2016 年 11 月 15 日　（第 1 版）　　承認番号　22800BZX00418000

プログラム 1　疾病診断用プログラム

管理医療機器　循環動態解析プログラム　（JMDN コード：61213002）

ハートフローFFR$_{CT}$

【警告】

1. PCI 治療の要否等の判断は、本品の解析結果のみで判断せず、複数の検査所見を総合的に判断して実施すること[**【臨床成績】**のとおり、偽陰性が認められており、臨床的に重大な事象が生じるおそれがあるため]。
2. 本品は侵襲的 FFR の代替ではない。侵襲的 FFR を参照基準としたとき、限られた条件における本品の感度及び特異度は**【臨床成績】**のとおりである。

【形状・構造及び原理等】

1. 原理

(1) CT データから、冠動脈及び脈管構造を形状的に再現する（三次元モデル）。
(2) 冠動脈及び脈管構造の形態学的測定値から生理学的数値を算出する。
(3) 冠動脈の形状を四面体メッシュで分割する。
(4) 冠動脈内の血流に対し CFD 計算を行うことで（静的な解析）、冠動脈の走行に沿って圧力及び速度を算出する。
(5) 冠動脈上の任意の位置における仮想圧を Pd、冠動脈入口部の仮想圧を Pa としたとき、次の式から任意の位置における FFR$_{CT}$ 値を算出する。

$$FFR_{CT} = \frac{Pd}{Pa}$$

【使用目的又は効果】

本品は、冠動脈疾患が疑われる臨床状態の安定した患者に対し、冠動脈コンピュータ断層血管造影（心臓 CT）データを基にした数値流体力学解析を行うことにより FFR$_{CT}$（Fractional Flow Reserve：冠血流予備量比）値を算出し、診断を支援するプログラムである。医学的理由により心臓 CT が必要であり、心臓 CT の結果のみでは冠動脈造影検査又は冠動脈疾患に対する治療の必要性の判断が困難な場合に用いる。

＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本品は関連学会が定める適正使用指針を遵守して使用すること。
2. 心臓 CT データにて冠動脈ステントが確認された場合、冠動脈ステントが留置されている主要冠動脈（LAD / LCX / RCA）はグレーアウト表示される。なお、LMT 又は 2 枝以上の主要冠動脈に冠動脈ステントが確認された場合、又は LMT の狭窄（>30%）と LAD / LCX の冠動脈ステントが確認された場合は、受入検査によって解析不能と判断される。

【使用方法等】

1. 心臓 CT データを画像診断装置ワークステーション／PACS からコネクトへ転送する。
2. ウェブにログインし、解析の進捗状況を確認できる。解析修了前であれば、同画面で解析を取りやめることができる。
3. 解析終了後、ウェブにログインすることにより解析結果を入手する。

【使用上の注意】

＜重要な基本的注意＞

1. スクリーニング目的の患者には使用しないこと。
2. 50%以上の狭窄を心臓 CT データで視認できる場合に使用すること。ただし、50%以上の病変であっても、明らかな虚血症状を有し、心臓 CT データにおいて標的病変が明らかな場合は使用しないこと。
3. 冠動脈バイパス移植（CABG）手術の前歴がある患者において FFR$_{CT}$ 解析はできない。
4. 以下の病態等を有する患者には使用しないこと。

(1) 過去 30 日以内に心筋梗塞を発症した患者
(2) 複雑先天性心疾患患者
(3) 症状が不安定な患者（急性胸痛、心原性ショック、収縮期血圧が 90 mmHg 未満の不安定な血圧、重度のうっ血性心不全（NYHA 心機能分類で III 又は IV）もしくは急性肺水腫など）
(4) 適切な心臓 CT データが得られていない患者

5. Tandem lesion を有する患者においては、侵襲的 FFR の真値又は有用性が確認されていないために FFR$_{CT}$ の有効性及び有用性も確認されていないことから、本品による解析の必要性について考慮すること。
6. 以下の患者に本品を使用する際は注意すること[心臓 CT データのアーチファクト又は画質低下の可能性から本品の安全性及び有効性は評価されていないため]。

(1) ペースメーカー又は体内除細動リードを有する患者
(2) 人工心臓弁置換後の患者
(3) 心臓 CT データの取得を妨げる不整脈又は頻脈を有する患者
(4) 高度石灰化病変を有する患者
(5) ボディマス指数（BMI）>35 の患者
(6) 硝酸薬が禁忌の患者

7. 心臓 CT データで有意な狭窄（狭窄率≧50%）でなくても、FFR$_{CT}$ で陽性になることがある。そのような症例に対する本品の有効性及び有用性は確認されていないため留意すること。
8. 本品は、放射線科医、循環器内科医又は心臓血管外科医が適応を判断しオーダーすること。
9. 64 列以上の CT スキャンを使用すること。
10. 心臓 CT 撮影の際は、SCCT（Society Cardiovascular Computed Tomography）ガイドラインに従うこと。
11. ソフトウェア上で体動補正された心臓 CT データに対して本品はバリデーションされていないため注意すること[冠動脈のモーションアーチファクトに対して修正アルゴリズムを適用することがあるが、内腔の境界やアーチファクトを誤って認識して本品の解析結果に影響を及ぼすおそれがあるため]。
12. 選択された心臓 CT データは画像診断装置ワークステーション／PACS からコネクトへ送信される。コネクトでは、その選択が妥当かどうかを判断できないため、選択の際は注意すること。
13. 医療機関にて管理している心臓 CT データには個人情報も含まれているため、FFR$_{CT}$ の解析施設へ心臓 CT データを送信する際には、個人情報を削除すること。ただし、医療機関が個人情報を削除した場合、患者を特定することができるのは医療機関のみであることから、患者データの取り違いに留意すること。
14. 本品の解析結果は、提供される心臓 CT データの質に影響される。心臓 CT データの一部が不明瞭な場合、冠動脈の形状を推定して解析は行われる。
15. サポートされているオペレーティングシステム（OS）又はブラウザを使用すること（取扱説明書を参照のこと）。サポートされていない OS 又はブラウザの場合、ウェブ上のログインページにその旨が表示される。
16. 狭窄部や分岐部では乱流が侵襲的 FFR 値を変動させることがある。同様に FFR$_{CT}$ の計算にも影響を及ぼすことがあるので留意すること。
17. 解析結果における三次元モデルの寸法の精度は心臓 CT データの質に依存するため、三次元モデルから測定した血管内径等を治療戦略の決定に使用しないこと。
18. 直径 1.8 mm 未満の小血管は FFR$_{CT}$ 解析されず、三次元モデルにおいてグレーアウト表示される。
19. 病変により内腔径が 1.8mm 未満になっても、病変遠位部で内腔径が 1.8mm 以上であれば、FFR$_{CT}$ は表示される。ただし、末梢における病変や病変より遠位で血管径が拡がっている状態はモデルに表示されないことがある。

【臨床成績】

海外で実施した臨床試験

1. **臨床試験の概要**

HFNXT 試験は 2012 年 9 月から 2013 年 8 月までの期間に行われた。本邦を含む 9 カ国、11 施設において前向き非無作為化試験が実施され、254 名（血管 484 枝）に対し解析が行われた。

2. **主要評価項目と達成目標**

主要評価項目は、FFR_{CT} の血管毎の感度と特異度であり、侵襲的 FFR を参照基準として比較した。感度と特異度を検定する各帰無仮説は、95%下側信頼限界が感度で 65%、特異度で 55%より大きい場合に棄却されることとした。試験の達成目標は、両方の帰無仮説の棄却とした。

3. **選択基準**

(1) CAG 前の 60 日以内に 64 列以上の CT スキャナーで心臓 CT 撮影を行った、又は CAG 前 60 日以内の同撮影に同意している。
(2) CAG が臨床的に必要である。
(3) 心臓 CT データの画質が HeartFlow 社の基準に適合している。
(4) CAG 中に FFR を少なくとも 1 回測定している。
(5) 101 人目以降に登録される被験者の場合、試験実施施設による心臓 CT 読影において、直径 2.0 mm 以上の血管に狭窄率 30%以上、90%以下の病変が 1 つ以上あること。

4. **除外基準**

(1) CAG 前に PCI を受けている。
(2) 過去において CABG を受けている。
(3) ベータ遮断薬、硝酸薬、又はアデノシンが禁忌である、あるいは第 2 度又は第 3 度房室ブロック、洞不全症候群、QT 延長症候群、重症低血圧、重度喘息、重度 COPD、又は気管支拡張薬依存型 COPD がある。
(4) 急性冠動脈症候群が疑われる（急性心筋梗塞と不安定狭心症）。
(5) 心臓 CT 前の 30 日以内、又は心臓 CT から CAG までの間に心筋梗塞が発症した。
(6) 先天的複合型心疾患がある。
(7) ペースメーカー又は体内除細動器のリード植込みを受けている。
(8) 人工心臓弁を植込んでいる。
(9) 頻拍又は重大な不整脈がある。
(10) 慢性腎機能障害がある（血清クレアチニン値 ＞ 1.5 mg/dL）。
(11) ヨード系造影剤に対するアナフィラキシー性アレルギー反応の既往がある。
(12) 妊婦、又は妊娠状態が不明の妊娠可能性のある女性。
(13) 心臓 CT 撮影時に BMI が 35 超である。
(14) 緊急手技が必要である。
(15) 進行中又は活発な臨床的不安定な状態を示すエビデンスがある。例えば、急性胸痛（突発性）、心原性ショック、収縮圧が 90 mmHg 未満の不安定な血圧、重度うっ血性心不全（NYHA III 又は IV）、あるいは急性肺水腫。
(16) 余命 2 カ月未満と考えられる、活発で重症の生命を脅かす病気がある。
(17) 試験手順を遵守できない。

5. **臨床試験結果**†1

(1) 血管毎に解析したときの内訳を下表に示す。

	FFR 陽性	FFR 陰性	計
FFR_{CT} 陽性	84 枝	51 枝	135 枝
FFR_{CT} 陰性	16 枝	333 枝	349 枝
計	100 枝	384 枝	484 枝

(2) 血管毎に解析したとき（95%下側信頼限界）、感度 75%、特異度で 82%であり、主要評価項目の目標を達成した。

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
血管毎 (95%CI)	86% (83-89%)	84% (75-89%)	86% (82-89%)	61% (53-69%)	95% (93-97%)
患者毎 (95%CI)	81% (76-85%)	86% (77-92%)	79% (72-84%)	65% (56-74%)	93% (87-96%)

6. **邦人における臨床試験結果**†2

HFNXT 試験に登録された邦人（57 名、血管 88 枝）の解析結果を下表に示す。血管毎に解析したとき（95%下側信頼限界）、感度 82%、特異度で 61%であった。

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
血管毎 (95%CI)	78% (68-87%)	100% (82-100%)	73% (61-83%)	49% (32-66%)	100% (93-100%)
患者毎 (95%CI)	74% (60-85%)	100% (79-100%)	63% (47-78%)	52% (33-70%)	100% (87-100%)

7. **その他**

(1) 当該試験に使用された CT 装置は、シーメンス・東芝・GE・フィリップス製であった。
(2) 侵襲的 FFR は、心臓 CT データ取得後 60 日以内に測定された（平均 18±13 日）。

【承認条件】

1. 本品を使用する医療機関から製造元に転送された CT データ等が FFR_{CT} 値の算出又は本品の必要な改良改善、及び次世代品の開発以外の目的に使用されないよう必要な手続き・適切な管理を行うとともに、不法なアクセスを防止するため最新のセキュリティー対策を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

†1. Norgaard BL *et al.*, Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease: The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *JACC*. 2014; 63: 1145-55.

†2. Miyoshi T *et al.*, Non-Invasive Computed Fractional Flow Reserve From Computed Tomography (CT) for Diagnosing Coronary Artery Disease: Japanese Results From NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Circulation Journal*. 2015; 79: 406-12.

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：
ハートフロー・ジャパン合同会社
電話 03-3539-3730 （文献請求先も同じ）

主たる設計を行う製造業者（国名）：
ハートフロー インク（米国）
HeartFlow Inc.

取扱説明書を必ず参照すること。