

平成 28 年 9 月 21 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] プログラム 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称] 循環動態解析プログラム
[販 売 名] ハートフロー**FFR_{CT}**
[申 請 者] ハートフロージャパン合同会社
[申 請 日] 平成 27 年 2 月 19 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 9 月 21 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

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。

審査報告書

平成 28 年 9 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : プ 1 疾病診断用プログラム
- [一般的名称] : 循環動態解析プログラム (新設予定)
- [販 売 名] : ハートフローFFR_{CT}
- [申 請 者] : ハートフロー・ジャパン合同会社
- [申請年月日] : 平成 27 年 2 月 19 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 28 年 9 月 21 日

[類 別] : プ 1 疾病診断用プログラム
[一般的名称] : 循環動態解析プログラム（新設予定）
[販 売 名] : ハートフローFFR_{CT}
[申 請 者] : ハートフロー・ジャパン合同会社
[申請年月日] : 平成 27 年 2 月 19 日

審査結果

「ハートフローFFR_{CT}」（以下「本品」という。）は、冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に際し、冠血流予備量比（Fractional Flow Reserve：以下「FFR」という。）を冠動脈コンピュータ断層血管造影（Coronary Computed Tomography Angiography：以下「cCTA」という。）データから解析した結果（以下「FFR_{CT}」という。）を提供することにより、機能性虚血の評価を支援するためのプログラムである。本品の解析は、製造元である Heart Flow 社にあるプログラムにより実施され、医療機関では解析に必要な cCTA データの転送と FFR_{CT} の解析依頼及び解析結果の閲覧をする。本品によって cCTA データから再現された冠動脈及び脈管構造の三次元モデル並びに算出された生理学的条件を基に、流体力学解析によって算出された血流動態から、冠動脈の各部位における FFR が仮想的に FFR_{CT} 値として算出され、解析結果が医療機関へ提供される。

非臨床試験として、性能に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、本品の有効性及び安全性を示すことを目的として実施された国際共同試験（以下「HFNXT 試験」という。）成績が提出された。HFNXT 試験の結果、侵襲的プレッシャワイヤにおける $FFR \leq 0.80$ を基準としたときの FFR_{CT} の血管毎（484 枝）の検出感度は 83.5%で 95%信頼区間下限値 75.3%は目標値 65%を上回り、特異度は 85.8%で 95%信頼区間下限値 81.5%は目標値 55%を上回った。また、HFNXT 試験では本品との因果関係が否定できない有害事象は発生しなかったが、偽陰性によって治療機会を逸失した患者の予後に関する長期成績については、文献報告等を取りまとめ引き続き独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に報告するとともに、医療現場へ情報提供を行う必要があると判断した。

FAME 試験をはじめとする臨床成績により FFR に基づく機能的狭窄病変に関する評価の有用性は広く知られており、これまでプレッシャワイヤを用いた侵襲的方法で取得せざるを得なかった FFR 値と高い相関を示す FFR_{CT} 値を、侵襲を伴うことなく臨床現場に提供で

きる本品の有用性は高いことから、本品を診断補助の選択肢の一つとして本邦へ導入することの臨床的意義はあると判断した。

ただし、ステント留置血管については解析不可能であることや、診断性能が cCTA の画質に影響を受けることから高度石灰化病変等のアーチファクトが発生する病変には使用できないなど、本品による FFR_{CT} の解析が不可能/困難な病変については、添付文書及びトレーニングプログラムにおいて使用者へ情報提供することが重要であると判断した。また、FFR_{CT} の測定を目的に不必要な cCTA 撮像が助長されることを避けるために、冠動脈疾患が疑われ、cCTA が必要と医師が判断した患者に限定すること、本品の解析に 2 日程度を要することから、状態の安定した患者に使用することが適切と判断した。さらに、本品によって算出された FFR_{CT} による機能性虚血の診断性能は FFR には及ばないことを踏まえ、本品の解析結果のみにより診断しないことを添付文書等において注意喚起するなど、適正使用を促す必要があると判断した。

以上、総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

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。

以上

平成 28 年 9 月 21 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医療機器・体外診断薬部会での審議の結果、承認条件は以下とされた。

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。

審査報告

平成 28 年 9 月 21 日

1. 審議品目

- [類 別] : プ 1 疾病診断用プログラム
- [一般的名称] : 循環動態解析プログラム (新設予定)
- [販 売 名] : ハートフローFFR_{CT}
- [申 請 者] : ハートフロー・ジャパン合同会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 27 年 2 月 19 日
- [申請時の使用目的] : 本品は、心疾患及びその合併症の疑いがある患者の診断に際し、心臓 CT データを基にした解析結果を提供することにより、冠動脈疾患の評価を支援するためのプログラムである。心臓 CT データより冠動脈及び脈管構造を形状的に再現し (三次元モデル)、形態学的測定値に基づいて CFD (Computational Fluid Dynamics : 数値流体力学) 解析をすることで、血流動態 (血流量、血圧及び血流速度を含む) を算出する。血流動態の各パラメータから FFR_{CT} (Fractional Flow Reserve : 冠血流予備量比) 値が求められ、FFR_{CT} 値を冠動脈の走行に沿って三次元モデルに反映した画像が解析結果として表示される。これらの解析結果が病態に係わる判断、評価又は診断のために提供される。

2. 審議品目の概要

「ハートフローFFR_{CT}」(以下「本品」という。)は、冠動脈疾患 (Coronary Artery Disease : 以下「CAD」という。)の疑いがある患者の診断に際し、冠血流予備量比 (Fractional Flow Reserve : 以下「FFR」という。)を冠動脈コンピュータ断層血管造影 (Coronary Computed Tomography Angiography : 以下「cCTA」という。)データから解析した結果 (以下「FFR_{CT}」という。)を提供することにより、機能性虚血の評価を支援するためのプログラムである。

本品による解析は、製造元である HeartFlow 社にあるプログラムにより実施され、医療機関では解析に必要な cCTA データの転送と FFR_{CT} の解析依頼及び解析結果の閲覧をする。具体的には、まず、医療機関において撮像された cCTA データを医師が仮想サーバー等を経由して HeartFlow 社に転送する。Web ページにて医師が解析を依頼すると、本品による解析が始められる。なお、cCTA データの受入れ検査によって、画質不良等の cCTA データの解析要件に適合しないケースは、Web ページを通じて医療機関に解析不能であることが通知される。本品による解析は図 1 に示すとおり。本プログラムにより、受入れ検査に適合した cCTA データから、冠動脈及び脈管構造 (冠動脈入口部、大動脈起始部及び心筋) が形状的

に三次元モデルとして再現され、生理学的条件として大動脈の最大充血時における流入量及び血液抵抗値が算出される（安静時の平均血圧、血液粘度（ニュートン流体）、血液密度は患者によらず固定値が用いられる。）。続いて、三次元モデルが四面体メッシュに分割され、生理学的条件を元に、ポアズイユの法則やベルヌーイの定理に従う領域には減次モデルを適用し、その他の狭窄部等には三次元ナビエ・ストークス方程式を適用して数値流体力学（Computational Fluid Dynamics：以下「CFD」という。）解析が行われる（coupled multidomain 法）¹。CFD 解析により、冠動脈内の圧勾配の情報とともに、冠動脈上の任意の位置における FFR_{CT} 値が算出される。Web ページを通じて、解析結果（図 2）が医療機関へ提供される。なお、三次元モデルの再現については、アナリストが手順書に応じた検査及び修正を実施することがある。

医療機関へ提供される情報は、2 種類あり、①算出された FFR_{CT} の概要を棒グラフや 3D モデルにまとめた PDF データ及び②回転、拡大・縮小等の操作が可能な 3D モデルデータである。本品による解析結果を得るためには 2 日程度を要する。



図 1 FFR_{CT} 解析の概念図

Lincolnopolis, Abraham

Patient ID KEPO-3820KEKO-38

Anytown Cardiology

Birth Date 07-24-1961

CT Study Date 10-27-2013

Summary:

CORONARY ARTERY		FFR _{CT}	
Left Main	LM	0.98	
Left Anterior Descending System	LAD	0.54	
Left Circumflex System	LCx	0.93	
Right Coronary Artery System	RCA	0.94	

Computed Fractional Flow Reserve (FFRCT) values ≤ 0.80 may suggest hemodynamic (functional) significance (1-3).

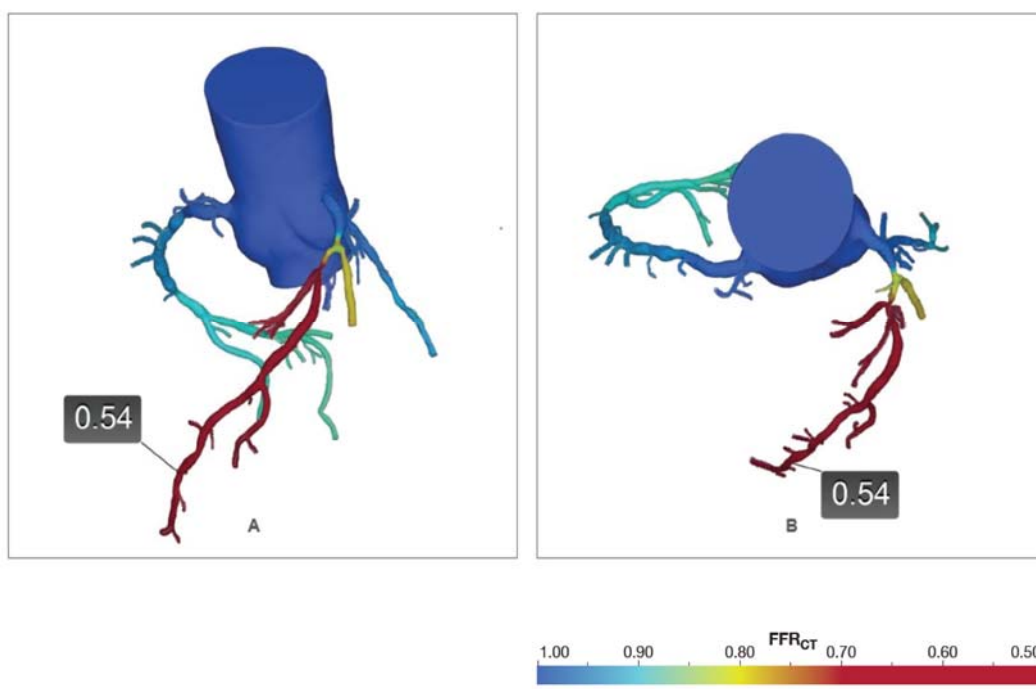


图2 解析結果（例）

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

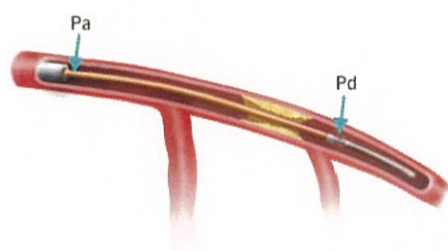
2008 年 9 月から 2013 年 3 月までに Japan Cardiovascular Database に登録された経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention：以下「PCI」という。）10,050 件（急性冠症候群 5,100 件、慢性期 CAD 4,950 件）の PCI 適応の適切性について、2009 年版及び 2012 年版 Appropriateness Use Criteria（以下「AUC」という。）に基づき分析した結果が報告されている²。その結果、急性冠症候群に対する PCI は 2009 年版 AUC で 96.3%及び 2012 年版 AUC で 77.6%が適切と判断されているが、慢性期 CAD に対し適切と判断された PCI は 2009 年版 AUC で 35.1%及び 2012 年版 AUC で 24.8%に過ぎず、慢性期 CAD に対し PCI が不適切に実施されていることが示唆されている。

急性冠症候群の場合、臨床所見、心電図等から、急性心筋梗塞の可能性が高いと判断されれば、速やかに PCI が実施されるが、慢性期 CAD の場合、まず初期検査にてリスクを同定した後に PCI 又は冠動脈バイパス術を実施するかどうか判断される。手順はガイドラインに定められており^{3,4,5}、初期検査では臨床所見や心電図検査、心エコー検査、運動負荷心電図検査等により、CAD のリスクを推定する。低リスクであれば経過観察となるが、リスクが中等度以上又は判定不能の場合は、PCI の実施有無を判断するための検査が行われる。PCI の必要性を判断するために、冠動脈造影（Coronary Angiogram：以下「CAG」という。）、cCTA、単一光子放出コンピュータ断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography：以下「SPECT」という。）、FFR 検査が単独又は組み合わせて実施される。また、普及率は低いものの、負荷心エコー、負荷心筋パーフュージョン核磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging：以下「MRI」という。）、ポジトロン放出コンピュータ断層撮影法等が用いられることもある⁶。

CAG 又は cCTA で冠動脈狭窄等を解剖学的に診断（血管内腔の狭窄度を評価）できるが、狭窄による虚血が誘発されているかどうかは、狭窄率や病変長、プラーク量、血管サイズ、病変形態、プラーク性状、側副血行など多くの要素が影響するため、CAG や cCTA 等の画像診断では判断できない場合がある⁶。心筋の虚血を伴わない狭窄に対して血行再建を試みても予後は改善されないため、解剖学的診断のみではなく、心筋への血流量が十分かどうか

かの機能的診断として SPECT 又は FFR 等による機能的診断が推奨されている³。慢性期 CAD の症例における PCI 前の FFR 測定は欧州のガイドラインにおいて推奨されており、2010 年に推奨度とエビデンスレベルは共に最高位（クラス 1A）に分類されている⁵。

プレッシャワイヤを用いた FFR 検査では、狭窄による心筋虚血の重症度を検査することができる。FFR 値は、血管を拡張させる薬剤の投与により最大充血させた冠動脈にプレッシャワイヤ等を経皮的に挿入し測定した狭窄部位の遠位側の血圧（Pd）を冠動脈入口部の血圧（Pa）で除することにより算出される（図 3）。FFR が、0.75 以下の場合には有意狭窄（虚血を誘発しうる）、0.80 より大きい場合は非有意狭窄、0.75～0.80 はグレーゾーンと判断される^{7,8}。



$$\text{FFR} = \frac{\text{狭窄部の遠位部冠内圧 (Pd)}}{\text{冠動脈入口部の内圧 (Pa)}}$$

図 3 FFR 測定の様子

FFR による虚血の診断性能は非常に良い（感度 100%、特異度 88%）⁹一方で、侵襲的かつ煩雑な操作を要することなどの理由により実臨床においてはあまり普及していないことから、米国 HeartFlow 社は、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXの研究室において開発された CFD による血流解析技術の使用許可を得ることにより、CFD 解析技術を冠動脈に応用し、仮想 FFR 値（FFR_{CT} 値）を算出するプログラムを開発した。in vitro/in vivo 試験では、ヒト冠動脈を解剖学的・生理学的に模擬した試験の実施が難しいため、米国 HeartFlow 社は非臨床試験をせず、本品の前バージョン（ver1.2）を用いた臨床試験（DISCOVER-FLOW 試験及び DeFACTO 試験）により FFR_{CT} 解析による診断が有用であることを検証した。臨床試験 DISCOVER-FLOW 試験及び DeFACTO 試験）によって得た知見に基づき cCTA 取得時のプロトコルを改善し、本品（ver1.4）が開発された。

(2) 医療機器の該当性について

本品による解析においては、アナリストがプログラムの操作を行うため、データの受け取りから結果の送付までをプログラムにより自動化したものではない。しかし、本品においてアナリストが担う作業は、あらかじめ設定した基準に規定されており、手動で行われる作業が解析結果に影響を与えないことが確保されていることから、本品は「医療機器プログラムの所有権は移転せずに使用权を認める形態」のプログラム医療機器に該当すると判断された。

(3) 外国における使用状況

本品は、欧州・米国共に以下の使用目的にて、欧州では2011年7月26日にCEマークを取得し、米国では2014年11月26日にDe Novo 510kを取得した。2016年4月30日までに販売した解析結果の数量は、欧州で[]件、米国で[]件、本邦[]件（平成27年2月19日付薬食機参発0219第1号「医療機器プログラムの経過措置期間（平成27年2月24日まで）に係る製造販売承認申請等の対応について」に基づく経過措置品のため。）、その他の国を合わせて計[]件である。

外国における使用目的：

本品は、CADを有する临床上安定した症状の患者のために、事前に取得したCTのDICOM（Digital Imaging and Communications in Medicine）データから临床上必要な量的・質的解析結果を得るための処理解析ソフトウェアである。FFR_{CT}は、数学的に得られる量であり、安静時に取得したCT画像から3Dコンピュータモデルを作成し、圧、速度及び血流をシミュレーションすることにより得られる。FFR_{CT}解析は、CADの機能的評価をサポートすることを意図している。その解析結果は、資格のある医師による冠動脈の評価をサポートするために提供される。HeartFlow FFR_{CT}の解析結果は、患者の既往歴、症状、その他の診断検査及び専門医による臨床判断と共に、資格のある医師が患者を診断する際に使用することを目的としている。

(4) 本品の不具合発生状況

2016年4月30日までに解析した[]件中、表示ミス[]件（0.03%）が不具合として報告されたが、健康被害は報告されていない。

ロ．設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

性能に関する規格として、*in vitro/in vivo* 試験ではヒト冠動脈を解剖学的・生理学的に模擬した試験の実施が困難であったため、へ項に後述する臨床試験（HFNXT試験）を参考に本品の診断性能を検証する規格が申請書に規定された。診断性能は、臨床試験の主要評価項目である「侵襲的ブレッシャワイヤによるFFR値が0.8以下を基準とした場合のFFR_{CT}の感度及び特異度」とされ、規格値として95%下側信頼限界（Lower Confidence Limit：以下「LCL」という。）が感度65%以上、特異度55%以上と規定され、インプットデータは特定しなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能及び安全性を担保するために、診断性能に加え、①本品の解析はアナリストが介在することから解析の再現性、及び②実在の圧力から測定したFFRと本

総合機構は、設定された規格に関する以下の点について説明を求めた。

- 申請者は、次のように回答した。

- 10

申請者は、試験条件については、サンプルを閾値である 0.80 に比較的近い値である FFR 値が [] と設定していること、「性能及び安全性に関する規格」に規定した感度 65% よりも過酷な []% を適合範囲とするなど過酷な条件を採用していること、信頼度 []%・信頼水準 []% という判定基準よりプロセス上のリスクは低いと考えられることから妥当であると説明した。以上より申請者は、本試験から解析プロセスの適格性が示されたと判断した。

②可動性能適格性評価 (OQ-1)

臨床試験 (DeFACTO 試験及び DISCOVER-FLOW 試験) から [] 症例のデータを抽出し、[] 症例から得た血管 [] 枝のうち、プレッシャワイヤに基づく FFR 値が [] であった血管 [] 枝を選択した。FFR 値が 0.80 以下であるときを陽性と仮定し、FFR_{CT} 値を測定して、感度及び特異度を算出した。データを複製し、匿名・無作為化することで、[] 症例 (血管 [] 枝) の [] つのデータセットを作成し、[] 人のアナリストが各々 [] つのデータセットを解析する。[] の [] を作成、[] と [] を算出し、[] 個のデータについて []% CI のデータを [] (X) と [] (Y) の座標にプロットする。感度 []% 以上・特異性 []% 以上の適合範囲に入るプロット比率 (信頼度) が []% 以上であるという判定基準の下、試験結果は信頼度 []% で適合であった。

申請者は、試験条件については、サンプルを FFR 値 [] に限定していること、CT 品質として血管内腔が明瞭に見えるケースを除外していること、「性能及び安全性に関する規格」よりも厳しい条件で評価を実施していること、アナリストを含む工程のバラツキを検証する上で妥当である信頼水準 []%・信頼度 []% を設定していることから、妥当であると説明した。以上より、申請者は解析プロセスの再現性が示されたと判断した。

③可動性能適格性評価 (OQ-2)

本品の解析プロセスの再現性を確認するため②と同手順を繰り返し、[]% の信頼性で、アナリスト間の FFR_{CT} 値の再現誤差が [] 以内であるという判定基準を設定した。試験結果は、[] の差分のうち [] 血管×[] 回繰り返し×[] ケース)、[] つの差分のみが [] の範囲外であったが、FFR_{CT} 値の差分は、[]% が [] 以内を満たしていた (信頼度 []%、2 項検定: []%~[]%) ことから、判定基準に適合した。

2) 三次元モデルの検証

三次元モデル作成の検証として、[] 工程の適切性、[] 工程の適切性、[] 工程の適切性、[] アルゴリズム、[] 工程の適切性、[] 最終工程の適切性、[] 及び [] 工程の適切性を確認するための試験が実施された。DeFACTO 試験及び/又は DISCOVER-FLOW 試験のデータを用い、[] 工程の適切性、[] 工程の適切性、[] 及び [] 最終工

程の適切性については前モデルである ver1.2 と比較する試験を行い、ver1.2 に対する精度・感度の改善が示された。また、他の検証項目においては自動検出機能の誤差等が適合基準を満たしていることが確認された。以上より、申請者は本品の三次元モデル作成アルゴリズムは解析工程に利用可能であると判断した。

3) メッシュの検証

本品で使用される最適化メッシュ（メッシュ数 [] ～ [] 個）から解析された FFR_{CT} が、同一モデルの高精細メッシュ（メッシュ数 [] ～ [] 個）から解析した FFR_{CT} と比較し遜色ないことを確認するため、比較試験を実施した。15 症例全ての症例において判定基準に適合した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 使用方法に関する資料

<提出された資料の概略>

使用方法に関する試験は提出されず、使用方法については臨床試験において確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、臨床試験の試験成績に関する資料によって、操作方法に関する資料の添付を省略するとの申請者の説明は特段問題ないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 21 日付薬食機参発 1121 第 33 号・薬食安発 1121 第 1 号・薬食監麻発 1121 第 29 号「医療機器プログラムの取扱いについて」に基づき資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、前述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略するとの申請者の説明は特段問題ないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

添付資料として、FFR_{CT}の診断性能を cCTA と比較して評価する目的で実施された HFNXT（冠動脈 CT 血管造影を使用した冠動脈血流の HeartFlow 解析：NeXt sTeps）試験の成績が提出された。また、参考資料として、本品の前バージョンを用いて実施された DISCOVER-FLOW 試験及び DeFACTO 試験の成績が提出された。

＜提出された資料の概略＞

(1) HFNXT 試験（期間：2012 年 9 月 27 日～2013 年 8 月 7 日）

HFNXT 試験は、心臓カテーテル術で直接測定した FFR によって定義される閉塞性 CAD に対する FFR_{CT}の診断性能を cCTA と比較して評価することを目的として、日本、オーストラリア、イギリス、ドイツ、韓国、ラトビア、デンマークの 7 か国 10 施設において実施された前向き国際多施設共同臨床試験である。

主な選択基準は、CAG が臨床的に必要であり、HeartFlow 社受取時の CT 品質確認プロセスで cCTA が許容可能な品質と判定され、CAG 中に少なくとも FFR を 1 回測定した患者とされた。CAG 前に PCI を受けている患者、β遮断薬、硝酸薬又はアデノシンが禁忌である患者、2 度又は 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、重度慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease：以下「COPD」という。）又は気管支拡張薬依存 COPD の患者、急性冠動脈症候群が疑われる患者、cCTA 前の 30 日以内又は cCTA から CAG までの間に心筋梗塞を発症した患者、複雑先天性心疾患がある患者、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患者、人工心臓弁を植込んでいる患者、頻脈又は重篤な不整脈がある患者、慢性腎機能障害がある患者、BMI が 35 超である患者、緊急手技が必要である患者等は除外された。

主要評価項目は、「侵襲的プレッシャワイヤによる FFR $\leq$ 0.80 を基準とした場合の FFR_{CT}

の血管毎の検出感度及び特異度」と設定され、帰無仮説は 95% LCL において感度が 65%、特異度が 55%より大きい場合に棄却されることとされ、主要評価項目の成功は感度及び特異度が共に目標値を達成することとされた。副次評価項目は、FFR を基準として、FFR_{CT} の診断性能、特異度及び感度が cCTA に劣らないことを、30～90%狭窄が存在する被験者、あるいは全ての被験者において、被験者毎、血管毎に検討された。

同意が得られた 365 例のうち、選択除外基準に適合しなかった 36 例、cCTA 画像品質が適合しなかった 47 例、同意撤回 6 例を除いた 276 例について退院時まで追跡された。このうち、FFR が無効であった 8 例、対象血管径 1.5 mm 未満であった 11 例、血管造影図が行方不明となった 3 例を除く 254 例 484 枝（うち日本人は 57 例、88 枝）が解析対象とされた。被験者背景は表 1、cCTA により診断された病変の狭窄度とスキヤンの品質は表 2 のとおりであった。

表 1 被験者背景 (n=254)

項目		項目	
年齢、平均（標準偏差、範囲）	63.7 歳 (9.5、32-84)	登録前 30 日以内に狭心症	197 (77.6%)
男性、n (%)	162 (63.8%)	安定狭心症	156 (77.7%)
BMI	25.6±3.7 kg/m ²	不安定狭心症	41 (22.3%)
糖尿病	58 (22.8%)	心筋梗塞の既往	5 (2.0%)
高血圧	174 (68.5%)	腎機能障害	0
高脂血症	200 (78.7%)	左室駆出率*	61.8±6.8%
喫煙歴	145 (57.1%)		

*n=194

表 2 病変の狭窄度及びスキヤンの品質

項目		項目	
cCTA 診断所見による狭窄率		臨床施設読影者によって評価されたスキヤンの品質	
評価不能	0.0% (0/254例)	優良	52.8% (134/254例)
0% 正常	1.2% (3/254例)	良好	40.6% (103/254例)
>0%かつ<30%	0.0% (0/254例)	可	5.9% (15/254例)
≥30%かつ≤50%	12.2% (31/254例)	不良	0.8% (2/254例)
>50%かつ≤70%	42.5% (108/254例)	優良以外のスキヤンの理由	
>70%かつ≤90%	32.3% (82/254例)	体動アーチファクト	25.0% (30/120例)
>90%	7.9% (20/254例)	コントラスト不良	10.8% (13/120例)
100%	3.9% (10/254例)	過剰な画像ノイズ	13.3% (16/120例)
		過剰な石灰化	39.2% (47/120例)
		Blooming*	6.7% (8/120例)
		ミスレジストレーション**	8.3% (10/120例)
		その他の理由	11.7% (14/120例)

*スキヤン内に金属などの吸収係数の非常に高い物質が被写体内に存在するとその部分を透過した X 線に対する検出器の出力が不的確な値となるため、投影データが不完全となり生じるアーチファクト

**組織の動き等によって生じる、収集された信号の空間的ロケーションを間違ってマッピングしたために生じるアーチファクト

解析集団は、以下の条件を全て満たす、少なくとも 1 枝病変を有する全ての登録被験者とし、読影不能な画像又は読み取り不能な FFR データを持つ血管は血管毎の解析から除外された。読影・読み取り可否の判定は、血管毎に盲検化された独立評価に基づいて行われた（血管造影図と FFR 波形以外の全ての臨床データが盲検化された）。

● 解析集団の定義

- ① CAG 又は PCI 施行時に血管の内径が視覚的に 2.0 mm 以上であり、FFR/定量的冠動脈造影法（Quantitative Coronary Angiography：以下「QCA」という。）コアラボ測定で内径 1.5 mm 以上であること。
- ② 血管の画像が下記に提供される定義に従って、FFR コアラボによって読影可能なものとみなされること。
- ③ FFR データが読み取り可能であること。さらに、FFR 測定位置が分かる、若しくは血管造影で内径 2 mm 以上の血管範囲に完全閉塞又は部分閉塞があることが FFR/QCA コアラボにより判断されること。

● 読影不能な血管造影図の定義（少なくとも 1 つに当てはまる画像セット）

- ① 実施施設によって提出されなかった画像。
- ② データ媒体の破損のために HeartFlow 社が使用できなかった画像。
- ③ FFR/QCA コアラボによって画像の品質が不良と判断された画像。
- ④ FFR 測定位置を FFR/QCA コアラボが決定できなかった画像。

● 読影不能な cCTA 画像の定義（少なくとも 1 つに当てはまる画像セット）

- ① 実施施設によって提出されなかった画像。
- ② データ媒体の破損のために HeartFlow 社が利用できなかった画像。
- ③ HeartFlow 社の盲検化された読影（FFR_{CT} 処理のために必要とされる生体測定データと CT 画像以外の全ての臨床データに対して盲検化された）によって画像の品質が不良と判断された画像。
- ④ 硝酸薬及び β 遮断薬の投与記録を含む FFR_{CT} 解析に必要な対応する臨床データがなかった画像。

● 読み取り不能な FFR データの定義（少なくとも 1 つに当てはまる画像セット）

- ① 実施施設によって提出されなかった FFR 波形。
- ② データの破損のために FFR/QCA コアラボが利用できなかった FFR 測定値。
- ③ FFR/QCA コアラボによって判定された不良又は解釈できなかった FFR 測定値。
- ④ FFR 測定位置を FFR/QCA コアラボが確認することができなかったもの。

主要評価項目である FFR を基準とした場合の、FFR_{CT} の血管毎の感度及び特異度は表 3 のとおりであり、事前に設定された帰無仮説は棄却され、本品の感度及び特異度の目標値を達成したことが確認された。

表 3 主要評価項目の解析：FFR を基準とした血管毎の FFR_{CT} の感度と特異度 (n=484)

	推定値 (%)	LCL	目標値	達成の有無
感度	83.5%	75.3%	65%	達成
特異度	85.8%	81.5%	55%	達成

FFR_{CT} : 0.80以下の場合に病変ありと定義する。FFR : 0.80以下の場合に病変ありと定義する。

副次評価項目の結果としては、診断性能、特異度に関して、FFR_{CT} は cCTA よりも優れていたが、感度においては非劣性を示すことができなかった。感度については、仮説を十分に検定するための統計的な検出力は非常に小さいため（およそ 15%）、本試験で非劣性を実証できる可能性は低かった。

安全性評価は、本試験に登録された276例の被験者が対象とされ、退院時までに61件の有害事象が報告された。重篤な有害事象及び重要な有害事象（実施施設では重篤な有害事象とみなされなかったが、安全性データの見直しの際にHeart Flow社の医療最高責任者の医学的知見により重要と判断されたもの）を表4に示す。FFR検査と関連が否定できないとして報告された有害事象とその発生率は、文献で報告されているFFR測定のためのCAG施術時及びワイヤ挿入時の有害事象とその発生率と一致していた。また、死亡は報告されなかった。なお、本試験期間を通して報告された全ての有害事象は、本品によるFFR_{CT}解析との因果関係はなかった。

表4 重篤な有害事象及び重要な有害事象

	事象	SAEの有無	発生日	消失日	治療	転帰	手技との関連性	FFRとの関連性
1	TIA	有	検査後0日	検査後1日	薬物療法	回復	恐らくあり	恐らくあり
2	発熱	有	検査後1日	検査後2日	薬物療法	回復	関連なし	関連なし
3	TIA	有	検査後0日	検査後0日	薬物療法	回復	恐らくあり	恐らくあり
4	冠動脈解離	有	検査後0日	検査後8日	ステント留置	回復	関連なし	確実にあり
5	狭心症	有	検査後5日	検査後9日	薬物療法	回復	関連なし	関連なし
6	重度の胸痛	無	検査後0日	検査後0日	薬物療法	回復	関連なし	確実にあり
7	遠位部塞栓症	無	検査後0日	検査後0日	PCI	回復	確実にあり	関連なし

(2) DISCOVER-FLOW試験（期間：2009年10月13日～2011年1月14日）（参考資料¹¹）

DISCOVER-FLOW試験は、前バージョンにより解析されたFFR_{CT}の診断性能を確認することを目的として、韓国、ラトビア及び米国の3か国、4施設で実施された前向き国際多施設共同試験である。CADが疑われるか、確定しており、症状の安定している、cCTAによって1本以上の主要冠動脈に50%以上の狭窄を有する103例159枝を対象に、cCTA、CAG、FFR及びFFR_{CT}解析を行った。FFRを参照基準として、FFR_{CT}及びcCTAの診断性能（診断精度、感度、特異度、陽性的中率（Positive Predictive Value：以下「PPV」という。）及び陰性的中率（Negative Predictive Value：以下「NPV」という。））を評価し（表5）、CADの検出能はFFR_{CT}の方がcCTAより高かった。

表5 FFRを基準とした血管毎のFFR_{CT}及びcCTAの診断性能（n=159）※

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
FFR _{CT} ※ (95%CI)	84% (78-90%)	88% (77-95%)	82% (73-89%)	74% (62-84%)	92% (85-97%)
cCTA※ (95%CI)	59% (50-66%)	91% (81-97%)	40% (30-50%)	47% (37-56%)	89% (76-96%)

※CADあり（陽性）の定義：FFR_{CT}≤0.80、FFR≤0.80又はcCTAによる狭窄率≥50%

(3) DeFACTO試験（期間：2010年10月～2011年10月）（参考資料¹²）

DeFACTO試験は、前バージョンにより解析されたFFR_{CT}の診断性能を確認することを目的として、ベルギー、カナダ、韓国、ラトビア及び米国の5か国、17施設で実施された前向き国際多施設共同試験である。CADが疑われるか、確定しており、症状の安定している252例を対象に、cCTA、CAG、FFR及びFFR_{CT}解析を行い、FFRを参照基準として、FFR_{CT}及びcCTAの診断性能（診断精度、感度、特異度、PPV及びNPV）を評価した。虚血の診断におけるFFR_{CT}の診断精度を、参照基準のFFRと比較し、FFR_{CT}の診断精度の95%LCLが70%を超えることを達成目標と設定した。結果は表6のとおりであり、FFR_{CT}は合格基準を満たさなかったが、FFR_{CT}を使用することは、cCTAのみの診断と比較して、虚血をもたらす冠動脈疾患の識別能を改善すると結論づけられた¹²。なお、設定された合格基準を満たさなかった要因は、cCTA撮像時にニトログリセリンを服用していなかったことによる影響が大きいと分析された¹³。

表6 FFRを基準とした被験者毎のFFR_{CT}及びcCTAの診断性能（n=252）※

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
FFR _{CT} ※ (95%CI)	73% (67-78%)	90% (84-95%)	54% (46-83%)	67% (60-74%)	84% (74-90%)
cCTA※ (95%CI)	64% (58-70%)	84% (77-90%)	42% (34-51%)	61% (53-67%)	72% (61-81%)

※CADあり（陽性）の定義：FFR_{CT}≤0.80、FFR≤0.80、CAG又はcCTAによる狭窄率≥50%

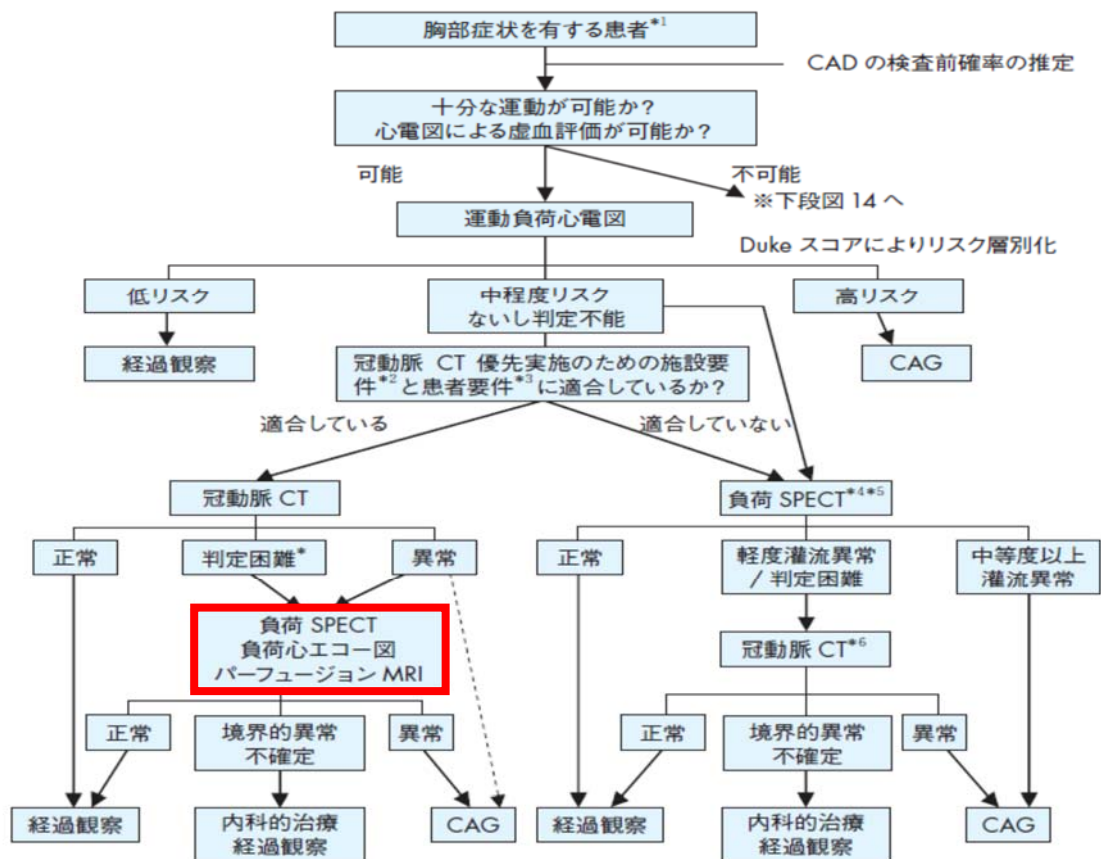
＜総合機構における審査の概要＞

(1) 本品の臨床的意義について

申請者は、本品の臨床的意義について、以下のように説明した。

心筋虚血を伴わない冠動脈狭窄に対して血行再建を行っても予後は改善されないため、血行再建術の適用を判断する際には、SPECT 又は FFR 等による機能的虚血診断が推奨されており、FAME 試験¹⁴では CAG に基づいた PCI よりも、FFR に基づいた PCI の方が予後を改善することが示されている。一方、FFR は虚血の診断性能が非常に高い（感度、特異度は 100%、88%）ものの、侵襲的及び煩雑な操作を要するなどの理由により、実臨床における浸透率は高くないため、本品を用いて算出される FFR_{CT}（仮想 FFR）値により、機能的狭窄と責任病変の情報を非侵襲的に得ることにより、不要な CAG 又は PCI が抑制されることが期待される。

また、申請者は、CAD に対する診断フローについて、非侵襲な本品は、本邦のガイドライン³における診療フロー（図 4）の赤枠で示したフェーズで用いられることが想定されると説明した。



- * 1 心電図，心エコー図所見などから冠動脈疾患が強く疑われる無症状患者もこれに準ずる
- * 2 冠動脈CT優先実施のための望ましい施設要件
- ・十分な経験を有している
 - ・64列MDCT以上の機種を有している
 - ・鮮明な画像のもとに，適切なレポーティングシステムが稼動している
 - ・CAGとの比較によりCTの特性が評価されている
 - ・被曝線量の低減プロトコルに取り組んでいる
- * 3 冠動脈CT実施のための患者要件
- ・50歳未満の女性では被ばくに配慮すること
 - ・著しい冠動脈石灰化が予想される患者でないこと（透析患者，高齢者など）
 - ・血清クレアチニンが2.0mg/dL以上でないこと
 - ・eGFR が60mL/min/1.73m²以下でないこと
 - ・糖尿病患者の場合微量アルブミン尿を含む腎症を認めないこと
 - ・造影剤アレルギーがないこと
 - ・喘息がないこと

- * 4
- ・負荷は運動負荷が望ましい
 - ・17ないし20セグメント法による負荷欠損スコアの評価がされている
- * 5
- ・薬剤の禁忌に注意
 - ・施設によっては負荷エコーないし負荷perfusionMRI
- * 6 冠動脈CT実施のための施設要件
- ・十分な経験を有している
 - ・64列MDCT以上の機種を有している
- * 判定困難
- ・高度石灰化，motion artifactによる判定困難
 - ・境界的狭窄，末梢の細い枝の狭窄

図4 非侵襲的な診断フロー³

総合機構は、本品の臨床的意義について、FAME 試験をはじめとする臨床成績により FFR の有用性は広く知られていること、本品はプレッシャワイヤと異なり cCTA のデータを用いて非侵襲的に機能的狭窄病変部位を評価できること、既を取得している cCTA のデータを用いるため、患者にとって負担が少ないことから、本品を用いて算出される FFR_{CT} 値がプレッシャワイヤを用いて測定した FFR を一定の確度で反映することが確認できるのであれば、本品を心筋虚血診断補助の選択肢の一つとして本邦へ導入することの意義はあると考える。

(2) HFNXT 試験により示された本品の有効性及び安全性について

申請者は、主要評価項目の達成目標の設定根拠とその妥当性について、以下のように説明した。

FFR 検査を参照基準とした非侵襲的検査に関する文献(表 7)を集計して診断精度を求め、本品に求める特異度を 55%以上(95% LCL)と設定した。また、本品による診断が偽陰性であった場合、PCI が必要な病変において、PCI が延期されるリスクが生じる。これを低減するために、特異度の高さよりも感度の高さを実現することが必要と考えた。感度に関して、侵襲的検査に関する文献を調査し(表 8)、本品に求める感度を 65%以上(95% LCL)と設定した。

表 7 FFR を基準とした感度と特異度(非侵襲的検査)

	診断 モダリティ	感度 (95% LCL)	感度算出 の症例数	特異度 (95%LCL)	特異度算出 の症例数
文献 ¹²	cCTA	73%	152	54%	254
文献 ¹³	cCTA	58%	31	35%	58
文献 ¹⁴	SPECT	36%	80	72%	121
文献 ¹⁵	Stress Echo	30%	39	57%	31
加重平均(単純平均)		56% (49%)		57% (55%)	

表 8 FFR を基準とした感度と特異度(侵襲的検査)

	診断 モダリティ	感度 (95% LCL)	感度算出 の症例数	特異度 (95% LCL)	特異度算出 の症例数
文献 ¹⁶	QCA	61%	337	63%	729
文献 ¹²	CAG	66%	152	62%	256
文献 ¹³	CAG	58%	31	55%	58
加重平均(単純平均)		62% (62%)		62% (60%)	

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

FFR は機能的有意狭窄評価に広く用いられており、今回 FFR を参照基準に用いたことは適切であり、SPECT や負荷エコー等の既存のモダリティと FFR の比較によって診断性能が示された文献等を、非侵襲的診断機器として必要な性能の達成基準の設定根拠としたこともおおむね妥当と考える。設定された感度 55%、特異度 65%の目標値については、FFR の

実測結果を比較対象とした文献を基に設定しており既存の診断モダリティの FFR に対する診断性能を反映していることから受入れ可能と判断した。加えて、示された臨床試験結果は、感度 83.5% (95%LCL : 75.3%)、特異度 85.8% (95%LCL : 81.5%) と達成基準を満たしており、既存のモダリティと比べ高い診断性能を有することも示唆されたことから、本品の有効性は確認されたと考える。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

本品を使用するためには CT 撮像が必要となることから、被曝及び造影剤使用によるリスクを伴うことになる。しかし、本品による補助診断を行う患者は、既に医学的必要性により CT 撮像が実施されており、本品を使用する目的のみで患者に新たな被曝や造影剤によるリスクは与えない。FFR_{CT} の測定を目的に不必要な cCTA 撮像が助長される懸念はあるものの、冠動脈疾患が疑われ、医学的理由により cCTA が必要とされる患者に本品の使用を限定するのであれば、当該リスクは許容可能であると判断した。FFR を測定するプレッシャワイヤに比べ侵襲性は低いと考えられることから、本品によって解析を実施することの安全性については問題ないとする申請者の見解も妥当であると考ええる。

また、総合機構は、FFR を基準とした血管毎の FFR_{CT} の感度は 83.5%、特異度は 85.8% と実測 FFR 値との乖離があり、FFR_{CT} を診断の参考とすることで偽陰性による治療機会の逸失のリスクが懸念されることから、FFR_{CT} が診断補助に用いられた場合の患者予後について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外における本品の臨床的有用性は、Douglas 等によって欧州の 11 医療機関において実施されている Prospective Longitudinal Trial of FFR_{CT}: Outcome and Resource IMpacts 試験（以下「PLATFORM 試験」という。）によって示されていると説明した¹⁷。PLATFORM 試験は、前向き多施設共同臨床試験であり、CAG 検査が予定されている患者 380 名（連続コホート）を CAG 実施前に FFR_{CT} による検査を実施し CAG の必要性を再考する群（193 名）と CAG 群（187 名）に分け、主要評価項目「検査実施後 90 日以内に実施した CAG において（追跡調査）、重大な閉塞性 CAD が認められない患者の割合」について評価している。CAG が予定されていた被験者のうち、CAD が認められないにも関わらず追跡調査時まで CAG を実施した被験者の割合は、FFR_{CT} 群で 12% (24/193 名)、標準検査群で 73% (137/187 名) であり (p<0.0001)、FFR_{CT} 群で有意に低く、FFR_{CT} 解析を行うことにより、侵襲的な CAG を回避できることが示唆された。

総合機構は、FFR_{CT} が患者予後に与える影響について次のように考える。

PLATFORM 試験は CAG 実施前に CTA 及び FFR_{CT} を用いて非侵襲的検査を行うことで、CAG による閉塞性 CAD の非検出率を低下させることを確認するために実施された試験であり、本品を診断の参考とした際の患者の予後評価については、検出力が担保された試験ではないが、現時点で報告されている検査後 3 か月の中間成績では、FFR_{CT} 介入によって CAG を実施しなかった 117 例については重篤な有害事象は認められなかったと報告されて

いる。心血管イベントの評価には、より長期の成績が必要とは考えるが、専門協議での議論も踏まえ、FFR_{CT} と FFR 値の乖離が直ちに誤診断や予後に繋がる可能性は低いと判断した。なお、FFR_{CT} の偽陽性及び偽陰性から生じうる臨床的予後への影響に対するリスク低減化策として以下の対応を行った。

- ① HFNXT 試験成績から、FFR を参照基準とした FFR_{CT} の診断性能として偽陰性が 3.3% (16/484 枝) に認められたことから、表 9 の偽陽性及び偽陰性に関する情報について添付文書及びトレーニングプログラムで情報提供するとともに、添付文書【警告】において偽陰性の症例については臨床的に重大な事象が生じるおそれがあるため、治療施行の判断は、本品の解析結果だけでなく、他の検査所見も合わせて総合的に検討する旨を注意喚起することが適切と判断した。

表 9 HFNXT 試験の主要評価項目における症例の分布 (n=484 枝)

	疾病あり (FFR _{CT} ≤ 0.8)	疾病なし (FFR _{CT} > 0.8)	合計
検査陽性 (FFR _{CT} ≤ 0.8)	84 枝	51 枝	135 枝
検査陰性 (FFR _{CT} > 0.8)	16 枝	333 枝	349 枝
合計	100 枝	384 枝	484 枝

- ② HFNXT の臨床試験において、偽陽性及び偽陰性の症例を認めたが、現時点でその要因については特定されていないと申請者は説明した。今後も引き続き、偽陽性及び偽陰性の原因分析を行い、必要な改善や改良に取り組むよう申請者に指示した。
- ③ 本品 (FFR_{CT}) と患者予後の関連性 (PCI 要否の判断の適切性を含む) について、添付文書での情報提供や注意喚起など、追加対策の必要性を検討するために、PLATFORM 試験及び患者予後や治療方針への影響について評価することを目的として現在実施中の Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFR_{CT} in Coronary Care (ADVANCE) 試験 (CAD 患者 5000 人、観察期間 3 年) の結果については、それぞれの結果が出次第、総合機構へ報告するよう申請者に指示した。

(3) HFNXT 試験にて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性について

申請者は、HFNXT 試験にて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。

国際共同臨床試験である HFNXT 試験には評価症例の 22.4% (57/254 例) に日本人が組み込まれた。FFR_{CT} 値による診断性能の国内外差について、申請者は以下のように説明した。

Miyoshi らによる解析によると¹⁸、HFNXT 試験と比較した cCTA 画像の特徴としては、石灰化の指標である Agatston スコアの平均は、HFNXT 試験における平均 302 に対し、日本人

集団平均 593 であったことが挙げられる。FFR_{CT} 値が 0.80 以下だった症例は、HFNXT 試験 42% (106/254 例) に対し日本人集団では 28% (16/57 例) であった。

HFNXT 試験と日本人集団の患者毎の結果の比較は表 10 のとおりである。FFR_{CT} 値は CT 画像を解析することにより得られ、CT の画質は冠動脈内石灰化の程度等に左右されることが一般的に知られている。HFNXT 試験と日本人集団の結果に差が認められた原因として、石灰化の指標である Agatston スコア>400 の割合が、HFNXT 試験では 26%、日本人集団では 45%であることが影響している可能性が考えられた。

表 10 HFNXT 試験全体と日本人集団の比較 (症例数ベース)

	HFNXT 試験全体 (254 例)	日本人集団 (57 例)
診断精度 (95%LCL)	81.1% (75.8%)	74.0% (60.3%)
感度 (95%LCL)	86.3% (77.0%)	100.0% (79.4%)
特異度 (95%LCL)	78.7% (72.1%)	63.4% (46.9%)
PPV (95%LCL)	65.1% (55.6%)	51.6% (33.1%)
NPV (95%LCL)	92.6% (87.2%)	100.0% (86.8%)

また、日本人を対象として診断性能を cCTA と比較したとき、患者毎及び血管毎の解析共に、FFR_{CT} の優越性が認められ (表 11)¹⁸、日本人集団における FFR_{CT} の診断性能は、複数の人種が組み込まれた本試験の結果と比較して遜色があるとは考えられなかったと説明した。

表 11 日本人集団における FFR_{CT} の診断性能

	患者毎			血管毎		
	FFR _{CT} ≤ 0.80	cCTA における 狭窄率 > 50%	P 値	FFR _{CT} ≤ 0.80	cCTA における 狭窄率 > 50%	P 値
	%(95%CI)	%(95%CI)		%(95%CI)	%(95%CI)	
診断精度	74.0(60.3-84.5)	47.0(34.0-61.0)	<0.001	78.0(68.4-86.5)	52.3(41.4-63.0)	<0.001
感度	100.0(79.4-100.0)	100.0(79.4-100.0)	NS	100.0(81.5-100.0)	88.9(65.3-98.6)	NS
特異度	63.4(46.9-77.9)	26.8(14.2-42.9)	0.001	72.9(60.9-82.8)	42.9(31.1-55.3)	0.001
PPV	51.6(33.1-69.8)	34.8(21.4-50.2)	0.07	48.6(31.9-65.6)	28.6(17.3-42.2)	0.03
NPV	100.0(86.8-100.0)	100.0(71.5-100.0)	NS	100.0(93.0-100.0)	93.8(79.2-99.2)	NS

*McNemar 検定

総合機構は、以下のように考える。

本品の適応とされる CAD が疑われる患者の診断及び検査に関するガイドライン^{3,4}は、日欧米間で同等であり、診断検査結果は半定量的に示されるため、CAD における診断及び検査に国内外の差分は認められない。cCTA 取得に関するガイドライン¹⁹も日欧米で同等で、本品の解析性能に影響を及ぼす CT データの質も臨床試験参加国の間で大きな差はないと

考える。したがって、本品の性能に大きな影響を及ぼしうる医療環境差はないと考える。一方、一般的に画質の低下をもたらす石灰化病変の割合が日本人では高いことから、人種差について検討する必要がある。カルシウムスコア 1000 を超えるような高度石灰化病変に対しては本品の診断性能が低下する懸念があるが、画質が受入れ要件に含まれていること、また表 12 に示すとおり、カルシウムスコア 100-400 と 400-1000 間で本品の診断性能に明かな影響は認められず、日本人の平均カルシウムスコアが約 600 であることを踏まえると、平均的な日本人の石灰化病変が本品の性能に及ぼす影響は少ないと考える。

表 12 各種カルシウムスコアにおける FFR_{CT} と cCTA の診断性能

カルシウムスコア		FFR _{CT}	cCTA	n
100-400	診断精度	84.0%	64.3%	125
	感度	79.3%	79.9%	31
	特異度	84.5%	57.3%	94
400-1000	診断精度	86.8%	57.1%	75
	感度	83.3%	60.3%	14
	特異度	86.0%	56.3%	61

ただし、高度石灰化病変における本品の診断性能は低くなる可能性があることから、(4) 3) で後述するとおり、高度石灰化病変ではアーチファクトが発生するなど CT 画質の低下があり、解析不能となる場合もあることを、添付文書【使用上の注意】において情報提供する必要があると判断した。また、HFNXT 試験における日本人の成績については添付文書【臨床成績】にて十分に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、国際共同試験 HFNXT 試験を本申請のピボタル試験として、日本人における有効性と安全性の評価に用いることは妥当と総合機構は判断した。

(4) 本品の適応病変について

総合機構は、本品の有効性があまり見込めない病変、特に有効性が見込まれる病変等について、医療現場へ情報提供することが本品の適正使用において重要と考え、以下の検討を行った。

1) ステンント留置病変について

申請者は、血管内腔が確認できるか否かによらずステントが留置された血管については、図 5 に示す左前下行枝 (Left Anterior Descending Artery : 以下「LAD」という。) のようにステントが留置された血管全体がグレイアウト表示されると説明した。また、主要冠動脈の分岐部や、主要冠動脈のうち 2 本にステントが留置されている場合は、画像の受入れ検査において解析不能と判断されると説明した。

総合機構は、添付文書【使用目的に関する使用上の注意】において「ステントが留置さ

れた血管については解析不可能である」旨の注意喚起を実施するとともに、トレーニングプログラムでも周知することが適切と判断した。

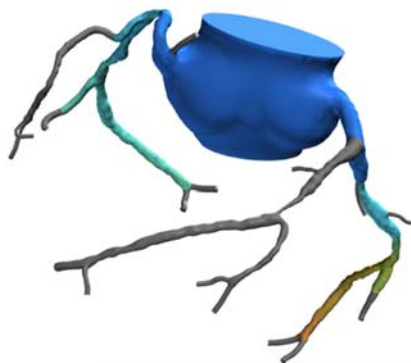


図5 LADにステントが留置されている場合のグレイアウト表示

2) tandem lesion について

申請者は、同一冠動脈内に狭窄病変が連続的に存在するtandem lesionにおける本品の有効性について次のように説明した。

HFNXT 試験のサブスタディ²⁰において、1 枝に複数の中重度以上の狭窄病変（cCTA によって狭窄率 30～90%と判断された病変）を有する冠動脈が 18 枝あり、最も遠位側における FFR 値 (0.72 ± 0.10) と FFR_{CT} 値 (0.69 ± 0.11) の平均値±標準偏差は同等であり、その値が 0.8 以下となったのは、それぞれ 13 枝と 14 枝であった。病変の前後における FFR 値の差分と、FFR_{CT} 値の差分を比較したところ、強い相関が見られた（相関係数 0.92, $p < 0.001$ ）。よって、tandem lesion においても、FFR_{CT}は有用と考えられる。

総合機構は、申請者が示した文献では、FFR と FFR_{CT}に 0.10 より大きい差がある 7 症例を除外して解析していることから、当該文献を基に tandem lesion における有用性を説明することは受入れられないと考えた。また、tandem lesion については FFR でも正確な診断は難しいとされており²¹、本品によって算出された FFR_{CT}が FFR と同様の値を示したとしても、責任となる狭窄病変の同定や治療による予後の改善の検証は困難であることから、tandem lesion における本品の有効性は確認されていない旨の注意喚起を添付文書【使用上の注意】において行う必要があると判断した。

3) 石灰化病変について

総合機構は、前述のとおり、石灰化病変が本品の性能に及ぼす影響は少ないと考える。しかしながら、一般的に血管内のカルシウムが増加するにつれて放射線を用いて得られるデータは正確性を欠くとされており、本品の診断性能等は CT 画質に左右されることから、高度石灰化ではアーチファクトが発生するなど CT 画質の低下があり、解析不能となる場合もあることを、添付文書【使用上の注意】において情報提供する必要があると判断した。

また、受入れ可能/不可能の画像についてはトレーニングプログラムにおいて、具体的な例示とともに周知する必要があると判断し、申請者に指示した。

4) Reverse Mismatch 症例について

申請者は、Reverse Mismatch (QCA において狭窄率 50%未満であるが FFR は陽性 ($FFR \leq 0.8$) である状態) 症例における本品の有用性について以下のように説明した。

Reverse Mismatch は、cCTA 診断において左冠動脈主幹部・LAD・プラーク破綻のある病変・プラーク量が多い病変や比較的細い血管に生じやすいと報告されているが¹⁶、本品は以下の理由により Reverse Mismatch 症例に対して有用と考える。

これまでの診断では、cCTA や CAG において狭窄が認められたときに FFR 測定が行われていたことから、術者が狭窄を認識しなければ FFR は計測されず、虚血を見逃されることになる。本品の場合、主要冠動脈全体において FFR_{CT} 値が色にマッピングされているため、責任病変を直感的に把握しやすく、責任病変を見逃すような Reverse Mismatch は生じにくいと推測される。

HFNXT 試験では、484 枝のうち 378 枝が QCA で狭窄率 50%未満と判断され、そのうち 12% (45/378 枝) は FFR 陽性であった。この Reverse mismatch の症例において、本品の感度は 77.8%であった (特異度は NA)。QCA の診断精度及び感度は 0%であり、コアラボで読影した CT の診断精度及び感度は 70.5%であった。この HFNXT 試験から得られたデータは、Reverse Mismatch における FFR_{CT} の有用性を示唆した。

Reverse Mismatch の実例として、CAG で「normal」又は「near-normal」と評価されたが、FFR_{CT} と FFR は陽性であった 2 症例が報告されており²²、cCTA でびまん性病変と判断された 1 症例目における FFR_{CT} の有用性が示唆された。

総合機構は、FAME 試験では QCA 上 50%以上の狭窄病変を有する患者が対象となっているため、Reverse Mismatch 症例における FFR の有用性は評価されていないと考える。また、そのほかの文献でも Reverse Mismatch 症例における FFR の臨床的有用性について十分なエビデンスがあるとはいえず、Reverse Mismatch 症例を FFR_{CT} でスクリーニングできたとしても、エビデンスに基づいた治療につなげることはできないと考える。また Reverse Mismatch 症例の診断を目的とした本品の使用により、本来 cCTA が必要とされない患者にも拡大使用され、被曝等のリスクが生じる懸念もあるため、Reverse Mismatch 症例における本品の有効性及び有用性は確認されていない旨の注意喚起を添付文書【使用上の注意】において行う必要があると判断した。

(5) 本品の使用目的又は効果について

総合機構は、適正使用の観点から、本品の使用目的に関して以下の点に対応する必要があると判断した。

- FFR_{CT}の測定を目的に不必要な cCTA 撮像が助長されることを避けるために、冠動脈疾患が疑われ、cCTA が必要と医師が判断した患者に限定する。
- 本品による解析結果を得るためには 2 日程度を要することから、臨床状態の安定した患者に限定する。
- 本品は簡便に FFR_{CT} 値を算出できることから、FFR 解析の必要性によらず cCTA と同時に本品が使用されることがないように、cCTA の結果を受け、医師が本品の解析結果が診断の補助として必要と判断した患者に使用する旨を明記する。

申請者は、本品の使用目的を以下のとおり修正し、総合機構はこれを了承した。

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。

（6）製造販売後の対策について

本品を有効かつ適正に使用するためには、本品の特徴と限界を十分に理解したうえで、CAD の診断を支援する情報の 1 つとして FFR_{CT} 値を利用することが重要と考えることから、総合機構は前述の情報提供に加え、次の対策を行うことが妥当と判断した。

- 1) HFNXT 試験等の臨床試験成績に基づき、本品の感度及び特異度について、添付文書及びトレーニングプログラムで注意喚起を行う。また、本品により算出される FFR_{CT} 値は実測 FFR 値と必ずしも一致するものではないことから、本品の解析結果のみにより診断しないことを添付文書等において注意喚起する。
- 2) HFNXT 試験成績から、FFR を参照基準とした FFR_{CT} の診断性能は、偽陽性が多めに検出される傾向が示された。よって、1) に加え、表 9 の偽陽性及び偽陰性に関する情報について添付文書及びトレーニングプログラムで注意喚起を行う。
- 3) 本品による解析は、使用される CT 画像の質に影響を受けることから、解析可能な CT 画像の要件やその撮像条件等について、添付文書及びトレーニングプログラムにより周知する。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

総合機構は、本品は cCTA 画像を基に解析し、血行動態に関する情報を供するものであることから、本品による新たなリスクは想定されないと考える。実施された臨床試験におい

でも本品との関連が疑われる有害事象は確認されなかったことから、専門協議における議論も踏まえ、市販後における本品の安全性に大きな問題はなく、使用成績評価の指定は不要と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

＜提出された資料の概要＞

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、書面による調査が可能であった資料について当該調査を実施した。その結果、別添資料 8.1-2 において、治験実施計画書では、全ての試験手順を始める前に被験者から書面による同意書を入手しなければならないことが規定されていたが、書面による同意を取得する前に CT 画像データが治験依頼者へ提出されていた症例が認められた。また、治験依頼者は、治験実施医療機関等に対して治験実施計画書への遵守を確保するための措置を講じていなかった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、CAD の疑いがある患者の cCTA データから仮想 FFR 値である FFR_{CT} 値を算出、提供することにより、当該患者における機能性虚血の評価を支援するためのプログラムである。

本品の有効性については、臨床評価資料として提出された国際共同試験 HFNXT 試験の結果から、本品は、FFR を基準とした機能性虚血の診断において、他の非侵襲的診断法と同程度の診断性能を有することが示された。加えて、示された FFR_{CT} の感度と特異度はそれぞれ 83.5%、85.8%と他の非侵襲的診断法と比べ高いことも示唆された。安全性については、本品による補助診断が必要とされる患者には、既に医学的必要性により CT 撮像が実施されており、本品の使用により被曝や造影剤に起因する新たなリスクは生じないと考ええる。また、本品 FFR_{CT} による機能性虚血の診断性能は FFR には及ばないことを踏まえ、本品の診断性能の特徴と限界を添付文書等にて情報提供し、本品による治療等施行の判断は慎重に

行うよう適正使用を促すことで、FFR_{CT} 値の提供が直ちに誤診に繋がるリスクは許容可能と考える。一方で、本品は簡便に FFR_{CT} 値を算出できるため、乱用や過信も懸念されることから、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の治療の必要性の判断が困難な場合に用いる旨を使用目的に明記した上で、本品の使用が不要な症例や本品による解析が困難な症例については、トレーニングプログラムにより周知するとともに、添付文書により十分に注意喚起することが本品の適正使用には重要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的にて本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

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。

なお、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。また、使用成績評価の指定は不要であると考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

<指示事項>

1. 本品の偽陽性及び偽陰性の原因分析を行い、必要な改善や改良に取り組むこと。
2. 現在進行中の臨床試験（PLATFORM 試験及び ADVANCE 試験）の結果が出次第、総合機構へ報告すること。

以上

平成 28 年 9 月 21 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医療機器・体外診断薬部会での審議の結果、承認条件及び指示事項は以下とされた。

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。

指示事項

1. 本品の偽陽性及び偽陰性の原因分析を行い、必要な改善や改良に取り組むこと。
2. 現在進行中の臨床試験（ADVANCE 試験）の結果が出次第、総合機構へ報告すること。
3. 同意を得られなかった患者の CT データについては解析後速やかに破棄すること。

参考文献

1. Vignon-Clementel IE, et al.: Outflow Boundary Conditions for Three-Dimensional Finite Element Modeling of Blood Flow and Pressure in Arteries. *Comp Meth Appl Mech Eng*, 2006. 195(29-32): p. 3776-3796.
2. Inohara T, et al.: Appropriateness Ratings of Percutaneous Coronary Intervention in Japan and Its Association with the Trend of Noninvasive Testing. *JACC*, 2014. 7(9): p. 1000-1009.
3. 山科章等:冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. *Circulation Journal*, 2009. 73, Suppl. III: p. 1019-1089
4. 山岸正和等:慢性虚血性心疾患の診断と病変把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン. 日本循環器学会等, 2010.
5. Wijns W, et al.: Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: p. 2501-2555.
6. 国立循環器病研究センター:2012年(2013年度実施・公表)循環器疾患診療実態調査報告書. 2014.
7. Kern MJ, et al.: Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 2006;114: p. 1321-1341.
8. Kern MJ, et al.: Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55: p. 173-185.
9. Pijls Nico, et al.: Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *E Engl J Med*, 1996; 334 (26): p. 1703-1708.
10. Gaur S, et al.: Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography. *J CCT*, 2014; 8: p. 307-14.
11. Koo BK, et al.: Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58(19): p. 1989-97.
12. Min JK, et al.: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 2012; 308(12): p. 1237-45.
13. Leipsic J, et al.: CT Angiography (CTA) and Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve: Results From the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) Study. *AJR* 2014; 202: p. 989-94.

14. Tonino PA, et al.: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009; 360 (3): p. 213-224.
15. Jung PH, et al.: Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 2008;29(20): p. 2536-43.
16. Park SJ, et al.: Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2012; Vol. 5, No. 10 : p. 1029-36.
17. Douglas P, et al.: Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRct: outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*, 2015; 36 (47): p. 3359–67.
18. Toru Miyoshi 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) – *Circ J*, 2015; **79**: p. 406-412
19. Suhny Abbara, MD,et al.; SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*(2009).
20. Tanaka K, et al.: Comparison Between Non-invasive (Coronary Computed Tomography Angiography Derived) and Invasive-Fractional Flow Reserve in Patients with Serial Stenoses Within One Coronary Artery: A NXT Trial substudy. *Annals of biomedical engineering*. 2016;44: p.580-9.
21. Seung-Jung Park, MD,et al. : Validation of Functional State of Coronary Tandem Lesions Using Computational Flow Dynamics. *Am J Cardiol* 2012;110: p.1578-1584
22. Norgaard BL, et al. : A "normal" invasive coronary angiogram may not be normal. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2015;9:p.264-6.