

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 フルデオキシグルコース（¹⁸F）
 不明熱の原因部位の可視化

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルデオキシグルコース（ ¹⁸ F）	
	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	
要望者名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会	
要望内容	効能・効果	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	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185 MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小74 MBq、最大370 MBqまでとする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第61回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年1月30日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、有効性及び安全性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、国内外の公表文献、教科書及び診療ガイドライン、並びに国内の臨床使用実態から、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化に対するフルデオキシグルコース（¹⁸F）（以下、「本薬」）の有効性は期待できる（別紙の企業見解 p44～52等）。
- 安全性について、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化に係る本薬の用法・

用量は既承認の用法・用量と同一であり、国内外での不明熱患者に対する本薬の使用において安全性の懸念は認められていない（別紙の企業見解 p52）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、別紙の企業見解に記載された本薬の有効性及び安全性を踏まえると、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化

【設定の妥当性について】

以下の点を踏まえ、当該効能・効果を設定することが妥当と判断する。

- 欧州の承認効能・効果は「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」とされており（別紙の企業見解 p3）、国内診療ガイドライン¹⁾において、本薬は不明熱の原因疾患を診断する目的で使用する旨記載されていること。
- 不明熱の定義²⁾を踏まえると、要望効能・効果における「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」の記載について、効能・効果に含める必要はないと考えること。
- 国内外の公表文献、教科書及び診療ガイドライン、並びに国内の臨床使用実態（別紙の企業見解 p44～52 等）から、当該効能・効果に対する本薬の有用性が認められていること。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人には本剤 1 バイアルを静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。

¹⁾ 臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-6

²⁾ 不明熱は、舌下温で 38.3℃（腋窩温では 38.0℃に相当）以上の発熱が 3 週間以上続き、病院での 1 週間以上の入院精査でも診断がつかないものとされている（臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-6）

【設定の妥当性について】

以下の点を踏まえ、当該用法・用量を設定することが妥当と判断する。

- 欧州の承認用量は体重 70 kg の場合 100～400 MBq（体重、撮像機器、撮像モードにより調整）であり（別紙の企業見解 p4）、海外診療ガイドライン³⁾における炎症性疾患及び感染症における推奨用量は欧州では 2.5～5.0 MBq/kg（体重 70 kg の場合 175～350 MBq）とされている（別紙の企業見解 p41～42）。本邦における患者の体重は 30～70 kg 程度であることが想定される⁴⁾ことを踏まえると、要望用量（74～370 MBq）は海外での承認用量又は推奨用量と概ね同様の範囲と考えられること。
- 国内の不明熱患者を対象とした臨床試験及び後向き調査研究において、それぞれ 2～5 MBq/kg（実投与量は 240～265 MBq）及び 250～370MBq での本薬の使用実績が報告されていること（別紙の企業見解 p33～35）。
- 不明熱の主要な原因疾患は、感染症、悪性腫瘍、非感染性炎症性疾患（膠原病等）であり、不明熱の原因疾患の診断における本薬の使用目的は、腫瘍や炎症部位の局在を評価することにある（別紙の企業見解 p53）ため、既承認の悪性腫瘍や炎症性疾患の診断に係る用量（74～370 MBq）と同一の用量を設定することは妥当と考えられること。

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断する。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

なし

³⁾ EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med. 2013;54(4):647-58.

⁴⁾ 「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」（日本核医学会・PET 核医学委員会）に記載されている体重の範囲（30～70 kg）を参照した。

7. 参考文献一覧

--

(添付資料)

別紙 (IV-177) 開発要請に対する企業見解

別添 第 61 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (令和 7 年 1 月 30 日) 資料 3-2 (抄)

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る企業見解
フルデオキシグルコース（¹⁸F）
不明熱の原因部位の可視化**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
	会社名：日本メジフィジックス株式会社	
要望者名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会	
要望内容	効能・効果	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	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	不明熱の主な原因である感染症、非感染性炎症性疾患（膠原病など）及び悪性腫瘍などの疾患群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、不明熱では原因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。そのため、学会からは、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との理由で、本要望が出されており、本要望の対象は当社及び PDR ファーマ株式会社であった。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 61 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 1 月 30 日）において、資料 3-2「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価＜循環器 WG＞のとおり評価された。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025年3月現在） 欧米等6カ国のうち、2カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
2) 英国：	
① Fludeoxyglucose (¹⁸ F) 185 MBq/ml, Solution for Injection (Alliance Medical Radiopharmacy Ltd) ¹⁾	
② ERtracER Solution for Injection (Curium Pharma Ireland Ltd) ²⁾	
③ MetaTrace FDG Solution for injection (Siemens Healthcare Limited) ³⁾	
効能・効果	(効能・効果の一部を抜粋) ① 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 ・膝腫瘤の鑑別 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 ・膝癌 ・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：

	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性リンパ腫 ・頭頸部癌 <p>合理的に再発が疑われる以下の検出 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・膀胱癌 ・大腸癌 ・卵巣癌 ・悪性リンパ腫 ・悪性黒色腫 <p>感染症／炎症性疾患</p> <p>異常に活性化した白血球が存在する組織又は構造物。</p> <p>感染症／炎症性疾患の適応について、以下に詳細を示す。</p> <p>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</p> <p>以下の感染症の診断 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>以下の疾患における炎症の拡がり診断 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サルコイドーシス ・炎症性腸疾患 ・大血管の血管炎 <p>治療のフォローアップ</p> <p>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</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>における活動性の病巣の検索</p> <p>② ①と同じ</p> <p>③ ①と同じ</p>																																																						
<p>用法・用量</p>	<p>① 用量</p> <p>成人及び高齢者</p> <p>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）。</p> <p>腎機能及び肝機能障害</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>小児</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与放射エネルギー [MBq]=基本の放射エネルギー×係数</p> <p>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）。</p> <table border="1" data-bbox="568 1581 1404 2038"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	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
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																																																		

	<table border="1"> <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> <p>用法</p> <p>本剤は、静脈内投与する。</p> <p>本剤は、複数回投与用である。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>撮像</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>② ①と同じ</p> <p>③ ①と同じ</p>	18	4.43	38	8.43	64-66	13.43	20	4.86	40	8.86	68	14.00
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43								
20	4.86	40	8.86	68	14.00								
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>① 2016 年 10 月</p> <p>② 不明</p> <p>③ 2012 年 3 月</p>												
備考	<p>欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。</p>												
<p>3) 独国 : GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung (Advanced Accelerator Applications) ⁴⁾</p>													
効能・効果	<p>英国の①と同じ</p>												
用法・用量	<p>英国の①と同じ</p>												
承認年月（または独国における開発の有無）	<p>2017 年 2 月</p>												
備考	<p>欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。</p>												
<p>4) 仏国 :</p>													

① GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable (ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS) 5)	
② FLUDESXYGLUCOSE (¹⁸ F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable (CURIUM INTERNATIONAL) 6)	
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
承認年月（または仏国における開発の有無）	① 2010年10月 ② 2002年12月
備考	欧米等6カ国のうち、2カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025年3月現在） 欧米等6カ国のうち、2カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025年3月現在） 欧米等6カ国のうち、2カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	

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

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業で実施した海外臨床試験なし。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

1) 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: 2025年3月9日)。

- ・ 検索式: (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))
- ・ Filter: Human
- ・ publication date: From 2022/1/1 to 2025/2/28

検索の結果から得られた12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⁷⁾を選出した。

2) 関連学会からあげられた未承認薬・適応外薬の要望では、下記の検索式を用いてPubMed検索が2021年~2022年にかけて複数回行われた。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が行われ、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、不明熱の原因疾患の特定が試みられている又はFDG PETの診断能が評価されている30報^{8) - 37)}が抽出された。当社は、FDG PETを用いて不明熱の熱源部位が検出され原因疾患に関する手掛かりが得られることにより、原因疾患の特定及び適切な治療につながることは有用であり、不明熱の原因疾患の特定が試みられた患者に対するFDG PETの診断能が評価された文献を用いることで不明熱の原因疾患を考慮したFDG PETの診断能の評価が可能になると考え、関連学会により抽出された30報を選出した。

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

なお、上記1)及び2)で選出した海外の文献31報のうち、海外でFDGが承認された際の根拠となった文献の有無について、英国での承認状況は Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (<https://products.mhra.gov.uk/>)、独国及び仏国での承認状況は European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>) の検索ページをそれぞれ用いて調査した結果、該当する文献を確認できなかった(検索時期: 2025年6月4日)。また、これら31報のうち9報^{8), 10), 11), 13) - 15), 17), 22), 37)}は、EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection (以下、E/Sガイドライン)³⁸⁾の記載の根拠となった文献である。

<海外における臨床試験等>

1) Betraains 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;110:71-6.⁷⁾

【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

・真のスタンダード（Standard of truth. 以下、SOT）の設定：最終診断において不明熱の要因となる熱源部位を確認し、熱源部位が特定された場合に SOT 陽性と判断された

・判定方法（真陽性の定義）：特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られた場合に真陽性とされた

・判定方法（偽陰性の定義）：特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られなかった場合に偽陰性とされた

・判定方法（真陰性の定義）：熱源部位が特定されず FDG PET で異常集積が見られなかった場合に真陰性とされた

・判定方法（偽陽性の定義）：熱源部位が特定されず FDG PET で異常集積が見られた場合に偽陽性とされた。なお、特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られなかったものの、それ以外の不明熱の要因とは関連しない部位に異常集積が見られた場合は偽陽性とされた

（以降において、上記の SOT の設定及び判定方法をまとめて判定方法 A とする。）

【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 の最終診断への寄与率は 21%

【安全性】：記載なし

2) 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):1617-25.⁸⁾

【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：全ての臨床情報及び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
- ・ SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

3) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001;22(7):779-83.⁹⁾

【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
- ・SOTの設定及び判定方法：不明

【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

【安全性】：記載なし

4) 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):622-6.¹⁰⁾

【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

・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

5) 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):29-37.¹¹⁾

【目的】不明熱、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

・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

6) 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.^{1 2)}

【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°C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
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【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

7) 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.^{1 3)}

【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°C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
- ・ SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 A であった

【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

8) 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):1980-5.¹⁴⁾

【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
- ・ SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 A であった

【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

9) 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):862-8.¹⁵⁾

【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
- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

10) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibia 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):55-60.¹⁶⁾

【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

・SOTの設定及び判定方法：不明

【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

11) 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):518-25.¹⁷⁾

【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
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【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 2) 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.^{1 8)}

【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
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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 3) 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.^{1 9)}

【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
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【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 4) 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.^{2 0)}

【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
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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 5) 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):320-7.²¹⁾

【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
- ・SOT の設定：SOT は FDG PET の最終診断への寄与の有無とされ、寄与した場合に SOT 陽性と判断された
- ・判定方法（真陽性の定義）：FDG PET で異常集積が見られ、最終診断における不明熱の原因疾患の特定に寄与した場合に真陽性とされた
- ・判定方法（偽陽性の定義）：FDG PET で異常集積が見られたが、その結果が最終診断にお

ける不明熱の原因疾患の特定に寄与しなかった場合に偽陽性とされた

- ・判定方法（真陰性の定義）：FDG PET で異常集積が見られず、最終診断で不明熱の原因疾患が特定されなかった場合に真陰性とされた

- ・判定方法（偽陰性の定義）FDG PET で異常集積が検出されなかったにもかかわらず、最終診断で不明熱の原因疾患が特定された場合に偽陰性とされた。また、FDG PET で異常集積が検出されず、最終診断において局所的な病変の特定が困難な全身性疾患が特定された場合は偽陰性とされた

（以降において、上記の SOT の設定及び判定方法をまとめて判定方法 B とする。）

【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 6) 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.^{2 2)}

【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：全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
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 B であった

【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

1 7) 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.^{2 3)}

【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）
- ・ SOT の設定及び判定方法：判定方法 B であった

【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 8) 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.^{2 4)}

【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
- ・ SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 B であった

【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 Dengue 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

19) 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):289-98.²⁵⁾

【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

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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

20) 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):1727-33.²⁶⁾

【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

- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

21) 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):809-20.²⁷⁾

【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

- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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 2) 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.^{2 8)}

【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

・SOT の設定及び判定方法：不明

【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 3) 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.^{2 9)}

【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
- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

24) 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):57-65.³⁰⁾

【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

- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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 5) 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):19-25.³

1)

【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°C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
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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

26) 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):123-31.³⁾

2)

【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

・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【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

27) 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):255-9.³⁾

【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°C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
- ・SOT の設定及び判定方法 : 不明

【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

28) 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):71-9.³⁴⁾

【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

・ SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 A であった

【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

29) 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.^{3 5)}

【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°C 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

・ SOT の設定及び判定方法 : 不明

【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

3 0) 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):18-23.³⁶⁾

【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

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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 1) 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):178-86.³⁷⁾

【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

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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 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 段階目を実施される。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.^{3,9)}

【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
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【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):31-46.⁴⁰⁾ (以下、先進医療研究)

【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全ての臨床情報、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

【SOT の設定及び判定方法】

- ・SOT の設定：最終診断で不明熱の要因となる局所炎症を確認し、局所炎症が特定された場合に SOT 陽性とされた
- ・判定方法（真陽性の定義）：最終診断で最も重要な熱源部位が 1 箇所特定され、当該部位が FDG PET で陽性であった場合
- ・判定方法（偽陰性の定義）：最終診断で最も重要な熱源部位が 1 箇所特定され、当該部位が FDG PET で陰性又は部位の詳細まで特定できなかった場合、かつ、以下の 3 点のいずれか

を満たす場合

- 1) FDG PET で当該部位以外に陽性部位がない場合
- 2) FDG PET で当該部位以外に陽性部位があり、全て一連の熱源部位に関連すると判断された場合
- 3) FDG PET で当該部位以外に陽性部位があり、全て一連の熱源部位に関連しないと判断された場合

・判定方法（真陰性の定義）：最終診断で局所炎症でない、又は自然治癒と判断され、かつ FDG PET で陰性であった場合

・判定方法（偽陽性の定義）：最終診断で局所炎症でない、又は自然治癒と判断され、かつ FDG PET で陽性であった場合

【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

(2) 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：2025 年 3 月 9 日）。

- ・ 検索式 : (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))
- ・ Filter : Humans
- ・ publication date : From 2022/1/1 to 2025/2/28

検索の結果から得られた 12 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。

また、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

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]))

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.^{4 1)}

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) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022;386(5):463-77.^{4 2)}

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の臨床検査、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。

3) 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.^{4 3)}

38.3°C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。

4) Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-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):e12909.⁴

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。

5) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, The 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.^{4 5)}

不明熱の FDG PET 及び FDG PET/CT を用いた診断に関して検討するために、システムレビュー、メタ・アナリシス及びデルファイ法による予測を行った。

MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 1 日として検索した。標準化された基準に基づき、2 人の著者が PET 画像を独立して評価を行った

報告を抽出した。18 報 (905 例) の研究を採択、集積した成績につきランダム効果モデルを用いて算出した。

FDG PET/CT の診断能は 56% (95%CI : 50~61%、 $I^2=61%$) であった。新たな検査法として FDG PET/CT の利用が増えていることが認められているが、実用にはバラツキがある。これを不明熱の診断アルゴリズムに加えるエビデンスは不十分である。不明熱の診断に対する前向き研究を含め、研究にパラダイムシフトが必要である。また、多施設共同で実施することが重要であるが、放射線曝露と FDG PET/CT を利用することによる可能な利益対コストのバランスが保たれて完成する。

6) 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.^{4 6)}

FDG PET の画像所見を加えることが不明熱診断に寄与するかを評価した。

PubMed/MEDLINE のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年～2015 年 9 月として検索した。「初期診断が不明熱」、「免疫不全又は院内感染ではないこと」、「最終診断が PET に基づいていないこと」、「追跡期間が特定されていること」、「成人」及び「オッズ比 (OR) の算出に用いられているデータを含んでいること」という条件に適合する報告を抽出し、14 報でメタ・アナリシスを行った。

PET 画像所見 (「正常」対「異常」) の層別解析により、最終診断率は、PET 画像所見が「正常」の場合には 36%、「異常」の場合には 83% 上昇することが示された (OR=8.94 [95%CI : 4.18~19.12, Z=5.65 ; $p<0.00001$])。なお、層別化に基づいた感度分析は、事前に特定した「研究デザイン」、「PET (専用機器又はハイブリッド)」、「地域」及び「追跡期間」に従った。本研究のデザインで PET 画像所見が結果に与えた影響は、前向き研究で OR=2.92 (95%CI : 1.00~8.53)、後ろ向き研究で OR=18.57 (95%CI : 7.57~45.59) であった ($p=0.01$) が、「PET」、「地域」、「追跡期間」に影響はなかった。PET 画像所見は不明熱の最終診断率を実質的に上げており、FDG PET は不明熱診断の第一選択検査に含めることを考慮すべきである。

7) Takeuchi M, Issa J, 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.^{4 7)}

古典的不明熱患者の熱源を特定するための核医学診断法の評価を行った報告は少なく、これらの検査法の臨床上的役割については明確でない。不明熱患者に対する核医学診断法の検査結果、診断への影響及び実施することのインパクトについて系統的なレビューを行った。

PubMed、Scopus 及び他のデータベースに収録されている研究について、対象期間が 2015 年 10 月 31 日までで検索した。2 名のレビューワーが、診断正診率又は診断に与えたインパクト、並びに核医学診断法として FDG PET、FDG PET/CT、Ga SPECT 及び ^{111}In -標識白血球シンチグラフィに関する研究報告を抽出し、42 報の研究 (2,058 例) を採択した。

各研究は多種に亘り、方法論には限界があったが、核医学診断法が診断に与えた影響は新

生物及び感染症の症例が多い研究ほど、その影響は高かった。成人発症の Still's 病及びリウマチ性多発筋痛症のような非新生物では熱源の特定が難しかった。間接的なエビデンスとして、4 種類の画像検査の中で FDG PET/CT が検査結果及び診断に与えた影響では最も点数が高く、要約感度は 0.86 (95%CI : 0.81~0.90)、特異度は 0.52 (95%CI : 0.36~0.67)、診断への寄与 (診断率) は 0.58 (95%CI : 0.51~0.64) であった。FDG PET/CT 及びその検査の実施の判断に与えた影響について、他の 3 つの核医学診断と直接比較をした研究エビデンスは限定的にしかなかった。古典的不明熱患者における熱源の特定に関して、核医学診断法、特に FDG PET/CT は有用であった。

8) 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):682-8.⁴⁸⁾

不明熱患者の診断に対する FDG PET/CT の診断上の価値について、系統的なレビューと公表されたデータに基づいたメタ・アナリシスを行った。

PubMed/MEDLINE、EMBASE、Scopus データベースに収録されている研究について、対象期間を 2012 年 3 月 31 日までとして検索し、15 報告 (595 例) を採択した。不明熱の患者単位での感度を算出した。また、正診率を曲線下面積-受信者動作特性曲線 (AUC-ROC characteristic curve) を用いて算出した。

患者単位での FDG PET/CT の感度は 85% (95%CI : 81~88%)、曲線下面積-受信者動作特性曲線による正診率は 0.88 であった。この検査法は不明熱の診断に対して高い正診率を有するが、偽陽性が生じる可能性についても念頭におくべきである。

9) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yanga S, 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):834-44.⁴⁹⁾

通常検査により原因不明な不明熱に対して、FDG PET 及び FDG PET/CT は信頼性が高い診断方法とされるものの系統的な評価がない。本研究ではこの課題について系統的レビューを行い、感度、特異度、及びサマリー曲線下面積-受信者動作特性曲線 (SROC-AUC characteristic curve) についてメタ・アナリシスを行った。

各研究について方法論上の品質を評価した。また、各研究成績及び内容が異なる場合には、サブグループ解析を行った。対象期間を 1990 年 1 月から 2010 年 3 月までとして検索し、条件に適合した 9 報の研究 (388 例) を採択した。

全体的に、これら全ての研究は論理的で、良質であった。FDG PET の感度及び特異度は、それぞれ 0.826 (95%CI : 0.729~0.899) 及び 0.578 (95%CI : 0.488~0.665) であった。また、SROC-AUC characteristic curve は 0.810 であった。これらの研究から得られた成績には不均一性がみられた (QSE=12.40、I²=67.7% ; QSp=35.98、I²=88.9%)。FDG PET/CT では、感度及び特異度は、それぞれ 0.982 (95%CI ; 0.936~0.998) 及び 0.859 (95%CI ; 0.750~0.934) で、SROC-AUC characteristic curve は 0.947 であった。FDG PET と FDG PET/CT との間には

SROC-AUC characteristic curve 及び Q 係数に統計学的な差はみられなかった ($Z=0.566$, $p>0.05$)。

本研究で取り上げた FDG PET の研究は不均一ではあるものの、診断上、感度が高く、不明熱の原因の検出には有望な手段である。FDG PET は通常の検査で検出できなかった不明熱患者に対する一次診断に加えることを考慮すべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

一重下線：要望内容に関連する箇所

<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.145-52.⁵⁰⁾

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 ¹¹¹In-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ことにより、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) 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.^{5 1)}

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

一重下線：要望内容に関連する箇所

<海外におけるガイドライン等>

1) 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 Apr;54(4):647-58.^{3 8)}

以下のように記載されている。

- ・ 炎症と感染症に関して、FDG イメージングは急速に進歩し、有効性に対するエビデンスを利用できるガイドラインはあるが、決定的なものではなかった。本ガイドラインの目的は、炎症と感染症における FDG PET 又は FDG PET/CT の一般的な診断成績を提供することである。
- ・ 規制に関して、欧州医薬品庁 (EMA) は FDG についていくつかの適応を承認しているが、米国の FDA は、悪性腫瘍、心臓疾患、てんかん以外の適応を承認していない。
- ・ 1994 年~2011 年 12 月に査読され、科学的に評価された出版物のリストを基に、有効性につき報告記載のあった適応症を下表に列記した。それらを抽出するときに、対象が 10 例超、診断の感度、特異度及び正診率が含まれているものとした。エビデンスに基づいた適応症として不十分な論文ではあっても、集積された正診率 (>85%) 及び炎症と感染症に対し FDG PET/CT が主な適応であるとの権威による判断があるものは採択した。

疾患	参照論文	感度	特異度	正診率
サルコイドーシス	7 (173 patients)	93.5% (7 papers)	Data not available	95.5% (1 papers)
骨髄炎	8 (287 patients)	94.6% (8 papers)	91.5% (8 papers)	94.5% (6 papers)
強直性脊椎炎	5 (136 patients)	100.0% (5 papers)	89.3% (5 papers)	91.0% (4 papers)
不明熱	15 (758 patients)	90.6% (15 papers)	76.9% (15 papers)	86.4% (10 papers)

血管炎	12 (283 patients)	80.4% (12 papers)	89.3% (12 papers)	85.0% (3 papers)
糖尿病性足病変	5 (220 patients)	70.6% (5 papers)	84.4% (5 papers)	80.0% (5 papers)
人工補綴物	17 (770 patients)	95.0% (17 papers)	98.0% (17 papers)	78.0% (8 papers)
移植血管	5 (189 patients)	88.9% (5 papers)	64.6% (4 papers)	74.5% (4 papers)

- ・ FDG の用法・用量に関して、欧州では 2.5～5.0MBq/kg (175～350MBq)、米国では成人 370～740MBq (10～20 mCi) を静脈内投与する。
- ・ 安全性に係る記載は特にない。

2) EMA ; Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (¹⁸F), 19 July 2012, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).^{5 2)}

欧州医薬品庁 (EMA) 発の Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (¹⁸F)に以下のように記載されている。

- ・ 臨床上の適応として、Fludeoxyglucose (¹⁸F) は positron emission tomography (PET) に用いられる。
- ・ 適応症は悪性疾患、心臓疾患、神経疾患 (てんかん) 及び感染症及び炎症性疾患。
- ・ この中で、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。

不明熱例における病因診断では、異常病巣の局在の指標

以下感染症の診断

- ・ 骨又は/及び周辺組織の慢性感染症疑い ; 骨髄炎、脊椎炎、金属性インプラントを含む椎間板炎又は骨炎
- ・ シャルコットの神経関節症を疑う足、軟部組織感染症又は/及び骨髄炎のある糖尿病患者
- ・ 痛みを伴う人工股関節
- ・ 人工血管
- ・ AIDS 患者の発熱

以下の炎症症例における進展の検出

- ・ サルコイドーシス
- ・ 炎症性腸疾患
- ・ 大血管炎を含む血管炎

治療後の追跡

切除不能の肺エキノコックス症患者における治療中及び治療中止後の寄生虫の活動性局在化

<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)^{5 3)}

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。

2) 臨床検査のガイドライン JSLM2021 (日本臨床検査医学会) ^{5 4)}

不明熱に関して、以下の記載がある。

- ・ 不明熱と診断された場合の診断アプローチは、まずは薬剤熱の鑑別からはじめ、比較的迅速な診断及び治療が必要となる感染症の鑑別を中心に診断を行う。
- ・ その他、超音波検査、生検、上下部消化管検査、FDG PET などが主な検査となる。
- ・ FDG PET は、不明熱の診断において、感度及び特異度ともに良好との報告が数多く出されており、その有用性が期待される。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦において、要望内容に関連する開発は行っていない。

(2) 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について

5 項 (1) に記載のとおり、要望された効能・効果に係る有用性に関する本邦の不明熱患者における本剤の投与実績は既に約 200 例示されている。

要望された効能・効果に係る本邦での臨床使用実態について、国内医学論文情報のインターネット検索サービスである医中誌 Web (<https://login.jamas.or.jp/>) を用いて検索した (検索時期 : 2025 年 6 月 19 日)。

- ・ 検索式 : (不明熱/TH or 不明熱/AL) and ("Fluorodeoxyglucose F18"/TH or FDG/AL)

検索の結果、FDG PET 又は FDG PET/CT による不明熱の熱源部位の検出能が示された本邦での症例報告が複数得られたが、いずれも用法・用量が把握できる情報は記載されていなかった。

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 年から 2024 年にかけて^{5 5) -6 4)}、毎年、調査月の不

明熱に対する検査は30件/月以上であった。2023年及び2024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を対象とした年間の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21報 (Isotope News 2024年2月号)⁶³⁾及び第22報 (Isotope News 2025年2月号)⁶⁴⁾によれば、不明熱診断におけるFDG PET検査の実施件数は、2023年6月に42件 (317施設、PET実施総件数49,174件)、2024年6月に45件 (322施設、PET実施総件数49,174件)であった。アンケートの回収率 (77.8~77.9%)も加味し、不明熱患者に対する年間のFDG PET検査件数は647~694件と推定され、これは年間のPET実施総数の0.085~0.092%に相当する。

また、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⁶⁵⁾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。

以上より、国内においても10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年間647~694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える。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国外の公表文献31報のうち感度と特異度が報告された22報について、感度及び特異度はそれぞれ、50~100%及び31~100%の範囲であった。また、Kanらの報告⁴³⁾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⁴¹⁾では、感度及び特異度はそれぞれ79%及び53%と報告されている。これらのことから、不明熱診断におけるFDG PETの有用性が確認されていると考ええる。

国内の公表文献の感度及び特異度はそれぞれ81%及び75%³⁹⁾、45%及び40%⁴⁰⁾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⁵⁰⁾、⁵¹⁾、国内においても海外と同様な診断能が得られると考ええる。

海外の公表文献で報告された感度と特異度の範囲が広がった要因について検討した結果を本項で示す。加えて、国内で実施された先進医療研究⁴⁰⁾におけるFDG PETの感度が計画時の見積もり値より低く、対照検査であるGa-SPECTと比較して特異度が低かったことを踏まえても、当該研究から有効性を説明することが可能と考えた理由を本項で示す。

検討結果の詳細は以下に示すが、海外の公表文献に関する検討から、不明熱診断における

FDG PET の有用性が示されたと考える。また、先進医療研究⁴⁰⁾に関する検討から、当該研究の結果を踏まえて FDG PET は既に不明熱の診断に使用されている Ga-SPECT よりも優れた検査であると考えた。

＜海外の公表文献で報告された感度と特異度の範囲が広がった要因について＞

海外の公表文献 31 報で組み入れられた症例の背景疾患は感染症、非感染性炎症性疾患、腫瘍の 3 つに大別され、また、それ以外の疾患、及び経過観察中の自然治癒などにより原因疾患が特定できなかった症例も含まれた。

これらの文献について以下の 7 つの観点で、感度及び特異度のばらつきについて検討した。

- (1) 判定方法の違い (判定方法 A、B 又は不明)
- (2) 症例数
- (3) FDG PET で異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患が特定された症例の取扱い
- (4) FDG PET で異常集積を認めたが原因疾患を特定できなかった症例の割合
- (5) 最終診断で原因が特定されなかった症例の取扱い
- (6) 組み入れられた症例の原因疾患の分布
- (7) 研究デザイン (前向き研究又は後ろ向き研究)

検討事項 (1) における判定方法 A/B の定義は 5 項 (1) に示した。判定方法 A では FDG PET 陽性部位と熱源部位が一致していることが真陽性の条件とされたのに対し、判定方法 B では FDG PET 陽性所見が不明熱の原因疾患の特定に寄与したことが真陽性の条件とされた。

検討事項 (1) から (6) について、それぞれの文献における情報を表に示す。表では、検討事項 (2) 「症例数」についてそれぞれの文献で真陽性 (TP)、偽陰性 (FN)、真陰性 (TN)、偽陽性 (FP) に分類された症例数をまとめた。また、それぞれの文献が前述の 2 つの判定方法 (A 又は B) のいずれかで評価されたかをまとめた。検討事項 (3) ~ (5) については、それぞれ表中 (3) ~ (5) の列にまとめた。加えて、表中に疾患別の症例割合を示した。

文献 番号 ^{a)}	症例数 TP/FN/TN/FP	感度/ 特異度 ^{b)}	判 定 方法 ^{c)}	(3) ^{d)}	(4) ^{e)}	(5) ^{f)}	疾患別の症例割合 ^{g)}				
							I	NI	T	M	U
7	不明	92/38	A	不明	×	×	12	25	15	10	38
8	11/2/6/1	84/86	A	不明	×	×	40	25	10	15	10
10	3/3/6/7	50/46	A	○	○	×	37	16	5	5	37
11	13/1/19/2	93/90	A	○	×	×	17	17	11	9	46
13	23/3/34/10	88/77	A	○	×	×	17	23	7	3	50
14	22/0/21/5	100/81	A	○	×	×	19	33	6	2	40
17	43/1/3/1	97/75	不明	該 当 なし	×	×	38	19	17	19	8
18	15/1/4/1	94/80	A	○	×	○	32	40	12	0	16

21	62/7/33/1	90/97	B	×	×	×	30	13	21	3	33
22	32/4/4/8	89/33	B	×	○	×	31	19	25	0	25
23	33/9/9/7	79/56	B	不明	○	○	40	19	17	3	21
24	5/2/3/2	71/60	B	×	×	×	33	8	17	0	42
25	52/20/23/17	72/58	A	○	×	×	44	15	13	2	26
26	45/1/13/2	98/87	A	不明	×	○	29	25	15	8	23
29	23/2/35/10	92/78	A	不明	×	×	16	22	7	4	51
30	不明	77/31	A	不明	不明	×	21	22	12	5	39
31	12/0/5/7	92/45	A	該当なし	○	×	13	13	21	8	46
32	不明	84/31	A	不明	○	×	31	49	6	1	12
33	23/0/1/0	100/100	不明	該当なし	×	×	46	33	17	0	4
34	12/2/7/2	86/78	A	×	×	×	26	35	4	0	35
36	10/5/5/2	67/71	A	×	×	×	19	33	8	0	40
37	11/3/5/1	79/83	A	○	×	×	15	15	25	— ^{h)}	— ^{h)}

- a) 文献番号は、11. 参考文献一覧の番号である。
- b) 単位：%
- c) 判定方法は前述の上述の A 又は B に分類した。
- d) 局所的な熱源が特定できない全身性疾患で、FDG PET が正常の場合に、真陰性と判定された研究を○、偽陰性と判定された研究を×で示した。該当症例のいない場合、「該当なし」と記載した。
- e) FDG PET で異常集積を認めたが原因疾患を特定できなかった症例の割合が多かったことが文献内で報告されたものを○、それ以外を×で示した。
- f) 最終診断で原因不明とされた症例を除外して解析された研究を○、それ以外を×で示した。
- g) 単位：%、I：感染症、NI：非感染性炎症性疾患、T：腫瘍、M：その他、U：原因不明。
- h) 記載がなかった。

表で示した 22 報それぞれについて、感度及び特異度に影響したと考える 7 つの要因について以下に説明する。

1) 判定方法の違い (判定方法 A、B 又は不明)

判定方法 B は A と異なり、FDG PET の異常集積部位と最終診断で特定された熱源部位が一致することを評価していないと考えられたため、感度と特異度が高い値を示すと考えた。

判定方法 A で評価された研究は 16 報、判定方法 B で評価された研究は 4 報、不明な研究が 2 報であった。判定方法 A の 16 報の感度と特異度はそれぞれ、50~100%及び 31~90%、判定方法 B の 4 報^{2 1) -2 4)}の感度はそれぞれ、90%、89%、79%、71%で

あり、特異度はそれぞれで 97%、33%、56%、60%であった。判定方法が不明であった 2 報^{17), 33)} の感度はそれぞれ 97%、100%であり、特異度はそれぞれ 75%、100%であった。判定方法 A と B のそれぞれにおいて、得られる感度と特異度は同様の範囲を示したことから、判定方法の相違による感度と特異度への影響はないと考えた。

2) 症例数

感度を構成する真陽性と偽陰性の合計例数が 10 例未満であった研究 2 報の感度はそれぞれ 50%¹⁰⁾、及び 71%²⁴⁾ であり、その他 17 報の感度は 67~100%であった。症例数の少なかった 1 報¹⁰⁾ の感度は、その他 17 報の感度の範囲を下回っていた。当該研究では、症例数の少なさによって感度の結果にばらつきが生じ、低い感度を示したと考えた。特異度を構成する真陰性と偽陽性の合計例数が 10 例未満であった研究は 8 報^{8), 17), 18), 24), 33), 34), 36), 37)} で、特異度は 60~100%であり、それ以外の 11 報は 33~97%であった。特異度に関して症例数の少なさによって、他の研究と大きく異なる結果となった研究はないと考えた。なお、3 報^{7), 30), 32)} については、真陽性、偽陰性、真陰性及び偽陽性それぞれの症例数が不明であった。

3) FDG PET が異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患が特定された症例の取扱い

成人 Still 病、全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛といった局所的な熱源が特定できない全身性疾患は、FDG PET が正常の場合に、ほとんどの研究で真陰性と判定されたが、5 報で偽陰性と判定された^{21), 22), 24), 34), 36)}。当該症例を真陰性ではなく偽陰性と判定した場合に、感度と特異度が低下すると考えた。この 5 報の感度及び特異度はそれぞれ、67~90%及び 33~97%であった。また、当該症例を真陰性と判定した、又は当該症例が含まれなかった 10 報^{10), 11), 13), 14), 17), 18), 25), 31), 33), 37)} の感度及び特異度はそれぞれ、50~100%及び 45~100%であった。当該症例を偽陰性と判定したことによる感度と特異度に対する影響は明らかではないと考えた。当該症例の取扱いが不明の研究は 7 報であり^{7), 8), 23), 26), 29), 30), 32)}、感度及び特異度はそれぞれ、77~98%及び 31~87%であった。当該症例を偽陰性と判定したことによる感度と特異度に対する影響は明らかではないと考えた。

4) FDG PET で異常集積を認めたが原因を特定できなかった症例の割合

不明熱の最終診断では、FDG PET の結果も踏まえた生検等の追加検査が実施され原因疾患の特定に至るが、主に最終診断までに自然治癒し熱源が消失することによって、最終診断が特定されない症例が存在する。当該症例が多く組み入れられた研究では偽陽性例数が増加し、特異度低下の要因になると考えた。Kjaer らの報告¹⁰⁾ では、偽陽性とされた 7 例のうち 5 例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が 46%と報告された。Sheng らの報告²²⁾ では、最終診断が特定できなかった患者では追跡 FDG PET/CT が行われなかったため、十分な検討ができなかったことが偽陽性例の増加につながったと考察された。Hung らの報告²³⁾ では、偽陽性とされた 7 例のうち 4 例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が 56%と報

告された。Pereira らの報告³⁰⁾と Garcia-Vicente らの報告³²⁾ではともに特異度が31%と報告されたが、特異度低下の要因として対象集団の不均一性が考察された。Ergül らの報告³¹⁾では、偽陽性とされた7例のうち6例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が45%と報告された。これら6報の特異度は31~56%であり、他の研究と比較して低値傾向であった。

5) 最終診断で原因疾患が特定されなかった症例の取扱い

多くの研究では、最終診断で原因疾患が特定されなかった症例は、FDG PET で陽性の場合に偽陽性、陰性の場合に真陰性と判定されるが、当該症例を除外して感度と特異度が算出された研究が存在した。当該症例を除外したことによる感度と特異度への影響を検討した。

3報^{18), 23), 26)}では、組み入れられた被験者のうち14~23%の被験者が、最終診断が原因不明とされ、感度と特異度の解析から除外された。当該研究で報告された感度と特異度はそれぞれ、79~98%及び56~87%であり、症例除外による感度と特異度に対する影響は明らかではなかった。

6) 組み入れられた症例の原因疾患の分布

疾患別の症例割合にもばらつきが見られたため、感度と特異度に影響を与える可能性についても検討した。

感染症の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%~<20%	20%~<30%	30%~<40%	≥40%
文献数	0	8	3	8	3
感度	—	67~100%	77~98%	50~97%	72~100%
特異度	—	38~90%	31~87%	31~97%	58~100%

非感染性炎症性疾患の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%~<20%	20%~<30%	30%~<40%	≥40%
文献数	1	9	5	5	2
感度	71%	50~93%	84~98%	67~100%	84~94%
特異度	60%	31~97%	38~87%	71~100%	31~80%

腫瘍の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%~<20%	20%~<30%	≥30%
文献数	7	10	5	0
感度	50~100%	71~100%	77~92%	—
特異度	31~81%	38~100%	31~97%	—

その他に分類された症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<5%	5%～<10%	10%～<20%	≥20%
文献数	14	5	2	0
感度	67～100%	50～98%	84～92%	—
特異度	31～100%	31～90%	38～86%	—

原因不明の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%～<20%	20%～<30%	30%～<40%	≥40%
文献数	2	3	3	7	6
感度	97～100%	84～94%	72～98%	50～100%	67～93%
特異度	75～100%	31～86%	33～87%	31～97%	45～90%

感染症、非感染性炎症性疾患、腫瘍、その他、原因不明のいずれの疾患分類についても、研究に含まれた症例の割合と感度又は特異度に明確な相関は見られなかった。

7) 研究デザイン（前向き研究又は後ろ向き研究）

感度と特異度が報告された 22 報について、研究デザイン（前向き試験か後ろ向き試験か）について整理し、感度と特異度に影響を与える可能性についても検討した。前向き試験は 8 報^{8), 10), 13) -14), 17), 23), 29), 34)}、後ろ向き試験は 14 報^{7), 11), 18), 21), 22), 24) -26), 30) -33), 36), 37)} であり、前向き試験の感度と特異度はそれぞれ、50～100%及び 46～86%、後ろ向き試験の感度と特異度はそれぞれ、67～100%及び 31～100%であった。前向き試験と後ろ向き試験の間で、感度と特異度に明確な差異はなく、前向き又は後ろ向きの試験デザインが感度と特異度に与える影響はないと考えた。

以上より、22 報の感度は 50～100%と広い範囲を示したが、50%の感度が報告された 1 報¹⁰⁾ は症例数が少なかったことにより、その他の研究と比べて低値を示したと考えた。また、22 報の特異度は 31～100%と広い範囲を示したが、FDG PET で異常集積が見られたものの最終診断によって原因疾患を特定できず偽陽性と判定された症例が多く含まれた 6 報^{10), 22), 23), 30) -32)} で低い特異度（31～56%）を示しており、これが特異度低下の要因と考えた。そのほか、22 報には以下の 5 点についても相違が見られたが、これらが感度と特異度に与える影響は明らかではなかった。

検討事項 1：判定方法の違い（判定方法 A、B 又は不明）

検討事項 3：FDG PET で異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患と特定された症例の取扱い

検討事項 5：最終診断で原因が特定されなかった症例の取扱い

検討事項 6：組み入れられた症例の原因疾患の分布

検討事項 7：研究デザイン（前向き研究又は後ろ向き研究）

<先進医療研究⁴⁰⁾の結果から有効性を説明することが可能と考えた理由について>
 先進医療研究⁴⁰⁾と不明熱における FDG PET の感度と特異度が報告された 22 報の SOT 設定と判定方法を比較する。

- SOT の設定

先進医療研究⁴⁰⁾では SOT は最終診断で不明熱の要因となる局所炎症の有無とされ、これは 22 報における判定方法 A と同様であった。

- 判定方法

先進医療研究⁴⁰⁾の判定方法は 5 項 (1) に示したとおり、22 報の判定方法と異なっていた。

先進医療研究⁴⁰⁾で解析された症例を 22 報における判定方法 A によって判定した場合の感度と特異度を整理した。先進医療研究⁴⁰⁾で偽陰性とされた 36 例のうち、最終診断で特定された 1 箇所熱源が FDG PET で陰性だったものの、その他の FDG PET 陽性部位が全て一連の熱源部位に関連するものと判断された、又は関連しないものと判断された症例が、それぞれ 10 例及び 14 例であった。この 10 例は、22 報における判定方法 A では真陽性と判定され、14 例は偽陽性と判定された。それ以外の症例は、先進医療研究と 22 報における判定方法 A での判定に相違はなかった。

22 報では FDG PET の不明熱診断における診断能を評価することが目的とされ、多発病変を示す症例ではいずれかの病変に FDG PET 陽性所見が認められれば真陽性と判定される可能性が考えられた。一方で、先進医療研究⁴⁰⁾は不明熱の熱源部位の検出能に関する感度を FDG PET と Ga-SPECT で比較することが目的とされ、最終診断で熱源部位が複数選択されることによる感度の上昇を防ぐために、最終診断において不明熱の要因として最も重要である熱源部位を 1 箇所選択することとされた。この最終診断方法は、対照検査との性能比較という観点で適切であった。

なお、先進医療研究⁴⁰⁾の偽陰性例のうち 22 報における判定方法 A では真陽性だった 10 例、及び偽陽性だった 14 例それぞれを真陽性及び偽陽性と取扱ったところ、感度と特異度はそれぞれ 77%及び 26%となった。感度は 22 報で報告された 50~100%の範囲内であり、特異度は報告された 31~100%の範囲外であった。

次に、先進医療研究⁴⁰⁾ FDG PET の感度の結果は計画時の見積もり値より顕著に低かったため、見積もりの妥当性について考察した。見積もりの根拠とされた 3 報^{8), 39), 49)}の感度はそれぞれ、84%、81%、98%と報告されたことから、先進医療研究⁴⁰⁾における FDG PET の感度は 85~95%と見積もられた。Ga-SPECT の感度は既報から 70%と見積もられた。Takeuchi らのメタ解析⁴⁷⁾では、Ga-SPECT は 60% (95%CI : 45~73%) と報告されており、妥当な見積もりと考えた。FDG PET の感度の見積もりの根拠とされた Meller らの報告⁸⁾は、22 報における判定方法 A であり、Kubota らの報告³⁹⁾及び Dong らの報告⁴⁹⁾においても同様であると考えた。一方で、最終診断で重要な熱源部位を 1 箇所選択する評価方法がなされた報告はなかった。最終診断で熱源部位を 1 箇所に限定する際に、最終診断の担当医は診断のための組織生検が必要であれば患者の身体状況を踏まえて安全かつ実現可能性の高い部位

を選択した。当該部位は必ずしも FDG 高集積部位と一致せず、画像判定において指摘されなかった症例が存在した。このことは偽陰性の増加及び感度の低下につながるが、計画時点で感度への影響を見積もることは困難であったと考える。また計画時点では感度に与える影響は小さいと想定されたと考えられる。

FDG PET と Ga-SPECT の感度はそれぞれ 45% 及び 25% であり、いずれの検査も計画時の見積もりより低かったが、判定方法の相違が要因であると考えた。この判定方法は、画像検査による熱源部位の検出能の比較という目的において適切な方法であると考えられる。そのような判定に基づき算出された FDG PET の感度は Ga-SPECT の感度より統計学的有意に高かったことから、当該結果は FDG PET が不明熱の熱源部位の特定において Ga-SPECT より優れた検査であることを示すものと考えられる。

FDG PET の特異度は Ga-SPECT より低かった（それぞれ 40%、72%）。Takeuchi らのメタ解析⁴⁷⁾では、FDG PET と Ga-SPECT の特異度はそれぞれ 52% 及び 63% と報告されており、先進医療研究⁴⁰⁾の結果と同様に FDG PET の特異度が低い。特異度が低かった結果について、以下の 2 点を踏まえて考察した。

- 不明熱の要因となる熱源が特定されない症例では、その後自然軽快する割合が高いこと⁶⁶⁾。
- FDG PET と Ga-SPECT の陽性的中率に明らかな差異はなく（それぞれ 67%、71%）、FDG PET が陽性の集団に含まれる偽陽性例の割合に差異はない。

FDG PET は Ga-SPECT より特異度が低かったものの、不明熱における熱源部位を特定できない症例はその後自然軽快する可能性が高いこともあり、最終的に原因特定に至らなかった SOT 陰性例を検査で正しく陰性と評価できる割合である特異度の臨床的意義は乏しい。不明熱の診断においては、熱源部位を特定できることの意義が高く、感度の高い検査であることが重要と考える。また、両検査の陽性的中率が同じであることから FDG PET を行うことによって偽陽性例が増加し、当該症例に不要な検査や治療を行うリスクが増大する可能性は低いと考えられる。これらのことに加えて FDG PET の感度が Ga-SPECT より優れていることも踏まえて、FDG PET は Ga-SPECT と比べて不明熱の診断において臨床的に有用であると考えられる。

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、5 項 (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、内科学の国際的かつ標準的教科書「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。⁵⁰⁾ 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 FDG PET/CT が有用であることが示された。⁴²⁾

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^{39)、40)}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 JSLM2021⁵⁴⁾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。

以上より、国内外の臨床データによって FDG PET の有効性が示されていること、国内外の診療ガイドライン及び教科書で標準的検査方法に位置付けられていること等を踏まえ、要望内容に対する本剤の有効性は医学薬学上公知に該当すると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

5 項に示した、海外約 1800 例、本邦約 200 例の不明熱患者等における FDG PET では、安全性の懸念に関して特段報告されていない。

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。なお、2005 年の承認以降、2025 年 3 月 31 日の時点の使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、及び副作用・感染症症例報告において不明熱を対象とする本剤の副作用事例はなかった。

以上より、要望内容に関して、本邦における既承認の適応に対する使用と同様に、安全に利用が可能であると考ええる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

7 項 (1) に記載のとおり、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おり、また、先進医療研究⁴⁰⁾ 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、7 項 (2) に記載のとおり、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。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【予定する効能・効果】

既承認の効能・効果に以下を追記することが適当と考える。

不明熱の原因部位の可視化

【設定の妥当性】

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^{1) -6)} 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 E/S ガイドライン^{3 8)} が作成されており、当該ガイドラインには、不明熱における発熱部位の特定に係る効能・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^{5 2)} に以下のように記載されている。なお、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

7 項 (1) 及び (2) に記載のとおり、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^{6 7)}。

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。^{6,8)} 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。

上記 1) ～ 4) を踏まえ、本剤は要望された内容に有用な情報を提供する医薬品と考え、効能・効果として「不明熱の原因部位の可視化」とすることは妥当であると判断した。

(2) 用法・用量について

1) 用量について

E/S ガイドライン^{3,8)}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^{5,2)}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、E/S ガイドライン^{3,8)}に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」^{6,9)}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。

5 項 (1) 及び (2) で提示した公表文献のうち、E/S ガイドライン^{3,8)}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^{3,3)}
- ・ 先進医療研究「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用－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⁴⁰⁾

また、「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」⁵³⁾では単位体重あた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 で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する。

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。³⁹⁾

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法・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。

E/S ガイドライン³⁸⁾ 及び Core SmPC ガイドライン⁵²⁾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。本邦の「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」⁵³⁾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、不明熱における発熱部位の特定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。加えて、本邦における臨床試験等^{39), 40)}での FDG の投与実績は 240～370MBq であり、既承認の用量のうち 74～240MBq での使用実態は確認できていないものの、不明熱の主な原因疾患である悪性腫瘍及び非感染性炎症性疾患（大型血管炎、心サルコイドーシス）の診断について、74～370MBq での本剤の使用が本邦で承認されている。これらを鑑み、本邦における既承認の用法・用量で不明熱

の原因部位の可視化に係る有効性が確保できると考え、既承認の用法・用量の内容から変更する必要はないと判断した。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

英国、独国及び仏国の添付文書の注意喚起等の内容において、要望内容に関連する記載はなかった。また、要望内容への関連の有無に関わらず、注意喚起等に係る記載内容に国内外で異同はないため、本邦の現行添付文書について、改訂は不要と考える。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

当社が収集している2005年の承認以降、2025年3月31日時点の使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、及び副作用・感染症症例報告から、本剤の現行添付文書において不足する注意喚起等は確認されておらず、現時点で改訂は必要ないとする。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

3、5及び6項に示した状況を踏まえて、国内外のエビデンス及び臨床使用実態に不足している点はないとする。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Alliance Medical Radiopharmacy Ltd. Fludeoxyglucose (18F) 185 MBq/ml, Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2023 Feb.
- 2) Curium Pharma Ireland Ltd. ERtracER Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT

- CHARACTERISTICS. 2022 Jun.
- 3) Siemens Healthcare Limited. MetaTrace FDG Solution for injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2022 Sep.
 - 4) Advanced Accelerator Applications. GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). 2022 Dec.
 - 5) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS. GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2024 Apr.
 - 6) CURIUM INTERNATIONAL. FLUDESIOXYGLUCOSE (18F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2023 Sep.
 - 7) Betraíns 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 1 0) 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.
 - 1 1) 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.
 - 1 2) Buyschaert 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.
 - 1 3) 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.
 - 1 4) 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.
 - 1 5) 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.
 - 1 6) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilía 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.
- 1 7) 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.
- 1 8) 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.
- 1 9) 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.
- 2 0) 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.
- 2 1) 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.
- 2 2) 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.
- 2 3) 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.
- 2 4) 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.
- 2 5) 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.
- 2 6) 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.
- 2 7) 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.
- 2 8) 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.
- 2 9) 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.
- 3 0) 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.
- 3 1) 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.
- 3 2) 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.
- 3 3) 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.
- 3 4) 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.
- 3 5) 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.
- 3 6) 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.
- 3 7) 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.
- 3 8) 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.
- 3 9) 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.
- 4 0) 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.
- 4 1) 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.
- 4 2) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022;386(5):463-77.

- 4 3) 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.
- 4 4) Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-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.
- 4 5) 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.
- 4 6) 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.
- 4 7) Takeuchi M, Issa J, 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.
- 4 8) 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.
- 4 9) 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.
- 5 0) 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.
- 5 1) 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.
- 5 2) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (18F). 2012.
- 5 3) 日本核医学会. FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020. 2020.
- 5 4) 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.
- 5 5) 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.
- 5 6) 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.
- 5 7) 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

第 61 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 1 月 30 日）資料 3-2（抄）

要望番号	IV-177	要望者名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会
要望された医薬品	一般名	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)	
	会社名	日本メジフィジックス株式会社 PDR ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	不明熱の原因部位の可視化 (38°C以上の発熱が 3 週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	
	用法・用量	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 185 MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ</p> <p>[特記事項]</p> <p>不明熱は、38.3°C以上^{注1)}の発熱が 3 週間以上持続し、3 回の外来又は 3 日間の入院精査でも原因不明のものと定義される発熱性疾患であり、その原因は主に感染症、膠原病、悪性腫瘍等とされる（臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-126、以下、「本邦ガイドライン」）。不明熱の原因の中には進行が不可逆的な疾患も含まれること、治療がなされない状況で不明熱が継続した場合には、日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられることから、「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」に該当すると判断する。</p> <p>注 1) 舌下温。なお、舌下温の 38.3°Cは、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では 38.0°Cに相当する。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>本薬は、英国、独国及び仏国において、不明熱の原因の鑑別における異常な病巣の局在診断に係る効能・効果で承認されている。本邦ガイドラインにおいても、本薬を用いた PET が不明熱の主な検査法の一つとして記載されており、国内の公表文献等から、当該目的における本邦での使用実態が確認されている。以上より、「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」に該当すると判断した。</p>		
備考			