なし

26) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. Hell J Nucl Med. 2011;14(3):255-9. ^{要望-43)}

【目的】不明熱の潜在的な病因の診断に関して FDG PET の役割について CT と比較する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年～2011 年

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続し、1 週間の入院検査を行っても原因が不明な患者
- ・例数：24 例（17～80〔平均 49.5〕歳、女性 8 例）
- ・最終診断の方法：状況に応じて病理組織学的検査、培養、関連する臨床検査値、又は連続画像検査によって決定されたが、最終的には主治医の臨床ノートを参照
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 47.8%（11/23 例）、非感染性炎症疾患 34.8%（8/23 例）及び悪性腫瘍 17.4%（4/23 例）であった

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値が 150mg/dL 未満となった後、2.52MBq/kg を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：3 名の核医学医が評価

【結果】

・FDG PET のみ実施した患者で、5/6 例は FDG 集積が陽性

・当該検査と CT の両検査が実施された 18 例では、当該検査陽性は 18 例、CT 検査陽性は 7 例のみ

・FDG PET の感度及び特異度は、いずれも 100% (23/23 例及び 1/1 例)

【安全性】：記載なし

27) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. J Infect. 2012;65(1):71-9. ^{要望-44)}

【目的】不明熱の原因解明における FDG PET 及び ¹¹¹In-白血球シンチグラフィの正診率を比較する

【研究デザイン】単施設、前向き試験、実施期間：2007 年 10 月～2010 年 3 月

【対象患者】

・FUO 患者：不明熱の検査のために入院し、¹¹¹In-白血球シンチグラフィを予定する患者

・例数：23 例 (33～83 歳、女性 6 例)

・最終診断の方法：生検、微生物学的検査、臨床及び画像追跡

・患者集団の構成 (最終診断の結果)：感染症 40% (6/15 例)、非感染性炎症性疾患 53% (8/15 例) 及び悪性腫瘍 7% (1/15 例)

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値を確認した後、370MBq を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：記載なし

【比較対象；¹¹¹In-白血球シンチグラフィ】

・投与方法：採取した自己白血球細胞を ¹¹¹In 標識後 2 時間以内に、16MBq を静脈内投与

・撮像方法：¹¹¹In 標識した白血球投与 4 時間後及び 24 時間後以降に、SPECT 撮像

・読影・解析方法：記載なし

【結果】

・FDG PET では 61% (14/23 例)、¹¹¹In-白血球シンチグラフィでは 13% (3/23 例) の患者に異常集積が認められた

・¹¹¹In-白血球シンチグラフィで陽性となった 3 例は、FDG PET でも陽性とな

り、最終的に感染症と診断された。

- ・ FDG PET のみ陽性となった患者の最終診断結果は、感染症（3 例）、血管炎（3 例）、クローン病（1 例）、非ホジキンリンパ腫（1 例）及び慢性精巣上体炎（1 例）であった。

- ・ FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、86%、78%、86%及び78%であった。^{111In}-白血球シンチグラフィでは、それぞれ20%、100%、100%及び40%であった。

【安全性】：記載なし

2 8) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. Indian J Nucl Med. 2015;30(3):204-12.^{要望-45)}

【目的】原因不明の発熱を有する患者における FDG PET/CT の診断的有用性を評価する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・ FUO 患者：腋窩温 38.3℃を超える発熱が3週間以上持続し、1週間の検査で原因が不明な患者

- ・ 例数：47 例（平均 42.7±19.6 歳、女性 16 例）

- ・ 最終診断の方法：病歴、臨床所見、検査、および治療への反応を組み合わせた評価

- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 36%（9/25 例）、炎症性疾患 40%（10/25 例）、悪性腫瘍 20%（5/25 例）及びその他疾患 4%（1/25 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に4時間絶食し、血糖値が150mg/dL未満であること確認した後、370MBqを静脈内投与

- ・ 撮像方法：本剤投与45～60分後にPET撮像

- ・ 読影・解析方法：核医学医が実施

【結果】

- ・ 74.5%（35/47 例）が FDG PET/CT で陽性であったが、最終診断で支持されたのは38.3%（18/47 例）のみであった。

- ・ 胸部及び腹部の造影 CT は正常だったが、FDG PET/CT では集積が認められた患者は6.4%（3 例）のみであった。この3例は、いずれも FDG PET/CT により診断に至り、いずれも大動脈炎と診断された。

【安全性】：記載なし

2 9) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. Scand J Infect Dis. 2012;44(1):18-23.^{要望-46)}

【目的】 不明熱患者の診断における FDG PET/CT の有用性を評価する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年 5 月～2010 年 4 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：腋窩温 38.3℃を超える発熱が複数回あり、3 週間以上持続し、3 日以上検査の後にも原因が不明な 15 歳以上の患者
- ・例数：52 例（中央値 48〔四分位範囲 34～64〕歳、女性 16 例）
- ・最終診断の方法：臨床経過、血液化学データ、微生物学的及び放射線学的検査の結果
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 32%（10/31 例）、非感染性炎症性疾患 55%（17/31 例）及び悪性腫瘍 13%（4/31 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：399MBq（304～439MBq）を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：核医学医により診断され放射線科医と共同で実施した

【結果】

- ・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 67%、71%、83%及び 50%であった
- ・FDG PET/CT による診断率は 45%であった。
- ・FDG PET/CT が陰性である 10 例のうち最終診断不明の 5 例は自然回復した

【安全性】：記載なし

3 0) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(4):178-86. ^{要望-17)}

【目的】 不明熱の診断における FDG PET/CT の有効性を検討し、診断アルゴリズムを提案する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2011 年 1 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：腋窩温 38.3℃を超える発熱が 3 週間持続し、3 日間の入院検査又は来院検査の後にも原因が不明な患者
- ・例数：20 例
- ・最終診断の方法：退院時又は臨床経過観察後に全ての診断技術や解剖病理学的検査を統合して実施
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 27%（3/11 例）、非感染性炎症性疾患 27%（3/11 例）及び悪性腫瘍 46%（5/11 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：記載なし
- ・撮像方法：記載なし

・読影・解析方法：2名の核医学医で実施

【結果】

・FDG PET/CTの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ79% (11/14例)、83% (5/6例)、92% (11/12例) 及び63% (5/8例)

・FDG PET/CTによる診断率は55%であった

・不明熱の診断アルゴリズムでは、3層の検査フェーズがあり、FDG PET/CTは3段階目に実施される。この場合、FDG PET/CTを実施するまでに係る総費用は患者1人あたり約11,167ユーロである。しかし、検査フェーズの2段階目にFDG PET/CTを実施した場合は総費用として患者1人あたり約5,696ユーロとなるため、早期にFDG PETを実施することは、患者1人あたり約5,471ユーロの節約になる可能性があることが明らかとなった

【安全性】：記載なし

<日本における臨床試験等※>

1) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. Ann Nucl Med. 2011;25(5):355-64.^{要望-47)}

【目的】不明熱の診断に対するFDG PETの臨床的価値を評価する

【研究デザイン】多施設、後ろ向き、実施期間：2006年7月～2007年12月

【対象患者】

・FUO患者：38℃を超える発熱が2週間以上繰り返し発生し、適切な入院又は外来検査を行っても原因が不明な患者

・例数：81例

・最終診断の方法：病理学的検査、細菌学的検査、臨床的診断

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症36% (29/81例)、自己免疫性疾患26% (21/81例)、悪性腫瘍10% (8/81例) 及びその他疾患28% (23/81例)

【FDG PET】

・投与方法：PET撮像前に5時間以上絶食し、250～370MBqを静脈内投与

・撮像方法：本剤投与60分後にPET撮像

・読影・解析方法：各施設の2名の核医学医の合意に基づいて実施

【結果】

・FDG PETの感度及び特異度は、それぞれ81% (42/52例) 及び75% (18/24例) であった

【安全性】：記載なし

2) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. Ann Nucl Med. 2021;35(1):31-46.^{要望-2)}

【目的】FDG PET/CT による不明熱の熱源部位の検出感度を Ga SPECT と比較する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2014 年 10 月～2017 年 9 月（症例登録期間）、ICH-GCP 準拠

【対象患者】

- ・FUO 患者：38℃を超える発熱が 2 週間持続し、2 回以上の出現が見られ、胸腹部 CT 検査を含む特定の検査の後にも原因が不明な患者

- ・例数：128 例

- ・最終診断の方法：核医学検査結果を含むすべての臨床情報、臨床経過

- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 34%（31/92 例）、非感染性炎症性疾患 57%（52/92 例）、悪性腫瘍 7%（6/92 例）及びその他疾患 3%（3/92 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 200mg/dL を超えないことを確認した後、体重に応じて 2～5MBq/kg を静脈内投与

- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

- ・読影・解析方法：3 名の核医学医が独立して実施

【比較対象；Ga SPECT】

- ・投与方法：FDG PET/CT 後 3 日以内に、74～111MBq を投与

- ・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48 時間後又は 72 時間後に SPECT 撮像

- ・読影・解析方法：3 名の核医学医が独立して実施

【結果】

- ・FDG PET/CT の感度は 45%で、Ga SPECT の感度 25%を上回った

- ・FDG PET/CT の特異度は 40%で、Ga SPECT の特異度は 72%であった

【安全性】

- ・FDG 及び ⁶⁷Ga citrate 投与により生じた有害事象は無かった

※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企業見解として新たに抽出した Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

＜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＞

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）の U.S. National Library of Medicine の データベース PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いて検索した（検索時期：2024 年 5 月 10 日）。

- ・ 検索式：(("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))

- ・ Filter : Humans
- ・ publication date : From 2022/1/1 to 2024/4/30

検索の結果から得られた 11 報の文献のうち、総説 3 報及びメタ・アナリシス 1 報を抽出した。抽出した 4 報のうち、成人を対象とした総説 1 報を抽出した。

1) Betraains A, Mulders-Manders CM, Aarntzen EH, Vanderschueren S, Rovers CP. Update on imaging in fever and inflammation of unknown origin: focus on infectious disorders. Clin Microbiol Infect. 2024;30(3):288-95.^{企業-10)}

不明熱に用いられる画像診断の診断価値を示すため、2023 年 3 月 31 日までの MEDLINE データベースを検索し、関連性の高いメタ・アナリシスや研究をレビューした。

FDG PET/CT を施行された不明熱患者における診断に関する 4 つのメタ・アナリシスを対象とし、合計 2305 人の患者における診断結果の一致率についてまとめた。その結果、陽性一致率は 79%で、陰性一致率は 53%であった。

また、FDG PET/CT を施行された不明熱患者 20 人を対象とした研究において、FDG PET/CT を初期の診断開始から第 2 週目までに実施した場合、患者あたり 5471 ユーロの費用削減が可能になることを推定した。これは、早期に FDG PET/CT を実施することで、不必要な検査の数を減らし診断率を高める可能性があることを示唆している。

②学会等より提出された要望書で抽出された文献の補足等

<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>

学会等より提出された要望書では、下記の方法により文献を抽出している。

Peer-reviewed journal の総説の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2022 年に行った。その結果、約 40 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、FDG PET/CT についての詳細な記載がある 1 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("review")) AND (("2021"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))

メタ・アナリシスの報告の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2021 年～2022 年にかけて複数回に行った。その結果、10 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献も含め、当該研究に重要と思われる 7 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("positron emission tomography") AND ("meta - analysis")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

抽出された文献のうち、補足等がある文献について以下に記載する。

1) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med.

2022;386(5):463-77. 要望-18)

原因不明の発熱患者に対する診断及び患者管理アルゴリズムが提案され、発熱源の分類（感染症、炎症等）、特徴として報告されているものについて症例を交えて詳細にレビューした。原因不明熱は、病歴及び身体所見の初期的診断から始まり、診断に至らなければ入院し通常臨床検査、更に追加検査を実施することになるが、それでも診断に至らない場合には、FDG PET/CTを含めた追加検査を行うことをアルゴリズムで示している。提示している診断手順によって、4報を参照した。

FDG PET/CTの感度及び特異度は、それぞれ86～98%及び52～85%であった。FDG PET/CTによる診断率は50%以上で、CTよりも30%以上上回った。FDG PET/CTは、自己免疫疾患に比べ、感染症や新生物の診断で優れた成績であった。また、他の核医学診断法であるFDG PET、Ga SPECT又は「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」等と比較しても優れていた。さらに、FDG PET/CTで陰性であった例では、発熱が寛解する傾向が高いことを示していた。しかし、FDG PET/CTはコストが高く、実施できる医療施設に限られるといった欠点がある。

2) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2019;60(6):716-25. 要望-4)

38.3℃を超える発熱が3週間を超えて継続し、少なくとも3回の診察で診断が不明な不明熱及び炎症部位不明患者におけるFDG PET/CTの診断能のメタ・アナリシスを行った。

PRISMAガイドラインに従い、2018年3月に系統的レビューを行った。検索条件に23報が適合し、対象患者数1,927例であった。

感度、特異度、陽性尤度比及び陰性尤度比は、それぞれ0.84 (95%CI: 0.79～0.89)、0.63 (95%CI: 0.49～0.75)、2.3 (95%CI: 1.5～3.4) 及び0.25 (95%CI: 0.16～0.38)、診断オッズ比は9であった。

他の核医学診断法であるGa SPECT又は「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」と比較して、FDG PET/CTはより感度が高く、空間分解能と腫瘍/バックグラウンド比を改善した。

3) Takeuchi M, Nishashi T, Gaftner-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43):e12909. 要望-5)

不明熱患者の予後について、自然治癒した例に対しその因子を特定した報告はほとんどなかった。最近ではFDG PET及びFDG PET/CTを組み合わせた核医学診断法が熱源の探索に有用であることが報告されている。自然治癒した不

明熱患者に対して、これらの検査がもたらす成績との関連についてシステムレビューとメタ・アナリシスを行った。

2018年6月30日までのPubMed及びScopusデータベースに収録されており、検索条件として「成人／青年の不明熱患者であり、FDG PET 又は FDG PET/CT を施行し、3 箇月以上追跡された患者 10 例以上が含まれている」報告を抽出した。また、2 名以上の研究者により、QUIPS-2 を用いた評価がなされているデータを用いた。FDG PET によるものが 4 報 (128 例)、FDG PET/CT が 9 報 (418 例) 適合した。

主要評価項目又は副次評価項目として自然治癒が明確であったものはなかった (FDG PET 又は FDG PET/CT の結果と症状の改善には関連性が認められなかった)。全ての研究において、患者は画像診断結果に基づき、その後も診断のための検査を受けていたため、バイアスが高率であると考えられた。FDG PET/CT で陽性患者に比較し、陰性患者は有意に自然治癒する傾向にあった (summary RR=5.6 ; 95%CI : 3.4~9.2 ; P<.001 ; I²=0%)。一方で、FDG PET と自然寛解の間には有意な関連は認めなかった。

FDG PET/CT の結果が陰性となり不明熱と診断されなかった患者は、一連の検査が終わったのち自然寛解する可能性が高いことが限られたデータから示唆される。

(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) Bleeker-Rovers CP, Mulders-Manders CM, van der Meer JWM., Fever of Unknown Origin. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine Twenty-First Edition. New York: McGraw Hill; 2022. p.145-52. 企業-2)

不明熱の診断に関して、以下のように記載されている。

- ・不明熱の診断体系では、まず身体診察や病歴聴取を行い、抗菌薬やステロイド治療を中止する。必須検査として、赤血球沈降速度もしくはCRP、血液検査 (血小板数、白血球数、白血球分画、クレアチニン、総蛋白、ALP、AST、ALT、LDH、クレアチンキナーゼ、抗核抗体、リウマチ因子)、尿検査、血液培養、尿培養、胸部 X 線写真、腹部超音波検査、ツベルクリン反応検査等があげられる。また薬剤熱を否定するために使用薬剤を中止する。これらの情報をもとに PDCs (potentially diagnostic clues : 潜在的な診断の手がかり) を見つける。しかし、この過程を経ても不明熱の診断に至らない場合、FDG PET/CT が試みられる。
- ・FDG PET/CT は従来の核医学検査より解像度が高く、慢性感染症に対して高い診断の感度を示し、体幹骨において高い正診率がある。
- ・FDG の取込みについては、感染症、無菌性炎症や悪性疾患の識別が不可能であるが、これらの疾患は全て不明熱の原因であるために、FDG PET/CT

は最終診断に繋がる追加の診断検査（例えば生検に向け）への方向性を決めることに使うことが可能である。

- ・近年、不明熱の診断に FDG PET 及び FDG PET/CT が使用された成績に関するコホート研究やメタ・アナリシスが報告されている。これらの研究に関して、対象患者の選択、経過追跡、ゴールドスタンダードの選択という点で非常にばらつきがあるが、両検査法の不明熱診断では感度約 85%、特異度約 50%、総合的診断への寄与は、FDG PET/CT では約 50%、FDG PET では約 40%であった。
- ・不明熱患者に対する Ga SPECT の診断率は 21～54%である。また、直接比較ではないが、FDG PET/CT は、FDG PET、Ga SPECT 及び ^{111}In -標識白血球シンチグラフィに比較し、成績が優れていることが示唆された。
- ・CT や通常用いられているシンチグラフィに比較し、FDG PET/CT は費用が高い検査法ではあるが、不明熱発症の早いステージで使用するにより、早期診断に利用でき、診断のための入院日数の短縮、そして不要な検査の回避により、経費削減が可能となる。

<日本における教科書等>

1) 長尾美紀. 3 感染症 不明熱. 福井次矢, 高木誠, 小室一成 編. 今日の治療指針 2024 年版 (Volume 66). 医学書院; 2024.p.215-7.^{企業-11)}

不明熱の診断として、FDG PET 及び FDG PET/CT を用いた検査に関する記載はなされていない。

2) 上田剛士. A 主要症候・内科一般. 11 発熱. ジェネラリストのための内科診断リファレンス. 第 2 版. 医学書院; 2024:p.65-71.^{企業-12)}

不明熱の検査として、FDG PET は炎症の局在をとらえやすく、大動脈炎や人工物感染の診断にも有用だが、利便性・コストの問題があることが記載されている。また、不明熱の画像検査には、胸部 X 線写真、腹部 CT、胸部 CT、ガリウムシンチグラフィ、白血球シンチグラフィ、FDG PET 及び FDG PET/CT があり、それぞれの診断寄与率は 8～11%、17～20%、20～33%、35%、20%、44% 及び 58%であると記載されている。加えて、ガリウムシンチグラフィよりも FDG PET の方が有用で、局所炎症性病変の否定が可能であり、人工物感染、血管炎、悪性リンパ腫が不明熱の原因である場合にこれらの診断に寄与すると記載されている。

(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>

追記事項なし。

<日本におけるガイドライン等>

1) FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン 2020（日本核医学会）^{要望-48)}

高安動脈炎等の大型血管炎以外の炎症性疾患に関して、以下の記載がある。

- ・炎症性疾患は、臨床症状、血液検査、単純 X 線撮影、CT・MRI 所見等により診断されるが、しばしば炎症の部位診断や原因特定が困難な症例がある。核医学診断は、このような場合に非常に有用な診断法のひとつである。
- ・炎症・感染症の核医学画像診断は、Ga SPECT、放射能標識白血球シンチグラフィ、FDG PET 等が代表的である。
- ・炎症・感染巣では、活性化された炎症性細胞のブドウ糖消費量は非活性化状態の数十倍に増加するときもあり、これが、FDG が炎症組織に高度に集積する機序であると考えられる。ただし、現在、保険適用ではないので、多数症例の臨床研究を行い、臨床的有用性を検討する必要がある。
- ・通常の FDG PET の手順に従って、検査を実施し、読影を行う。

（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) 臨床使用実態

日本核医学会と日本アイソトープ協会が 2003 年より毎年実施している PET 検査件数に関するアンケート調査報告によると、2015 年の調査以降、最新 2023 年調査までの 9 回の調査^{要望-49)}、^{要望-50)}、^{企業-13)}・^{企業-19)}では、全ての調査年において不明熱に対する検査が報告されている。2022 年及び 2023 年の PET 検査件数に関するアンケート調査報告を基に不明熱患者に対する年間当たりの FDG PET 検査件数の推定を以下に説明する。

PET 検査件数に関するアンケート調査報告第 20 報（Isotope News 2023 年 2 月号）^{企業-18)} 及び第 21 報（Isotope News 2024 年 2 月号）^{企業-19)}によれば、不明熱診断における FDG PET 検査の実施件数は、2022 年 6 月内に 44 件（302 施設、PET 実施総件数 47,159 件）、2023 年 6 月内に 42 件（317 施設、PET 実施総件数 49,174 件）であった。アンケートの回収率（74.8～77.9%）も加味し、不明熱患者に対する年間当たりの FDG PET 検査件数は 647～706 件と推定され、これは年間の PET 実施総数の 0.085～0.093%に相当する。

また、前述の「希少疾病用医薬品の該当性」に記載のとおり、不明熱の基準を満たす患者のうち、（保険適用外疾患ではあるが公知に基づき）FDG PET が実施された例は、31.2%であったとの報告がある。^{要望-1)}

以上より、国内においても 9 年前から不明熱に対して FDG PET 検査が保険診療外で実施されており、最近の PET 検査件数に関するアンケート調査報告から不明熱に対しては 1 年間あたり 647～706 件程度の FDG PET 検査の使用実態が既に存在していると考ええる。また、一般的な診療において、不明熱の診

断フローの過程で約 30%の患者に FDG PET/CT が実施されていると考える。

(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＞

1) 欧米等 6 箇国の承認状況

主要 6 箇国のうち、英国、独国及び仏国においては、要望内容の効能・効果と同義の効能・効果^{企業-3)}-^{企業-8)} が承認されている。

2) 欧米等 6 箇国におけるガイドライン等への記載

欧米では炎症性疾患及び感染症に対する当該検査による診断の有用性を記載した EANM/SNMMI ガイドライン^{要望-11)} が作成されており、当該ガイドラインには、不明熱の診断に係る効能・効果として以下のように説明されている。

〈効能・効果〉

原因不明の発熱の評価

これには、真の原因不明の発熱 (Durack 及び Street の基準により定義される)、術後発熱及び再発性敗血症、免疫不全 (誘発性及び後天性) に関連する原因不明の発熱、好中球減少性発熱、及び単独の急性期炎症マーカー (C 反応性タンパク質及び／又は赤血球沈降速度の持続的上昇) が含まれる。

また、欧州医薬品庁 (EMA) 発の Core SmPC ガイドライン^{要望-12)} に以下のように記載されている。なお、修正当該ガイドラインは 15 の加盟国が適用対象となっている。

〈効能・効果〉

感染症又は炎症性疾患

感染症又は炎症性疾患では、活性化白血球が異常に多い組織が診断対象となる。

感染症及び炎症性疾患に関しては、次の適応が明確なものとなっている。

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

以上のとおり、要望された効能・効果は、同義の効能・効果が欧米のガイドラインに記載されていることから、当該効能・効果が未承認である米国においても標準的に使用されている状況であると考えられる。

3) 国内外の公表文献・成書等への記載

有効性に関して、国外の公表文献では原因部位検出の感度及び特異度はそれぞれ、50～100%及び 31～100% (30 報) と報告されている。また、Kan らの報告^{要望-4)} では、感度、特異度、陽性尤度比及び陰性尤度比は、それぞれ 84%、63%、2.3 及び 0.25 と報告されており、Betrains らの報告^{企業-10)} では、陽性一致率及び陰性一致率はそれぞれ 79%及び 53%と報告されている。

国内の公表文献（2 報）では、感度及び特異度はそれぞれ 46～81%及び 40～75%（2 報）と報告されている。国内試験が 2 報と少ないものの、不明熱の主要な原因疾患は、感染症、膠原病及び悪性腫瘍であることは国内外で同様であるため^{要望-13)}、^{企業-2)}、^{企業-12)}、国内においても海外と同様な診断能が得られると考えられる。

安全性に関して、本剤の国内外で問題となる副作用等は報告されていない。

不明熱の主な原因疾患は悪性腫瘍や炎症性疾患であり、海外では、3.（1）～（4）に示した多くの臨床データ、総説、メタ・アナリシスによって不明熱の診断における FDG PET/CT の有用性が確認されている。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」（2022 年）では、不明熱に対する画像診断として、当該検査が確立していることが記載されている。^{企業-2)} 加えて、2022 年には、The New England Journal of Medicine（NEJM）に原因不明熱に対する診断及び患者管理のアルゴリズムのレビューが載り、不明熱診断における追加検査としての FDG PET/CT の有用性が示された。^{要望-18)}

本邦でも、日本人を対象とした FDG PET 及び FDG PET/CT の臨床データ^{要望-2)}、^{要望-47)} のエビデンスが蓄積されるとともに、臨床検査のガイドライン JSLM2021^{要望-13)} に、不明熱と診断された場合の診断アプローチにおいて、侵襲の少ない検査後の検査としての有用性が記載されている。

以上のとおり、国内外の公表文献・成書等にて、「不明熱における原因部位の可視化」に係る有効性及び安全性が評価されており、国内外で同様であると考えられる。

4) 薬理作用について

本剤は、日本でも一部を除く多くの悪性腫瘍の診断に対する効能、並びに大型血管炎の診断及び心サルコイドーシスが疑われる又は心サルコイドーシス患者における炎症部位の可視化の効能を取得している^{企業-20)}。

要望された効能・効果である「不明熱の原因部位の可視化」では、不明熱の主な原因と考えられる、悪性腫瘍、非感染性炎症性疾患（膠原病等）、及び感染症に関して腫瘍や炎症部位を可視化することが目的となる。

Mochizuki らは、炎症病変におけるグルコーストランスポーターのサブタイプを同定し、悪性腫瘍におけるサブタイプと比較する目的で研究を行った。当該報告によると、悪性腫瘍及び炎症組織ともに、GLUT1 及び GLUT3 が高発現しており、FDG 取込みの亢進がみられる。^{企業-21)} 腫瘍細胞及び炎症細胞内に滞留した ¹⁸F 由来のポジトロンを核医学検査装置で追跡することにより不明熱の主な原因と考えられる、悪性腫瘍、並びに非感染性炎症性疾患（膠原病等）及び感染症の炎症部位を検出でき、不明熱の原因部位となる熱源の局在を十分に

把握しうると考える。

以上より、要望された効能・効果は妥当と考える。

また、要望された効能・効果の但し書きである、「38℃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」の記載に関して、以下のとおり妥当と考える。

Durack 及び Street により、不明熱は以下のように定義されている。^{要望-3)}

(1) 38.3℃以上の発熱が 3 週間以上持続

(2) 少なくとも 3 日間の入院精査、あるいは少なくとも 3 回の外来診療で原因不明

不明熱の定義として規定されている「38.3℃以上の発熱」は、舌下温であるが、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では 37.8～38.0℃に相当することから^{要望-51)}、「38.0℃以上の発熱」とすることは妥当である。また、Durack 及び Street の定義のとおり^{要望-3)}、38℃以上の発熱が 3 週間以上続いた患者に用いられることが想定される。

以上より、不明熱として、「38℃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」とすることは妥当であると考えた。

上記 1)～4) を踏まえ、効能・効果として「不明熱における原因部位の可視化 (38℃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)」とすることは妥当であると判断した。

< 要望用法・用量について >

1) 用量について

EANM/SNMMI ガイドライン^{要望-11)}に記載されている、不明熱に関する引用文献は欧州からの報告が中心であり、欧州における標準的な投与量は 2.5～5.0MBq/kg (成人の標準体重を 70kg として 175～350MBq) と記載されている。また、欧州医薬品庁 (EMA) 発の Core SmPC ガイドライン^{要望-12)}においても、FDG の悪性腫瘍や心疾患に対する効能又は効果に加えて、感染症又は炎症性疾患に関する「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」の効能又は効果も記載されており、FDG の成人用量はこれらの体重 70kg に対し 100～400MBq である。海外の公表文献においても、これらのガイドラインに記載されている用量の範囲内での使用実績が報告されている。

国内における用量に関しては、EANM/SNMMI ガイドライン^{要望-11)}で記載されている投与量を参考に、体重あたりの用量を 2.5～5.0MBq/kg の範囲として、投与対象となる患者の体重範囲を勘案して設定することは、海外の公表文献に

において使用実績が報告されていることから妥当だと考える。

国内における患者の体重範囲については、日本核医学会が公開している「¹⁸F-FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール公開版第 4 版」企業-1)に記載されている体重の範囲である 30～70kg を参照すると、国内の標準的な用量は 75～350MBq (2.5MBq/kg×30kg～5.0MBq/kg×70kg) となる。

下限用量については、以下のように考える。

要望書 3 項 (1) 及び (2) に記載された公表文献並びに本企業見解 3 項 (1) 及び (2) で提示した公表文献のうち、EANM/SNMMI ガイドライン要望-11)で示されている下限用量 2.5MBq/kg 付近で投与された報告例として以下のものがある。

- ・ FDG PET を施行した不明熱患者 24 例を対象にした Rosenbaum らの研究では、2.52MBq/kg の投与量において、FDG PET の感度及び特異度は、いずれも 100% (23/23 例及び 1/1 例) であり、FDG PET による診断率は 96% (23/24 例) であった。要望-43)
- ・ 先進医療研究「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用ーガリウム SPECT との比較研究 (略称: JPET-FUO)」では、2～5MBq/kg の投与量において、ガリウムシンチの感度を上回った。要望-2)

また、「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」要望-1)では単位体重辺りの用量範囲として「2D データ収集では 3～7MBq/kg, 3D データ収集では 2～5MBq/kg」が推奨されている。この場合、2MBq/kg を体重 37kg の患者に適応するケースも想定されることから、FDG の申請用量範囲の下限である 74MBq の使用を当該ガイドラインが否定するものではないと考える。

以上より、本剤の申請用量範囲の下限である 74MBq においても一定の有効性を有するものと考ええる。

上限用量については、以下のように考える。

本邦における報告としては、上限用量としては 370MBq が報告されており、FDG PET 及び FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 81% 及び 75% と良好な成績であった。要望-47)

当該用量は既承認の用法・用量の範囲内である。当該公表文献において安全性については報告されていなかったものの、要望されている用法・用量と同一の用法・用量で、本剤は悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん、大型血管炎、心サルコイドーシスに対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、要望の対象疾患において安全性を確保することは可能と考える。

2) 本剤の使用目的によらず既承認の用量と同じにすることの妥当性について
不明熱における本剤の使用目的は、糖代謝の亢進した炎症病巣や腫瘍の局在

を全身的に評価することにあるため、本剤の既承認の効能である悪性腫瘍や大型血管炎の診断における画像化の機序及び使用目的と同じである。

EANM/SNMMI ガイドライン^{要望-11)} 及び Core SmPC ガイドライン^{要望-12)} では、FDG の用量は使用目的によらず推奨用量が設定されている。本邦においても「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」^{要望-1)} においても使用目的によらず推奨投与放射エネルギーが示されている。そのため、欧米と同様に、使用目的によって用法・用量を新たに設定する必要はないと考える。

また、本邦における公表文献においても、既承認の用法・用量の範囲内で FDG が使用されており、不明熱の診断について有用であった旨が報告されている。

以上より、欧州における基準や実態をもとに、不明熱に対する FDG の用量設定に対して日欧で用法及び用量に大きな相違はないと考えられる。また、日欧のガイドラインからも使用目的により用法・用量を設定する必要はないと考えられることから、本邦における既承認の用法・用量で有効性が確保できると考えるため、要望された用法・用量を設定することは妥当と判断した。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米での臨床的位置付け

欧米では、EANM/SNMMI ガイドライン^{要望-11)} に記載のとおり、不明熱に対する診断ツールとして本剤の使用を推奨するには、エビデンスが不十分としつつも、原因不明の発熱を評価する際に、本剤を用いた PET が用いられている。

「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」(2022 年)^{企業-2)} では、不明熱に対する診断的アプローチに FDG PET/CT が組み込まれており、不明熱の診断体系として身体検査及び病歴聴取、抗菌薬やステロイド治療等の不要な薬剤の中止、及び必須検査を実施しても不明熱の診断に至らない場合、FDG PET/CT 検査を試みることが説明されている。

2) 本邦での臨床的位置付け

本邦においても、臨床検査のガイドライン JSLM2021^{要望-13)} に記載のとおり、発熱性疾患の鑑別のための診察及び検査を行い、不必要な薬剤の中止、及び不明熱の原因となりやすい病態を想定した検査診断を追加実施し、これらの検査を実施しても診断に至らない場合、感染症関連検査、超音波検査、生検、上下部消化管検査、FDG PET 検査等が主な検査として用いられている。

3) 不明熱における核医学検査について

不明熱に係る核医学検査としてガリウムシンチグラフィがある。「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」(2022 年)^{企業-2)} では、不明熱に対する診断的アプローチにガリウムシンチグラフィも組み込まれている。「ジェネラリストのための内科診断リファレンス第 2 版」(2024 年)^{企業-12)}

では、FDG PET、FDG PET/CT、及びガリウムシンチグラフィの診断寄与率はそれぞれ 44%、58%及び 35%と記載されており、FDG PET はガリウムシンチグラフィより有用で、局所炎症性病変の否定が可能であると説明されている。ガリウムシンチの診断精度は、感度及び特異度がそれぞれ 67%及び 78%との報告^{要望-19)}もあるが、多くの報告で感度は 50%未満で、また FDG PET よりも低い。^{要望-2)}、^{要望-19)}、^{要望-34)}、^{要望-39)}、^{要望-52)}、^{要望-53)} 1 項の「医療上の必要性に係る基準」への該当性」に記載のとおり、投与から撮像までに長時間を要すること、及び被曝線量が高いこと等から患者への身体的な負担の観点でも課題がある。

1) 及び 2) より、本邦での不明熱患者に対する FDG PET/CT の臨床的位置付けは、欧米のガイドライン及び教科書に記載されている診断アルゴリズムと同様であると考えられる。

また、3) より、FDG PET/CT はガリウムシンチグラフィが有する課題を解決し、迅速な検査結果の取得と診断能の観点から、より有効な状況を不明熱患者に提供し得ると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下の理由から、実施すべき試験はないと考える。

1) 欧米等 6 か国の状況

2 項に記載のとおり、英国、独国、及び仏国において、「原因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」との効能・効果で承認が得られている。また、3 項 (1)、(2)、(3) に記載のとおり、多数の臨床データ、総説、メタ・アナリシス、教科書及び診療ガイドライン等によって欧米において不明熱の診断に対する FDG-PET/CT の有用性は広く認められている。

安全性に関しても、問題となる副作用等は報告されていない。

2) 本邦の状況

3 項 (1)、(2)、(5) に記載のとおり、本邦の不明熱患者における投与実績並びに有用性に係る臨床データとして、既に約 170 例の実績が示されており、要望された効能・効果に係る有用性に関する臨床データは既に得られていると考える。

3 項 (6) に記載のとおり、不明熱の診断に係る臨床的位置付けは欧米と本邦で同様であり、本邦において既承認の効能・効果及び用法・用量を用いて、欧米と同様に不明熱の診断に係る有用性は期待できると考える。

安全性に関して、本剤の問題となる副作用等は報告されていない。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

- 要望-1) Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, et al. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032059.
- 要望-2) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann Nucl Med*. 2021;35(1):31-46.
- 要望-3) Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
- 要望-4) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2019;60(6):716-25.
- 要望-5) Takeuchi M, Nihashi T, Gaftner-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12909.
- 要望-6) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. FDG-PET/CT in fever of unknown origin working group. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol*. 2017;72(9):764-71.
- 要望-7) Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of 18F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1887-95.
- 要望-8) Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1913-9.
- 要望-9) Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013;34(7):682-8.
- 要望-10) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yang SY, Zhou GJ. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the

- evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):834-44.
- 要望-11) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med.* 2013;54(4):647-58.
- 要望-12) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (18F). 2012.
- 要望-13) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 臨床検査のガイドライン JSLM 2021. 2021.
- 要望-14) Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):198.
- 要望-15) Mattsson S, Johansson L, Leide SS, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, et al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP.* 2015;44(2 Suppl):7-321.
- 要望-16) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2016;37(1):57-65.
- 要望-17) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(4):178-86.
- 要望-18) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022;386(5):463-77.
- 要望-19) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(11):1617-25.
- 要望-20) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2001;22(7):779-83.
- 要望-21) Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(5):622-6.
- 要望-22) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of

- unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(1):29-37
- 要望-23) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med*. 2004;15(3):151-6.
- 要望-24) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(5):694-703.
- 要望-25) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2008;49(12):1980-5.
- 要望-26) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med*. 2009;34(12):862-8.
- 要望-27) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract*. 2010;64(1):55-60.
- 要望-28) Ferda J, Ferdová E, Záhřava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):518-25.
- 要望-29) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis*. 2014;19:53-8.
- 要望-30) Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J*. 2012;42(7):834-7.
- 要望-31) Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 2014;43(9):e233-40.
- 要望-32) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol*. 2013;31(5):320-7.
- 要望-33) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown

- origin. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):112-6.
- 要望-34) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017;62:10-7.
- 要望-35) Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun.* 2010;31(9):788-92.
- 要望-36) Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM.* 2015;108(4):289-98.
- 要望-37) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1727-33.
- 要望-38) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med.* 2011;116(5):809-20.
- 要望-39) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):191-6.
- 要望-40) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):26-38.
- 要望-41) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20(1):19-25.
- 要望-42) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? *Ann Nucl Med.* 2018;32(2):123-31.
- 要望-43) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. *Hell J Nucl Med.* 2011;14(3):255-9.
- 要望-44) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of

- 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect.* 2012 Jul;65(1):71-9.
- 要望-45) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. *Indian J Nucl Med.* 2015;30(3):204-12.
- 要望-46) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):18-23.
- 要望-47) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med.* 2011;25(5):355-64.
- 要望-48) 日本核医学会. FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン 2020. 2020.
- 要望-49) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2020;767:40-5.
- 要望-50) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2022;779:71-6.
- 要望-51) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 臨床検査のガイドライン JSLM2005/2006. 2005.
- 要望-52) Habib GS, Masri R, Ben-Haim S, et al. The utility of gallium scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(8):463-6.
- 要望-53) Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical-value of Ga-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 1994;18(4):601-5.
- <企業が追加した文献>
- 企業-1) 政府統計. 患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧(報告書非掲載表). 表番号 119. 傷病基本分類 R509. [cited 2024 May 16] Available from: <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720>
- 企業-2) Bleeker-Rovers CP, Mulders-Manders CM, van der Meer JWM., Fever of Unknown Origin. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine Twenty-First Edition.* New York: McGraw Hill; 2022. p.145-52.
- 企業-3) Alliance Medical Radiopharmacy Ltd. Fludeoxyglucose (18F)

185 MBq/ml, Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2023 Feb.

企業-4) Curium Pharma Ireland Ltd. ERtracER Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2022 Jun.

企業-5) Siemens Healthcare Limited. MetaTrace FDG Solution for injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2022 Sep.

企業-6) Advanced Accelerator Applications. GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). 2022 Dec.

企業-7) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS. GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2024 Apr.

企業-8) CURIUM INTERNATIONAL. FLUDESIOXYGLUCOSE (18F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2023 Sep.

企業-9) Betrains A, Boeckxstaens L, Moreel L, Wright W, Blockmans D, Laere K, et al. Higher diagnostic yield of 18F-FDG PET in inflammation of unknown origin compared to fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2023;110:71-6.

企業-10) Betrains A, Mulders-Manders CM, Aarntzen EH, Vanderschueren S, Rovers CP. Update on imaging in fever and inflammation of unknown origin: focus on infectious disorders. Clin Microbiol Infect. 2024;30(3):288-95.

企業-11) 長尾美紀. 3 感染症 不明熱. 福井次矢, 高木誠, 小室一成 編. 今日の治療指針 2024 年版 (Volume 66). 医学書院 ; 2024.p.215-7.

企業-12) 上田剛士. A 主要症候・内科一般. 11 発熱. ジェネラリストのための内科診断リファレンス. 第 2 版. 医学書院 ; 2024.p65-71.

企業-13) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. Isotope News. 2016;743:41-5.

企業-14) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. Isotope News. 2017;749:42-6.

企業-15) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. Isotope News. 2018;755:64-9.

企業-16) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. Isotope News. 2019;761:46-51.

- 企業-17) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News*. 2021;773:64-9.
- 企業-18) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News*. 2023;785:64-9.
- 企業-19) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News*. 2024;791:50-5.
- 企業-20) 日本メジフィジックス株式会社. FDG スキャン注. 添付文書第 2 版. 2023 年 8 月.
- 企業-21) Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med*. 2001;42:1551-5.
- 企業-22) 日本核医学会・PET 核医学委員会. 18F-FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール公開版 第 4 版. [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from: https://jsnm.org/wp-content/uploads/2023/10/FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコール_第4版.pdf