

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本核医学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本循環器学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、厚生労働省難治性血管炎研究班) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；あけぼの会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
優先順位	位 (全 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Fludeoxyglucose(18F)
	販売名	FDG スキャン [®] 注
	会社名	日本メジフィジックス株式会社
	国内関連学会	8学会および患者団体の合同で要望する (選定理由) 大型血管炎の診断・治療に関わるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	大型血管炎の診断
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人には本剤1バイアル(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 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品	約 7000 人	

<p>の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p><推定方法> 大型血管炎は主に高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる。厚生労働省より発表されている高安動脈炎の平成25年度特定疾患医療受給者証保持者数が6101人である。また、交付数の変動を見ると、年々若干の増減が見られるが、平成27年度において、約6000人の患者が存在するものと推定される。巨細胞性動脈炎については平成27年から指定難病となったため、今後正確な患者数が把握されるが、1997年度に難治性血管炎の研究班で行われた全国を対象とする疫学調査では約700名であった。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】 1. 悪性腫瘍の診断 (1) 肺癌，乳癌（他の検査，画像診断により癌の存在を疑うが，病理診断により確定診断が得られない場合，あるいは，他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (2) 大腸癌，頭頸部癌（他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (3) 脳腫瘍（他の検査，画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (4) 膵癌（他の検査，画像診断により癌の存在を疑うが，病理診断により確定診断の得られない場合）の診断 (5) 悪性リンパ腫，悪性黒色腫（他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (6) 原発不明癌（リンパ節生検，CT等で転移巣が疑われ，かつ，腫瘍マーカーが高値を示す等，悪性腫瘍の存在を疑うが，原発巣の不明な場合）の診断 2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で，心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ，かつ，通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断、心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断 3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断 【用法・用量】 通常，成人には本剤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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） <input type="checkbox"/> 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</p>

準」への
該当性
(該当す
るもの
にチェ
ックし
、該当
すると
考えた
根拠に
ついて
記載す
る。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

高安動脈炎の発症年齢は20歳前後がピークで若年女性に多く見られ、再燃を繰り返し年余にわたる治療が必要である。全身の循環動態の根幹部分である大動脈本幹またはその主要分枝が主に罹患することから、進行すると重大な循環不全に直結しうる病態である。さらに、重症例では、大動脈弁閉鎖不全、心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓、大動脈瘤、腎不全、心不全、失明など、重大合併症から死亡に至ることもあるため。巨細胞性動脈炎の発症年齢のピークは70-75歳で、高齢者に発症する疾患である。大動脈本幹またはその主要分枝に大動脈炎を合併し、高安動脈炎と同様に、大動脈病変が巨細胞性動脈炎患者の生命予後と関連するため。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

高安動脈炎の診断は、症状から本疾患を疑い、血液の炎症マーカーと画像診断によって行なわれる。疾患特異的なマーカーは存在しない。画像診断では、DSA (digital subtraction angiography) に加えて、最近ではCT、MR angiography (MRA)、頸動脈エコーなどが利用され、形態学的な評価が可能となってきた。しかし、いずれの検査でも、基本的には肉眼で判別可能なレベルの形態変化を検出するものであり、ごく早期の病態や炎症の活動性についてはこれらの技術でも診断は困難である。巨細胞性動脈炎の大動脈病変の診断も、CT、MR angiography (MRA)、頸動脈エコーによる評価が行われているが、形態変化を検出するのみであるため、動脈硬化に関連する形態変化との区別が困難な場合があり、早期診断や炎症の活動性評価ができない。

これに対して、18FDG-PET/CTは炎症の局在診断に有用であり、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の診断の感度と特異度は90%以上で、FDGの取り込みは疾患の活動性を定量的に反映する。また治療による炎症反応改善と共にFDG集積は低下し、一方治療下での炎症再燃に伴って病変部にFDG集積がみられることから、治療効果や炎症再燃についても評価が可能である。

海外では、欧米のガイドラインにおいて、大型血管炎の診断におけ

	<p>る有用性が示されている。国内では、「血管炎症候群の診療ガイドライン」等において、その有用性が示されているものの保険収載に至っていないのが現状である。</p> <p>以上から、大型血管炎において、18FDG-PET/CT は、初診時の確定診断と炎症の局在診断、治療効果判定、また再燃が疑われる際の診断に非常に有用であり、既存の画像診断では達成することのできない炎症の局在診断が可能であることから、医療上の有用性は高いと考える。また、18FDG-PET/CT により疾患や合併症の早期発見が期待できるが、早期発見に伴い外来・入院管理の軽減、合併症(大動脈弁置換術など)の回避が可能で、医療経済の点からも有用と考えられる。</p>
備考	特になし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸ F-FDG Use in Inflammation and Infection (1)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>血管炎(巨細胞性動脈炎など)の1次評価</u>
	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、370-740 MBq (10-20 mCi)	
	ガイドラインの根拠論文	1. Is ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? 2. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. 3. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. 4. Quantification of supra-aortic arterial wall inflammation in patients with arteritis using high resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: initial results in correlation to [¹⁸ F]-FDG PET/CT. 5. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. 6. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with ¹⁸ F-FDG PET coregistered with enhanced CT. 7. The role of ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose-positron	

		<p>emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis.</p> <p>8. Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis.</p> <p>9. ¹⁸F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis: a controlled, blinded re-examination of routine PET scans.</p> <p>10. The value of [¹⁸F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease.</p> <p>11. The role of ¹⁸F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis.</p> <p>12. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis.</p>
	備考	特になし
英国	ガイドライ ン名	BSR and BHPR Guidelines for the management of giant cell arteritis (2)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Giant cell arteritis の画像診断
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
	ガイドライン の根拠論文	Repetitive ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients.
	備考	特になし
独国	ガイドライ ン名	EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸ F-FDG Use in Inflammation and Infection (1)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<u>血管炎(巨細胞性動脈炎など)の1次評価</u>
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	成人(体重 70kg)に対する推奨用量は、2.5-5.0 MBq/kg (175-350 MBq or 4.7-9.5 mCi)
	ガイドライン	前述(米国)

		の根拠論文	
		備考	欧州核医学学会(EANM)として報告。 上記米国と同じ guideline
	仏国	ガイドライ ン名	EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis (3)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	高安動脈炎が疑われた場合の動脈の画像評価 (Level of Evidence 3, Strength of recommendation C)
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
		ガイドライン の根拠論文	The role of ¹⁸ F-FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu arteritis.
		備考	・ 欧州リウマチ学会からの報告
		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 (または効能・ 効果に関連のあ 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	
		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>

PubMed もしくは医中誌で、FDG PET、large vessel vasculitis、Takayasu arteritis がキーワードとして検索され、総説を除く英語・日本語論文（検索日：2015年6月7日）から、以下の基準を満たす論文が選定された。

患者数が14名以上、大型血管炎・高安動脈炎におけるFDG-PETの感度/特異度、又は投与量/撮像時期が記載されている。Standard of truth (SOT)は、American College of Rheumatologyの診断基準、造影や生検の結果(下記参照)とされた。

<海外における臨床試験等>

1. Fuchs M et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:344-53. (4)
 大型血管炎患者30名と31名のコントロール患者を解析した。FDG-PET検査の感度は73.3%、特異度は83.9%であった。
 SOT: American College of Rheumatologyの分類基準に基づき診断
 コントロールは分類基準にて陰性と診断された患者
 用量：5MBq/kg
2. Lehmann P et al. Clin Rheumatol. 2011;30:37-42. (5) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infectionの引用文献番号53)
 20名の血管炎患者(GCA17名、高安動脈炎3名)と20名のコントロール患者が評価された。感度80%、特異度65%であった。
 SOT：血管造影・MR angiographyにより診断。4名は病理組織診断も施行
 コントロールは、血管病変が臨床的に認められない甲状腺がんに対して撮影を行った患者
 用量：350-400MBq
3. Martínez-Rodríguez I et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:2319-24. (6)
 43名の大型血管炎疑いの患者(25名は最終診断)を prospectively に調査した。検査は、¹⁸F-FDGを7 MBq/kg 静注した。感度100%、特異度94.4%であった。
 SOT：臨床および生化学検査、治療の反応性により診断
 6名は側頭動脈生検、2名はMR angiographyについても施行
4. Walter MA et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:674-681. (7) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infectionの引用文献番号54)

26名の大型血管炎患者(GCA もしくは高安動脈炎)と26名のコントロール患者が評価された。感度 60%、特異度 99.8%であった。

SOT: American College of Rheumatology の分類基準に基づき診断
コントロールは悪性腫瘍に対して撮影を行った患者
用量 : 5MBq/kg

5. Prieto-González S et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1388-92. (8)

32名のGCAの患者と20名のコントロール患者を調査した。感度 89%、特異度 79%であった。

SOT: 側頭動脈生検により診断
コントロールは、慢性炎症疾患を持たず早期肺癌に対して撮影を行った患者
用量 : 370MBq

6. Hautzel H et al. *J Nucl Med*. 2008;49:1107-13. (9)

23名のGCA疑いの患者と36名のコントロール患者を調査した。感度 88.9%、特異度 95.1%であった。

SOT: American College of Rheumatology の分類基準に基づき診断し、最終的に生検、デュプレックス超音波検査、血管造影により確診
コントロールは、腫瘍性疾患に対して撮影を行った患者
用量 : GCA群: 361 ± 54MBq, コントロール群: 348 ± 35MBq

7. Blockmans D et al. *Am J Med*. 2000;108:246-249. (10) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection の引用文献番号 47)

GCA もしくはリウマチ性多発筋痛症と診断された患者を調査した。感度 56%、特異度 98%であった。

SOT : GCA は側頭動脈生検、リウマチ性多発筋痛症は Healy の診断基準により診断
用量 : 6.5MBq/kg

8. Cyran CC et al. *Invest Radiol*. 2011;46:594-599. (11) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection の引用文献番号 48)

血管炎が疑われた17名の患者を調査した。感度 86%、特異度 90%であった。

SOT: American College of Rheumatology の分類基準に基づき診断(最終的に7名が大血管炎と診断)
用量 : 200-480MBq(=5MBq/kg)

9. Lee SG et al. Clin Nucl Med. 2009;34:749-752. (12) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection の引用文献番号 52)

32名の高安動脈炎患者に FDG-PET を施行した。感度 78%、特異度 87%であった。

SOT: American College of Rheumatology の分類基準に基づき高安動脈炎を診断。疾患活動性は NIH 診断基準により評価し、9例が疾患活動性あり、23例が非活動性。

用量：14.9 ± 1.5 mCi

10. Webb M et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:627-634. (13) (EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection の引用文献番号 55、EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis の引用文献番号 28)

18名の高安動脈炎患者に FDG-PET を施行した。感度 92%、特異度 100%であった。

SOT：血管造影により診断。疾患活動性は全身症状、生化学検査、造影検査により評価し、12例が疾患活動性あり、6例が非活動性。

用量：185-259MBq

<日本における臨床試験等*>

1. Tezuka D et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 ;5:422-9. (14)

39名の高安動脈炎患者に FDG-PET を施行した。感度 93%、特異度 92%であった。

SOT：American College of Rheumatology および日本循環器学会による血管炎症候群の診療ガイドラインに基づき診断。疾患活動性は NIH 診断基準により評価し、27例が疾患活動性あり、12例が非活動性。

用量：3.7MBq/kg

2. Kobayashi Y et al. J Nucl Med. 2005;46:917-22. (15)

14名の高安動脈炎患者に FDG-PET を施行した。感度 91%、特異度 89%であった。

SOT：American College of Rheumatology の分類基準に基づき高安動脈炎を診断。11例が疾患活動性あり、3例は非活動性。

用量：300-370MBq

※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

PubMed で、FDG、PET、large vessel vasculitis、Takayasu arteritis 等がキーワードとして論文検索が行われ、2000 年 1 月から 2015 年 5 月の間に公表された英語論文の中から、大血管炎・高安動脈炎における FDG-PET の感度/特異度、又は投与量/撮像時期が記載され、PubMed でレビュー論文として登録されている総説、及び PubMed でメタ・アナリシス論文として登録されているメタ・アナリシスが採用された（検索日：2015 年 6 月 7 日）。以下に選定された Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの概要を示す。

総説

1) Andrews J et al. Rheumatology (Oxford). 2007;46:6-15. (16)

高安動脈炎患者の血管炎症部位に ^{18}F -FDG の取り込みが認められる。高安動脈炎患者 18 人の retrospective study において、FDG-PET 検査は感度 92%、特異度 100%を示した(文献 13)。

2) Belhocine T et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:1305-13. (17)

FDG-PET は早期に血管炎症部位を描出できる可能性がある。早期診断および治療は高安動脈炎患者の予後を改善するので、病初期の高安動脈炎患者において、FDG-PET は有用である。

血管炎患者の免疫抑制療法後の炎症部位のモニタリングにも活用しうる。

3) Zerizer I et al. Eur J Radiol. 2010;73:504-9. (18)

2009 年 12 月までに発表された血管炎に関する論文を調べた。FDG-PET は、大型血管炎の診断に対して感度 77-92%、特異度 89-100%であった。特に病初期の診断に関して、他の画像検査よりも有用性が高い可能性が示唆された。

4) Treglia G et al. Clin Rheumatol. 2011;30:1265-75. (19)

大型血管炎に対する FDG-PET の役割を検証するために、それに関する論文を PubMed/MEDLINE および Scopus から選定された。604 名の大型血管炎患者を含む 32 試験を解析した。FDG-PET 検査は、大型血管炎の初期診断および病状の活性度や進展を評価する上で有用である。

5) Soussan M et al. Medicine (Baltimore). 2015;94:e622 (20)

大型血管炎における FDG-PET の有用性を評価した論文を Cochrane Library 及び EMBASE database から選出した。21 試験(患者数 413 人、コントロール 299 人)が評価に含まれた。FDG-PET は、giant cell arteritis(GCA)患者の診断に対して感度 90%、特異度 98%、また高安動脈炎の診断に対して感度 87%、特異度 73%を示した。

6) Isobe M. Int J Cardiol. 2013;168:3-10. (21)

40 例の高安動脈炎患者の自験例で、FDG-PET は高い感度・特異度を示し、ステロイド治療中の再発患者の同定に有用である。

7) Besson F.L et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 38;1764-72.(60)

GCA における FDG-PET の有用性を評価した 6 つの研究が評価され、101 名の GCA と 182 名のコントロールで解析され、感度 80%、特異度 89%を示した。

メタ・アナリシス

1) 該当なし

(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) 不明

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) European Association of Nuclear Medicine/ Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging の炎症および感染における ^{18}F -FDG 使用に関するガイドライン (1)

EANM/SNMMI Guideline for ^{18}F -FDG Use in Inflammation and Infection (米国及び欧州)

<効能・効果>

炎症や感染疾患に対する FDG-PET の使用は、エビデンスに基づく指針を示す十分な文献はないのが現状である。しかしながら、これまでに発表された論文で示された FDG-PET 検査の診断精度(accuracy)や専門医の意見に基づき、 ^{18}F -FDG-PET の主要な指針として GCA などの血管炎の 1 次評価を挙げる。

<用法・用量>

1. 欧州における使用法

2.5–5.0 MBq/kg、すなわち体重 70kg の成人に対して 175–350 MBq もしくは 4.7–9.5 mCi

2. 米国での使用法

成人に対して、370–740 MBq (10–20 mCi)

2) The British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology の GCA 管理に関するガイドライン
BSR and BHRP Guidelines for the management of giant cell arteritis (英国) (2)

〈効能・効果〉

FDG-PET は、GCA の炎症の活性や進展の評価に有用である可能性がある。

〈用法・用量〉

記載なし

3) European League Against Rheumatism の大血管炎管理に関する勧告
EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis (欧州) (3)

〈効果・効能〉

高安動脈炎患者の診断やモニタリングについて明確な基準がない。MRI や PET は動脈病変の診断や進展評価の一助となりうる。

[Level of Evidence 3, Strength of recommendation C]

〈用法・用量〉

記載なし

〈日本におけるガイドライン等〉

1) 血管炎症候群の診療ガイドライン (22)

血管造影による Digital Subtraction Angiography (DSA) や、3D-CT によって、血管の狭窄および拡張病変の有無の検索を行う。また、FDG-PET にて血管壁における局在診断が有用なこともある。

2) 皮膚症状からみた血管炎診断の手引き (23)

炎症組織では糖代謝が亢進していることから、炎症の非侵襲的診断が可能である。FDG 標識 PET により高安病の早期診断ができる。炎症の局所診断が可能であり、また取り込み値より炎症の程度の診断や治療効果の判定も可能である。

(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) 医中誌で FDG、PET、高安動脈炎をキーワードに検索を行い、26 例の症例報告および学会発表が該当した。抄録が閲覧可能であった報告においては、いずれも FDG-PET が高安動脈炎の診断に有用であった。

(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) 欧州で GCA は 50 歳以上の原発性全身性血管炎の中で一番多く見られる。

一方、日本では GCA は欧州ほど多くはないが、高安動脈炎が若年者に多く見られる。しかし、病態や症状に類似点が多く見られることから、高安動脈炎は巨細胞性動脈炎(GCA)と同じく大血管炎に分類される。この点で高安動脈炎は、上述の海外ガイドラインに内包されるものとする。

2) 高安動脈炎は稀少疾患であり、欧米諸国においても FDG を用いた PET 検査は、一定のエビデンスに基づく指針は認められない。しかしながら、いくつかの総説の発表もあり、大血管炎の診断の有用性が上記文献より示唆される。したがって、FDG の「効能・効果」に「高安動脈炎の診断」を追加することは妥当であるとする。

<要望用法・用量について>

1) EANM/SNMMI Guideline において米国の基準は投与量が多くなっているものの、欧州での基準は現在日本で認可されている用法・用量と一致している。この点から 185MBq(34-370MBq)は妥当であるとする。

2) EANM/SNMMI Guideline は、血管炎のみならず炎症性疾患全般のガイドラインとなっており、用量についても炎症性疾患全般についての設定である。血管炎についての引用論文(上述 3-(1): #2, 4, 7-10)において、多くは投与量は 370MBq までとなっている。この点から血管炎の評価に関して、米国についても日本での用量と差はないとする。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米においては、ガイドライン(1) - (3)に示されているように高安動脈炎を含む大血管炎に対する FDG-PET 検査の有用性が示されている。

日本においても症例報告は見られており、承認された場合は血管炎診断に十分活用されると推察される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実施すべき試験はなし：欧米において血管炎の診断に対する FDG-PET 診断の有用性は広く認められており、また旧来の画像解析に比して FDG-PET を用いることで炎症の局在診断が可能のため、本診断法を適用することで疾患の治療効果や炎症の程度を詳細に解析できることが既に知られている。これらの知見から当該の申請に際して新たに実施すべき試験はないと考えている。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med. 2013;54:647-58.

2) Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, Hollywood J, Hutchings A, James P, Kyle V, Nott J, Power M, Samanta A; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP Guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1594-7.

3) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318-23.

4) Fuchs M, Briel M, Daikeler T, Walker UA, Rasch H, Berg S, Ng QK, Raatz H, Jayne D, Kötter I, Blockmans D, Cid MC, Prieto-González S, Lamprecht P, Salvarani C, Karageorgaki Z, Watts R, Luqmani R, Müller-Brand J, Tyndall A, Walter MA. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:344-53.

5) Lehmann P, Buchtala S, Achajew N, et al. 18F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis: a controlled, blinded re-examination of routine PET scans. *Clin Rheumatol*. 2011;30:37-42.

6) Martínez-Rodríguez I, Martínez-Amador N, Banzo I, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, De Arcocha-Torres M, Ibáñez-Bravo S, Lavado-Pérez C, Bravo-Ferrer Z, Blanco R, González-Gay MA, Carril JM. Assessment of aortitis by semiquantitative analysis of 180-min 18F-FDG PET/CT acquisition images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2319-24.

7) Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:674-681.

8) Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, Planas-Rigol E, Alba MA,

Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Lomeña F, Cid MC. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1388-92.

9) Hautzel H, Sander O, Heinzl A, Schneider M, Müller HW. Assessment of large-vessel involvement in giant cell arteritis with 18F-FDG PET: introducing an ROC-analysis-based cutoff ratio. *J Nucl Med.* 2008;49:1107-13.

10) Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med.* 2000;108:246–249.

11) Cyran CC, Sourbron S, Bochmann K, et al. Quantification of supra-aortic arterial wall inflammation in patients with arteritis using high resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: initial results in correlation to [18F]-FDG PET/CT. *Invest Radiol.* 2011;46:594–599.

12) Lee SG, Ryu JS, Kim HO, et al. Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clin Nucl Med.* 2009;34:749-752.

13) Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:627-634.

14) Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 ;5:422-9.

15) Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, Numano F. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med.* 2005;46:917-22.

16) Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:6-15.

17) Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L.

Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1305-13.

18) Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010;73:504-9.

19) Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, Ferraccioli G, Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1265-75.

20) Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, Mekinian A. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e622

21) Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168:3-10.

22) 日本循環器学会合同研究班報告：血管炎症候群の診療ガイドライン *Circ J* 2008;72:1319-1346

23) 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班：皮膚症状からみた血管炎診療の手引き 2011 pp40-45

24) Alibaz-Oner F, Dede F, Ones T, Turoglu HT, Direskeneli H. Patients with Takayasu's arteritis having persistent acute-phase response usually have an increased major vessel uptake by 18F-FDG-PET/CT. *Mod Rheumatol*. 2015; 12:1-4.

25) Sato T, Kunimatsu J, Maeda J, Kanehisa E, Watanabe R, Yoshizawa A. Diagnosis of late-onset Takayasu arteritis for elderly adults using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Dec;62(12):2463-4.

26) Balink H, Bennink RJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. The role of 18F-FDG PET/CT in large-vessel vasculitis: appropriateness of current

classification criteria? *Biomed Res Int.* 2014;2014:687608

27) Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, Bhattacharya A, Sharma A, Jain S. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: an experience from the tropics. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:993-1000

28) Shikino K, Masuyama T, Ikusaka M. FDG-PET of Takayasu's arteritis. *J Gen Intern Med.* 2014;29:1072-3

29) Isobe M: Takayasu Arteritis: Advances in Diagnosis and Medical Treatment. *Clin Exp Nephrol* 17: 686-689, 2013

30) Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S22-7.

31) Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013;168:3-10.

32) Addimanda O, Spaggiari L, Pipitone N, Versari A, Pattacini P, Salvarani C. Pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis. PET/CT versus CT angiography. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S3-4.

33) Bonilla-Abadía F, Pabón LM, Alvarez AM, Cañas CA. Clinical utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in Takayasu arteritis -- a report of 3 demonstrative cases. *J Rheumatol.* 2013;40:2009

34) Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1827-32.

35) Otomi Y, Otsuka H, Terazawa K, Nose H, Kubo M, Yoneda K, Kitsukawa K, Harada M. (18)F-2-fluoro-2-deoxyglucose uptake in or adjacent to blood vessel walls. *J Med Invest.* 2013;60:15-20.

36) Sağer S, Yılmaz S, Ozhan M, Halaç M, Ergül N, Ciftci H, Cermik TF. F-18 Fdg PET/CT Findings of a Patient with Takayasu Arteritis Before and

After Therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012;21:32-4.

37) Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32:541-6

38) Wen D, Du X, Ma CS. Takayasu arteritis: diagnosis, treatment and prognosis. *Int Rev Immunol.* 2012;31:462-73

39) Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçın M, Inal V, Kumanlioğlu K, Pirildar T, Aksu K. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S15-21.

40) Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L, Meliconi R, Boiardi L. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:151-6.

41) Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, Park MC, Lee JD, Lee SK, Park YB. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:866-75.

42) Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M: Improved Prognosis of Takayasu Arteritis in the Last Decade: Comprehensive Analysis of 106 Patients. *Circ J* 76(4): 1004-1011, 2012

43) 土田夏佳、宮崎徹、田中泰章、吉川俊治、稲垣裕、蜂谷仁、平尾見三、宮城直人、荒井裕国、磯部光章：Infliximab 導入後に上行大動脈瘤切除術を施行した高安動脈炎の1例。 *心臓*、43: 477-481, 2011

44) Hooisma G, et al: Parameters related to a positive test result for FDG PET (/CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 31:861-871, 2012

45) Papathanasiou ND, et al: 18F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *The British Journal of Radiology* 85:e188-e194, 2012

- 46) Lee S, et al: Evaluation of Disease Activity Using F-18 FOG PET-CT in Patients With Takayasu Arteritis. Clinical Nuclear Medicine Volume 34, Number 11:749-752, 2009
- 47) Leeuw K, et al: Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. Clin Exp Rheumatol 22 (Suppl. 36): S21-S26, 2004
- 48) Andrews J, et al: Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. Ann Rheum Dis 63:995-1000, 2004
- 49) 厚生労働省 HP:
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/000067805.pdf>
- 50) 難病情報センターHP : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/290>
- 51) 皮膚症状からみた血管炎診断の手引き（金原出版、2011年）pp40-45
- 52) あけぼの（大動脈炎友の会会報）No.35, p22-23, 2015
- 53) 磯部光章：厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業。難治性血管炎に関する調査研究 分担研究報告書：高安病の診断と予後に関する研究。平成23年3月, 2011, pp92-96
- 54) Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, Kas A, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, Toledano D, Cluzel P, Piette JC, Amoura Z. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? Arthritis Rheum. 2009;60:1193-200.
- 55) Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. Neth J Med. 2003;61:323-9.
- 56) Förster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Hoffmann U. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed

giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa*. 2011;40:219-27.

57) Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, Numano F. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with ^{18}F -FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med*. 2005;46:917-22.

58) Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minaminoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimoiri A. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2012 22:705-11.

59) Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology*. 2007;46:672-7

60) Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, Agostini D. Diagnostic performance of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1764-72.