

平成28年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
評価指標作成事業

血流解析シミュレーションソフトウェア  
審査WG報告書

平成29年3月

審査WG座長 松本 洋一郎  
国立研究開発法人 理化学研究所



# 目次

I	委員構成 .....	1
II	議事概要 .....	3
III	委員報告	
III-1	血流シミュレーションの背景と本WGの目的（松本座長） .....	15
III-2	血流シミュレーションの基礎（中村匡徳委員） .....	17
III-3	承認申請をふまえた性能への影響要素と論点の抽出 （中村匡徳委員、岩崎委員） .....	23
III-4	臨床現場での血流解析ソフトウェアの使用について（庄島委員） .....	41
III-5	ハートフロー社 FFR <sub>CT</sub> の「審議結果報告書（医療機器審査管理課）」 と、FDA資料「De Novo Classification Request for FFRCT v. 1.4 （FDAの新規分類、2016年10月21日）」との比較に関する報告 （太田委員） .....	51
III-6	心臓血管分野の血流シミュレーション（FFR）の実際 （中村正人副座長、横井委員） .....	53
III-7	脳血管分野の血流シミュレーションの実際（冨永委員、庄島委員） .....	61
III-8	血流解析ソフトウェアの適正使用と学会の役割 （庄島委員、中村正人副座長） .....	69
IV	資料	
IV-1	平成28年3月31日付け 事務連絡「医療機器プログラムの承認申請 に関するガイダンスの公表について」 .....	71

IV-2	平成26年11月14日付け 薬食監麻発1114第5号通知「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」	81
IV-3	平成26年11月21日付け 薬食機参発1121第33号通知「医療機器プログラムの取扱いについて」	89
IV-4	FDA HeartFlow社 FFR <sub>CT</sub> De novo 申請 summary	99
IV-5	審査報告書 ハートフロー・ジャパン合同会社「ハートフローFFR <sub>CT</sub> 」	121
IV-6	FFR <sub>CT</sub> の適正使用指針	155

# I 委員構成



## 委員 (◎ : 座長 ○ : 副座長)

- |          |   |      |
|----------|---|------|
| 岩崎 清隆    | 早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻         | 教授   |
| 太田 信     | 東北大学 流体科学研究所 流動創成研究部門<br>生体流動ダイナミクス研究分野 | 准教授  |
| 庄島 正明    | 東京大学医学部附属病院 脳神経外科                       | 特任講師 |
| 富永 悌二    | 東北大学病院 脳神経外科                            | 教授   |
| ○ 中村 正人  | 東邦大学医療センター 大橋病院 内科学講座 循環器内科             | 教授   |
| 中村 匡徳    | 埼玉大学 大学院理工学研究科 機械科学系専攻                  | 准教授  |
| ◎ 松本 洋一郎 | 国立研究開発法人 理化学研究所                         | 理事   |
| 横井 宏佳    | 医療法人社団高邦会 福岡山王病院 循環器病センター長              |      |

## 厚生労働省

- |        |                     |               |
|--------|---------------------|---------------|
| 磯部 総一郎 | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課長 |               |
| 柳沼 宏   | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  | 再生医療等製品審査管理室長 |
| 川嶋 実   | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  | 医療機器審査調整官     |
| 小西 昭英  | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  | 先進医療機器審査調整官   |
| 石川 由   | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  | 主査            |
| 藤本 尚弘  | 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課  | 医療機器係長        |

## 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

- |       |               |             |
|-------|---------------|-------------|
| 石井 健介 | 医療機器審査第二部     | 部長          |
| 岡崎 譲  | 医療機器審査第三部     | 審査役         |
| 横山 敬正 | 医療機器審査第三部     | 審査専門員       |
| 宮崎 生子 | 規格基準部         | 部長          |
| 水上 良明 | 規格基準部 医療機器基準課 | 課長          |
| 目黒 勉  | 規格基準部 医療機器基準課 | テクニカルエキスパート |

## 事務局

- |       |              |             |
|-------|--------------|-------------|
| 齋島 由二 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 医療機器部長      |
| 宮島 敦子 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 医療機器部 室長    |
| 岡本 吉弘 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 医療機器部 室長    |
| 迫田 秀行 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 医療機器部 主任研究官 |





## II 議事概要



平成 28 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
血流解析シミュレーションソフトウェア分野 審査 WG 第 1 回会議 議事概要

1. 開催日時 平成 28 年 10 月 21 日（金）17:00～19:00

2. 開催場所 東京都中央区京橋 1-7-1 戸田ビルディング（事務所：1 階）  
TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター 会議室 9 B（9 階）

3. 出席者（敬称略）

出席委員（50 音順）：岩崎清隆（早稲田大学）、太田信（東北大学）、  
庄島正明（東京大学）、中村匡徳（埼玉大学）、  
松本洋一郎（理化学研究所）

欠席委員（50 音順）：冨永悌二（東北大学）、中村正人（東邦大学）、  
横井宏佳（福岡山王病院）

厚生労働省：石川由、藤本尚弘

総合機構：石井健介、岡崎譲、横山敬正、目黒勉

オブザーバー：西田正浩、鷺尾利克（産業技術総合研究所）

事務局：齋島由二、宮島敦子、岡本吉弘、迫田秀行

4. 配布資料

資料 1：座席表

資料 2：血流解析シミュレーションソフトウェア分野審査 WG 委員名簿

資料 3：血流解析シミュレーションソフトウェア分野 WG 活動計画案の概要説明

資料 4：講演資料「医療機器としての血流シミュレーションの課題」

資料 5：講演資料「血流シミュレーションとは？」

資料 6：講演資料「医療現場での血流解析」

参考資料 1：「医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について」（平成 28 年 3 月 31 日付け事務連絡）

参考資料 2：「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」（平成 26 年 11 月 14 日付け薬食監麻発 1114 第 5 号通知）

参考資料 3：「医療機器プログラムの取扱いについて」（プログラム基本通知）（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号通知）

参考資料 4：「医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について」（平成 26 年 11 月 25 日付け事務連絡）

参考資料 5：「医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について（その 2）」（平成 27 年 9 月 30 日付け事務連絡）

参考資料 6：「医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書及び添付資料の記載事例について」（平成 27 年 2 月 10 日付け事務連絡）（抜粋）

参考資料 7：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号通知）別添 3「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」

参考資料 8：FDA HeartFlow 社 FFR<sub>CT</sub> De novo 申請 summary

## 5. 議事内容

### 5-1 開会にあたり

初めに事務局より挨拶があり、あわせて次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的と現在までの成果について概説された。続いて、厚生労働省及び座長より挨拶を頂いた後、事務局より委員及びその他出席者の紹介を行った。

配布資料の確認に続き、事務局より本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが以下のように紹介された。

- ・活動期間は 2 年とする。
- ・1 年目は、評価指標案の作成に向けた各種調査研究を行い、報告書を作成する。
- ・報告書の内容を基に、事務局で評価指標案のたたき台を作成する。
- ・2 年目は、評価指標案の精査を行うとともに、報告書を作成する。

### 5-2 講演：「医療機器としての血流シミュレーションの課題」

PMDA の横山氏より、医療機器の審査、診断機器の審査、医療機器としての血流シミュレーションに要求される事項及び今後の課題について、講演頂いた。主な内容は以下の通りである。

- ・人の疾病の診断等に使用されるものが医療機器である。
- ・医療機器はリスクに応じて I から IV までクラス分類されている。
- ・単体プログラムも同様の考え方で分類されている。ただし、クラス I 相当は医療機器の範囲から除外されている。
- ・医療機器の審査では、承認拒否事由（薬機法第 23 条の 2 の 5）の該当性を審査する。
- ・審査では、申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを評価し、使用目的又は効果、使用方法、使用上の注意の妥当性が判断される。
- ・承認申請にあたり、PMDA では相談業務を行っている。
- ・血流シミュレーションの審査では、従来法を代替するものなのか、新しい診断指標を提供するものなのかによっても、評価のポイントが異なる。
- ・医療機器としての血流シミュレーションに要求される事項には、その臨床的意義やメリットとデメリットの把握、設計上の要求事項の明確化、性能と安全性が確保されていることの証明、例えばトレーニングや施設基準といった性能及び安全性を維持するための対策などがあると考えられる。

これに対し、コンピュータシミュレーションに関するガイドラインが各国で作成されているが、

医療機器としてのガイドラインはない、とのコメントがあった。

### 5-3 講演：「血流シミュレーションとは？」

中村匡徳委員より、血流シミュレーションについて工学的見地から講演頂いた。主な内容は以下の通りである。

- ・血流シミュレーションでは、血管内腔形状、境界条件、血液の性質、乱流モデル、計算条件を入力とし、流体情報（速度と圧力）を出力としている。
- ・流体情報から得られる様々な指標があるが、シミュレーションそのものの精度に加え、様々な指標の数値の臨床的意義や有用性の評価が重要と思われる。
- ・対象部位として脳動脈や冠動脈、対象疾患として瘤や狭窄病変が考えられる。
- ・臨床的意義として、診断支援と治療支援が考えられる。
- ・複数の血流シミュレーションが事業として開発中である。
- ・事業レベルの血流シミュレーションでは、様々な仮定の下に簡略化されている。
- ・血流シミュレーションの評価として、計算の精度やヒトの介在による影響も評価する必要があると考えられる。

### 5-4 講演：「臨床現場での血流解析」

続いて庄島委員より、血流シミュレーションについて臨床的見地から講演頂いた。主な内容は以下の通りである。

- ・脳動脈瘤の破裂は、イベント発生率が低いため、臨床試験で破裂予測精度を検証することは現実的ではない。
- ・コイル塞栓術後の再開通リスクやフローダイバーターによる治療効果を血流シミュレーションで評価できる可能性がある。
- ・血流シミュレーションから得られる多数のパラメーターから臨床的意義のあるものを選別する必要がある。
- ・血流シミュレーションの結果は境界条件など入力により左右されるため、一定の品質が担保される必要がある。

### 5-5 総合討論

以上の講演を受けて、総合討論を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・医療の現場では、一つの情報だけで、判断を下すことは少なく、様々な情報を総合して判断する。血流シミュレーションも、補助的に使用されることになるとと思われる。臨床現場での使用経験が増して、臨床現場での信頼性が上がるに従い、重要性が高まる可能性がある。
- ・まず、血流シミュレーションが臨床現場でどのような目的で使われようとしているかが、重要であると思われる。血流解析シミュレーションの機能が付帯機能として搭載されたソフトウェアが販売されている可能性があるため、調査する。
- ・血流シミュレーションのバリデーションと、医学的な診断のバリデーションの両方が必要であ

る。そこに求められる精度も、利用目的に依存する。

- ・入力する CT や MRI の品質についても、血流シミュレーションソフトウェアで規定する必要がある。画像中のどの部分を使用するかなど、前処理も結果に影響する可能性がある。
- ・ FEA と CFD を連成問題は対象に入れるか。⇒まだ議論が多い分野なので、将来的な課題としておくのいいのではないか。
- ・医療側のニーズが明らかになることで、工学的に必要な品質が決まると考えられる。
- ・解析結果にロバストネスが必要である。
- ・臨床系の委員の先生方には、血流が関わっていると思われる病態について列挙して頂けると有用と思われる。

以上の議論の結果、工学系（岩崎委員、太田委員、中村匡徳委員）と臨床系（庄島委員、富永委員、中村正人委員、横井委員）の二つのタスクフォースを立ち上げ、次回会議で情報提供をして頂くことになった。

#### 5-6 その他

次回以降の会議日程を以下のように確認した。

- ・第2回会議：平成28年12月6日（火）17:00-19:00  
TKP東京駅八重洲カンファレンスセンター
- ・第3回会議：平成29年1月13日（金）17:30-19:30  
TKP東京駅八重洲カンファレンスセンター

以上

平成 28 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
血流解析シミュレーションソフトウェア分野 審査 WG 第 2 回会議 議事概要

1. 開催日時 平成 28 年 12 月 6 日 (火) 17:00~19:00

2. 開催場所 東京都中央区京橋 1-7-1 戸田ビルディング (事務所: 1 階)  
TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター 会議室 9 B (9 階)

3. 出席者 (敬称略)

出席委員 (50 音順) : 岩崎清隆 (早稲田大学)、太田信 (東北大学)、  
富永悌二 (東北大学)、中村正人 (東邦大学)、  
中村匡徳 (埼玉大学)、松本洋一郎 (理化学研究所)、  
横井宏佳 (福岡山王病院)

欠席委員 (50 音順) : 庄島正明 (東京大学)

厚生労働省 : 川嶋実

総合機構 : 横山敬正、目黒勉

オブザーバー : 西田正浩、鷺尾利克 (産業技術総合研究所)

事務局 : 齋島由二、宮島敦子、岡本吉弘、迫田秀行

4. 配布資料

資料 1 : 第 1 回 WG 会議議事概要 (案)

資料 2 : 本 WG の背景と目的

資料 3 : ハートフロー FFR<sub>CT</sub> 審査報告書

資料 4 : FFR<sub>CT</sub> の適正使用指針

資料 5 : 中村正人委員資料「FFR<sub>CT</sub> の使用方法と特徴」

資料 6 : 論文 JACC Cardiovasc Interv. 2014 Jul;7(7):768-77

資料 7 : 論文 JACC Cardiovasc Interv. 2016 Oct 10;9(19):2024-2035

資料 8 : 太田委員資料「FFR<sub>CT</sub> の審査報告書と FDA 資料との比較に関する報告」

資料 9 : TF (工学系) からの報告資料

資料 10 : TF (臨床系) からの報告資料

資料 11 : 総合討論用の資料

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長の挨拶に続き、委員の自己紹介及び事務局よりその他出席者の紹介を行った。

配布資料の確認に続き、資料 1 に基づき前回 WG 会議議事概要の確認を行った。コメントがある場合は、後日連絡をして頂くことになった。

資料 2 に基づき、事務局より本 WG の背景と目的について紹介された。主な内容は以下の通り。

- ・ 審査において想定される問題点を整理しておくことで審査を効率的に実施できるようにすることが、評価指標を作成する目的である。
- ・ 製品の性能が担保されるために必要な仕様が申請書に必要な項目になる。

資料 3 に基づき、事務局より 11 月 14 日承認されたハートフロー社 FFR<sub>CT</sub> の審査報告書の記載内容について紹介があった。主な内容は以下の通り。

- ・ 診断機器として、検出感度と特異度で評価されている。
- ・ 適用の範囲が申請当初の内容から、より厳密に検証されている内容に絞られている。
- ・ 医療機器の該当性として、本品による解析においては、アナリストが担う作業が含まれるが、これはあらかじめ設定した基準に規定されており、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権を認める形態」プログラム医療機器に該当すると判断された。
- ・ アナリストの作業内容や判断手順内容などの主要な要件については、当該規格欄ではなく、形状構造、原理欄などに規定することが適切と判断された。
- ・ 使用者のトレーニングに関する記載がある。
- ・ 指示事項として、現在進行中の市販後調査の結果報告が求められている。

## 5-2 講演：「FFR<sub>CT</sub>の適正使用指針、使用方法と特徴など」

中村正人副座長より、資料 4 に基づき、FFR<sub>CT</sub>の適正使用指針について講演頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・ 医療経済上の懸念もあり、適応が厳格に決められている。
- ・ 使用医師要件および実施施設要件が定められている。
- ・ レジストリーに全例が登録される。

また、資料 5 に基づき、FFR<sub>CT</sub>の使用方法と特徴について講演頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・ 解剖学的狭窄度は、虚血に対する感度が FFR に対して低い。
- ・ スtent治療の進歩に加え薬物療法の進歩により、介入しないことの安全性が実証された。
- ・ FFR の有用性に関するエビデンス（DEFER 試験、FAME 試験）が説明された。
- ・ FFR<sub>CT</sub>では、医療従事者が CT データを送信すると、アナリストによる画像受け入れ可否判断、セグメンテーションを実施したのち、ソフトウェアにより解析結果が作成される。

これに関連して、CT 撮像の品質が計算結果に大きく影響するようであるとの意見があった。また、CT ではなく、血管造影から解析を行う方法の研究が進んでいることが紹介された。（資料 6、7）

## 5-3 講演：「FFR<sub>CT</sub>の審査報告書と FDA 資料との比較に関する報告」



太田委員より、資料 8 に基づき、ハートフロー社 FFR<sub>CT</sub> の日米における承認審査の内容の違いについて講演頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・PMDA 審査報告書のみに記載されている内容として、3次元モデルの検証やメッシュの検証が挙げられる。
- ・FDA 資料のみに記載がある内容として、ベンチテストと動物試験がある。ただし、動物試験は不相当との記述がある。
- ・境界条件の設定方法について記載がなく、不明である。脳動脈瘤を対象とした場合、特に重要になる可能性がある。
- ・設定したパラメーターの妥当性が議論になる可能性がある。

これに関連して、以下のような意見があった。

- ・これらは審査報告書なので、申請書の内容を網羅しているわけではない。
- ・解析手法をすべて開示する必要があるわけではない。技術的にブラックボックスの部分があっても、臨床評価を含めた全体パッケージより性能や品質などを担保することも可能である。

#### 5-4 総合討論

資料 9-11 を参照の上、総合討論を行った。

初めに、本 WG で取り扱う血流解析シミュレーションソフトウェアの定義について議論し、中村匡徳委員より、以下の定義案が提案された。

- ・「流れの支配方程式を解くことによって患者の血管および心臓内の血液流れを可視化し、臨床診断につながるデータまたは指標を提供するソフトウェア」とする。
- ・「流れの支配方程式」は、連続の式と Navier-stokes 方程式に限定されない。
- ・計測データに基づいて方程式を解かずに計算のみ行うソフトウェア（例：可視化するソフトウェア等）は対象としない。

これに対して議論を行い、想定される様々な解析方法が網羅される表現になっていることから、基本的に了承された。ただし、一部用語の修正を行う。

総合討論におけるその他の主な内容、意見は以下の通り。

- ・研究用や付帯機能として様々なソフトウェアが存在するが、現状では、医療行為、医療サービス、医療機器の線引きは難しい部分もあり、議論が継続している状況である。⇒ 臨床現場としては、保険請求ができるかできないかの違いがある。
- ・新しい指標を提示するようなソフトウェアの場合は、臨床試験が必要と考えられる。
- ・血流解析シミュレーションソフトウェアを病態説明に使用する場合に医療機器とするか。⇒ 一概に定義できないため、個別に判断する必要がある。
- ・資料 9 が評価指標案の土台になる可能性が高いので、特に、品質と安全性担保の考え方、性能評価の考え方などに、修正、追加が必要ないか持ち帰り確認して頂き、次回の委員会で重要な

項目について討論する。

#### 5-5 その他

急遽欠席となった庄島委員に代わり、事務局が資料 10 の概要を説明した。現状の問題点として、品質管理やエビデンスの弱いソフトが研究用として存在している。

資料 11 に基づいて、事務局より、今年度の報告書の役割分担について提案した。また、来年度に向けて、血流解析シミュレーションソフトウェアの評価指標案の作成のために、脳動脈瘤を対象にしたソフトウェア等を想定し、具体的な評価内容や申請書の記載内容を検討することも提案された。

次回の会議日程を以下のように確認した。

- ・ 第 3 回会議：平成 29 年 1 月 13 日（金）17:30-19:30  
TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター

以上

平成 28 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
血流解析シミュレーションソフトウェア分野 審査 WG 第 3 回会議 議事概要

1. 開催日時 平成 29 年 1 月 13 日（金）17:30～20:00

2. 開催場所 東京都中央区京橋 1-7-1 戸田ビルディング（事務所：1 階）  
TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター 会議室 9 B（9 階）

3. 出席者（敬称略）

出席委員（50 音順）：岩崎清隆（早稲田大学）、太田信（東北大学）、  
庄島正明（東京大学）、富永悌二（東北大学）、中村正人（東邦大学）、  
中村匡徳（埼玉大学）、松本洋一郎（理化学研究所）、  
横井宏佳（福岡山王病院）

欠席委員（50 音順）：なし

厚生労働省：青柳ゆみ子、藤本尚弘

総合機構：横山敬正、目黒勉

オブザーバー：西田正浩、鷺尾利克（産業技術総合研究所）

事務局：齋島由二、宮島敦子、岡本吉弘、迫田秀行

4. 配布資料

資料 1：第 2 回 WG 会議議事概要（案）

資料 2：中村正人副座長、横井委員資料「心臓血管分野の血流シミュレーション（FFR）の  
実際」

資料 3：富永委員、庄島委員資料「脳血管の血流シミュレーションの実際」

資料 4：TF（工学系）資料（第 2 回会議資料 9、PMDA コメント付）「承認申請をふまえた  
性能への影響要素と論点の抽出」

資料 5：TF（臨床系）資料（第 2 回会議資料 10）「臨床現場での血流解析ソフトの使用につ  
いて」

資料 6：第 2 回会議の資料に対するコメント

資料 7：報告書の委員報告の項目と役割分担（案）

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長の挨拶に続き、配布資料の確認を行った。

資料 1 に基づき前回 WG 会議議事概要の確認を行った。事前に回付していたが特にコメントは  
なく、本日の会議の終了をもって承認とした。

5-2 心臓血管分野の血流シミュレーション（FFR）の実際

中村正人副座長より、資料 2 について説明された。主な内容は以下の通り。

- ・冠動脈狭窄度の評価法として使用されてきた解剖学的狭窄度は、必ずしも機能的な狭窄とは一致しない。
- ・FFR は機能的な狭窄度評価の一つとして有用性が示されているが、ガイドワイヤーを挿入する必要がある。
- ・FFR<sub>CT</sub>は、いくつかの仮説のもと、CT データから FFR に相当する数値を算出する。
- ・FFR<sub>CT</sub>は、FFR との一致度を調べた 3 つの臨床試験のデータをもとに承認されている。これに関連して、以下のような意見があった。
- ・解剖学的な形態をもとに機能的な狭窄度を算出しているが、機能的な狭窄度と言えるか。⇒ 実際の解析方法はわからないが、実際の FFR に近い値が算出されているようである。
- ・境界条件として全身のデータがないと計算できないはずである。⇒ 体重などから類推したデータを使用している。
- ・FFR<sub>CT</sub>をどこまで信用していいのか。⇒ 石灰化病変など、FFR<sub>CT</sub>をうまく計算できない病変があり、その場合は解析を行わない。また、画像の品質が悪い場合も解析を行わないなどの対策により、品質を確保している。

### 5-3 脳血管の血流シミュレーションの実際

富永委員より、資料 3 について説明された。主な内容は以下の通り。

- ・既存の計測方法では、血行動態を十分に評価することが困難である。
- ・現状の脳血流シミュレーションでは、定量的評価に対する正当性の検証、あるいはその限界、計算値の境界条件に対するロバストネスの 3 点が不十分である。
- ・脳動脈瘤は有病率が高く、破裂した場合は致死的であるため、破裂リスク評価のニーズが高く、研究も多い。
- ・しかし、実際に有効性が検証された脳血流シミュレーションは、まだ存在しない。
- ・脳動脈瘤コイル塞栓術は、クリッピング術と比較して低侵襲だが、再開通に伴う脳動脈瘤の再発も多い。
- ・脳動脈瘤への流入血流量比が術後再開通予測の重要な因子として提案され、特定部位の脳動脈瘤においてレトロスペクティブな解析結果より有用性が確認された論文が最近発表され、臨床試験による検証が検討されている。
- ・脳動脈瘤に対するフローダイバージョン治療の治療効果と合併症の発生予測に、血流シミュレーションの応用が研究されている。これに関連して、以下のような意見があった。
- ・製品化された脳血管の血流シミュレーションソフトがあるようだが、承認されたものではないのか。⇒ いわゆる付帯的な機能として出ているものと考えられ、有効性と安全性が審査され医療機器として承認されたものではない。論文レベルでも複数のグループで検証された技術ではない。⇒ 有効性と安全性が審査された医療機器としてのソフトウェアと、付帯的な機能として提供されるものが、混同されないようにすべきである。
- ・血流シミュレーションによる破裂予測が、疫学データより正確になった場合、医学的に有用であると言えるか。⇒ 疫学データで破裂する可能性は予測されるが、部位と大きさの情報しかない。個々の患者の脳動脈瘤の形状は異なるため、破裂可能性は不明である。シミュレーションで予測可能ならば、有用である。

#### 5-4 承認申請をふまえた性能への影響要素と論点の抽出脳血管の血流シミュレーションの実際

中村匡徳委員より、資料 4 について説明され、その内容について討議した。主な内容は以下の通り。

- ・血流シミュレーションの定義に、血管形状の抽出まで含むことを明記すべきではないか。⇒ 医療用の画像データから形状を抽出する部分が、医療用解析ソフトウェアの特有な機能である。  
⇒ 画像データに対して、どのような手段でアウトプットの品質を担保するかは、製品による。  
⇒ 定義としては、血管形状の抽出の品質管理も含めるのはどうか。⇒ 本 WG の対象の定義に「医用画像データを使用して心臓または血管の形状を構築し」を追加する。
- ・「データを提供するソフトウェア」も含まれていると、研究用途のものも規制されるように誤解されるのではないか。⇒ 「データまたは」は削除する。ただし、容易に指標が算出可能なデータを提供するものがあるので、これが抜け落ちないようにする。
- ・診断に加え「治療」を追加する。
- ・製品の限界について記述すべきである。⇒ シミュレーションで再現できることには限界がある。科学水準に則って限界を検討すべき。⇒ 原稿を追加する。
- ・研究目的のソフトウェアと、医療上の有用性が示された医療機器としてのソフトウェアは明確に分けられるべきである。

#### 5-5 臨床現場での血流解析ソフトの使用について

庄島委員より、資料 5 について説明された。主な内容は以下の通り。

- ・医療機器としてのソフトウェアと類似の機能を持った付帯的な機能として提供されているソフトウェアが混在している。
- ・研究と臨床の区別をしっかりと行う必要がある。  
これに関連して、以下のような意見があった。
- ・医療機器としてのソフトウェアと、付帯的な機能として提供されているソフトウェアは、しっかりと区別されるべきである。⇒ 行政として対応を検討中である。
- ・品質確保のため、ユーザートレーニングを行う事例もある。
- ・病院内に血流シミュレーションソフトウェアが導入される場合は、放射線科に導入される可能性が高い。⇒ 学会で適正使用の基準を作ることも考えられる。学会連携を通して検討する。

#### 5-6 その他

報告書の原稿締め切りは 2 月 10 日とする。

以上



### III 委員報告





### III-1 血流シミュレーションの背景と本 WG の目的

国立研究開発法人 理化学研究所

松本 洋一郎

血流を数値シミュレーションにより解析しようとする試みは、数値流体力学の発展とともに、研究のみならず臨床現場でも行われるようになってきている。数値流体力学は、計算機を用いて流れの質量、運動量などの保存方程式を数値的に解くことにより、流速、圧力など、流れの物理情報を得る手法である。計算機の発達とともに、航空機や機械装置の設計といった工学分野、気象予測などの大気海洋分野に加えて、循環器系をはじめとする医療分野など、様々な分野で活用されるようになってきている。以前は、関連分野の研究者が自らプログラムを書いて解析を行っていたが、今は市販のソフトウェアが数多くあり、それらが使われることも多い。

血流のシミュレーションは、1980 年前後に、埋め込み境界法を用いた先駆的な心臓内の血流解析が行われ、それに続いて、血管内の血流の解析が盛んに研究されるようになった。湾曲部、分岐管など血管を模した単純な形状での流れの解析が主であったが、1990 年代になり、樹脂を用いて血管の内腔形状を型取りし、それをレーザー等で計測することで、計算機上に血管の実形状を再現できるようになると、実形状モデルでの血流計算が行われるようになってきた。また、計算技術の発展に伴い、移動境界問題が比較的容易に解けるようになると、心臓内の血流シミュレーションも再開された。2000 年代になると、MRI や CT などの医用画像から再構築されたヒトの実形状血管での血流解析が始まった。これにより、これまで理想的な形でしか表現されてこなかった血管狭窄や動脈瘤などの血管病変を実形状で取り入れることが可能となり、血管病理学との関連がより密接になった。さらに、2005 年頃より、超音波や位相コントラスト MRI などによって計測された血流速度情報を境界条件として用いられるようになり、流れの情報までを含めた患者個別血流計算が可能となった。この技術の延長として、現在は、血流シミュレーションと計測データを融合し、より正確な血流情報を得るデータ同化技術が開発されている。また、ほぼ同時期に、血管壁の弾性も考慮し、血流との相互作用を考えた流体-構造連成計算も行われるようになってきた。さらに、生命体を構成する分子、細胞、臓器、全身のレベルまでを繋いだマルチフィジックス・マルチスケール解析も行われるようになってきている。筋原繊維のタンパク分子レベル、細胞レベル、心筋レベルまでを均質化法によって繋ぎ、心臓全体の挙動を予測する計算モデルも開発され、病態の再現・治療法の開発を念頭に、臨床的な研究も行なわれている。

数値流体力学による血流シミュレーションが始まった当初は、流れの可視化に焦点が置かれ、流線やベクトル図などによって流れの挙動を分析するのみであった。しかしながら、動脈硬化症が血管の分岐部や湾曲部に好発することが示されてからは、流れと血行力学的因子との関係が議論されるようになってきた。中でも、壁面せん断応力は時間的変動 (OSI) やその勾配 (WSSG)

など多くの関連評価指標が検討されてきた。近年では、血管病の発症機序解明という病理学的観点に加えて、脳動脈瘤の破裂予測指標として、壁面せん断応力やその関連指標が、血管狭窄の評価としては、狭窄部前後の圧力比やエネルギー損失などが指標として用いられている。

血流の数値解析では、等温非圧縮性流体を仮定し、それに基づく連続の式と Navier-Stokes 方程式を支配方程式として解くことが多い。血液の粘性は、ニュートン流体を仮定するものがほとんどであるが、Casson 流体などの非ニュートンモデルを組み込んだものもある。非ニュートン性を考慮することで血管内の速度分布が変わることが報告されており、血液粘性の構成方程式については未だ結論は出ていない。一方、血液を一様の流体として取り扱うのではなく、血漿に赤血球などの血球が分散している混相流として、解析する例が出てきている。特に毛細血管内の流れでは、個々の血球の挙動が血流に影響を及ぼすことが知られている。

支配方程式の定式化については、有限差分法、有限要素法、有限体積法を使用したものが多い。中でも有限体積法は、多くの汎用流体解析ソフトに採用されている。有限要素法は、構造変形の計算と親和性が高いことから、血管壁の弾性を考慮した流体構造連成計算にて使われることが多い。有限差分法は、有限要素法や有限体積法と比較して、移動境界の計算精度に問題があるが、構造格子が使用可能であるためコーディングが簡単であり、高速計算に向いている。研究レベルでは計算精度を高く保つための方法も開発されている。ほかにも、境界要素法、ボルツマン方程式を支配方程式とする格子ボルツマン法、計算格子を使用しない粒子法などがある。

以上、計算機および計算技術の発展とともに数値流体計算が汎用の計算機で簡便に行えるようになり、血流シミュレーションも一部の工学研究者が使用するばかりでなく、医療従事者も使用するようになってきた。血流シミュレーションは、平成 28 年 11 月 14 日付けで承認されたハートフロー社の「ハートフロー FFR<sub>CT</sub>」（承認番号：22800BZX00418000）をはじめとして、非侵襲評価、詳細な血流情報の取得、治療効果予測など、今後、様々な形で臨床応用が期待される技術である。現在、ハートフロー社の「ハートフロー FFR<sub>CT</sub>」以外の血流シミュレーションを行うためのソフトウェアは、MRI や CT 用のワークステーションの付帯的な機能、あるいは、教育・研究用として個別に提供・使用されている。しかしながら、本邦のみならず米国や欧州においても、血流シミュレーションソフトの精度や妥当性について、公的な指針や指標は存在しない。その結果として、開発者も、開発する血流シミュレーションソフトにおいてどこまで性能を担保すればよいかは明確ではなく、また、利用者においても使用している血流シミュレーションソフトの適用範囲や信頼性が分からないなど、開発者および利用者の双方において、問題が生じていると考えられる。そこで本 WG では、審査のみならず、開発者や使用者にも有用な医療機器としての血流解析シミュレーションソフトウェアの評価指標を作成することを目的とし、平成 28 年度は、現状における血流シミュレーションソフトの開発動向を把握するとともに、医療機器として審査する上での重要な要素や問題点を抽出し、その内容の検討を実施した。

## III-2 血流シミュレーションの基礎

埼玉大学 大学院理工学研究科 機械科学系専攻  
中村匡徳

血流シミュレーションとは、流れの支配方程式を計算機上において解くことにより、血管内あるいは心臓内の血液挙動を明らかにする技術である。

流れの支配方程式とは、一般に、流体力学における質量保存則である連続の式

$$\nabla \cdot (\rho \vec{u}) = 0 \quad (1)$$

と、運動量保存則である Navier-Stokes 方程式

$$\frac{\partial(\rho \vec{u})}{\partial t} + (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} = \nabla \cdot \sigma + \rho \vec{f} \quad (2)$$

のことである。ここで、 $\vec{u}$  は速度ベクトル、 $\rho$  は密度、 $\vec{f}$  は単位密度当りの外力ベクトル、 $\nabla$  は微分演算子、 $t$  は時間であり、 $\sigma$  は応力テンソルである。応力テンソルは流体の種類によって異なるが、非圧縮性ニュートン流体を仮定すると、

$$\sigma = -pI + \mu(\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^T) \quad (3)$$

となる。ここで、 $p$  は圧力、 $I$  は単位テンソル、 $\mu$  は粘度であり、上付きの  $T$  は転置を表す。これらの方程式は、偏微分方程式であり、特殊な条件を除いては、解析解が得られない。そこで、多様な流れ場に対応するために、離散点において定義される物理量にて微分項を表現する離散化という手法を用いて、偏微分方程式を代数方程式に変換する。その上で、離散化した連続の式と Navier-Stokes 方程式を連立して解くことにより、流れを記述する物理量である速度や圧力を得る。最後に得られた物理量を可視化することで、対象物における流れを理解する。この技術は数値流体力学、あるいは、CFD (Computational Fluid Dynamics) と呼ばれ、航空機、自動車、鉄道車両、船舶、ロケット、ポンプ、タービンなどの機械、橋やビルディングなどの建築物、水着や自転車用ヘルメットなどのスポーツ製品など工学的に広く利用されている。医工学分野においても、その例外ではない。人工心臓や人工弁の開発においては、数値流体力学により対象機器内および周囲の血液流れが計算され、溶血や血栓の要因を設計段階から検討するために使用されている。

数値流体力学は、一般的に、前処理 (プリプロセス)、解析 (計算)、後処理 (ポストプロセス) の3つの工程からなる。以下、順に説明する。

前処理では、流れを解析するための対象領域設定と計算格子生成が行われる。ここで重要なことは、数値流体力学では流れを解くため、対象領域とは流体が運動する領域のことである。例えば、車周りの流れであれば、対象領域とは、車本体ではなく、車周囲の空気領域のことである。計算格子生成とは、対象領域を細かな領域に区分する工程である。連続体領域を細かな領域に分け、それぞれの領域に対して、全段落で記した流れの支配方程式を適用する。計算格子には、Fig. 1 に示すように種々のものがあり、対象領域および予想される流れのパターンにあわせて選択する。実際に計算格子を配置した様子を Fig. 2 に例示する。計算格子の数が多ほど、最終的に得

られる解の精度が上がる。特に、流れの変化が大きい領域（例えば、壁面近傍など）には多数配置することが必要である。しかしながら、計算格子の数が多いため、計算コストが上がるのでその点は注意が必要である。最近の汎用数値流体解析ソフトには計算格子生成機能が搭載されており、いくつかのパラメータを設定するだけでほぼ自動で格子生成が行われる。とはいえ、計算格子の品質が得られる解の精度に与える影響は大きく、自動で生成されるとは言っても、最終的な品質はユーザーが管理しなければならない。

解析とは、計算機を用いて、流れの支配方程式を解く工程である。連続の式や Navier-Stokes 方程式は有限要素法や有限体積法などという数値解法に基づいて定式化され、離散化を経て代数方程式へと変換される。計算の前には、対象とする流体の物性（密度や粘度）を定義するとともに、境界条件を設定する。境界条件とは、対象領域と対象領域外との境界において、流れがどのようになっているかということをも条件として与えるものである。流れが時間的に変化するような非定常流を解く場合には、初期条件（初期での流れの状態）も設定する必要がある。また、計算の諸条件（連続の式と Navier-Stokes 方程式の組み合わせ法、離散化手法、行列解法、収束判定値、時間進行幅、時間進行法、乱流モデル等）についてもここで設定が必要となる。先に述べたように、対象領域は、細かな計算格子に分割されており、支配方程式が代数方程式の形で各計算格子に対して立式されている。流体は連続体であるため、隣り合う計算格子においては、代数方程式に含まれる未知変数（圧力や速度など）が共有されている。そのため、計算格子数分の代数方程式を連立して解くことになる。一般的には、連立方程式を行列方程式の形にし、反復計算を用いて計算格子毎に方程式の近似解を求める。

後処理とは、解析によって得られた結果を出力・可視化する工程である。解析によって直接得られる物理量は圧力、速度などであるが、これらからせん断応力、渦度、エネルギー損失、揚力など二次的な流体力学情報を得ることもできる。また、物理量を数値的に得るだけでなく、流れ場を把握するために等高線図（コンター図）、等値面図、流線図などによって可視化する。Fig. 3 は壁面せん断応力のコンター図に流線を重畳した例である。

血流シミュレーションの工程は、上記した数値流体力学の工程とほぼ同じである。簡単な概念図を Fig. 4 に示す。血流シミュレーションは、流れの解析対象領域が血管や心臓の内部となる（ここでは、人工心臓内などの人工臓器内での血液流れは対象外とする）。そのため、MRI や CT などの医用画像から解析対象領域を構築しなければならない。生体は、工業製品と異なり、湾曲や分岐を有する。そのため、平面では表現できない部分が多数存在する。MRI や CT などの医用画像は空間解像度が制限されているため、対象とする血管領域を十分解像できない場合もある。その結果として、血流シミュレーションにおいては、流れの解析対象領域の具現化がハードルとなる。生体は弾性に富む。これにより、厳密には、血液の流れは、血管や心臓の壁との力学的相互作用下において決定されることになる。すなわち、医用画像からある瞬間の血管形状を構築できたとしても、実際には変形するため、正しい形状ではない。この種の問題は、流体-構造連成問題と呼ばれ、現在の数値流体力学の技術においても、難度が高い問題である。このような解析対象形状の問題に加えて、血流特有の問題がある。血液は空気や水などと異なり、内部に血球を含む懸濁液である。血球成分により、血液は非ニュートン性を有し、この点も血液流れを解く際には

考慮しなければならない。また、流れは拍動であると同時に循環している。それゆえ、境界部における流れの状態を厳密に把握することは困難である。したがって、実際に行われている血流シミュレーションでは、上記の問題を簡略化し、血管壁を剛体、血液を非圧縮性ニュートン流体と仮定すると共に、境界部の流れを理想化して与えている。これらの簡略化については、血流シミュレーションの使用目的に応じて是非が問われるべきであり、現実と異なるから言って非難されるべきものではない。

Fig. 5 に示すように、研究レベルでは、血流シミュレーションは細胞スケールから臓器・全身スケールに至るまで幅広いスケールで使用されている。細胞スケールでは赤血球流動や血栓形成の解析に、血管スケールでは各種血管内血液流動解析とそれに基づく血管病理学の解明に、臓器スケールでは左心室内血流の解析に使用されている。特に、血管スケールでの研究は多くあり、脳動脈、胸部・腹部大動脈、冠動脈、頸動脈、大腿動脈、静脈が対象となっている。特に、内皮細胞や平滑筋細胞といった血管構成細胞が力学的刺激を知覚して生体反応を示すことが知られてからは、動脈硬化症や動脈瘤などの血管病変の発症・進行と血行動態との関連性について幅広く研究されている。また、臨床支援を目的とした研究も多く、ステントなどの血管内治療機器の評価やバイパス手術後の血行動態予測といった研究も進められている。

以上のように、数値流体力学を基盤技術とした血流シミュレーションは研究レベルでは広く利用されており、今後、臨床への応用が期待される技術である。生体内の血流は音速を超えず、衝撃波が生じないなど、工業製品では考慮しなければならないことが存在しない一方、血液のモデル化や血管壁の取り扱いなど、血流シミュレーション固有の問題も存在する。どこまで問題を簡略化できるかについては、使用目的に応じて決定するべきであり、血流シミュレーションの臨床応用においては、使用目的を明確にした上での品質管理が必要となる。

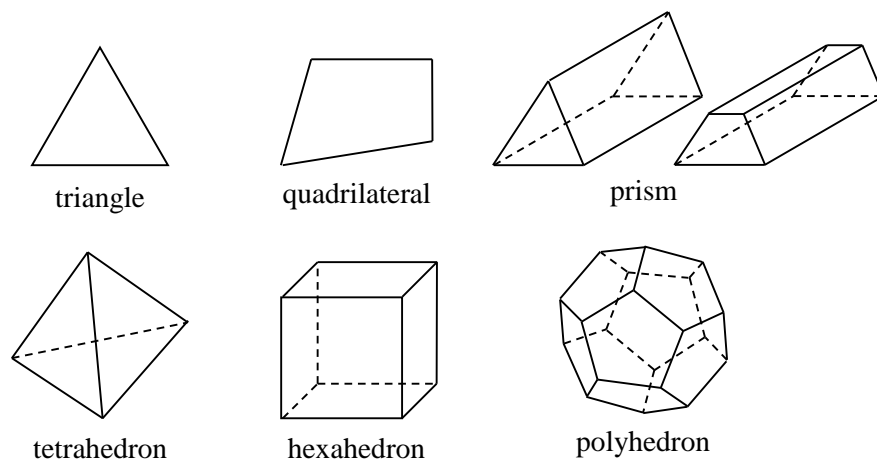


Fig. 1 計算格子の例

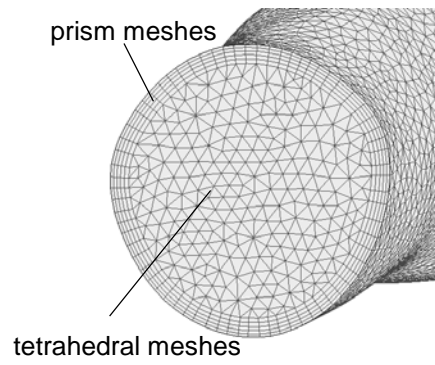


Fig. 2 流れ解析領域に対して計算格子を配置した様子

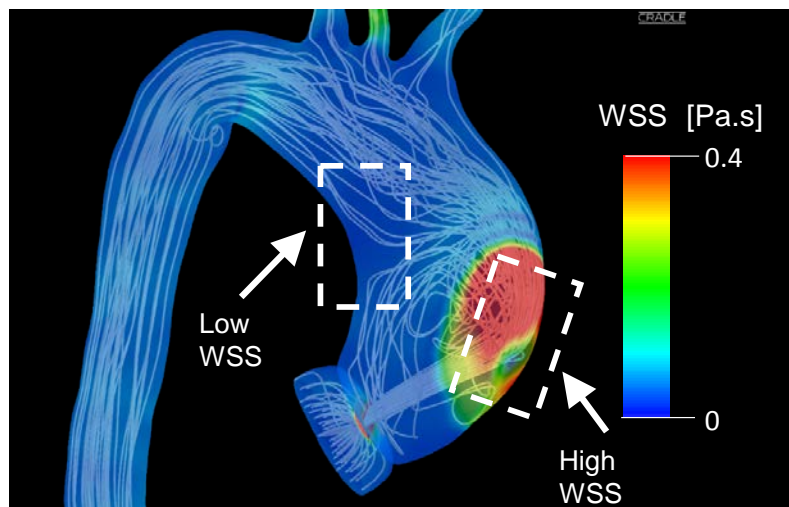


Fig. 3 壁面せん断応力のコンター図に流線を重畳したもの

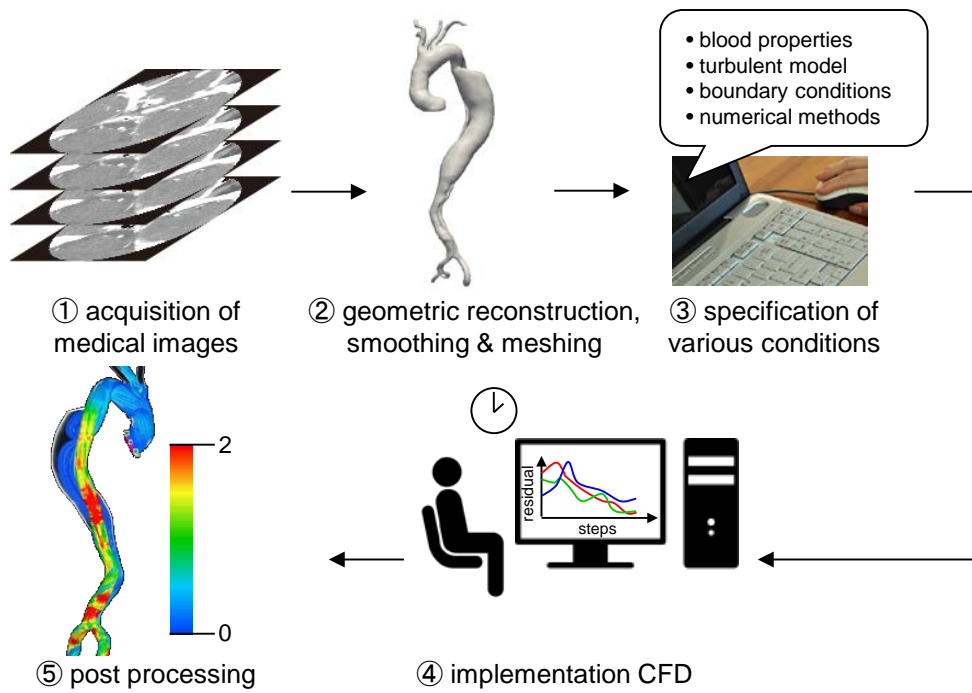


Fig. 4 血流シミュレーションの流れ

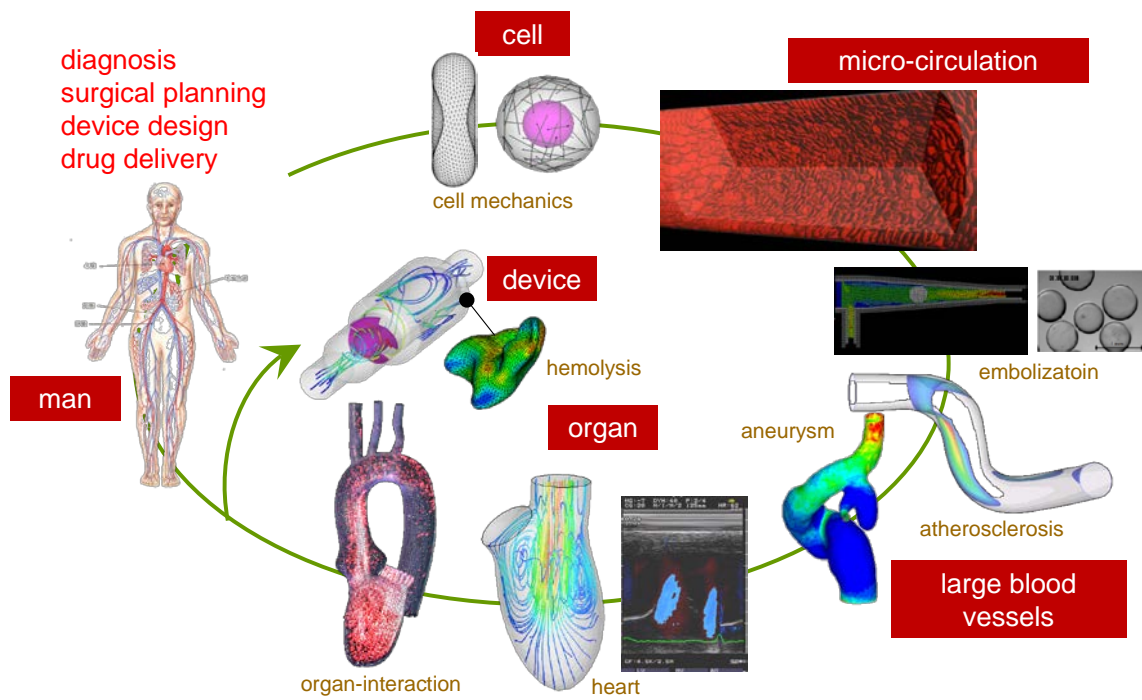


Fig. 5 血流シミュレーションの応用例 (協力: 大阪大学 和田成生教授)





### Ⅲ－３ 承認申請をふまえた性能への影響要素と論点の抽出

埼玉大学 大学院理工学研究科 機械科学系専攻

中村匡徳

早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻

岩崎清隆

#### 1. 研究開発動向

血流シミュレーションは、数値流体力学を基盤技術とし、主に生体内での血液流れを解析する目的として使用されている。研究レベルでは、1980年代の後半より使用され、計算機および計算技術の発展共に、研究に広く利用されるようになった。しかしながら、近年に至るまで、血流シミュレーション専用のソフトウェアはなく、汎用の数値流体解析ソフトウェアおよび医用画像解析ソフトウェアを駆使した高度な技術と専門知識が必要であったため、利用者は工学研究者が中心であった。2015年頃を境として、血流シミュレーションソフトウェアがMRIやCTといった医用画像診断装置に付帯的な機能として搭載される共に、それ専用のソフトウェアが市場に提案されるようになってきた。本節は、現時点における血流シミュレーションソフトウェアおよびそれを利用したサービスビジネスについて述べる。

血流シミュレーションをビジネスとして展開する（あるいはしようとしている）企業をTable 1にまとめる。HeartFlow社は、米国の企業であり、冠状動脈狭窄を対象としている。病院側から提供される冠状動脈の臨床計測画像に基づいて、冠状動脈の血流をシミュレーションし、FFR<sub>CT</sub>と呼ばれる血管狭窄部前後の圧力比を冠状動脈狭窄の指標として提供する（2016年11月14日付けで承認）。endovantageも同じく米国の企業である。endovantage社は、血管内治療に対する血行動態の変化をシミュレーションし、その結果を提供している。主な対象としては、脳動脈瘤であり、コイル、ステント、フローダイバーターによる血管内治療を計算機上で表現する。臨床従事者に対しては、治療戦略に対する情報を与えるものである。また、endovantage社は、血管内治療デバイスの製造会社に対しても、デバイスデザインが血流に与える影響を検討するための血流シミュレーションサービスも行っている。イービーエム社はhemoscopeという血管血流数値解析プログラムを開発している。付帯的な機能ではなく、独立したソフトウェアとして、領域毎に開発しており、脳動脈、冠動脈を対象したものについて薬事相談を進めている。hemoscopeは、プラットフォームとアプリケーションという組み合わせ医療機器である。プラットフォームは解析結果を数値情報として表示、アプリケーションは診断情報として表示するものである。アルム社は脳動脈瘤治療を目的としたセミカスタムメイドステントの開発を援用することを目的とした血流シミュレーションを行っている。平成26年度医工連携事業化推進事業成果報告書によると、未破裂脳動脈瘤を対象とし、術前におけるステントの留置および留置後の血流動態をシミュレーションするソフトウェアを医療機器として製品化するようである。CardioFlowDesign社は、NECソリューションイノベータ株式会社およびANSYS Japan社と共同で、血流シミュレーションの受託解析サービスを提供している。サービス上の解析対象は特に限定されていないが、現時点では主に冠状動脈と大動脈を対象としているようである。また、他社が診断および血管内治療デバイスの効果

検証を主対象としているのに対し、冠動脈バイパス術（CABG）などの血管バイパス手術後の血行動態予測も対象としているところが特徴である。価格も公表されており、冠動脈1枝で5万円、冠動脈全体と大動脈で10万円、大動脈の仮想手術（3パターンまで）15万円、小児先天性疾患で5万円、脳動脈で5万円となっている。Siemens社およびToshiba社はそれぞれ自社が販売するCT用のワークステーションへの付帯的な機能として、血流シミュレーションソフトウェアを提供している。Toshibaは4D CTから得られる血管形状データに基づいて、血流計算を行って、冠状動脈狭窄の診断を目的としたCT-FFRと呼ばれる指標を提供している。計算方法の詳細は不明であるが、時系列でCT撮影した冠状動脈の形状変化解析および流体解析のパラメータサーベイ結果より流体解析に使用する境界条件を設定する。その上で、対象血管の三次元構造から各血管の抵抗をデータベースに基づいて推定し、これをもって、一次元の流体計算を行う。この点が、他社のサービス（三次元流体計算）と異なる点である。以上のように、現在、多くの血流シミュレーションソフトウェアおよびそれに基づくビジネスが展開されつつあるが、医療機器として承認済みのものは、HeartFlow社のソフトウェア（サービス）のみである。

前段落に記したものの以外にも血流解析データを提供するソフトウェアがある。vector flow mappingは、流れの支配方程式のうちNavier-Stokes方程式を使用せず、連続の式のみを解くことで、左心室長軸断面内の血流を具現化するソフトウェアである。vector flow mappingは日立アロカメディカルから販売されており、超音波カラードップラによって計測される超音波ビーム方法の血流速度データおよび心室内腔面データから、連続の式を介して、超音波ビームに垂直な方向の速度を補完する。vector flow mappingは、連続の式に基づいて血流を可視化する方法であるが、計測データに基づいて血流を可視化する方法もある。Philips社のAneurysmFlowは、造影剤の流動をX線によって撮影し、optical flow法と呼ばれる画像処理によって血流速度を計算している。似たようなものにperfusion CTがある。こちらも造影剤を静注し、その移動を連続撮影したデータから健側入力関数（AIF）および脳組織時間濃度曲線（TDC）を用いたdeconvolution法によって伝達関数曲線を求める。伝達関数曲線より種々の灌流情報を得る。また、phase contrast MRI法により、血流を計測する方法もある。特にMRIの技術発展は目覚しく、近年では、4D flow MRIと呼ばれる体積領域内の血流の速度3成分全てを計測する方法もある。前段落に掲出されたCardioFlowDesign社は4D flowMRI専用の解析ソフトウェア（Cardio Flow Station）も販売している。R'Tech社のFlowvaも同様のPC-MRI用ソフトウェアであり、三次元の経時的血流情報を提供する。

血流解析ではないが、Sim&Cure社は、脳血管内治療支援を目的として、フローダイバーターや他の血管内治療デバイスの血管内留置をシミュレーションするソフトウェアを提供している。現在、Sim&Cure社のソフトウェアには血流解析機能は存在していないようであるが、形状モデルの出力が可能なのであり、血流シミュレーションへの発展が想定される。

現状、上記したように、いくつかのソフトウェアは研究目的という題目において提供・商品化がなされている。ソフトウェアの仕様についても、詳細は不明な点が多い。特に、いくつかのソフトウェアは、臨床診断への応用・転用が比較的容易である。しかしながら、応用・転用が可能であるからといって、臨床用の医療機器に区分すると、医学・工学ともに技術の発展を阻害する。

研究用ソフトウェアと臨床用ソフトウェアの棲み分けは不可欠であり、今後、更なる調査を要する。特に、各ソフトウェアについて、その使用方法や医師への影響度を関連学会からコメントを求めるべきである。また、研究用ソフトウェアと臨床用ソフトウェアを共存させた場合の問題点についてもまとめるべきである。特に、血流シミュレーションソフトウェアについては、online（インターネットを利用したサービス）と onsite（病院内で実行）の2つのサービス提供パターンが想定される。各事業モデルによって各工程の責任者を明確にすることを事業提供側に求めるとともに、ガイドラインの策定が必要と考えられる。

Table 1 血流シミュレーションビジネスを展開する企業

企業名	支援	形態	主な対象	備考
HeartFlow	診断	online	冠動脈狭窄診断	
endovantage	治療	online	脳動脈瘤治療	一部？
イービーエム	全て	onsite	脳動脈瘤診断・治療 冠動脈狭窄診断	課題毎に専用ソフトウェア
アルム	治療	？	脳動脈瘤治療	慈恵医大との共同
CardioFlowDesign	研究	online	循環器系全般	ANSYS&NEC
Siemens	臨床	onsite	脳動脈瘤診断・治療 冠動脈狭窄診断	WS の追加機能
Toshiba	臨床	onsite	冠動脈狭窄診断	WS の追加機能

アルム

[http://www.med-device.jp/pdf/development/vp/H25-057\\_26.pdf](http://www.med-device.jp/pdf/development/vp/H25-057_26.pdf)

### 1.3.2 製品名：(流体解析 (CFD) ソフト) (製品名未定)

#### 1) 医療機器等の種類

機器等の種類	プログラム医療機器	クラス分類*	Ⅲ、もしくはⅣ
製品名	未定	分類名称(一般的名称)*	
対象疾患	未破脳動脈瘤、他	届出/認証/承認*	承認
想定される販売先	医療機関(脳神経外科等)、 大学研究機関	新/改良/後発*	新医療機器
薬事申請予定者	株式会社アルム	医療機器製造販売業許可	第一種取得申請中
当該製品の製造を担う 事業予定者	株式会社アルム	医療機器製造業許可	登録申請中

(注) \*印は現時点の想定であり、今後変更される可能性がある。

※治験の必要ないクラスⅡを想定していたが、伴走コンサル、及び個別での医療機器センター様へのご相談の結果、クラスをⅡからⅢもしくはⅣに変更した。今後PMDA相談後、分類名称と合わせて確定する予定。

#### 2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場	海外市場
薬事申請時期	平成29(2017)年	平成29(2017)年
上市時期	平成31(2019)年	平成31(2019)年
想定売上(上市后3年目)	4.7億円/年(平成33(2021)年時点)	6.8億円/年(平成33(2021)年時点)
市場規模(上市后3年目)	9.5億円/年(平成33(2021)年時点)	33.4億円/年(平成33(2021)年時点)
想定シェア(上市后3年目)	50%(平成33(2021)年時点)	20%(平成33(2021)年時点)

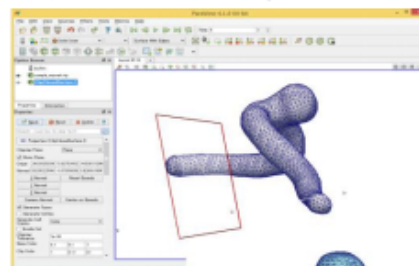
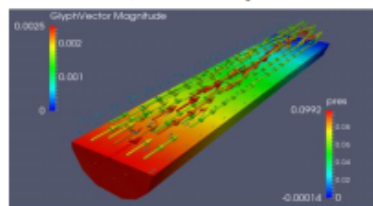
※市場規模・売り上げは販売形態をインストール型からクラウド提供に変更し、価格の見直しがあったため変更

#### 3) 事業化する医療機器の概観・特長

頭蓋内ステントは、頭蓋内にステントを留置するために伸展して入れることと留置する血管径が一定でない(遠位端が小さく、近位端が大きい)ので、ステントが実際よりも長くなる可能性がある。今までは、それを医師(術者)の経験のみで留置してきた。

脳動脈瘤流体解析ソフトを活用することにより、タイプ別(長さ・径等)製品の留置前・留置後の正確な位置がシミュレーションできる。また、このソフトには、数値流体力学のシミュレーション解析機能もあり、脳動脈流の血管壁に対する圧力が視覚的に捉えることが可能となる。現在、市販されている数値流体力学シミュレーションソフトは、医学的評価用には作られておらず、工業的シミュレーションが目的で有り、解析には、専門的知識と技術が必要である。我々のソフトは、専門的知識の無い医師でも簡単に使えて解析できるソフトを目指す。

このソフトを用いて手術前に適切な製品の選択及び留置場所、留置後の数値流体力学的評価が可能になる。この技術を最終的に応用すれば、破裂リスク(RuptureRisk)なども把握することが可能となる。



ステント留置シミュレーションイメージ

## 心血管血流解析シミュレーション価格表

PDFダウンロード

### 解析料金

解析種別	料金	備考
脳動脈瘤	¥ 50,000	-
冠動脈(枝一本)	¥ 50,000	-
冠動脈(大動脈弓含む)	¥ 100,000	-
成人大動脈(胸部のみ)	¥ 100,000	-
成人大動脈(胸部+腹部)	¥ 150,000	-
先天性心疾患	¥ 50,000	-
仮想手術シミュレーション	¥ 150,000 ~	3通りまで解析可能です。解析領域の範囲と必要な工数により価格は変動します。

※ その他の解析にも対応しますのでご相談ください

※ 仮想手術シミュレーション以外は1解析あたりの価格です

※ 上記解析に当てはまっても特殊な症例の場合は別途費用がかかる可能性がございます。

### 再解析料金

	価格(税抜き)	備考
軽微なレポート修正	解析料金の10%	-
再計算(流量などの条件変更)	解析料金の50%	-
再計算(形状の修正)	解析料金の100%	-

Toshiba

<https://www.toshiba.co.jp/tech/review/2015/high2015/high2015pdf/1501.pdf>

### Minimally Invasive Diagnosis of Coronary Stenosis Based on Structural and Fluid Analysis Using 4D-CT Image Tracking

Fractional flow reserve (FFR) is an index of the physiological significance of a coronary stenosis and is defined as the ratio of maximal blood flow through a stenotic artery to normal maximal flow. An FFR value of 0.80 is predictive of a coronary stenosis responsible for ischemia with an accuracy exceeding 90%.

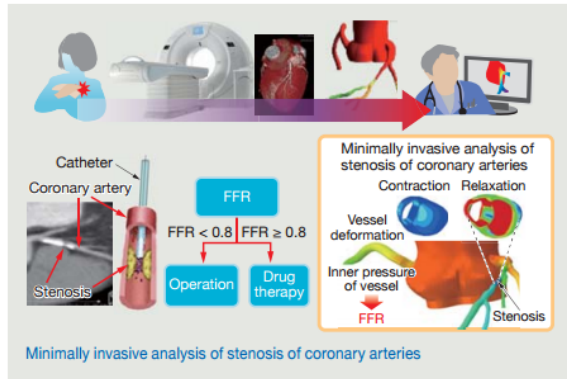
By using computational blood flow simulation, a computed tomography (CT)-derived FFR (CT-FFR) can be computed from coronary computed tomographic angiography images with minimal invasion. In order to estimate CT-FFR accurately, it is important to take into account the effects of myocardial contraction and relaxation during the cardiac cycle, patient-specific boundary conditions for coronary artery outlets, and vessel stiffness.

Toshiba has developed a novel four-dimensional(\*) (4D)-CT analysis method based on 4D-CT image tracking and structural and fluid analysis, in which the vessel deformation and volume variation data are used to identify analysis conditions such as boundary pressure conditions and stiffness of vessels. This method can estimate the CT-FFR, pressure, and flow rate under the identified analysis conditions.

Verification of this method has been carried out by comparing the 4D-CT-FFR analysis results derived from clinical 4D-CT datasets with invasive measurements of FFR and phantom experiments of flexible tubes with and without stenosis.

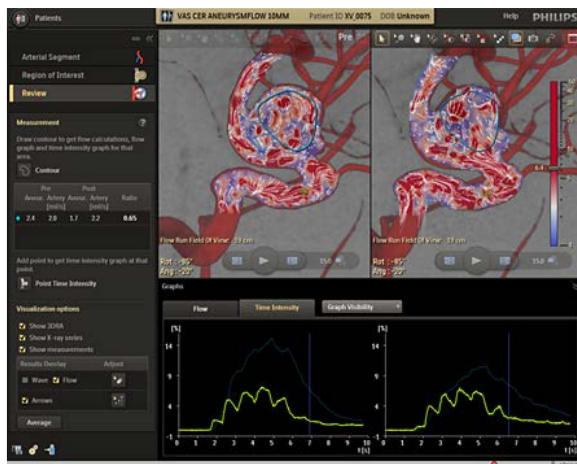
Verification of this method has been carried out by comparing the 4D-CT-FFR analysis results derived from clinical 4D-CT datasets with invasive measurements of FFR and phantom experiments of flexible tubes with and without stenosis.

(\*) In this field, "four-dimensional" refers to the three spatial axes and the time axis, to show movement.



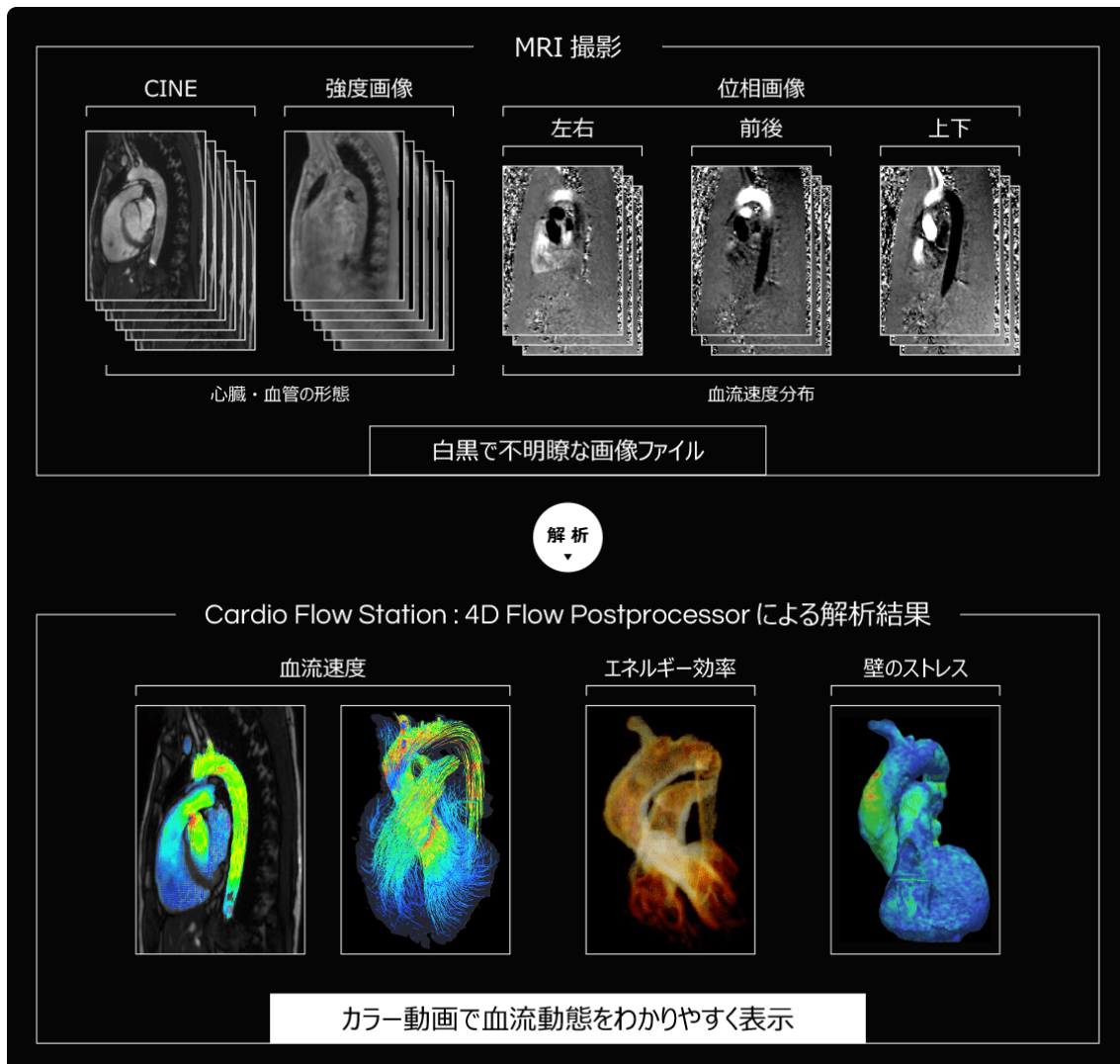
Aneurysm Flow (Philips 社)

<http://www.philips.co.uk/healthcare/product/HCNCVC467/aneurysmflow>



Cardio Flow Station (Cardio Flow Design 社)

<http://cfd.life/mri.html>



## 2. 血流シミュレーションの定義

1 節において、種々の血流解析ビジネスがあることについては言及した。その上で、本 WG にて取り扱う血流シミュレーションについて定義する。ここでは、「血流シミュレーション」を、「医用画像データを使用して心臓または血管の内腔形状を構築し、物理学的法則に基づく方程式を解くことによって、血管および心臓内の血液流れを具現化し、臨床診断および治療につながる指標を提供するもの」として定義する。また、血流シミュレーションを行うためのソフトウェアパッケージおよび付帯する人為的な作業を含めた工程を本 WG の対象とする。

前段落の定義に関連して、以下に補足説明を行う。



医用画像データとは、MRI や CT などの断層像である。断層像から心臓または血管の内腔形状を構築する工程において使用するソフトウェアおよび付帯する人為的な作業を共に血流シミュレーションに含める。

物理学的法則に基づかない数式に基づくものは、その結果が流体的振る舞いを示したとしても、結果は科学的に正しいものとは限らない。ここで、物理学的法則とは、一般的に流れの支配方程式として認識される連続の式および Navier-Stokes 方程式であり、それらの派生式 (Boltzmann 方程式など) を含む。これらの式の次元は限定しない。

血管および心臓内の血液流れの具現化については、流線やコンター図などの可視化技術を含むが、それに限定されない。すなわち、流れの物理情報を数値的に提供するものもこれに含まれる。

臨床における診断および治療とは、病態の診断、治療法の決定、治療デバイスの決定、予防的助言を含む。治療法の決定においては、内科的治療および外科的治療といった基本的治療方針の策定のみならず、より具体的な治療方法の決定も含む。さらに、治療するか、あるいは、経過観察とするかという決定も治療法の決定に含む。予防的助言とは、特定の病気に対する予防法について助言することである。

臨床における診断および治療につながる指標を提供するものとは、医学上、その有用性が示されている指標を出力するものを指す。ただし、提供されるデータから有用性が示されている指標を容易に算出できるものは、血流シミュレーションソフトウェアの対象とするべきである。一方、研究用途への使用を妨げるべきではなく、医療機器としての血流シミュレーションソフトウェアと研究用としての血流シミュレーションソフトウェアの区分、クラス 1 相当とクラス 2 相当の区分、付帯的な機能への該当性については、更なる議論が必要である。

計測データに基づいて血流を可視化する方法として、ドップラ法、PC-MRI、造影剤の流動を追跡する方法 (perfusion CT 含む) などがあるが、流れの支配方程式を解かずに、血流情報を提供する範囲においては、血流解析シミュレーションの対象としない。ただし、vector flow mapping のように計測データから流れの支配方程式を介して、流れ場を再構築するものについては、注視が必要であり、臨床診断および治療に対して指標を提供する状態になった時点で判断が必要と思われる。

### 3. 血流シミュレーションの対象

血流シミュレーションの対象は、部位と病変の 2 つの組み合わせによって定義され、各対象に対してどのような臨床的支援を行うかによってその意義が明確化される。対象となる部位は、脳動脈、胸部・腹部大動脈、冠動脈、心臓、頸動脈、大腿動脈、静脈などがある。また、対象病変は、瘤 (含む解離性)、狭窄病変 (動脈硬化)、先天性奇形、心臓弁疾患などが挙げられる。臨床的支援は、診断支援と治療支援の 2 つに大別される。診断支援としては、血管狭窄病変 (FFR、プラークの脆弱性)、動脈瘤破裂 (脳動脈瘤、大動脈瘤) が現時点では主な対象と考えられるが、将来的には、心臓弁機能、血管病の発症・進行予測、血栓化予測が対象となる可能性がある。一方、治療支援としては、血管内治療 (コイル、ステント、フローダイバーター等)、血管バイパス手術、血管形成術が主対象と考えられるが、将来的には血管塞栓術、心臓弁形成術 (弁置換手術)



への適用が想定される。

#### 4. 品質と安全性担保の考え方

血流シミュレーションにおける品質および安全性の担保については、形状の構築、血液のモデル化、数値流体計算に関連する部分、血流シミュレーションとしての部分、血流計算結果の提供方法およびそれ以外に分けて考えるべきである。ただし、血流シミュレーションソフトウェア（結果ではない）のユーザが誰であるのかによって、担保方法は異なると考えるべきである。具体的には、血流シミュレーションを理解した上級者と、全くの初心者とは、品質と安全性の担保方法は異なる。標榜する性能（効能効果）を得るためには必要なデータの質や使用者の資格による限定などの規定を申請書にて明確にする必要もある。また、人の介在性を減らすことも重要である。

##### 【形状の構築】

血流シミュレーションでは、解析対象部の血管または心臓の内腔形状を医用画像から構築する必要がある。形状の構築においては、医用画像の精度などの品質、セグメンテーション方法、領域の設定法、形状の平滑化法、端面処理法の5点が血管形状の品質に影響を与える。

医用画像については、最終的に求められる計算精度（指標の精度）に基づいて、画像の最低品質を定義づける必要がある。すなわち、これは、医用画像の推奨撮影条件を規定することになる。推奨撮影条件とは、撮影機器および撮影条件（含む空間解像度）などである。ただし、これらは、一意的に決められるものではなく、対象によってそれぞれ規定されるべきである。例えば、大動脈と脳血管では、血管径が異なるため、同じ空間解像度を使用すると、血管直径方法の分解能が異なる。したがって、医用画像の品質管理においては、各シミュレーションソフトウェアの対象を明確化するとともに、それぞれに対する推奨撮影条件を規定するべきである。特に、心臓など内腔形状が時間的に大きく変化するようなものを対象とする場合には注意が必要である。

セグメンテーションは、医用画像から対象血管の内腔を抽出する工程である。一般に、医用画像の輝度値を手がかりとして、内腔を抽出する。ここで 重要となるのは、血管の内外を判定するための閾値をどのように決定するかということである。これには、2つの方法がある。1つは閾値を決定しておいて、どの患者に対しても同じ閾値を適用する方法である。この場合、画像の撮影方法（装置の使用含む）やbit値、さらに適用可能な血管などを予め厳密に定めておかなければならない。もう1つは、患者ごとに閾値を変える方法である。この場合、閾値を患者ごとに決めることになるので、予め、閾値の決定法について定めておく必要がある。決定法においても、数値的に管理する方法と、特定の監督者の確認によって管理する方法の2通り（あるいは、それらの組み合わせ）が考えられる。後者の場合、監督者の判断基準が重要となる。特に、複数の監督者が存在しうる場合、監督者によって血管形状の質が著しく異なるようなことがないような仕組みが必要である。閾値の決定法に関わらず、作業員や監督者によって血管形状を恣意的に変えられないようなソフトウェア上およびシステム上の管理体制を設置するように求めるべきである。

閾値については、使用する医用画像の品質にも左右されるため、医用画像の品質についても言及されるべきである。医用画像は、撮影方法に依存して、Table 2 に示すようなアーチファクトが

存在する。したがって、推奨撮影方法が規定された時点で、血管抽出における画像のアーチファクトへの対処方法も示されるべきである。特に、画像上、血管同士が癒着している場合や血管の一部（動脈瘤などを含む）に造影剤がうまく入っていない場合への対処法についても言及されなければならない。さらに、解析対象に対して、造影剤が満たされているかどうかを確認する方法についても言及が必要である。同時に、抽出しづらい（できない）血管への対応も必要である。脳血管の場合、穿通枝と呼ばれる非常に細い血管が主血管から分岐している。これを完全に解像することは困難であるが、血流シミュレーションの対象によっては、これを無視した抽出を行うと、臨床的に禁忌な場合も存在する。そのため、そのような血管への対応も必要である。この時点で、血管内腔形状は、一般的にポリゴン（通常は三角形）によって表現される。この際のポリゴンの細かさについても規定が必要である。最終的には、各ソフトウェアにおいて、入力される画像に対して、形状構築の精度と照らし合わせ、解析の可否について判断し、解析不能な画像については、解析対象外として除外する仕組みが必要である。

領域の設定とは、血管のどこからどこまでの範囲での流れを解くのかを定義する工程である。領域の端面には境界条件が設定される。境界条件の影響を軽減するために、端面は、最終的に血流を評価したい場所からなるべく遠く離れた位置に設定するべきである。ただし、遠く離れていたとしても、血管分岐の直後に設定すると、計算が安定しないなどの問題が発生する。これに対する統一的な対処法はないため、各シミュレーションソフトウェアにおいて、境界条件の設定と関連させて、対処法を規定するべきである。

形状の平滑化とは、抽出した内腔形状の側壁面を滑らかにすることである。通常、内腔面は十分に連続的である。しかしながら、医用画像の限られた空間解像度および抽出方法によって、ポリゴンによって表現された内腔面形状には凹凸が生じる。凹凸は、大域的な血流挙動には影響しないが、壁面せん断応力には有意な影響を与える。また、不連続的な凹凸は、計算精度に影響を与える。そのため、不自然な凹凸を除去する必要がある。しかしながら、過度な平滑化は、本来、その血管（あるいは心臓）が自然に有している表面の凹凸を損なうことにつながるとともに、分岐部などでは形状を歪めることとなる。特に、心臓内では、肉柱があるため、根拠のない平滑化は避けるべきである。シミュレーションソフトウェアにおいては、形状の平滑化方法およびその基準を記述するとともに、平滑化による結果（指標）への影響を検討し、示すべきである。

端面処理とは、設定した血管領域の端面の処理工程である。数値流体計算を行う上では、一般的に対象領域の中心軸に対して垂直に端面を規定する。これをそのまま端面としても良いが、計算の安定化のために端面を直線的に延長するという手法がとられる。出口部分については圧力回復をはかり、入口部分については流れの発達を促すことを目的とするものであるが、実際の血管内において完全に発達した流れが解析対象領域に入ってくるとは限らない。したがって、長く延長すればよいというものではないということに留意すべきである。最終的には、後記する「血流シミュレーションとして」の計算精度および妥当性との兼ね合いにおいて端面処理の結果は評価されるべきである。

Table 2 撮影方法とアーチファクト

アーチファクト名称	撮影方法	原因
ビームハードニング	DSA	到達 X 線強度の違い
インジェクション	DSA	造影剤の注入不良, 混合不良
ハードティッシュ	CTA	骨との癒着
フロー	MRA	輝度値の流速依存性
マルチスラブ	MRA	輝度値の空間不均質性
メタル	All	Clip, Coil Stent, 歯科治療
パーシャルボリューム	All	空間解像度不足による癒着

### 【血液のモデル化】

血液のモデル化においては、血液の密度と粘度の設定が問題となる。血液の密度値については、研究レベルではほぼコンセンサスが取れており、通常、 $1000\sim 1050\text{ kg/m}^3$ を設定する。一方、粘度については、まず、血液をニュートン流体とするか、あるいは、非ニュートン流体として表現するのかが問題となる。一般的に、生理学的に正常なヘマトクリット値において、せん断速度が  $200\text{ s}^{-1}$ 以上であれば、血液をニュートン流体とみなしてもほぼ影響はないとされる。ニュートン流体とする場合、一般に、粘度を  $0.0035\sim 0.005\text{ Pa}\cdot\text{s}$  と設定する。非ニュートン流体の場合、Casson モデルを使用することが多いが、Casson モデル内の降伏応力等のパラメータについては、論文間でもばらつきがある。いずれにしても、患者個人の血液粘度は、通常計測しないため、真値は不明である。したがって、品質および安全性の管理においては、血液粘度を生理学的にありえる範囲で変化させた場合に生じる計算結果（および最終的な指標）の信頼度（信頼区間）を提示すべきである。また、血液の密度や粘度は、患者の病態によっては、著しく変化するため、対象とする患者（病態、疾患）の範囲を限定しておく必要がある。

### 【境界条件】

境界条件は、対象とする血管および最終的に求められる計算精度等によって総合的に求められるレベルが変わってくる。入口および出口の境界条件は、速度および圧力によって規定される。

速度を境界条件とする場合、一般に、流量を 1) 一般値およびデータベースからの推定値, 2) 何かしらの理論に基づいた推定値, 3) 対象患者の測定値の 3 つから決定し、その上で端面上での速度分布を定義する。流量の決定法は、前期 1) ~ 3) および他の方法のいずれによっても構わないが、相応の妥当性が求められる。速度分布の定義においても同様であるが、その定義法は明示されなければならない。

圧力を境界条件とする場合、最終的に結果として出力する圧力値をどのように使うかで、設定法が変化する。FFR のように圧力の絶対値が必要な場合、生理学的に妥当な圧力の絶対値を対象血管のどこかで規定する必要がある。一方、血液は非圧縮性流体であるので、圧力の絶対値を臨床診断において参考にしない場合においては、どこか 1 つの断面に対して適当な圧力値を規定し

ておけばよい。これは、非圧縮性流体の場合、流れは圧力の絶対値ではなく、圧力の勾配値によって規定されるためである。この場合、最終的な結果における圧力値は、規定した圧力の相対値として出力される。なお、圧力値を直接的に境界条件に使用する場合 (Dirichlet 条件とする場合)、2 つ以上の端面に圧力値を適用するようなことは避けるべきである。流量から圧力を計算して境界条件とするために、下流部の血管の抵抗などを模した集中定数回路モデル (0 次元モデルなど) を用いることがある。この場合、モデルのパラメータ値 (多くの場合、抵抗と圧力) をどのように決定したのかを明示すると同時に、そのパラメータ値の変動が最終的な計算結果に与える影響について提示するべきである。

境界条件の決定において、データベースを参考にした数値を使用している場合は注意が必要である。多くの場合、データベースは健常な成人のデータを元に作成されており、対象とする患者に対して、データベースの適用が可能か否かを確認する必要がある。集中定数回路モデルなどのパラメータの決定においても同様である。

壁面 (血管内腔面と血管壁面との境界) における境界条件は速度によって規定される。粘性流体を使用する上で、すべりなし条件を適用する分には問題ない。しかしながら、血管壁を剛体と仮定する場合においては、その妥当性を検証するべきである。特に冠状動脈であれば、血管自体が心臓と共に剛体運動する。その影響についても検討が必要である。

### 【数値流体計算】

数値流体計算において注意すべきことは、形状、計算条件および境界条件が与えられた際に、結果の最終的な使用目的に鑑みて許容できる精度で計算できるプログラムになっているかということである。

計算格子の生成は、計算精度に有意に影響を与える。計算格子を多くするほど、解の精度は高まるが、計算コストは増大する。計算格子は、流れが変化しやすいところに密に配置されるべきである。壁面近傍は、流れの境界層になっており、速度変化が著しいので計算格子の配置においては注意が必要である。また、壁面せん断応力を評価するにあたっては、壁面せん断応力の算出に使用する速度の定義点 (節点) が壁からの距離に対して等しく配置されていることが必要である。距離が不均等であると、壁面せん断応力の評価が場所に対して不公平になり、定性的に異常な分布になることがある。計算格子数が十分に大きくないと (密度が高くないと)、計算が収束したとしても、正しい解にはなりえない。実際には、計算格子に対して、解が独立であることを示さなければならない (mesh independency test)。

計算条件とは、計算格子分割法、支配方程式の定式化法、時間進行法 (陽的、陰的解法を含む)、乱流モデルの選択法、離散化手法、行列式の計算方法、収束判定法、連続の式と Navier-Stokes 方程式のカップリング法などに細分化される。計算条件の設定法においては、数値パラメータとして設定するものもある。具体的には、時間進行における時間の増分および収束判定の閾値である。これらについては、計算のアルゴリズムも含めて詳述すると共に、計算方法に関する情報を開示する必要がある。数値流体計算については、すでに ASME などから品質の担保方法に関するガイドラインが提示されており、基本的にはそのガイドラインに沿った形で、計算精度を示すべきで

ある。特に、計算精度への影響が大きい計算格子分割法においては、速度境界層の分割方法、および、計算格子の細かさの2点について緻密な管理が求められる。

#### 【血流シミュレーションとして】

血流シミュレーションは、工業的利用の数値流体計算と比べて、多くの仮定やモデル化を含む。したがって、数値流体計算の品質評価とは別に、血流シミュレーションとしての総合的な品質評価を行うべきである。具体的には、想定される範囲や条件にて得られた血行動態が *in vivo* での測定結果と総合的に合致するののかというデータが示されるべきである。また、拍動流を伴う非定常計算であれば初期値依存性も検討するべきである。

#### 【血流計算結果の提供方法】

血流計算の結果が、ユーザにどのように提示されるかは重要な問題である。数値流体計算は速度と圧力の数値データしか提供しないが、その理解のためには可視化や指標化が必要となる。

速度の可視化としては、速度ベクトルや流線などがあるが、その表現方法は多岐にわたっている。結果を正しく可視化・表示されることが示されることは当然である。その上で、臨床診断を誤誘導するような可視化法は制限されるべきである。特に、壁面せん断応力や速度を色づけて表示するような場合、色設定によって結果の見え方は大きく異なる。また、流線で流れを示す場合、シード点（流線が通る点）の選択によっては、可視化されない流れが出てくる。これにより、あたかも流れがないような表示は避けなければならない。

計算結果を指標化する場合、まず、その指標が正しく計算されているかを確認する必要がある。離散データからどのような計算方法により、それを求めたのかについて示されるべきである。特に、微分項を含むような指標（例えば、壁面せん断応力や渦度）であれば、その計算方法および精度について詳述されるべきである。

提示される指標については、その臨床的有効性と安全性についても担保されなければならない。例えば、冠状動脈狭窄の診断に用いられる FFR（狭窄前後の圧力比）がこれに該当する。FFR の場合、既に有効性が確立された指標であるが、これを血流シミュレーションによって求める際には、少なくとも、臨床で計測された FFR と相関する数値であることが示されなければならない。もし、臨床的な有効性が確立していない指標であれば、治験によってその有効性（適用範囲と限界）が示されなければならない。

#### 【教育と適応範囲の限界】

血流シミュレーションソフトウェアにおいては、人介在性を完全に排除することは困難な場合がある。人が介在する部分については、ユーザの質管理が必要となる。ここで、ユーザとは、血流シミュレーションソフトを外部で使用する者（外部ユーザ）と、血流シミュレーションソフトを提供する会社内で工程に携わる者（内部ユーザ）の双方を含む。解析結果の質維持のためには、教育システムの確保が望まれる。例えば、外部ユーザに対しては、一定の教育を受けて試験に合格しない限り、ソフトウェアを提供しないなどの管理が必要である。一方、内部ユーザについて

も、その質を管理する仕組みが必要である。ユーザへの教育については、学会との連携も必要であり、教育自体の質保証も考えなければならない。

各血流シミュレーションソフトウェアは、疾患だけでなく、対象となる患者の状態も含め、適応範囲と限界を示さなければならない。血流シミュレーションから提供される指標について感度と特異度を示すとともに、既存の指標と比較した場合の優位性または同等性が示されなければならない。

## 【その他】

血流シミュレーションをオンサイト（病院内）で実行するような環境であれば、計算機の推奨要件が提供されるべきである。ハード面而言えば、計算機の CPU、メモリ等である。高度な可視化が要求される場合には推奨されるグラフィックスボード性能の情報も必須である。ソフトウェア面而言えば、対応 OS とバージョンになる。ただし、ハード面については、一般に非推奨環境では計算性能が落ちるだけであり、計算結果には影響しないことに留意すべきである。

安全性においては、まず、情報セキュリティについて注意すべきである。情報漏洩とは、計算結果およびそれにタグ付けられた個人情報の流出である。医用画像には個人情報が記入されていることが多くあり、情報漏洩が生じると、問題である。オンラインで行う場合には、データ転送時だけではなく、データを受け取った側の情報セキュリティ対策が明示されるべきである。また、血流シミュレーション終了後のデータの保管方法（保管期間含む）およびデータの破棄方法が示されなければならない。オンラインの場合は、可能な限り、匿名化処理したデータのみが企業側に転送されるような仕組みを構築するべきである。一方、オンサイト使用のソフトウェアは、医療計測機器等の付帯的な機能とされるものとそれ以外にソフトウェアが分類されるが、特に後者において推奨される計算機の管理方法が提示されるべきである。また、今後はサイバーセキュリティ対策にも十分考慮する必要がある。

安全性の担保の 2 点目としては、計算条件を計算結果にタグ付けて、懐古的に確認できるようにするべきである。オンラインであれば、計算結果と同時に、必ず計算条件を全て記載したデータも提供するようにするべきである。オンサイトであっても、同様に、計算条件を保存したファイルを作製し、後で確認できるような処置をとるべきである。オンラインの場合、企業側は、計算条件（血液の密度や粘度の数値などを含む）、血管形状のモデルや計算格子などを結果と連動して保存しておき、あとで確認できるようにしておく必要がある。ただし、全てを保存しておかなければならないとなると、データ保存量が莫大となるので、少なくとも、計算条件を再現できるようなデータ（ファイル）を残しておけばよいというように条件を緩和するべきである。具体的には、計算条件および血管形状の STL データは最低保存されていなければならない。

計算が収束しない場合、計算結果を利用できないようにするべきである。数値流体計算においては、時として、推奨計算条件では、計算が収束しない場合がある。安全対策として、このような場合に対する対処法を企業側は明記するべきである。特に、オンサイト利用のソフトウェアにおいては、ユーザ側で勝手に計算条件を変更できないような仕様にしておく必要がある。

## 5. 性能評価の考え方

性能評価試験にあたっては、まず、評価対象とする血流シミュレーションソフトウェアが、どの血管（あるいは心臓）の血流を解析し、それに基づいて何を支援するものであるかを定義させるべきである。具体的には、冠状動脈を対象とし、冠状動脈の狭窄度診断を支援するための血流シミュレーションソフトウェアというような形である。

性能評価は、①臨床前段階評価、②非臨床試験、③臨床試験（治験）の3つのフェーズに分けて考えるべきである。①臨床前段階評価では、基本的な入出力が正しく行われるかを確認する。例えば、血管形状構築の工程では、定められたフォーマットの医用画像を正しく読み込めるかを確認する。②非臨床試験では、精度評価試験として位置づけられる。非臨床試験では、正解（あるいはそれに近いもの）がある状態での試験を想定し、各工程（実際には複数の工程）によって出力される結果の精度を評価する。例えば、血管形状構築の工程であれば、*in vitro*系において形状が定義された模擬血管を撮像した医用画像を与え、構築された血管内腔形状の精度を評価する。数値流体計算の工程であれば、円管内流れやバックステップ流れ等において、流体計算の精度を評価する。③臨床試験では、臨床データを元に血流シミュレーションソフトウェアから出力される結果の信頼性（不確かさ）を総合的に評価する。重要となるのは、各工程における1) 人介在性の影響と2) 仮定の影響の確認である。1) 人介在性は、血管形状抽出での輝度閾値決定および解析領域設定にて発生する。人介在性は、intra-observer および inter-observer の両者にて評価されるべきであり、これによって最終的な出力に与える影響を評価する。また、人介在性が存在する工程においては、実際の現場において、誰がその工程を担うのか、また、その結果を誰が評価・確認して品質を担保するのかというシステムについても検討しておく必要がある。ここでは、工程従事者の教育（あるいはライセンス）まで踏み込んで確認を行うべきである。2) 仮定の影響は、血液特性および境界条件の設定にて発生する。血液特性の設定においては、患者固有の血液密度と粘度を使用しない限りにおいて、生理学的にありうる範囲でそれらの値が変化した場合の影響を調べる必要がある。境界条件は、血流計算結果に最も大きい影響を与えるため、より厳しく検討する必要がある。境界条件の設定法のみならず、その値の影響についても調べる必要がある。最後に、血流シミュレーションソフトウェアから出力について臨床試験を行う必要がある。シミュレーションが既存の（臨床的に広く承認されている）臨床指標と同じものを提供するという場合には、シミュレーションから得られる指標による既存の臨床指標の再現性（あるいは相関性）を確認する。一方、シミュレーションが新規の指標を出力する場合には、その指標に関して治験を行わなければならない。

## 6. 血流シミュレーションソフトウェアの臨床的意義

医療機器としてのソフトウェアは、その使用目的、解析結果の効能効果との関係、適応（目的が達成できる範囲）を明確に定義する必要がある。特にエビデンスの明確でない指標を解析結果として示すものについては、その指標と臨床成績との関係を示す根拠が必要である。一方、既承認の医療機器として、その臨床的意義が検証されているものに対して、追加の機能が付与されない範囲のものについては、数値の同一性評価でも検証が可能とする場合もある。例えば、HeartFlow

社の  $FFR_{CT}$  については、 $FFR$  という既存の臨床指標があり、血流シミュレーションによってこれと同等のものを算出することができたため、 $FFR_{CT}$  の臨床的意義については治験の必要はなかった。また、有効性と安全性に関しては、診断に用いる場合、既存の診断方法との感度・特異度の違いを示した上で製品の臨床的意義を説明する必要がある。これは、対象とする血流シミュレーションソフトウェアの効果と限界を明らかにすることと同義である。

## 7. 想定される血流シミュレーション利用例

現在、血流シミュレーションを医療現場にて直接的に使用している例は  $FFR_{CT}$  を除いてないと思われるが、今後、以下のような使用が予測される。どのような場合について、血流シミュレーションを医療機器とするかについては今後議論が必要である。

### 1) 病態の診断

血流シミュレーションから得られるデータおよび診断指標に基づいて、病態を診断する。

例：

- ・  $FFR_{CT}$  などの狭窄病変の診断

### 2) 治療法（方針）の決定

血流シミュレーションから得られるデータおよび診断指標に基づいて、治療法を決定する。ここで治療法とは、経過観察とする場合、および、特別な処置は行わないが、予防に関する助言を行う場合も含む。

例：

- ・ バイパス手術において、どことどこを血管を吻合するかの決定
- ・ 血管内治療とするか、外科手術とするか？の治療方針の決定
- ・ 脳動脈瘤にたいして、コイル塞栓術とするか、ステントとするか？の治療方針の決定
- ・ 疾患に対して、処置を行うか、経過観察とするかの決定
- ・ 経過観察の場合、予防的措置に関する助言を行う

### 3) 治療デバイスの決定

血流シミュレーションから得られるデータおよび診断指標に基づいて、最適な治療デバイスを選択する。

例：

- ・ 脳動脈瘤に対して、最適なフローダイバーター（長さ、メッシュの細かさ）の決定
- ・ 冠状動脈に対して、最適なステントの決定

### 4) 病態説明

血流シミュレーションから得られるデータおよび診断指標に基づいて、患者に病態を説明する。

例：



- ・脳動脈瘤患者に対して血流シミュレーションデータを提示し、壁面せん断応力の大小などの情報から病態や治療方針を説明

いずれの場合においても、問題は以下の通りである。

- ・医師において、自身が進めたい治療方針と合致する場合のみ、血流シミュレーション情報を選択的に提示する。（デバイス選択，治療方針等）
- ・条件を誤って設定し、誤ったシミュレーション結果に基づいて診断が行われる。

## 8. 最後に

血流シミュレーションの医療機器化に際して、議論すべき点が多い。現在、研究用と題して、多くのソフトウェアが提供されている事実があり、医療機器との区別が曖昧である。シミュレーションの結果は、血管形状や計算条件などの入力データに左右されるため、それらの品質管理が重要となる。また、誰が血流シミュレーションを行うのかということにおいては、教育システムの配備が必要である。ガイドラインの作成においては、これらのことに留意しつつも、技術の発展を妨げないようにすることが肝要である。



### III-4 臨床現場での血流解析ソフトウェアの使用について

東京大学医学部附属病院 脳神経外科

庄島 正明

#### 1. 血流解析の方法と解析ソフトウェアの分類

血流解析を行うためには、まず CT や血管撮影装置で撮像された血管の三次元画像データが必要となる。この三次元画像データは汎用の画像処理ソフトに読み込まれ、血管以外の組織（骨や脳、筋肉など）やノイズが画像処理ソフトウェアを用いて除去されて血管形状のみがセグメンテーション（抽出）される。抽出された血管形状が汎用の流体解析ソフトウェアに読み込まれ、様々な解析条件が設定されたのちに血流解析が行われ、その結果として、血行力学的パラメータと血流動態画像が得られる。

現在の血流解析はこのように汎用の画像処理ソフトウェアと流体解析ソフトウェアが適宜組み合わせられて血流解析が行われていることが多い。上記のような血流解析における一連の作業工程を行うにあたっては画像処理・数値シミュレーションに精通した専門家の関与が不可欠で、そのために従来は血流解析を行える施設が限定されていた。ところが、血流解析の有用性を示唆する知見が蓄積されるに従って、血流解析を円滑に行えるソフトウェアのニーズが高まり、現在では、血管形状の抽出から血行力学的パラメータおよび血流動態画像の作成までを一つのソフトウェアで円滑に行えるようにインターフェースが工夫された血流解析を目的としたソフトウェアが開発・販売されるようになってきた。さらに、ソフトウェアを提供するのではなく、三次元画像を受け取って血流解析結果を送り返すようなオンライン型の血流解析ソフトウェアも提供されるようになってきた。

現状で入手可能な血流解析ソフトウェア／サービスを表 A の様に分類した。また医学・医療現場での使用が考慮された血流解析ソフトウェア／サービスを表 B にリストした。

##### (1) オンサイト型血流解析とオンライン型血流解析

現在、血流解析は各施設に設置されたソフトウェアで行われるオンサイト型の血流解析と、三次元画像を受け取って解析レポートを送り返すオンライン型の血流解析が存在している。オンサイト型の血流解析では、各施設において解析結果を即時に診療に利用できるというメリットがあるが、複雑な血流解析の作業工程を各施設で行わねばならないこと、各施設で血流解析ソフトウェアを適切に使用出来る人材を育成・管理する必要があるというデメリットが想定されるため、血流解析の品質の維持と管理のためのコストが増大する可能性がある。

一方、オンライン型の血流解析ソフトウェア／サービスでは、一カ所に集められた精通した作業員により血流解析が行われるため、解析作業の品質をコントロールしやすい。一方で、利用者

側からすると本当に適切な解析が行われているか確認が困難で、解析工程の透明性に欠ける点が懸念される。また、解析結果を診療に反映させるまでのタイムラグがオンサイト型の血流解析よりも長くなってしまふというデメリットもある。

本邦で管理医療機器として承認されたハートフロー**FFRCT**はオンライン型の血流解析ソフトウェアである。血流解析の診療での利用が普及すれば、オンサイト型の血流解析が主流となる可能性もある。

## (2) 研究目的の血流解析と診療目的の血流解析

研究を目的とした血流解析では、得られた解析結果を臨床転帰と関連づけたり、得られた結果から疾患メカニズムが推察されたりする。解析結果は、個々の患者の診療や診断、治療方針に対しては影響しない。研究を目的とした血流解析では、新規性が求められるため、ソフトウェアには高い自由度が求められる。しかし高い自由度が存在するソフトウェアでは、操作に高度な知識や熟練が必要となり、解析結果のばらつきにつながりうる点でデメリットもある。

一方、診療を目的とした血流解析では、解析結果は個々の患者の病変の重症度評価や治療方針を決定に使用される。解析結果は、臨床的判断をミスリードしないように単純かつ明解である必要があり、解析結果の診断性能に関しては、高いエビデンスで証明されている必要がある。診療を目的とした血流解析ソフトウェアではかえって自由度が低いほうが望ましく、目的とする解析結果をできるだけ短時間に安定して算出することが第一に求められる。

このように研究を目的とした血流解析と診療を目的とした血流解析では、目的が異なるため、それぞれのソフトウェアに求められる機能も異なる。

## (3) 付帯的な機能に関して

血流解析ソフトは画像診断装置や画像処理装置の「付帯的な機能」として提供されていることもある。その理由の一つとして、血流解析は三次元画像をもとに行われるために三次元画像処理の一つと受け取られたためではないかと推測される。

「付帯的な機能」とは「認証された管理医療機器が有する機能の一部で、医療機器の使用目的に影響を与えることない、効能又は効果に影響をあたえることがない、既存の医療機器においても同等の機能を有しているもの」である（薬食機発第 0608001 号）。このように、付帯的な機能について、どの様に使うべきか、どの様に品質が保証されているかに関して診療現場においてほとんど理解されていない。

付帯的な機能を提供する販売者側が、提供する付帯的な機能に関して、どの様な品質の保証がなされているのか、どの様なエビデンスレベルに基づいて診療に適用可能なのか等に関して情報を提供すべきであると思われる。

## 2. 臨床現場での具体的手順・工程と留意されるべき点

これまで管理医療機器(クラスII)として認可された血流解析ソフトウェアは存在しなかった。このため血流解析ソフトは、建前上は医療用のものであっても、実際の臨床現場で診断及び治療に使用されておらず、臨床研究を目的とした使用に限定されてきた(注:ハートフローFFR<sub>CT</sub>は2016年11月に管理医療機器として製造販売承認されたが2017年2月時点ではまだ診療目的では使用されていない)。

しかし、血流解析の有用性に関する認識が広まりつつあり、血流解析の中には、その有用性がエビデンスレベルの高い臨床研究で証明されるようになってきている。近い将来に管理医療機器として認可される血流解析ソフトウェア/サービスも増加してくると予想され、その場合にどのように臨床現場で使用されるかを想定した。

臨床現場で血流解析がオーダーされてから診療で活用されるまでの各工程は誰が担当し、その工程ではどのような判断が行われるのか、血流解析ソフトウェア/サービスが診療で使用されるにあたってどこに責任が存在するのかに関して考察した(表C)。

### (1) 血流解析ソフトウェアが各医療施設に設置される場合

#### 1) 血流解析のオーダー

臨床現場ではまずCTもしくは血管撮影で三次元画像に基づいて、病変の形態学的評価が行われる。その上で各診療科医師により血流解析が必要と判断された場合に血流解析がオーダーされる。血流解析をオーダーする各診療科の医師は、血流解析ソフトウェア/サービスの臨床的意義を理解している必要がある。

#### 2) 三次元画像の準備

血流解析ソフトウェア/サービスの結果は、本質的に血管形状の影響を強く受ける。三次元画像の品質が低い場合、血管形状を適切に抽出されない。このため、三次元画像の画質に対して十分な配慮が必要である。

血流解析ソフトウェア/サービスに用いるための三次元画像は、十分な信号雑音比と空間解像度を有している必要があるが、血流解析を目的として三次元画像を再撮像されるのは身体的・経済的負担のため避けられるべきである。このため、血流解析ソフトウェア/サービスを使用する施設は、撮像された三次元画像が血流解析に使用されることを考慮して、平素より高品質の三次元画像を撮像しておくような体制が整えられているのが望ましい。各医療施設の放射線部の管理責任者が責任をもって担当すると予想される。

### 3) 血流解析ソフトウェアの操作

#### ① 血流解析ソフトウェアの品質保証

適切な三次元画像が入力されて、適切な操作が行われれば、適切な血流解析結果が得られることがソフトウェア提供者により保証されている必要がある。各ソフトウェアによって適切とされる三次元画像と操作は異なることが予想されるので、使用する三次元画像の品質や操作方法は、ソフトウェア提供者により明確に規定されている必要がある。

#### ② 操作者の技術水準の維持

血流解析では次の様な工程が、各診療科医師・放射線科医師・放射線部技師等によって行われる。適切な血流解析結果を得るために、ソフトウェア操作者は医用画像・流体力学および数値シミュレーションに関する工学的知識と血管解剖に関する医学的知識を習得していることが望ましい。このため、ソフトウェア提供者はそのための教育・学習システムを整備することで、操作者の技術レベルを維持するという観点からも、解析結果の品質を保証することが望ましい。また操作者の技術レベルの維持するために、各医療施設で血流解析ソフトウェアの管理責任者に相当する者が配置されるのが望ましい。

##### ②-1 血管形状の抽出と三次元画像の品質チェック

血管抽出の過程では、解析範囲の設定、細い血管の取舍選択、隣接血管の癒合への対処方法などの様々な判断がソフトウェア操作者により行われる。

解析範囲が狭すぎると、適切に観察対象の血流が解析されない。一方で、解析範囲が広すぎると血管抽出の作業コストの増大や、境界条件が適切に設定できなくなる為解析の妥当性・信頼性が低下しうる。

細い血管の信号はノイズとの区別が難しく、血管と同程度の信号値を有する異なる組織が隣接している場合、血管のみを抽出するのが難しい。さらに、隣接する別々の血管が三次元画像上では癒合して描出されていることもある。このため、三次元画像から血管形状を適切に抽出するには、ソフトウェアの操作に対する習熟だけでなく、解剖学的知識も必要である。

抽出された血管形状が血流解析を行うのに十分な品質を有しているかの最終的な判断はソフトウェア操作者により行われる。過度に解析から除外された場合、解析の成功率を低下させる因子となる一方で、低品質な血管形状が除外されなかった場合、解析結果の品質を低下させる因子となる。血管形状の抽出と三次元画像の品質チェックは、血流解析の品質に影響する極めて重要な工程であり、ソフトウェア提供者は各医療施設の血流解析ソフ

ト管理者、操作者と共同で本工程の作業品質を保証できるようにシステムを構築するべきである。

#### ②-2 血流解析の実行

血管形状が抽出された後は、計算格子の作成と境界条件の設定が行われる。血流解析の結果は計算格子の品質の影響を強く受けるが、計算格子の品質はソフトウェア操作者の技術の影響を受けやすい。このため、医療用の血流解析ソフトウェアでは、適切な計算格子がほぼ自動的に作成されるように ソフトウェア提供者 によりソフトがデザインされているのが望ましい。

境界条件に関しても、入力ミスを避けるために、ほぼ自動的に設定されるようにソフトウェアがデザインされているのが望ましい。

計算格子が作成され、境界条件が設定された後は、数値計算が行われる。診療で血流解析を使用する場合は、短時間で結果が出ることを期待される。ソフトウェア提供者はできるだけ短時間に臨床的に有用性のある解析結果を出せるようにソフトウェアおよびハードウェアを整えることが望ましい。

#### ③ 解析レポートの作成

数値計算の結果として、計算格子の各セル（三次元画像におけるボクセルに相当）における流速値と相対的圧力値が計算される。算出された流速、相対的圧力値はそのままでは臨床的意義は少なく種々の演算が行われて血行力学的パラメーターと血流動態画像が作成されるが、臨床的意義のある血行力学的パラメーターと血流画像を含む血流解析レポートが容易に作成されるようにソフトウェアが設計されていることが望ましい。

血行力学的パラメーター等の臨床的意義に関しては、前向きコホート研究で証明されたレベル3以上のエビデンスに基づいていることが望ましい（表D）。

#### ④ 診療での利用

血流解析レポートに基づいて、患者に説明が行われ、病変の診断および重症度評価などが行われる。現時点では医師の間では血流解析に関する知識は十分に浸透しているとはいえないため、血流解析に関する専門的知識を有する医師の育成するための教育の実施、適正利用指針の策定等、関連学会の役割に期待したい。

### (2) 血流解析が受託の医療サービスとして提供される場合

血流解析ソフトウェアが各医療施設に設置される場合とほぼ同様であるが、次の様な点に考慮する必要がある。

#### 1) 三次元画像の匿名化

医用画像には様々な個人情報があるが **Dicom** タグとして埋め込まれている。血流解析サービス提供者に依頼する場合、これらの個人情報の取り扱いに留意する必要がある。

連結可能匿名化が施された画像が血流解析サービス提供者に送付されると想定されるが、個人情報の削除が不十分なデータが送付された場合に、どの様に対処するかに関して、予め取り決めておく必要があるとおもわれる。

個人情報が流出した場合の責任の所在に関して、血流解析サービス提供者と各医療施設の間で、予め取り決めておくのが望ましい。また、本件に関する基本的な指針は関連学会や当局等から発表されていることが望ましい。

#### 2) 三次元画像の目的外使用

血流解析サービスの提供者のもとには集まった医用画像は、医用画像そのものや解析結果の販売などのビジネスに転用されることが懸念される。

血流解析のために送付されたデータの利用の制限、保管方法、破棄方法に関して血流解析サービス提供者は予め各医療施設と契約しておくことが望ましい。また、本件に関する基本的な指針は関連学会や当局から発表されていることが望ましい。

#### 3) 解析の品質保証

血管の抽出や解析範囲の設定、計算格子の作成、境界条件の設定などがサービス提供者により行われるが、どの様な品質管理が行われているかがサービス提供者により明らかにされていることが望ましい。

また実際に品質が維持されていることを明らかにするために、学会や各医療施設が定期的にデータをチェックできる仕組み等が構築されるべきである。

#### 4) 解析レポートの保管

各医療施設に送付された匿名化を復号し、各医療施設の個人の診療録に保管するシステムが各医療施設毎に構築される必要がある。解析レポートは通常の記録と同様に保管される必要がある。

### 3. 血流解析に対する問題点と現状の医師のあるべき姿

#### (1) 研究と診療の区別



現在のところ、医師の血流解析に対する期待は臨床研究への活用にあると推察される。研究と診療は区別されるべきで、研究を目的とした血流解析に医療費を投じるのは不適切である。血流解析ソフトの診療を目的とした利用に関して関連学会でガイドラインなどが策定されるのが望ましい。

現在の血流解析ソフトウェア／サービスの臨床的意義は、ハートフローFFR<sub>CT</sub>を除いて、エビデンスレベルの高い研究で証明されておらず、エビデンスレベル 4 以下のケースシリーズ・症例報告を根拠としている。血流解析を診療で使用するにあたって、高いエビデンスレベルに基づいた根拠が確立される必要がある。

## (2) 血流解析の利用に関して

血流解析の結果は、血行力学的パラメーターとともにインパクトの強いカラフルなコンピューターグラフィックスとともに提供されると予想される。しかし、血流解析レポートは、三次元画像の品質や血流解析作業の品質など数多くの因子の影響をうけ、様々なアーチファクトを含みうる。このことを理解したうえで、他の検査結果を含めて、総合的に疾患を診断することが期待される。

現時点では疾患と血流解析の両方に精通した医師は多くなく、血流解析の臨床的意義と限界、血流解析結果をどう医学的に解釈するかに関する知見は十分に蓄積されているとは言いがたい。血流解析を診療で利用する医師は積極的に血流解析に関して学習することが期待される。また、関連する学会により、適正使用指針やガイドラインの策定や、適切な教育・学習システムが構築されることが望ましい。

表 A 血流解析のソフトウェア／サービスの分類

汎用	オンサイト型	オープンソース	OpenFoam, Frontflow/Blue
		インハウス	各研究室
		コマーシャル	Fluent, CFX, SCRYU/Tetra
医学・医療用	オンライン型	脳動脈瘤用	Hemoscope
		医療機器	ハートフローFFR <sub>CT</sub>
	医療サービス	Cardio Flow Design	
	「付帯的な機能」型	画像診断装置	東芝 CT-FFR
		画像処理装置	ザイオステーション Hemoscope

注：本表にすべてのソフトウェア／サービスが記載されているわけではない

表 B 医学・医療現場での使用が想定された血流解析ソフトウェア／サービス

ソフトウェア/ サービス名称	開発	形式	主な対象疾患	説明
endovantage	Endovantage, US	受託解析	脳動脈瘤	脳血管のカテーテル治療を支援するための各種シミュレーションサービス。デバイス留置のシミュレーションから血流解析まで幅広いサービスが医療機関や医療機器開発メーカー、個々の研究者に対して提供されている。
GIMIAS	Center for Computational Image and Simulation Technologies in Biomedicine, The University of Sheffield, UK	スタンドアロン	脳動脈瘤	ラピッドプロトタイピングを主目的とする汎用の医用画像処理のソフトウェアであるが、脳動脈瘤の血流解析も行える。オープンソースであり無料で入手可能。
Heartflow	HeartFlow, US	オンライン	冠動脈狭窄	冠動脈狭窄の評価を行うための血流解析の受託が含まれる医療機器。本邦でも保険診療で解析が提供される見込み。
Hemoscope	株式会社イービーエム（日本）	スタンドアロン	脳動脈瘤	脳動脈瘤の血流解析に特化した医用画像処理ソフト。スタンドアロンのソフトウェアとして研究用ソフトとして提供されているほか、医療用画像処理ワークステーションの付帯機能としても提供されている。

MeVisLab	MeVis Medical Solutions AG, Germany	スタンドアロン	脳動脈瘤	様々な機能を有する汎用の医用画像処理ソフト。脳動脈瘤の血流解析を行える。医療機関や個々の研究者に販売されている。
SimVascular	SV Development Team (UCSD, UCSF and others), US	スタンドアロン	冠動脈狭窄 大動脈瘤	血流解析を主目的とする医用画像処理ソフト。心臓、肺、大動脈などの循環の血流解析が主なターゲット。オープンソースであり無料で入手可能。
UT-Heart	株式会社 UT-Heart 研究所 (日本)	受託解析	不整脈 先天性心奇形	個人の心臓を血流を含めてコンピュータ上に再現し、病気のメカニズムに則った診断と仮想的な治療を可能にするためのシステムを開発している。
心血管血流解析 シミュレーション	Cardio Flow Design	受託解析	冠動脈狭窄 大動脈瘤 脳動脈瘤	心血管、冠動脈、脳動脈瘤などの血流解析を受託する医療サービス。個々の患者、個々の研究者に対して解析サービスをネットで販売している。

表 C 血流解析の各工程における品質保証と責任の所在 (案)

三次元画像の品質保証	各医療施設の放射線部の管理責任者
解析ソフトの品質保証	ソフトウェア提供者
解析結果の品質保証	ソフトウェア提供者 各医療施設の血流解析ソフトの管理責任者 各医療施設の血流解析ソフトの操作者
適正な診療での利用	各医療施設の医師 関連学会

表 D 診断に関するエビデンスレベル

レベル	内容
1	検証的な <u>前向き</u> コホート研究 絶対的な感度・特異度
2	探索的な <u>前向き</u> コホート研究
3	非連続的な <u>前向き</u> コホート研究
4	ケースコントロール研究
5	専門家の意見

### Ⅲ-5 ハートフロー社 FFR<sub>CT</sub>の「審議結果報告書(医療機器審査管理課)」と、FDA 資料「De Novo Classification Request for FFR<sub>CT</sub> v. 1.4 (FDA の新規分類、2016 年 10 月 21 日)」との比較に関する報告

東北大学 流体科学研究所 流動創成研究部門

太田 信

#### 1. はじめに

ハートフロー社 FFR<sub>CT</sub>に関する日米の審査結果について吟味することで、今後の血流 CFD ソフトウェアの審議に必要と考えられる項目の検討に資する。審査結果の比較は公開されている内容に特化しているが、審査上重要と思われる箇所の公開の有無が比較できると考えられる。

#### 2. 「審議結果報告書」の性能評価に関する報告事項について

性能評価欄 (P11~P13) では、以下の内容について評価している。

- a. プロセスバリデーション
- b. 3次元モデルの検証
- c. メッシュの検証

##### a. プロセスバリデーションの報告内容

- a-1 性能適正評価
- a-2 可動性能適格性評価

##### a-1 性能適正評価 (PQ)

FFR<sub>CT</sub>とプレッシャーワイヤ (FFR<sub>cath</sub>) との比較によるバリデーション(整合性)を、感度及び特異度を算出し、信頼度を判定。このとき、「CT データの品質確認ができた症例(3次元モデルの検証は後述)」を用いている。

##### a-2 可動性能適正評価 1 (OQ-1)

人介在による誤差について、別人で行った場合の検証。

##### a-3 可動性能適正評価 2 (OQ-2)

OQ1 での繰り返しを行った場合でのエラーの検証。

##### b. 3次元モデルの検証

各工程に対する「適切性」を評価。自動検出機能の誤差等が適合基準を満たしており、3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の判断が示される。本検証項目は、FDA 資料からは見当たらない。

#### c. メッシュの検証

15 症例において、最適化メッシュと言われるものと高精細メッシュと呼ばれるものの CFD 結果を、同一形状で比較を行った。本検証項目は、FDA 資料からは見当たらない。

### 3. 臨床的有効性に関する記述

臨床的有効性については、国際共同試験（DeFACTO Study, DISCOVER-FLOW 試験, HeartFlowNXT）を行い、報告している。内容は、他の非侵襲的検査（cCTA, MRI SPECT, 負荷エコー）と比較して、FFR<sub>CT</sub>の感度と特異度が同程度であることを示した内容である。

### 4. FDA 資料上のみで記述されている部分

#### (1) パフォーマンステスト（ベンチテスト）

レーザードップラーとフェイズコントラスト MRI との比較. 定常流および拍動流で定量的比較を行った、との記述がある。

#### (2) パフォーマンステスト（動物）

動物モデルを用いて、ソフトの技術的整合性を行っている。しかしながら、動物モデルは患者の心血管と違うため、臨床有効性を不相当と見なす、との記述がある。

### 5. 考察及びコメント

報告書間での相違を抽出し比較を行うことは、審議に対する考え方の相違を表す可能性がある。「審議結果報告書（医療機器審査管理課）」は 3 次元モデルの検証やメッシュの検証も記載しているため、工学分野における審議も行われたことを意味し、医工学分野への配慮と見ることができる。しかしながら、下記に述べる工学技術についても記載（公開）されると、さらに信頼性が向上すると考えられる。

- ① 境界条件の設定方法
- ② 分岐の有無と分岐の境界条件設定
- ③ WSS など、流速と圧から算出される生化学的パラメータに関する評価

### III-6 心臓血管分野の血流シミュレーション (FFR) の実際

東邦大学医療センター 大橋病院 内科学講座

中村正人

福岡山王病院

横井佳宏

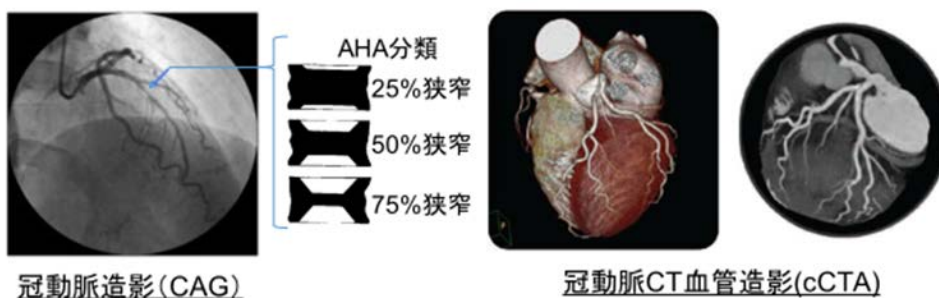
#### 1. はじめに

解剖学的な冠動脈狭窄度評価に基づいて多くの診療行為が行われてきたが、機能的冠動脈狭窄評価と解剖学的冠動脈狭窄評価のミスマッチや、機能的冠動脈狭窄を優先する治療の有用性が指摘されたことで機能的な冠動脈狭窄評価に対する関心が非常に高まっている。この機能的狭窄度評価は核医学検査に限られていたが、最近になって新たにハートフローFFR<sub>CT</sub>が開発され本邦でも承認された。FFR<sub>CT</sub>は冠動脈CTの情報からスーパーコンピューターを用いてFFR (Fractional flow reserve) を算出したものである。非侵襲的に冠動脈枝ごとの評価が可能であり、簡便であることから診療の流れを変えるものと推測されている。このため、コンピューターシミュレーションによる類似の評価法開発が進められている。

#### 2. 冠動脈狭窄度評価：解剖学的狭窄度評価と機能的な狭窄度評価

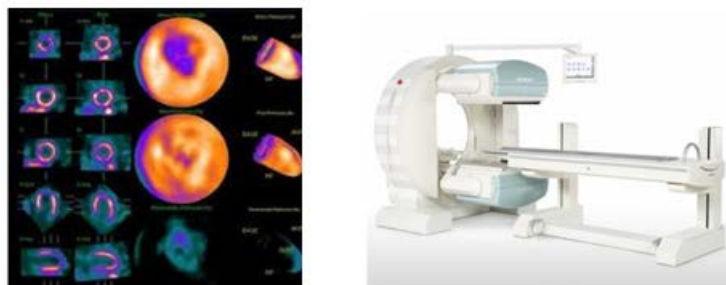
冠動脈の狭窄度評価は解剖学的評価と機能的冠動脈評価に分けられる。前者には冠動脈造影、冠動脈コンピュータ断層血管造影 (冠動脈CT)、冠動脈MRIがあり、後者には核医学検査、冠予備能 (CFR)、FFRなどが挙げられる。冠動脈造影による手法は目視により冠動脈狭窄度 (重症度) 評価が中心であり75%以上が有意狭窄と判断され、侵襲的検査であるため最終的に診断を得る際に実施する検査という位置付けである。このため、非侵襲的検査により冠動脈造影と同様の評価ができれば簡便で理想的と考えられCT、MRIによる冠動脈造影が開発された (図1)。

図1: 虚血性心疾患の診断法①: 解剖学的診断



一方、機能的な狭窄度評価は虚血を実証する手法であり、核医学検査では左室心筋量に対する虚血心筋の割合を定量化し、虚血領域の広がりや評価可能である（図2）。また、予後予測にも有益であることが示されている。しかし、相対的な血流情報を表示する方法であるため多枝病変では冠動脈支配領域に一致した虚血評価が困難であり、責任病変の特定には限界がある。

図2:虚血性心疾患の診断法②: 生理学的診断(SPECT)



心筋血流シンチグラフィ / SPECT

### 3. FFR の概念

最近になってカテーテル治療の現場（血管造影室）でガイドワイヤーベースに冠動脈病変の機能的狭窄度を評価する方法が考案された（図3）。FFR がその代表であり、狭窄存在下の最大心筋灌流量/正常最大心筋灌流量で算出される。ATP、パパベリンなどの薬物を負荷して抵抗血管を最大限に拡張した状態（最大充血時）が最大心筋灌流量であり、その時の抵抗値  $R$  は最小であり一定となる。狭窄近位部の冠動脈圧（ $P_a$ ）、狭窄遠位部の冠動脈圧（ $P_d$ ）に対し冠静脈圧（ $P_v$ ）が十分低いと仮定すると FFR は  $P_d/P_a$  を用いて算出可能である（図3）<sup>1)</sup>。FFR が 0.75 あるということは、その血管が正常であった場合に得られる最大血流量の 75%の血液を供給するというを意味する。非侵襲的な負荷試験（負荷心筋シンチグラム、負荷心エコー図、運動負荷心電図）における虚血所見と FFR 値の関係を検討した結果から、FFR 0.75 が虚血出現の閾値として良好であると報告されている。FFR は枝ごと、あるいは狭窄ごとに虚血の有無を判断する際に有用である。したがって、多枝病変において、個々の病変の重症度を正確に評価し、それを合算して症例としての重症度を考慮することは、治療後の予後を予測する上で非常に重要であると考えられている（Functional SYNTAX score）。



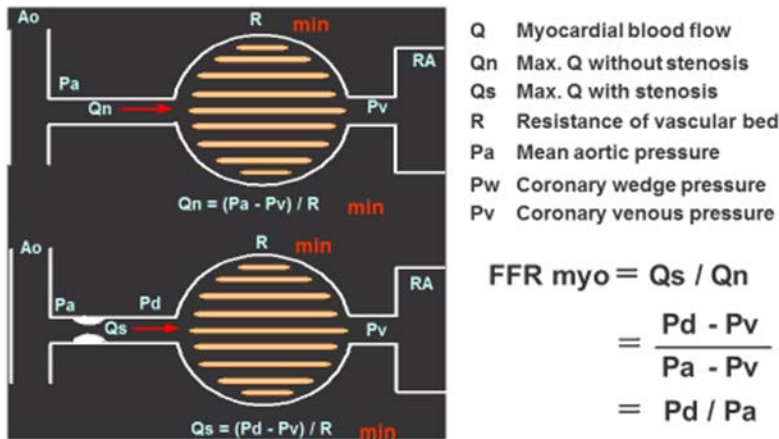


図 3 : FFR の概念 : FFR は Pd/Pa を用いて算出可能である

#### 4. 解剖学的な狭窄と機能的狭窄の差異

冠動脈は病変の形態も狭窄度に加え血流動態に大きな影響を及ぼす<sup>2)</sup>。また、目視による評価は主観的要素が大きいため、解剖学的な狭窄度評価と機能的な狭窄度の評価は必ずしも一致しない(図 4)<sup>3)</sup>。このため、解剖学的な狭窄評価に基づいた冠動脈形成術と機能的な冠動脈狭窄評価に基づいた冠動脈形成術の成績を比較すると機能的狭窄度評価の方が成績は良好であることが示されている<sup>4)</sup>。さらに、機能的に有意な狭窄病変でない場合には薬物療法による管理も予後は良好であることも示されている<sup>5)</sup>。

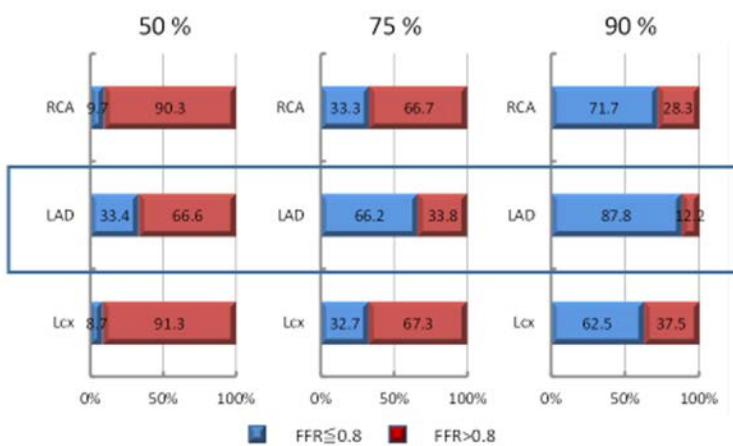


図 4 : 目視 75%以上が有意狭窄と判断されるが、機能的な有意狭窄 (FFR≤0.8) との一致は必ずしも高くない。特に右冠動脈、回旋枝においては 30%程度に限られる (出典 : 文献 3)

## 5. 冠動脈 CT FFR

冠動脈 CT は冠動脈造影と同様に解剖学的な冠動脈狭窄検出方法であるが、本法はこの 10 年間で飛躍的な進歩を遂げた。ディテクター、解析ソフトなどの進歩によって空間ならびに時間解像能は著しく改善し臨床で広く使用されるようになった。冠動脈 CT を先行させると冠動脈造影は 50%減り、血行再建の施行率は約 2 倍となることを PROMISE 試験は報告している<sup>6)</sup>。しかしながら、冠動脈 CT を行うことによる予後の改善は認められなかった。このことは、冠動脈造影へのゲートキーパーの役割を担うためには機能的な冠動脈狭窄評価と解剖学的な冠動脈狭窄評価の両面が必要であること示唆している。この問題を克服するため薬物負荷による CT 心筋灌流評価が最初試みられた。本法は有効な方法であったが、薬物負荷を要すること、繰り返しての CT 撮像による被爆、微小循環障害を区別不可能などの問題点が大きな障壁となった。一方、ガイドワイヤーベースでの機能的冠動脈狭窄評価 FFR は、DEFER 試験<sup>4)</sup>、FAME 試験<sup>5)</sup>によって臨床的有用性が示されたことから治療戦略を決定するうえでの標準的な手法となった。しかし、実臨床における FFR のゲートキーパーとしての役割は血管造影施行時に使用する検査であるために限定的であった。次いで、登場したのが FFR<sub>CT</sub>である。近年の技術的ならびに科学の進歩によって FFR<sub>CT</sub>が開発された。数値流体力学と定量的解剖学および生理学的モデリングの統合により、患者固有の血行動態のパラメーターが（血流速度、圧力、圧力勾配）標準的に取得された冠動脈 CT データセットからシミュレーション可能になったことから FFR<sub>CT</sub> 算出が実現化した。

### （1）FFR<sub>CT</sub>の概略

FFR<sub>CT</sub>は前述のごとく数値流体力学（Computational Fluid Dynamics: CFD）が基礎になっている。必要な情報は標準的に撮像された CT データセットのみであり、追加の撮像、薬物負荷、特殊な画像処理は必要ない。本法は下記の原理に基づく。第 1 の原理は、安静時の総冠動脈血流を CT で評価した心筋体積から定量化できる。第 2 の原理は、安静時の微小循環血管抵抗は冠動脈のサイズに反比例する。したがって、正常血管および罹患した血管の血管径は灌流血流量に適應する。第 3 の原理は、アデノシン注入に対する冠微小循環の血管拡張は予測可能であり、最大充血時の血流量を計算モデル化することが可能である。患者特有のこれらの冠循環生理学数学的モデルを 3D 計算流体モデルに統合することにより、冠動脈の各点における冠動脈流量および圧力の計算が可能になり、最後に、シミュレートされた最大充血状態下での冠動圧と大動脈圧との比から FFR<sub>CT</sub>が計算される。

### （2）実際の FFR<sub>CT</sub>解析フロー

実際の解析フローを下記に示す。

- ① CT ワークステーションなどから Heart flow 社のサーバーに CT 画像情報を自動送信

- ② スライス幅が 1 mm 未満であること、観察範囲が 25.5 cm 以下であることが自動で確認される
- ③ アーチファクトがないことをアナリスト、ソフトウェアにより確認し 3 次元モデルの再現を自動で行う (図 5)
- ④ 大動脈起始部、入口部の位置の不備があればアナリストにより修正が行われ、冠動脈の走行を内腔中心線で自動に再現する。不備があればアナリストにより修正され、自動的に再度表現する
- ⑤ 左室の心筋形状を自動で再現し、不備はアナリストによって修正される
- ⑥ 三次元モデルの再現の確認が行われ、生理学的数値が自動算出される
- ⑦ 自動的に冠動脈と大動脈の 3D モデルを四面体メッシュで分割し、次元モデル情報を入力、各メッシュにおける圧 (P) と速度 ( $V_x, V_y, V_z$ ) をナビエ・ストークスの方程式を用いて解き、 $FFR_{CT}$  値が安定した値になるまで繰り返し計算を行う。 $FFR_{CT}$  値が算出され、値が色で反映された 3 次元モデルが作成
- ⑧ 解析結果に不備がないか確認を行う
- ⑨ 解析結果が送信される
- ⑩ 解析結果が Heart flow から送られる (図 6)

生理学的パラメーターの流体力学計算に必要な境界条件を表 1 に示す。

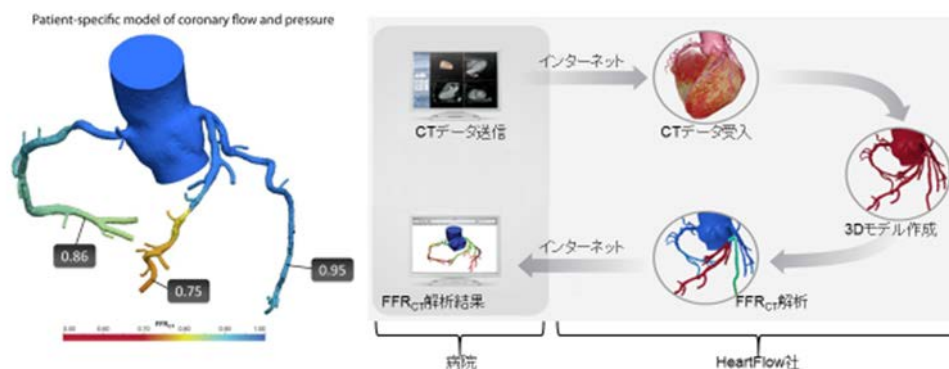


図 5 : 循環動態解析プログラムの流れ。転送されたデータから冠動脈、心筋、大動脈の 3D モデルが作成し生理学的なパラメーターを算出。四面体メッシュで分割し、流れの方程式を用いて解析が実施される。

# FFR<sub>CT</sub> 解析結果- Page 1

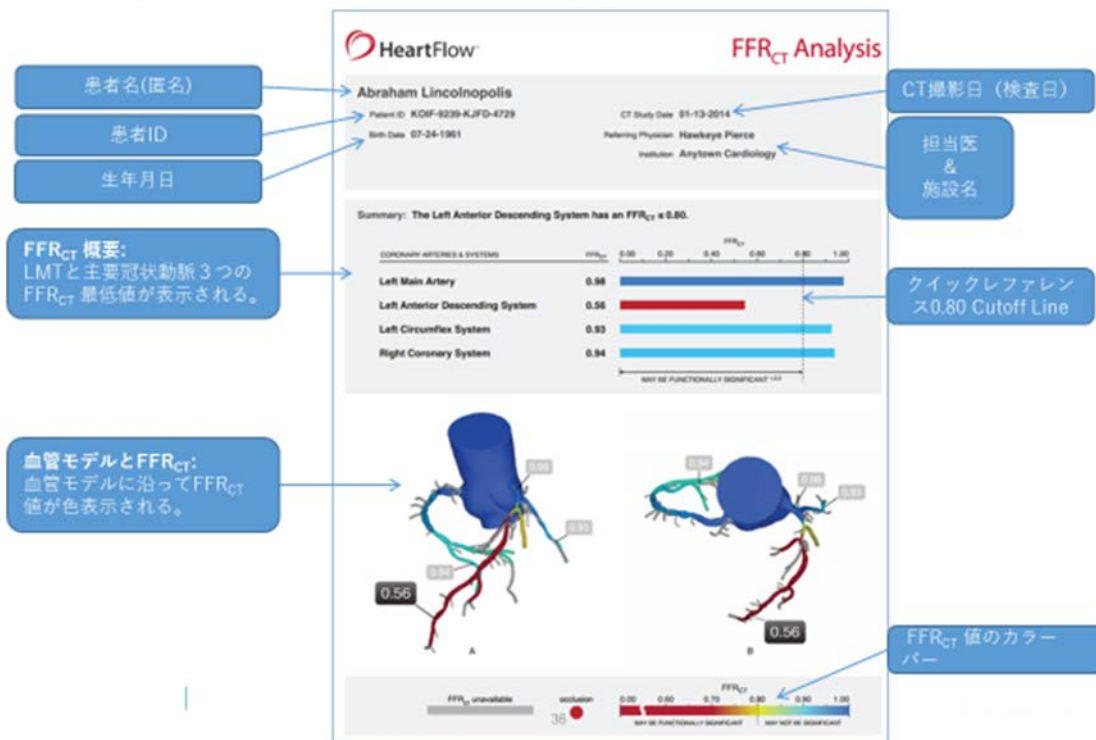


図 6 : 報告される解析結果

要素	個別/固定	固定値の理由
血管形状	患者個別	—
生理学的パラメータ	血液密度	固定値 個人差の影響が無視できるため。
	血液粘度	固定値 個人差の影響が無視できるため。
	大動脈圧(Pa)	固定値 FFR <sub>CT</sub> 値はPd/Paで算出する。このとき、Paの個人差は相殺されるため。
	大動脈血流量	患者個別(血管形状に依存する。)
	冠動脈圧	患者個別(血管形状に依存する。)
	冠動脈血流量	患者個別(血管形状に依存する。)
メッシュ	患者個別	(血管形状に依存する。)
CFD計算	患者個別	(血管形状・生理学的パラメータ・メッシュに依存する。)

表 1 : 解析に用いられる個人差の指標

## 6. 冠動脈 CT FFR

FFR<sub>CT</sub>のエビデンスをなす主要な3つの臨床試験を表2に示す。診断能について感度、特異度が検討されている<sup>7,8,9)</sup>。

### FFR<sub>CT</sub>の臨床試験結果

試験名	Discover-Flow	DeFACTO	NXT
目的	FFR <sub>CT</sub> 診断能の調査	FFR <sub>CT</sub> 診断能の調査	FFR <sub>CT</sub> 診断能の調査
期間	2009, Oct~2011, Jan	2010, Oct~2011, Oct	2012, Sep~2013, Aug
デザイン	前向き多施設試験	前向き多施設試験	前向き多施設試験 (国内3施設含む)
被験者数	103名	252名	254名
結果	患者毎の診断性能は以下のとおり。カッコ内は血管毎の診断性能である。		
- 精度	84%	73% (71%)	81% (86%)
- 感度	88%	90% (74%)	86% (84%)
- 特異度	82%	54% (67%)	79% (86%)
- PPV	74%	67% (41%)	65% (61%)
- NPV	92%	84% (90%)	93% (95%)
備考	最初に行われた FFR <sub>CT</sub> の臨床試験であり、医師主導であった。	<ul style="list-style-type: none"> <li>特異度は目標値を下回った。</li> <li>原因：①CT画質、②侵襲的FFR手技のばらつき</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DeFACTOの問題を解決して実施。</li> <li>PMDAとFDAにおける承認申請資料。</li> </ul>

表2：主な FFR<sub>CT</sub>臨床試験<sup>7,8,9)</sup>

## 7. 終わりに

当面、冠動脈 CT で中等度狭窄病変に対する臨床応用が行われることになるであろうが実際の臨床的有用性についてはまだ明らかではなく、現在進行中の臨床研究の結果が待たれる。また、特殊な画像処理などは必要でないというメリットを有するが、良好な画像であることが基本である。このため、造影剤不足、モーションアーチファクト、石灰化、ステントなどは FFR<sub>CT</sub>の診断性能を低下させるといった限界は依然として未解決である。

### 文献

- 1) Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183–3193.

- 2) Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, PHD, Kim YT, Yun SC, Song H, Lee JY, Kim WJ, MD, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Mintz GS, Park SW. Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 1029–36
- 3) Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, Hara K, Ishiwata S, Itoh T, Hamanaka I, Wakatsuki T, Sugano T, Kawai K, Akasaka T, Tanaka N, Kimura T. Prevalence of visual–functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry. *Cardiovasc Interv Ther.* 2014 Oct;29(4):300-8.
- 4) Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–2111.
- 5) Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *N Engl J Med* 2009; 360: 213–224.
- 6) Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2015;372:1291–300.
- 7) Koo BK, et al, Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(19): p. 1989-97.
- 8) Min JK, et al: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 2012. 308(12): p. 1237-45.
- 9) 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). *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(12): p. 1145-55.

### III-7 脳血管分野の血流シミュレーションの実際

東北大学病院 脳神経外科

富永悌二

東京大学医学部附属病院 脳神経外科

庄島正明

#### 1. はじめに：脳血管の血流シミュレーションへの期待と現状

脳血管障害には、脳動脈瘤、脳内出血、脳梗塞、脳動静脈奇形、もやもや病、並びに、その他の脳血管奇形（海綿状血管腫や硬膜動静脈瘻など）などがあり、これら全ての疾患の病態生理に、血行動態が様々な形で影響を及ぼしているものと考えられる。血行動態は、血管内腔を流れている血液の方向と速度、および圧力で定量的に表すことができる。また、脳血管の血流シミュレーションにおいては、血流が血管壁内腔に及ぼす影響を検討する目的で、しばしば、壁せん断応力が計算される。壁せん断応力は、流速ベクトルに垂直方向の速度勾配と血液の粘性係数から算出する。血流が動脈壁に及ぼす壁せん断応力が生理学的正常範囲を逸脱すると、血管内皮細胞が機能異常を起こすことが、主に *in vitro* の研究によって明らかにされている。

現在、頭蓋内の血行動態を観察するために用いられている代表的なモダリティとして、経頭蓋ドップラー法、位相差 MRI、脳血管撮影がある。これら 3 者のそれぞれの問題点は以下の通りである。経頭蓋ドップラー法は、観察可能な範囲が狭く、また、測定値（流速）の再現性に乏しい。位相差 MRI は、血流方向と血流速度を検出できるが測定値の時間的分解能と空間的分解能が低い。脳血管撮影は、通常、解剖学的形状を評価するために行われる。フィリップス社の **AneurysmFlow** を除けば、脳血管撮影において血行動態に関する定量的評価が行われることは少ない。すなわち、既存のモダリティでは、頭蓋内の血行動態を十分に評価し、血行動態が脳血管障害に及ぼす影響を調べることは困難であった。

1980 年代後半から、血流シミュレーションが大血管および心臓における血行動態の研究に用いられるようになった。さらに、血流シミュレーションに用いられるハードウェアおよびソフトウェアの進歩に伴い、より複雑な形状を有する脳血管における血行動態の解析、あるいは、病的な形状を有する脳血管（すなわち脳動脈瘤）における血行動態の解析が可能になった。現在、脳血管の血流シミュレーションは、従来のモダリティでは困難であった頭蓋内の血行動態を詳細かつ定量的に解析する手段として期待されている。血行動態と病態生理との関係を検討することが可能となることで、あらゆる脳血管障害において新しい知見が見出される可能性がある。これは、脳血管の血流シミュレーションに期待される役割の一つである。

血流シミュレーションによって得られた研究結果は、最終的に臨床現場において活用される必要がある。しかし、古今東西の脳血管の血流シミュレーション研究を俯瞰すれば、ほとんどの研

究が、シミュレーション結果の定量的評価に関する正当性検証、その限界、得られた計算値の境界条件に対するロバストネス、の3点について無自覚であることが分かる。これは、循環器分野の血流シミュレーション（FFR）が、この3点に自覚的であるのと対照的である。

血流シミュレーションを臨床応用する場合、対象疾患に関連する何らかの血行動態について、定量的評価を行うことが想定される。一般に、血流シミュレーションによって、観察したい対象領域の詳細な血行動態、とくに血流方向と血流速度に関しては、十分な時間的・空間的解像度を有する計算結果が得られる。しかしながら、得られた計算結果の解釈については、十分に注意を払わなければならない。血流シミュレーションは、前述のような経頭蓋ドップラー法、MRI、あるいは脳血管撮影と異なり、直接、眼前にある現象を観測・測定しているわけではないことが、その理由である。血流シミュレーションにおいては、流体の振る舞い、血管壁の物理学的性質、血液の物性値について、何らかの仮定に基づく単純化が行われている。そのため、実際の血行動態と血流シミュレーション結果とを定量的に比較した場合、両者には必然的な差異がある。また、血流速度については、流入境界条件に大きく依存することに、特別な注意を払わなければならない。

現時点において、脳血管の血流シミュレーションは、定量的評価の信頼性に関して、見解が定まっておらず、そのために、医療現場が期待する役割を果たすことができていない。血流シミュレーションソフトウェアの評価指標を定める上では、このような実情を念頭に置いておくべきである。

## 2. 脳動脈瘤の破裂リスク評価

脳血管の血流シミュレーションを用いた研究は、その多くが脳動脈瘤に関するものである。これには、以下の二つの理由が考えられる。一つ目の理由は、脳動脈瘤は有病率が約5%と高く、ありふれた疾患であること。二つ目の理由は、脳動脈瘤の臨床においては、破裂の予測という明瞭で重大なニーズが存在すること。即ち、脳動脈瘤は、破裂すればくも膜下出血という致命的病態をきたすが、実際に破裂する脳動脈瘤は極めて少ない。近年の脳ドックの普及に伴い、無症候性の未破裂脳動脈瘤の発見数は増加しているが、そのうちでも、破裂する危険性の高い症例に対して、選択的に予防的治療を行いたいというニーズである。

2003年、脳動脈瘤の血流シミュレーションの成功例が初めて報告された<sup>2)</sup>。2011年には、100例以上の脳動脈瘤に関する血流シミュレーションを行った2つの研究が発表され<sup>3)4)</sup>、その結果、2012年に、未破裂脳動脈瘤の治療適応に血行動態を考慮することが、Class II b、Level Bの推奨項目としてAHA (American Heart Association) のガイドラインに収載されるに至った<sup>5)</sup>。しかし、その後、どのような血行動態が破裂の危険性を高めるのかに関する多くの研究結果が報告されて



きたものの、いまだに統一的な見解が得られていない。もちろん、未破裂脳動脈瘤の臨床において、血流シミュレーションが積極的に活用されているという事例は、ほとんど存在しない

これには、大きく4つの原因が考えられる。一つ目は、血行動態と脳動脈瘤破裂との因果関係を証明するための前向き研究が困難であることである。すなわち、すでに証明されている脳動脈瘤破裂の危険因子は七つあるが（年齢・性別・高血圧・発生部位・大きさ・不整形・クモ膜下出血の既往）、新しく関連性を証明したい血行動態関連の因子を含めた合計8因子を独立因子に含めた場合、8000人年以上が必要となる。二つ目は、脳血管の血流シミュレーションが医療現場に普及していないという事実である。血流シミュレーションを実施しているのは、いまだに専門家を擁する一部の施設に限られている。再現性のある血流シミュレーションを行うためには、ハードウェア・ソフトウェアの充実のみならず、人的資源の習熟が必要であることを念頭に置かなければならない。三つ目の原因は、血流シミュレーションによって得られる計算値のロバストネスの問題である。しばしば、脳動脈瘤破裂との関連性が報告される壁せん断応力は、流入境界条件への依存性が強い。そのため、壁せん断応力に関して定量的評価を行う場合には、計算結果のロバストネスを増加させる何らかの工夫が必要である。しかし、現時点においては、その統一的な基準がない。四つ目の原因は、特殊な血行動態パラメータが次々に考案され、その臨床における有用性や境界条件に対するロバストネスが十分に検証されることなく、発表されてしまったことである。このような特殊なパラメータを用いた研究は、追試すら困難な場合が多く、当該研究分野に混乱を招いた<sup>6)</sup>。なお、二つ目と三つ目の問題点を解決する方策として、血流シミュレーションのための専用ソフトウェアを開発する試みが日本を含む世界の数施設でなされている。

総じて、脳動脈瘤の破裂リスク評価における血流シミュレーションは、国際的なガイドラインに収載されるまで認知されたものの、現時点までに脳動脈瘤臨床へ果たした貢献は、極めて少ない。その原因の一つとして、血流シミュレーションの定量的評価に対する信頼性が問題となっている。

### 3. 脳動脈瘤に対する血管内治療の効果予測

臨床行為は大きく、診断と治療に大別される。脳血管の血流シミュレーションを診断に生かそうとする試みが、前述の脳動脈瘤の破裂リスク評価であった。一方で、脳動脈瘤の治療に、脳血管の血流シミュレーションを役立てようとする試みがある。脳動脈瘤に対するコイル塞栓術、あるいはフローダイバージョンの治療効果を予測しようとする試みである。

#### (1) 脳動脈瘤コイル塞栓術の効果予測

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は、標準的治療法として確立されたものであり、血管内から脳動脈瘤内へと誘導したカテーテルを通じて、脳動脈瘤内に金属製のコイルを充填し、脳動脈瘤の血栓化を促進する血管内治療法である。開頭して動脈瘤の丙部を金属製のクリップで遮断するク

リッピング術と比較して低侵襲であることが長所である。しかし、治療後に約 20%の症例において、血流の再開通に伴う脳動脈瘤の再発が起こる。脳動脈瘤の再発は、患者の生活の質を著しく損ない、再治療を要することで本邦の医療経済を圧迫する。

再開通に影響する因子として、脳動脈瘤の大きさ、位置、開口部の大きさ、破裂の既往、壁在血栓の有無、コイル充填率の大小が報告されている<sup>7)</sup>。他方、臨床の現場においては、コイル塞栓術後の再発に、血行動態が大きく関与しているのではないかとの認識があった。即ち、脳動脈瘤への流入血流の大小が、コイル塞栓術の奏功率に影響を与えているのではないかとの仮説である。

2016年、この仮説は、部分的に証明された。すなわち、脳底動脈先端部に発生した脳動脈瘤においては、血液流入率の高いものほど再開通を来しやすいという後方視的研究が報告された<sup>8)</sup>。ここで、血液流入率とは、血流シミュレーションの結果を用い、図の  $Q_a/Q_b$  で計算される(図1)。

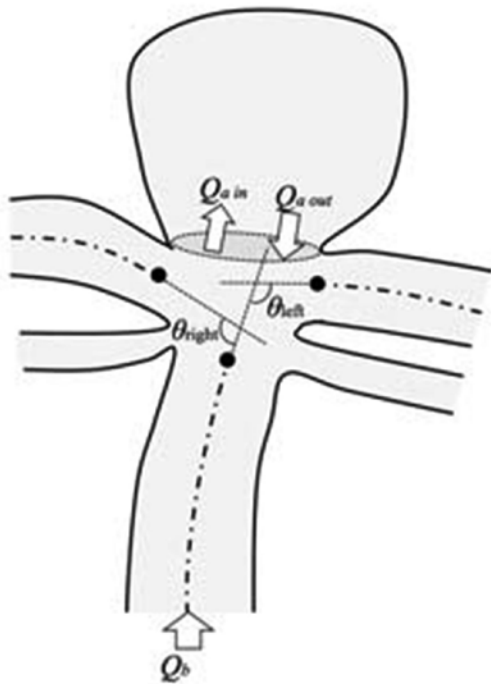


図1 血液流入率の定義

脳動脈瘤への流入血流量  $Q_a$  [mL/s] は、流入境界条件への依存性が高い。しかし、 $Q_a$  を、親動脈血流量  $Q_b$  [mL/s] で除した血液流入率は、流入境界条件に対するロバストネスが高い。このような、将来の臨床応用を見据えたロバストなパラメータ設計は、大いに参考になるものと考えられる。血液流入率が 0.5 以上の脳底動脈先端部動脈瘤は、有意に再開通が多い(図2)。現時点で、他の部位に発生した脳動脈瘤について、同様の後方視的研究が国内数施設で進行中である。さら

に、同様の仮説を証明するための前方視的多施設共同研究が、2017年に開始されることになっている。

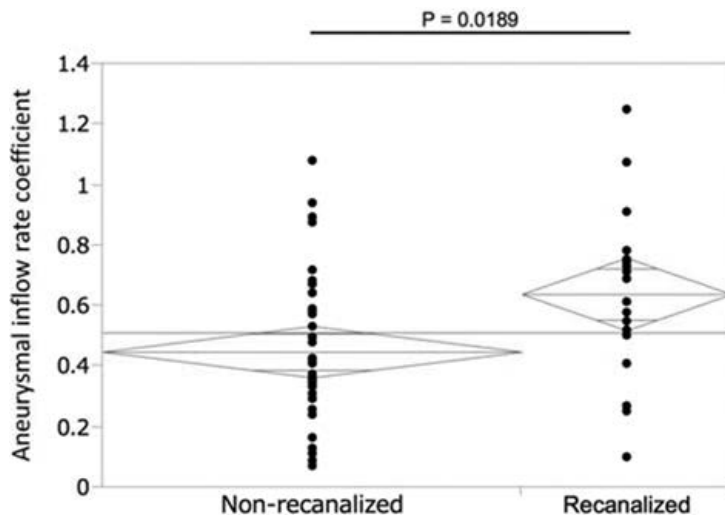


図2 再開通群（右）と非再開通群（左）における血液流入率の差異（ $p=0.0189$ ）

## （2）脳動脈瘤に対するフローダイバージョン治療の効果予測

脳動脈瘤に対するフローダイバージョン治療は、脳動脈瘤の開口部を含む親動脈の内腔に、有孔率の低い金属製のステント（フローダイバーター・ステント）を留置し脳動脈瘤の根治をめざすものである。脳動脈瘤の治療機転には二つが考えられる。一つは、ステントによって、脳動脈瘤への血液流入が阻害され、脳動脈瘤内の血栓化が起こる。もう一つは、ステント・ストラット上において内皮化が起こり、脳動脈瘤の開口部が血管内皮によって被覆される。

脳動脈瘤に対するフローダイバージョン治療は、欧米諸国より数年、遅れて本邦へと導入された。2014年から行われた国内臨床試験においては、治療後の6ヶ月後の完全閉塞率は約60%であり、非閉塞例が少なくない。また、治療後に脳動脈瘤の破裂をきたした症例も報告されている。

フローダイバージョン治療の前後においては、脳血管撮影上、明らかな血行動態の変化を認める場合が多い。しばしば、脳動脈瘤内における著しい造影剤貯留を認める。そのようなフローダイバーター・ステント留置前後の血行動態変化を評価し、治療効果と合併症の発生を予測することを目的として、血流シミュレーションを用いた研究が行われてきた。

しかし、この研究は、工学的側面から問題点が多い。留置されるフローダイバーター・ステントの有孔率が低いことは、すなわち、ステント・ストラットが密であることを意味する。現在ま

で、コンピュータ上で密なステント・ストラットを再現することは、ほぼ可能となった。しかし、それに引き続く流体計算の実行と計算結果の妥当性検証には大きな問題がある。血流シミュレーションによって、ステント・ストラット近傍の血行動態を再現するためには、ストラット間隔よりも小さな計算格子を必要とし、その総数は、1症例当たり数千万個以上に達する場合が多い。このような膨大な計算コストがかかる大規模計算の実行は、現代工学においても容易でなく、高機能のハードウェアと高いソフトウェア開発技術を必要とする。このような大規模計算を回避し、汎用のハードウェア・ソフトウェアを用いた血流シミュレーションを可能とするために、フローダイバーター・ステントを多孔質媒体と仮定した手法も試みられている。いずれの方法にせよ、血流シミュレーションから得られた計算結果について、その妥当性を十分に検証することが必要であるが、そのためには、工学的知識（verification and validation (V&V)に関する知識）が必須である。

脳動脈瘤のフローダイバーション治療に関する研究において、血流シミュレーションが有用であることに疑いはない。しかし、上述の理由により、その研究の実施は、流体力学および計算工学の専門家を有し、豊富な計算資源を有する一部の施設に限られているのが現状である。

#### 4. おわりに

脳血管の血流シミュレーションの実際について概説した。血流シミュレーションは、あらゆる脳血管障害について、新たな知見をもたらす医療効率・安全性の向上、ひいては医療費削減に寄与する可能性がある。本稿では、最も多くの研究が行われてきた脳動脈瘤に関する血流シミュレーションについて記述し、血流シミュレーションを臨床応用する際には、その定量的評価の妥当性と限界、境界条件設定に対するロバストネスに留意する重要性について解説した。

#### 文献

- 1) Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282:2035–2042.
- 2) Steinman DA, Milner JS, Norley CJ, et al. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:559–566.
- 3) Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:264–270.
- 4) Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011;42:144–152.

- 5) Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711-1737.
- 6) Kallmes DF. Point: CFD--computational fluid dynamics or confounding factor dissemination. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:395-396.
- 7) Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. 2009;40:523-529
- 8) Sugiyama S, Niizuma K, Tominaga T, et al. Blood flow into basilar tip aneurysms: A predictor for recanalization after coil embolization. *Stroke*. 2016;47:2541-2547.



### III-8 血流解析ソフトウェアの適正使用と学会の役割

東京大学医学部附属病院 脳神経外科

庄島正明

東邦大学医療センター 大橋病院 内科学講座

中村正人

従来、研究段階で使用されていたものが、日常臨床として使用できるようになった場合、両者の境界は不鮮明となることが想定される。すなわち、有効性が明らかでない研究レベルの検査が保険診療で実施されるリスクを有する。また、単一の診療科ではなく、いくつか複数の診療科がこれらソフトウェアを利用していくものと考えられる。このような状況を理解し適正化を図りながら医療の質の向上を得ることが求められている。

実際の運用において必要となる項目は教育、ソフトウェアの管理、現状の把握の3項目であり、これらを現実的にかつ効率的に実践するためには関連学会の協調と適正使用指針の策定が望ましい。

#### 1. 教育

教育の対象には、血流解析ソフトウェアを使用する者から解析結果を利用して臨床に適用する者まで、つまり医師のみならず運用において携わるすべての関係者が対象となる。

血流解析はスタンドアロン型ソフトウェアを用いて各医療施設で解析が行われることもあれば、各医療施設が血流解析サービス提供者に解析を依頼するなど様々な形態もあり得る。それぞれの形態に応じた教育システムが作成されることが望ましい。また、医療施設毎に血流解析ソフトウェアに関与する者は異なることも想定されるため、施設毎に運用のための内規が作成されることが望ましい。

教育には適正使用を厳守することに重点が置かれるべきであり、適応、撮像、解析、解釈の概要がすべて含まれる。また、現行のソフトによって得られる情報を明確に示すこと、できないことも明確にすることが望ましい。なお、正しい検査結果を得るためには解析に精通していることが必要であり、自施設にソフトウェアが設置される場合にはどのような検査者が行うべきであるかも明確にしておくことが望ましい。

#### 2. 管理

血流解析ソフトが臨床の現場でどのように活用されるか(各施設にソフトウェアが設置される、受託サービスとして提供される)によって想定されることが異なってくるが、画像を提供、解析

結果を受け取る際のデータ管理、各施設にソフトウェアが設置される場合には、このソフトウェアの管理、質の担保が必要となってくる。

### 3. サーベイランス

実際に運用が開始された際には、どのように運用されているか、そのアウトカムが実際に想定されたものであるか検証されることが望ましい。結果や開発の進歩によって適応は拡大、または縮小されていくべきものと考えられる。

### 4. 適正使用指針

最終的にはガイドラインの作成が望ましいが、使用経験のない現時点での作成は現実的ではなく、当初はエビデンスに準拠して関連学会により作成された適正使用指針に基づいて運用されるのが望ましい。

適正使用指針には、適応となる対象、疾患、病態が明記され、現況ではまだエビデンスが不十分である領域、適応外も併記されるべきである。新しい概念を導入する際、特に臨床研究と実臨床における応用の境界が不鮮明である場合には留意すべきである。また、血流解析ソフトウェアの使用には、精通した検者が必要であることを鑑みると、検者および実施施設要件についても制定されることが望ましく、適正使用指針に含まれるべきであろう。

### 5. 学会の役割

学会の担う役割は大きく、適正使用指針の策定、血流解析ソフトウェアの使用者および利用者の教育、血流解析ソフトウェアの有用性に関するサーベイランス等に関して関係企業と協議しながら適切に実践すべきである。血流解析に関与する複数の学会、つまり解析結果を利用する医師のみならず、解析結果を得るまでのすべての工程に係る関係者が関与する学会が協調して上記の内容が円滑かつ実用的に実践されるのが望ましい。



## IV 資料



事 務 連 絡

平成 28 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

### 医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について

医療機器として製造販売の承認等の対象となるプログラム及びこれを記録した記録媒体(以下「医療機器プログラム等」という。)の承認審査において、共通して審査上の論点となった事項を抽出の上、「医療機器に関する単体プログラムの薬事規制のあり方に関する研究」(平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費(医薬品等規制調和・評価 研究事業)において検討を行い、別添のように医療機器プログラム等の承認申請に関するガイダンスが取りまとめられました。疾病診断用プログラムや疾病治療用プログラム等の製造販売承認申請書及び添付資料の作成に際し参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本ガイダンスの作成は、日本経済再生本部の下で開催された、未来投資に向けた官民対話(第2回、平成 27 年 11 月 5 日)において、「3年以内に人工知能を活用した医療診断支援システムを医療の現場で活用できるようにする。このため、来年春までに、医療診断支援ソフトウェアの審査に用いる新たな指針を公表する」旨の方針が示されたことを受けて行われたものです。

なお本事務連絡の写しを一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会、欧州ビジネス協会医療機器委員会、欧州ビジネス協会臨床検査機器・試薬(体外診断)委員会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会宛て送付することを申し添えます。

## 医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンス

疾病の診断の支援や治療計画などに用いられる医療機器プログラム(医療機器の定義に該当するプログラム)のこれまでの承認審査の実績等を踏まえ、審査に際して必要な評価をはじめとした、現時点で考えられる医療機器プログラムの承認審査上の共通の論点を以下のように取りまとめた。これらの論点を広く共有することは、医療機器プログラムやそれらに相当するプログラムが組み入れられた医療機器の開発の一助になるとともに、質の高い申請資料の作成に資すると期待される。医療機器プログラム等の承認申請に際しては、以下に論点として示す必要な評価等に留意の上、関連の資料(添付資料)等を添えて申請を行うことが望ましい。

なお、医療機器プログラムの承認申請の可能性が明らかになった段階で、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の各種相談制度を活用することにより、承認申請に関係する問題点を解決しながら開発を進めていくことが強く推奨される。

### 1. 医療機器に該当するかどうかの判断

開発中のプログラムの使用目的、機能、使用する状況(得られた結果の影響の大きさ等)、使用者等を明確にした上で、下記の事項を参考に、当該プログラムが医療機器に該当するかどうか判断すること。

医療機器プログラムは、有体物の医療機器と同様に、「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」(昭和35年法律第145号、以下「法」という。)第2条第4項の医療機器の定義に基づき、汎用コンピュータや携帯情報端末等にインストールされた有体物の状態で人の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされているものである。

無体物である特性等を踏まえ、人の生命及び健康や機能に与える影響等を考慮し、医療機器プログラムの該当性の判断を行うに当たり、次の2点について考慮すべきものであると考えられる。

- (1) 医療機器プログラムにより得られた結果の重要性に鑑みて疾病の治療、診断等にごとの程度寄与するのか。
- (2) 医療機器プログラムの機能の障害等が生じた場合において人の生命及び健康に影響を与えるおそれ(不具合があった場合のリスク)を含めた総合的なリスクの蓋然性がどの程度あるか。

ただし、機能の障害等が生じた場合でも人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほと

んどないものは、医療機器プログラムの範囲から除外されているため、該当性の判断に当たっては、この影響を勘案することが必要である。

なお、具体例等については、「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」(平成 26 年 11 月 14 日付け薬食監麻発 1114 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)を参照すること。

## **2. クラス分類及び一般的名称**

### **(1) クラス分類**

医療機器プログラムを含む医療機器のクラス分類については、クラス分類通知(「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器(告示)及び薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器(告示)の施行について」(平成 16 年 7 月 20 日付け薬食発第 0720022 号厚生労働省医薬食品局長通知))で示しているクラス分類ルールに基づき判断される。

医療機器プログラムについては、原則として能動型機器に関するクラス分類ルール(9～11)を適用するものであること。

ただし、副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に与えるおそれがほとんどないプログラム及びこれを記録した記録媒体は、法施行令別表第一により医療機器の範囲から除かれているため、クラス I (一般医療機器)に相当する場合は医療機器に当たらない。

### **(2) 一般的名称**

クラス分類告示(「薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器」(平成 16 年厚生労働省告示第 298 号))により、疾病診断用プログラムに関する一般的名称が 154 件(すべてクラス II)、疾病治療用プログラムに関する一般的名称が 11 件(クラス II : 5 件、クラス III : 6 件)設定されている(平成 28 年 3 月時点)。開発中の医療機器プログラムのクラス分類を踏まえ、既存の一般的名称に該当するか、それとも既存の一般的名称に該当せず、一般的名称を新設する必要があるかを確認すること。

なお、最新の一般的名称の名称と定義は PMDA のホームページ(医療機器基準関連情報、<http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html>)で確認できる。

※ 上記(1)、(2)の確認の結果、開発中の医療機器プログラムが、認証基準が策定されて

いる既存の一般的名称に該当する場合で、当該医療機器プログラムの使用目的や機能が認証基準に適合する場合は、法第23条の2の5に規定する製造販売承認ではなく、法第23条の2の23に規定する製造販売認証の対象になるので、認証申請に係る各種通知を参照すること。(本ガイダンスでは認証申請の取扱いには言及しない。)

### **3. 承認申請書の記載**

医療機器プログラムの承認申請書及び添付資料の各欄の記載事項は、「医療機器プログラムの取扱いについて」(平成26年11月21日付け薬食機参発1121第33号、薬食安発1121第1号、薬食監麻発1121第29号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長連名通知。以下「プログラム基本通知」という。)の「8 製造販売承認申請の取扱いについて」、「医療機器プログラムの製造販売承認(認証)申請書及び添付資料の記載事例について」(平成27年2月10日付け厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡。以下「記載事例事務連絡」という。)などの関連通知等を参考にすること。

### **4. 審査上の論点**

疾病の診断の支援や治療計画の支援等を行う医療機器プログラムの安全性及び有効性を科学的根拠に基づいて適正に評価するために留意すべき審査上の論点を以下に示す。製造販売承認申請書及び添付資料にこれらの事項について記載する際は、記載事例事務連絡の例示などを参考に、客観的かつ論理的にわかりやすく記載することが必要である。これらの論点は新たに承認申請を行う場合だけでなく、承認後に行われる、機能の拡大やアルゴリズムの変更などの医療機器プログラムの有効性や安全性に影響を与える変更を行う場合に必要となる一部変更承認申請の際にも当てはまる。

なお、これらは技術開発の著しい医療機器プログラムを対象に、現時点で留意すべきと考えられる点について示しているものであり、今後の知見の集積等を踏まえて追加、変更等がされうるものである。

#### **(1)医療機器プログラムのコンセプト、機能の実体に関する事項**

##### **①臨床的意義**

医療機器プログラムのコンセプトを踏まえて、当該医療機器プログラムを使用することの臨床的な意義を明確にしておくことが必要である。

## ②機能の把握と特定

医療機器プログラムの設計上の要求事項の詳細を把握し、当該医療機器プログラムの機能を特定できるようにしておくことが必要である。また、入力データ及びその処理結果である出力データを特定すること。

## ③計算アルゴリズムの明確化

入力に対して、所定の計算等の処理を施すことにより出力を返す形態の医療機器プログラムにおいては、正常な動作が保証される入力条件、当該医療機器プログラムの計算フロー、アルゴリズム(処理の内容、判断基準、カットオフ値等を含む。)などを明確に説明できるようにすることが必要である。

## ④プラットフォーム、使用環境の要件

医療機器プログラムはプラットフォームにプログラムをインストールして使用することが前提である。設計上の要求事項を達成するために必要なプラットフォームの要件を明確に説明できるようにすることが必要である。プラットフォームの基本的な安全性は当該製品の製造事業者において確認されていることが想定されるものの、当該医療機器プログラムをインストールするプラットフォームが医療現場の環境において用いられる場合に、患者、使用者等への安全性(例:電気的安全性、電磁両立性)が確保されることを医療機器プログラムの開発者として説明できるようにしておくことが必要である。

また、同一のプラットフォームに共存しうる他のソフトウェアの影響についても検討しておく必要がある。

## ⑤併用が想定される医療機器、医薬品等の条件の特定

医療機器プログラムが所定の機能を達成するにあたって他の医療機器からの入力、他の医療機器への出力が必要になる場合や、医薬品とともに用いることが想定される場合は、併用が想定される医療機器等の条件を特定しておくことが必要である。なお、併用が想定される医療機器等の共同開発、規制上の手続きの要否なども検討しておくことが必要である。

## **(2)医療機器プログラムの評価に関する事項**

### ①計算アルゴリズムの妥当性、臨床的意義を踏まえた評価

4. (1)で明確にされた医療機器プログラムの臨床的意義及び計算アルゴリズムは、すでに確立しているもしくは臨床的な検証・妥当性の確認が完了しているといえるのか、妥当な根拠をもって明確にしておくことが必要である。すでにそれらが確立していると認

められる場合、その医療機器プログラムの臨床上的有効性及び安全性に関して、新たな評価を実施することを要しない可能性がある。一方、まだその検証・妥当性の確認が十分とはいえないケースにおいては、新たな臨床的な評価が必要になると考えられる。

#### ②試験検体のバージョン管理

原則的に、承認を得ようとするバージョンの医療機器プログラムを試験検体として性能評価等を実施することが必要である。ただし、承認を得ようとするバージョンとは異なるバージョンの医療機器プログラムを使用して性能評価等を実施せざるを得ない場合には、それらの差分を説明するとともに、異なるバージョンの医療機器プログラムにより、承認を得ようとするバージョンの医療機器プログラムについて妥当な性能評価等が可能であることを説明することが必要である。

#### ③比較の対象の妥当性

医療機器プログラムの評価のために比較対象を設定する必要がある場合、医療機器プログラムの使用目的、使用方法等に鑑み、妥当な比較の対象(例:既存のゴールドスタンダードによる測定・診断結果、コンピュータ診断支援(CAD)においては医師の診断など)を設定することが必要である。

#### ④入力、出力データの妥当性

医療機器プログラムへの入力データについては、当該医療機器プログラムが使用される状況を踏まえて、想定される範囲の入力データを網羅して必要な検証を実施することが必要である。入力データの標準化のための留意点(撮像条件の指定など)があれば明確にすること。また、医療機器プログラムから出力されるデータについては、当該医療機器プログラムの臨床的な意義を踏まえて、妥当なものであることを説明できるようにすることが必要である。

#### ⑤精度の評価

医療機器プログラムが出力する値の精度を規定する必要があるケースにおいては、必要な評価項目を検討し、臨床上許容される精度であることを評価することが必要である。(例:治療計画プログラムにより距離、角度、線量分布の計算を行う場合など)

#### ⑥医療機器プログラムによる解析結果の実試験との相関関係の評価、実試験に対するシミュレーションの精度の評価

医療機器プログラムの出力結果の妥当性を確認する方法は医療機器プログラムの種類等により異なるが、実試験と医療機器プログラムの出力結果との相関関係、実試験に



対するシミュレーションの精度の評価が必要なケースもある。診断を行う医師に対して必要な情報の提供するような診断支援を目的とした医療機器プログラムについては、別途行う臨床診断結果と比較することで偽陽性率・偽陰性率等を算出することも重要である。

### (3)承認後の医療機器プログラムの変更等に関する事項

開発中の医療機器プログラムが今後、製造販売承認を受けた後に、市販後のデータの蓄積などに伴って、承認された事項(当該品目の承認書の「使用目的又は効果欄」、「形状、構造及び原理欄」、「性能及び安全性に関する規格欄」などに記載された事項)を変更しようとする際、当該変更が有効性や安全性に影響を与えるものである場合は一部変更承認申請が必要になることがある。このため、将来的な機能の拡大、アルゴリズムの変更などの承認後の変更が想定される場合は、それらに留意した上で、初回の承認申請の内容として含めておくべき事項、機能等を検討しておくことが必要である。

また、医療機器プログラムの中には、参照するデータベースへのデータ蓄積などによって当該医療機器プログラムにおける判断基準や診断性能に影響を受けるなど、使用する環境によってアルゴリズムや性能等を変化させることを意図したものが今後開発されることが想定される。このような医療機器プログラムについては、当該変更の際に上述の一部変更承認申請などの変更手続きを行うか、もしくは承認審査の際にあらかじめそのような変更機能を含めて評価を行うことが考えられる。後者の場合、医療機器プログラムの有効性、安全性の評価及びそれらを確保する方法が極めて複雑になることが想定されるので、あらかじめ PMDA の各種相談制度を活用して、そのような変化しうる特性を組込んだ場合に有効性や安全性の評価が可能かどうか、評価に当たってどういったデータや検証方法等が必要か等について十分に相談しておくことが望ましい。

## 5. その他

### (1)ライフサイクルプロセス

医療機器の基本要件基準第 12 条(プログラムを用いた医療機器に対する配慮)第 2 項の規定は平成 29 年 11 月 24 日までの間は適用しないこととしているが、JIS T 2304(医療機器ソフトウェア — ソフトウェアライフサイクルプロセス)又は IEC 62304 (Medical device software — Software life cycle processes) を参考に開発のライフサイクルプロセスを確保しておくことが望ましい。

### (2)リスクマネジメント

医療機器の基本要件基準第 2 条(リスクマネジメント)に基づき、医療機器プログラムを含むすべての医療機器にリスクマネジメントが求められている。この規格として JIS T 14971

(医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用)がある。承認申請においては、リスクマネジメントの実施状況や残留リスク等を添付資料に記載することが必要であり、この対応についても検討しておく必要がある。

### **(3)サイバーセキュリティ**

医療機器の基本要件基準に基づき、サイバーセキュリティに関するリスク(サイバーリスク)についても既知又は予見し得る危害としてこれを識別し、意図された使用方法及び予測し得る誤使用に起因する危険性を評価し、合理的に実行可能な限り除去することが求められる。サイバーリスクが懸念される医療機器のうち、少なくとも、無線又は有線により、他の医療機器、医療機器の構成品、インターネットその他のネットワーク、又は USB メモリ等の携帯型メディアとの接続が可能な医療機器プログラム(医療機器プログラムのプラットフォームがそれらに接続可能な場合を含む。)については、「医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について」(平成 27 年 4 月 28 日付け薬食機参発 0428 第 1 号、薬食安発 0428 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)、厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知)などを参考に、必要な措置を行うこと。(なお、今後、同通知を補完するガイダンスを公表予定である。)

### **(4)その他の関連ガイドライン**

画像診断用医療機器から得られた医用画像を元に、病変候補位置の情報をマーカで医師に示すことによって病変の検出を支援するなどの医師の診断を支援する医療機器プログラムについては、「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」(「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号)の別添3)が、CT 等の画像データから三次元データを構築するプログラムについては、「患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標」(「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号)の別添3))がそれぞれ公表されている。製造販売承認申請に当たってはこれらの評価指標なども参考にすべきである。

### **(5) 製造販売業、製造業の許可・登録等**

医療機器プログラムの上市に当たっては、製造販売承認の他に、製造販売業の許可、製造業の登録、QMS調査等が必要になる。本ガイドラインではそれらの詳細には触れないが、プログラム基本通知等の関連通知を参照の上、必要な段取りを整えつつ、開発を進めていくことが必要である。

(以上)

**(参考) 主な関連通知等**

- 「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」(平成 26 年 11 月 14 日付け薬食監麻発 1114 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 「医療機器プログラムの取扱いについて」(平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長連名通知)
- 「医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について」(平成 26 年 11 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室、厚生労働省医薬食品局安全対策課、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡)
- 「医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について(その2)」(平成 27 年 9 月 30 日付け厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡)
- 「医療機器の製造販売承認申請について」(平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」(平成 26 年 11 月 20 日付け 薬食機参発 1120 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)
- 「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」(平成 27 年 1 月 20 日付け 薬食機参発 0120 第 9 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)
- 「医療機器プログラムの製造販売承認(認証)申請書及び添付資料の記載事例について」(平成 27 年 2 月 10 日付け厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡)
- 「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四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器及び体外診断用医薬品の基準の取扱いについて」(平成 26 年 11 月 5 日付け薬食機参発 1105 第 5 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)

- 「医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について」（平成 27 年 4 月 28 日付け薬食機参発 0428 第 1 号、薬食安発 0428 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知）
- 「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二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器」（平成 16 年厚生労働省告示第 298 号）
- 「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二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び医薬品、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二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」（平成 16 年 7 月 20 日付け薬食発第 0720022 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 「一般的名称のいずれにも該当しない医療機器及び体外診断用医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 26 年 11 月 25 日付け薬食機参発 1125 第 26 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）
- 「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）別添3:コンピュータ診断支援装置に関する評価指標
- 「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）別添3:患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標

※ 関係通知等は以下のホームページなどで閲覧できます。

- ・厚生労働省ホームページ（厚生労働省法令等データベース）

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/>

- ・PMDA のホームページ（各種関連通知）

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0039.html>

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0040.html>

- ・公益財団法人医療機器センター（医薬品医療機器等における医療機器プログラムの取扱い）

<http://www.jaame.or.jp/mdsi/program.html>

薬食監麻発 1114 第 5 号  
平成 26 年 11 月 14 日

各 

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長  
(公 印 省 略)

### プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について

今般、平成 25 年 11 月 27 日に公布された「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）により、国際整合性等を踏まえ、医療機器の範囲にプログラム又はこれを記録した記録媒体（以下「プログラム医療機器」という。）を加え、製造販売の承認等の対象とすることとしたところです。

その取扱いに関し、プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について、下記のとおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管内関係業者、関係団体等に周知いただくとともに、適切な指導を行い、その実施に遺漏なきよう、御配慮願います。

また、本通知の写しを各地方厚生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・I V D 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長及び薬事法登録認証機関協議会の長宛て送付することとしています。

なお、本通知は改正法の施行の日（平成 26 年 11 月 25 日）から適用します。  
また、必要に応じて例示を追加等する場合があります。

### 記

#### 1. 該当性の判断に当たっての基本的な考え方について

プログラム医療機器は、有体物の医療機器と同様に、改正法による改正後の「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」（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 2 条第 4 項の医療機器の定義に基づき、汎用コンピュータや携帯情報端末等にインストー

ルされた有体物の状態で人の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされているものである。

ただし、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」（平成 26 年政令 269 号）による改正後の「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施行令」（昭和 36 年政令第 11 号。以下「新施行令」という。）別表第 1 により、プログラム医療機器については、機能の障害等が生じた場合でも人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものは、医療機器の範囲から除外されているため、該当性の判断に当たっては、この影響を勘案することが必要である。

無体物である特性等を踏まえ、人の生命及び健康や機能に与える影響等を考慮し、プログラム医療機器の該当性の判断を行うに当たり、次の 2 点について考慮すべきものであると考えられる。

- (1) プログラム医療機器により得られた結果の重要性に鑑みて疾病の治療、診断等にどの程度寄与するのか。
- (2) プログラム医療機器の機能の障害等が生じた場合において人の生命及び健康に影響を与えるおそれ（不具合があった場合のリスク）を含めた総合的なリスクの蓋然性がどの程度あるか。

以上を踏まえ、汎用コンピュータ等に組み込まれて使用されるプログラムのうち、(1) 医療機器に該当すると考えられるプログラム及び(2) 医療機器に該当しないと考えられるプログラムの代表的なものについて、別添のとおり例示する。

## 2. 臨床研究等における取扱いについて

医師又は歯科医師が主体的に実施する妥当な臨床研究において用いられる医療機器の提供については、医薬品医療機器等法が適用されない場合があるので、その取扱いについては「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」（平成 22 年 3 月 31 日付け薬食発 0331 第 7 号厚生労働省医薬食品局長通知）及び「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について」（平成 23 年 3 月 31 日付け薬食監麻発 0331 第 7 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）を参照されたい。

なお、個々の具体的な事例における医薬品医療機器等法の適用につき判然としない場合には、監視指導・麻薬対策課において相談・助言等を行っていることから、これを活用すること。

(別添)

(1) 医薬品医療機器等法において医療機器に該当するプログラム

- 1) 医療機器で得られたデータ（画像を含む）を加工・処理し、診断又は治療に用いるための指標、画像、グラフ等を作成するプログラム
  - ① 診断に用いるため、画像診断機器で撮影した画像を汎用コンピュータ等に表示するプログラム（診療記録としての保管・表示用を除く）
  - ② 画像診断機器で撮影した画像や検査機器で得られた検査データを加工・処理し、病巣の存在する候補位置の表示や、病変又は異常値の検出の支援を行うプログラム（CADe (Computer-Aided Detection) )
  - ③ CADe 機能に加え、病変の良悪性鑑別や疾病の進行度等の定量的なデータ、診断結果の候補やリスク評価に関する情報等を提供して診断支援を行うプログラム（CADx (Computer-Aided Diagnosis)）
  - ④ 放射性医薬品等を用いて核医学診断装置等で撮影した画像上の放射性医薬品等の濃度の経時変化データを処理して生理学的なパラメータ（組織血流量、負荷応答性、基質代謝量、受容体結合能等）を計算し、健常人群等との統計的な比較を行うプログラム
  - ⑤ 簡易血糖測定器等の医療機器から得られたデータを加工・処理して糖尿病の重症度等の新たな指標の提示を行うプログラム
  - ⑥ 一つ又は複数の検査機器から得られた検査データや画像を加工・処理し、診断のための情報を提示するプログラム（例えば、眼底カメラ、眼撮影装置、その他眼科向検査機器から得られた画像や検査データを加工・処理し、眼球の組織・細胞や層構造について、形状・面積・厚さ・体積・濃度・色等を表示、形態情報との相関比較を行うプログラム）

## 2) 治療計画・方法の決定を支援するためのプログラム（シミュレーションを含む）

- ① CT等の画像診断機器から得られる画像データを加工・処理し、歯やインプラントの位置のイメージ画像の表示、歯科の矯正又はインプラント治療の術式シミュレーションにより、治療法の候補の提示及び評価・診断を行い、治療計画の作成、及び期待される治療結果の予測を行うプログラム
- ② 放射線治療における患者への放射線の照射をシミュレーションし、人体組織における吸収線量分布の推定値を計算するためのプログラム（RTPS（放射線治療計画システム））
- ③ 画像を用いて脳神経外科手術、形成外科、耳鼻咽喉科、脊椎外科等の手術をナビゲーションするためのプログラム
- ④ CT等の画像診断機器で撮影した画像を加工・処理して、整形外科手術の術前計画を作成するためのプログラム
- ⑤ 画像診断機器や検査機器で得られたデータを加工・処理し、手術結果のシミュレーションを行い、術者による術式・アプローチの選択の支援や、手術時に手術機器で使用するパラメータの計算を行うプログラム（例えば、角膜トポグラフィ機能をもつレフラクト・ケラトメータで取得した角膜形状データを基に、屈折矯正手術における角膜不正成分を考慮した手術結果のシミュレーションを行い、レーザの照射データを作成するプログラム（屈折矯正手術レーザ照射データ作成プログラム））
- ⑥ 患者の体重等のデータから麻酔薬の投与量を容易な検証ができない方法により算出し、投与を支援するプログラム



## (2) 医薬品医療機器等法において医療機器に該当しないプログラム

### 1) 医療機器で取得したデータを、診療記録として用いるために転送、保管、表示を行うプログラム

- ① 医療機器で取得したデータを、可逆圧縮以外のデータの加工を行わずに、他のプログラム等に転送するプログラム(データ表示機能を有しないデータ転送プログラム)
- ② 診療記録として患者情報及び検査情報の表示、編集を行うために、医療機器で取得したデータのデータフォーマットの変換、ファイルの結合等を行うプログラム
- ③ CT等の画像診断機器で撮影した画像を診療記録のために転送、保管、表示するプログラム
- ④ 検査項目の入力、表示、出力を行い、患者ごとの複数の検査結果を継時的に保管・管理するプログラム
- ⑤ 事前に入力した患者IDや氏名等のパラメータを複数の医療機器に転送し、設定するプログラム(パラメータそのものは加工せず転送するものに限る)

### 2) データ(画像は除く)を加工・処理するためのプログラム(診断に用いるものを除く)

- ① 医療機器で得られたデータを加工・処理して、汎用コンピュータ等で表示するプログラム(例えば、睡眠時無呼吸症候群の在宅治療で使用するCPAP(持続式陽圧呼吸療法)装置のデータ(無呼吸・低呼吸指数、供給圧力、使用時間等)を、SDカード等から汎用コンピュータ等で読み込み一覧表等を作成・表示するプログラム)
- ② 腹膜透析装置等の医療機器を稼働させるための設定値パラメータ又は動作履歴データを用いて、汎用コンピュータ等でグラフの作成、データの表示、保管を行うプログラム
- ③ 検査データの有意差検定等の統計処理を行うプログラム

### 3) 教育用プログラム

- ① 医学教育の一環として、医療関係者がメディカルトレーニング用教材として使用する、又は以前受けたトレーニングを補強するために使用することを目的としたプログラム
- ② 教育の一環として、手術手技の実施状況を撮影し、手術室外の医局等のディスプレイ等にビデオ表示することでライブ情報を共有させるためにデジタル画像を転送・表示させるためのプログラム

### 4) 患者説明用プログラム

- ① 患者へ治療方法等を説明するため、アニメーションや画像により構成される術式等の説明用プログラム

### 5) メンテナンス用プログラム

- ① 医療機器の消耗品の交換時期、保守点検の実施時期等の情報を転送、記録、表示するプログラム（医療機関内の複数の医療機器の使用状況等をネットワーク経由で記録・表示させるプログラムを含む）
- ② 輸液ポンプ等の医療機器の動作履歴や稼働状況の自己点検プログラム
- ③ 内視鏡洗浄消毒器等の医療機器の運転履歴、機器 ID、担当者 ID 等を記録・表示するプログラム

### 6) 院内業務支援プログラム

- ① インターネットを利用して診療予約を行うためのプログラム
- ② 総合コンピュータシステム（レセコン・カルテコン）において、入力されたカルテ情報から情報提供用文書の出力、受付、会計業務、レセプト総括発行等の集計作業を行うプログラム
- ③ 医療機器の販売管理、在庫管理、入出庫管理、設置場所の管理のためのプログラム

- ④ 医療機器の添付文書の集中管理を行うため、複数の医療機器の添付文書を保管・表示するプログラム

## 7) 健康管理用プログラム

- ① 日常的な健康管理のため、個人の健康状態を示す計測値（体重、血圧、心拍数、血糖値等）を表示、転送、保管するプログラム
- ② 電子血圧計等の医療機器から得られたデータを転送し、個人の記録管理用として表示、保管、グラフ化するプログラム
- ③ 個人の服薬履歴管理や母子の健康履歴管理のために、既存のお薬手帳や母子手帳の情報の一部又は全部を表示、記録するプログラム
- ④ 個人の健康履歴データを単なる記録のために健康管理サービス提供者と共有するプログラム（診断に使用しないものに限る）
- ⑤ 携帯情報端末内蔵のセンサ等を利用して個人の健康情報（体動等）を検知し、生活環境の改善を目的として家電機器などを制御するプログラム
- ⑥ 携帯情報端末内蔵のセンサ等を利用して個人の健康情報（歩数等）を検知し、健康増進や体力向上を目的として生活改善メニューの提示や実施状況に応じたアドバイスを行うプログラム
- ⑦ 健康診断のため、氏名等の受診者情報、受付情報、検査項目、検査機器の使用状況や問診する医師のスケジュール等健康診断の実施に関する情報及び健康診断の検査・診断データを管理し、健康診断の結果の通知表を作成するプログラム
- ⑧ 健康診断の結果を入力、保管、管理し、受診者への報告用データや結果を表形式等に作成するプログラム
- ⑨ 保健指導の指導状況を入力、保管、管理し、実績報告のためのデータを作成するプログラム
- ⑩ 健康診断の問診結果、受診者の生活習慣関連情報、生活習慣改善の指導状況、改善状況に関する情報を入力、保管、管理し、生活習慣の改善のために学会等により予め設定された保健指導の助言候補から該当候補を提示するプログラム

8) 一般医療機器（機能の障害等が生じた場合でも人の生命及び健康に影響を与えるおそれ  
がほとんどないもの）に相当するプログラム（新施行令により、医療機器の範囲から除  
外されるもの）

- ① 汎用コンピュータや携帯情報端末等を使用して視力検査及び色覚検査を行うためのプログラム（一般医療機器の「視力表」や「色覚検査表」と同等の機能を発揮するプログラム）
- ② 携帯情報端末内蔵のセンサ等を用いて、体動を検出するプログラム（一般医療機器の「体動センサ」と同等の機能を発揮するプログラム）
- ③ 「ディスクリット方式臨床化学自動分析装置」等の一般医療機器である分析装置から得られた測定値を転送、保管、表示（グラフ化）するプログラム
- ④ 添付文書の用法用量・使用上の注意や、治療指針、ガイドラインなど公知の投与量の増減に対応する薬剤の投与量を提示するプログラム（薬物投与支援用プログラム）

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  
平成26年11月21日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省大臣官房参事官  
（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）  
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬食品局安全対策課長  
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医療機器プログラムの取扱いについて

「薬事法等の一部を改正する法律」（平成25年法律第84号。以下「改正法」という。）による改正後の「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」（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）において医療機器の定義に「プログラム及びこれを記録した記録媒体」を加えることとしたところです。

「薬事法等の一部を改正する法律の施行等について」（平成26年8月6日付け薬食発0806第3号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「施行通知」という。）記の第2のⅡの4「プログラムの位置付けの明確化」により、プログラムの取扱い等については、追って通知することとしていたところです。今般、その取扱いについて、下記のとおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管内関係業者、関係団体等に周知いただくとともに、適切な指導を行い、その実施に遺漏なきよう、御配慮願います。

本通知は改正法の施行の日（平成 26 年 11 月 25 日）から適用します。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長及び各登録認証機関の長宛て送付することとしています。

## 記

### 1 本通知の適用の範囲

本通知は、法第 2 条第 4 項に規定する「医療機器」の定義に該当するプログラムを対象とし、それ以外の医療機器に該当しないプログラムについては本通知の対象としないこと。なお、プログラムの医療機器への該当性については、記 3 によること。

### 2 用語の定義

本通知に用いられる用語の定義は以下によるものとする。

#### (1) プログラム

電子計算機に対する指令であって、一の結果を得ることができるように組み合わされたものをいう。

#### (2) 医療機器プログラム

医療機器のうちプログラムであるものをいう。

#### (3) 記録媒体

磁気ディスク、光学ディスク、フラッシュメモリなどのデータを記録するものをいう。

#### (4) 電気通信回線

インターネットなどの電気通信網をいう。両方向からの通信を伝送する有線又は無線であり、一方向にしか情報を送信できない放送は含まない。

### 3 プログラムの医療機器への該当性について

プログラムが医療機器に該当するか否かについては、「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施行令」（昭和 36 年政令第 11 号。以下「施行令」という。）別表第一に示すプログラムに該当するかどうかにより判断されることになるが、その具体例等については、「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」（平成 26 年 11 月 14 日付け薬食監麻発 1114 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対

策課長通知)を参照すること。

(参考)

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施行令(抜粋)

別表第一

プログラム

- 一 疾病診断用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第一号において同じ。)
- 二 疾病治療用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第二号において同じ。)
- 三 疾病予防用プログラム(副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第三号において同じ。)

プログラムを記録した記録媒体

- 一 疾病診断用プログラムを記録した記録媒体
- 二 疾病治療用プログラムを記録した記録媒体
- 三 疾病予防用プログラムを記録した記録媒体

#### 4 電気通信回線を通じた医療機器プログラムの提供について

電気通信回線を通じた医療機器プログラムの提供には、ダウンロード販売に加え、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が含まれること。

利用者から提供されたデータを使用して診断等を行うサービスは、利用者はデータの提供のみを行い、医療機器プログラムを使用しないため、医療機器プログラムの電気通信回線を通じた提供と解されないこと。ただし、電気通信回線を通じて利用者が医療機器プログラムを操作し、利用者が提供するデータから自動的に診断等の結果が提供される場合等においては、医療機器プログラムの電気通信回線を通じた提供と解される場合があることに留意すること。

#### 5 一般的名称について

医療機器プログラムに関する一般的名称については、これまでの一般的名称とは別に、クラス分類告示(「薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医

療機器」(平成16年告示第298号))において新設予定であること。また、一般的名称のクラス分類については、クラス分類通知(「薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器(告示)及び薬事法第2条第8項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器(告示)の施行について」(平成16年7月20日付け薬食発第0720022号厚生労働省医薬食品局長通知))等で示しているクラス分類ルールに基づき判断されるものであること。なお、医療機器プログラムについては、原則として能動型機器に関するクラス分類ルールを適用するものであること。

ただし、副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に与えるおそれがほとんどないプログラム及びこれを記録した記録媒体は、施行令別表第一により医療機器の範囲から除かれているため、一般医療機器に該当する医療機器プログラムの一般的名称は規定されていないこと。

#### 6 製造販売業の許可について

- (1) 高度管理医療機器に該当する医療機器プログラム等(医療機器プログラムを記録した記録媒体を含む。)を製造販売しようとする者は、第一種医療機器製造販売業許可が必要となること。
- (2) 管理医療機器に該当する医療機器プログラム等(医療機器プログラムを記録した記録媒体を含む。)を製造販売しようとする者は、第二種医療機器製造販売業許可が必要となること。

#### 7 製造業の登録について

医療機器プログラム等を製造しようとする者は、以下の種類に応じ、該当する製造工程について、製造業の登録が必要となること。

- (1) 医療機器プログラム 設計
- (2) 医療機器プログラムを記録した記録媒体たる医療機器  
イ 設計  
ロ 国内における最終製品の保管

なお、製造業の登録の申請や登録すべき製造工程の考え方等については、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いについて」(平成26年10月3日付け薬食機参発1003第1号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)を参照すること。

#### 8 製造販売承認申請の取扱いについて

承認申請については、「医療機器の製造販売承認申請について」(平成26



年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 5 号医薬食品局長通知) 及び「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」(平成 26 年 11 月 20 日付け薬食機参発 1120 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)を参照すること。

医療機器プログラム等の承認申請書の各欄の記載事項は、以下によるものとする。

#### (1) 類別欄

類別は、施行令別表第 1 に従って記載すること。

なお、各類別への該当性については、クラス分類通知の別添を参考にして判断すること。

また、一品目が複数の類別にまたがる場合は、名称欄に記載する一般的名称から判断した類別を記載すること。

#### (2) 一般的名称欄

一般的名称は、クラス分類通知の別添に記載される一般的名称の定義に基づき記載すること。一般的名称の定義への適合は、クラス分類通知の別紙 1 に示すクラス分類ルール等を踏まえて判断する。また、申請時に該当する一般的名称がない場合は空欄とし、いずれにも該当しないと考える理由、一般的名称(案)、その定義(案)及びクラス分類(案)並びにその判断理由など、「一般的名称のいずれにも該当しない医療機器及び体外診断用医薬品の一般的名称の取扱いについて」(平成 19 年 2 月 8 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡)に基づき、別紙に記載し添付する。

一品目中に複数の一般的名称が含まれる場合であって、品目全体を総称した一般的名称がない場合は、最も高リスクに分類される医療機器の一般的名称若しくは主たる使用目的又は性能から判断した一般的名称を記載すること。

#### (3) 販売名欄

販売名は、当該医療機器プログラム等の性能等に誤解を与え保健衛生上の危害を発生するおそれがないものであり、かつ、医療機器としての品位を保つものであること。また、他の用途を想定させるような名称は認められないこと。

#### (4) 使用目的又は効果欄

当該医療機器プログラム等の使用目的として、医療機器の特性に応じ、適応となる患者と疾患名、使用する状況、期待する結果などについて適切に記載すること。また、必要に応じて効果を記載すること。

#### (5) 形状、構造及び原理欄

当該医療機器プログラム等の提供形態(ダウンロード販売、記録媒体等)、

動作原理（インプット情報、処理内容、アウトプット情報）、プラットフォームの要件（HDD、メモリ、CPU、OS、電気的安全性（JIS T0601-1 又は JIS C6950-1）等）、併用機器（医療機器（医療機器プログラムを含む）、プログラム）等、どのような品目であるのか、具体的、かつ、詳細に記載すること。また、付帯する機能を有する場合は、その内容を説明すること。なお、プラットフォームの要件等については、使用方法欄に記載することでも差し支えない。

（6）原材料欄、製造方法欄、保管方法及び有効期間欄

医療機器プログラム等については記載を要しないものであること。

（7）性能及び安全性に関する規格欄

品質、安全性及び有効性の観点から、医療機器プログラムをプラットフォームにインストールした製品の要求事項として求められる設計仕様のうち、「形状、構造及び原理」に該当しない事項を記載する。これらの内容は、開発ライフサイクル及び主に設計段階に検証された評価のうち製造販売する品目の品質、安全性及び有効性を保証した内容であり、品質、安全性及び有効性（性能、機能）の観点から求められる規格等を設定すること。

なお、引用可能な規格・基準がない場合は、試験方法も併せて設定すること。

（8）使用方法欄

当該医療機器プログラムをプラットフォームにインストールした製品の使用方法について、インストール方法（ダウンロード等）から順を追って、必要に応じて図解する等により、分かりやすく記載すること。

他の品目と組み合わせて使用する場合、組み合わせて使用する機器等を含めた使用方法を説明すること。

（9）製造販売する品目の製造所欄

製造業の登録を受ける製造所ごとに、製造所の名称、製造業登録番号、製造工程（設計、国内における最終製品の保管（記録媒体として製造販売する場合））を記載すること。なお、当該製造所の製造業登録について、申請中の場合はその旨を記載すること。

9 QMS 調査の取扱いについて

医療機器プログラム等については、他の医療機器と同様に、承認又は認証（一部変更に係る承認又は認証を含む。）を受けようとするとき承認又は認証の取得後5年を経過するごとに、「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）への適合状況についての調査（以下「QMS調査」という。）を受けなければならないこと。

ただし、プログラムの区分について基準適合証の交付を受けている場合にあっては、当該基準適合証に記載の登録製造所と同一の登録製造所で製造される医療機器プログラム等については、当該基準適合証の有効期間においてQMS調査を受けることを要しないこと。

その他、QMS調査については、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う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の改正について」（平成26年8月27日付け薬食監麻発0827第4号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）等の関係通知を参照すること。

#### 10 基本要件の取扱いについて

医療機器プログラム等については、他の医療機器と同様に、「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項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「基本要件基準」という。）への適合性が求められること。

なお、基本要件基準の取扱いについては、「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項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器及び体外診断用医薬品の基準の取扱いについて」（平成26年11月5日薬食機参発1105第5号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）を参照すること。

#### 11 販売業及び貸与業について

- (1) 医療機器プログラム等を販売、授与、若しくは貸与、若しくは販売、授与、若しくは貸与の目的で陳列、又は電気通信回線を通じて提供する場合には、高度管理医療機器たる医療機器プログラム等にあつては、販売業又は貸与業（以下「販売業等」という。）の許可が必要となること。管理医療機器たる医療機器プログラム等にあつては、販売業等の届出が必要となること。
- (2) 電気通信回線を通じて医療機器プログラムを提供する場合は、販売業の対象となり、貸与業は当該行為の対象とならないこと。
- (3) インターネットモール事業者は販売業の対象とならないが、販売業者は、インターネットモールを通じて医療機器プログラムを提供する場合には、「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施行規則」（昭和36年厚生省令第1号。以下「施行規則」という。）第165条の2の規定に基づき、当該ホームページに以下の事項を表示すること。
  - ① 販売業者の氏名又は名称及び住所
  - ② 電話番号その他連絡先
  - ③ その他必要な事項

- ・営業所の所在地（少なくとも一か所を記載。）
- ・許可番号又は届出番号

- (4) 医療機器プログラムを電気通信回線を通じて提供する場合には、「薬局等構造設備規則」（昭和36年厚生省令第2号）の対象とならないこと。
- (5) 医療機器プログラム等の販売業等の管理者の基準については、施行規則第162条に基づき、販売等に関する業務への従事経験は必要とならないこと。

## 12 修理業について

医療機器プログラムのバージョンアップ等を行う行為は、プログラムの内容を変更するものであり、修理の定義（故障、破損、劣化等の箇所を本来の状態・機能に復帰させる）に該当しないため、修理業にはあたらないこと。

## 13 法定表示について

### (1) 記録媒体を通じて提供する場合

法第63条第1項の各号に掲げる事項（以下「法定表示」という。）については、以下の2点を満たさなければならない。

- ① 当該記録媒体又は当該記録媒体の直接の容器若しくは被包に法定表示を記載すること。
- ② 当該医療機器プログラムを使用する者が容易に閲覧できる方法により、法定表示を記録した電磁的記録を記録し、又は当該記録媒体とともに当該電磁的記録を提供しなければならないこと。具体的には、以下の方法が考えられる。
  - イ ヘルプ画面やプロパティ情報から表示させる。
  - ロ 法定表示を記載したPDFファイルのショートカットキーを取扱い説明書などとともに使用者がわかりやすい場所に配置しておくこと。

また、法定表示の表示機能の付し方については、あらかじめ当該医療機器プログラム内に法定表示の表示機能を組み込んでおくことでも、インストールする際に、当該医療機器プログラムが入った記録媒体とは別の記録媒体を用いて法定表示の表示機能を組み込むことでも差し支えない。

### (2) 電気通信回線を通じて提供する場合

電気通信回線を通じて提供される医療機器プログラムについては、法定表示を物理的に記載することが不可能であるため、以下の2点を満たすことによって、法定表示の記載に代えることができる。

- ① 当該医療機器プログラムの販売業者が、当該医療機器プログラムを使用する者が電気通信回線を通じて当該医療機器プログラムの提供を受

ける前に、当該事項の情報を提供すること。

- ② 当該医療機器プログラムの製造販売業者が、当該医療機器プログラムを使用する者が容易に閲覧できる方法により、当該事項を記録した電磁的記録を当該医療機器プログラムとともに提供すること。具体的には、以下の方法が考えられる。

イ ヘルプ画面やプロパティ情報から表示させる。

ロ 法定表示を記載した PDF ファイルのショートカットキーを取扱い説明書などとともに使用者がわかりやすい場所に配置しておくこと。

#### 14 添付文書について

##### (1) 添付文書等記載事項について

医療機器プログラムの法第 63 条の 2 の規定による添付文書等記載事項の記載については、他の医療機器と同様に、「医療機器の添付文書の記載要領の改正について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食発 1002 第 8 号厚生労働省医薬食品局長通知）、「医療機器の添付文書の記載要領（細則）について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食安発 1002 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）、及び「医療機器の使用上の注意の記載要領について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食安発 1002 第 5 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）を参照して行うこと。なお、添付文書等記載事項の項目については、当該医療機器プログラムの特性に鑑みて必要な項目のみ記載することで差し支えない。

##### (2) 添付文書等の記載方法について

医療機器プログラム等の法第 63 条の 2 の規定による添付文書等記載事項の記載については、施行規則第 225 条の規定に基づき、当該医療機器プログラム等を使用する者が容易に閲覧できる方法により、当該事項を記録した電磁的記録を当該医療機器プログラム等とともに提供する場合は、添付文書等記載事項を記載した文書等を当該製品に添付する必要はない。具体的には、(1) により作成された添付文書のファイルを当該医療機器プログラム等の販売時に同時にダウンロード、または記録媒体中に格納した上で提供する等の方法が考えられる。

#### 15 不具合報告について

医療機器プログラム等の法第 68 条の 10 の規定による不具合等の報告については、他の医療機器と同様に、「医薬品等の副作用等の報告について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食発 1002 第 20 号厚生労働省医薬食品局長通知）に

より報告を行い、報告書の記載方法については「医療機器による不具合等報告に係る報告書の記載方法について」（平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331002 号厚生労働省医薬食品局長通知）を参照すること。

#### 16 回収について

医療機器プログラム等の回収の要否の判断基準や回収の手続きについては、その他の医療機器と同様であり、回収に当たっての取扱いについては、「医薬品・医療機器等の回収について」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発 1121 第 10 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課課長通知）を参照すること。

**DE NOVO CLASSIFICATION REQUEST FOR  
FFR<sub>CT</sub> V. 1.4**

**REGULATORY INFORMATION**

FDA identifies this generic type of device as:

**Coronary Physiologic Simulation Software Device** – A coronary vascular physiologic simulation software device is a prescription device that provides simulated functional assessment of blood flow in the coronary vascular system using data extracted from medical device imaging to solve algorithms and yield simulated metrics of physiologic information (e.g., blood flow, coronary flow reserve, fractional flow reserve, myocardial perfusion). A coronary vascular physiologic simulation software device is intended to generate results for use and review by a qualified clinician.

**NEW REGULATION NUMBER: 870.1415**

**CLASSIFICATION: II**

**PRODUCT CODE: PJA**

**BACKGROUND**

**DEVICE NAME:** FFR<sub>CT</sub> V. 1.4

**SUBMISSION NUMBER:** DEN130045

**DATE OF DE NOVO:** November 6, 2013

**CONTACT:** HeartFlow, Inc.  
Mr. Dustin Michaels  
Vice President Clinical, Quality & Regulatory  
1400 Seaport Boulevard, Building B  
Redwood City, CA 94063

**REQUESTER’S RECOMMENDED CLASSIFICATION: II**

**INDICATIONS FOR USE**

HeartFlow FFR<sub>CT</sub> is a post-processing software for the clinical quantitative and qualitative analysis of previously acquired Computed Tomography (CT) DICOM<sup>1</sup> data for clinically stable symptomatic patients with coronary artery disease. It provides FFR<sub>CT</sub>, a mathematically derived quantity, computed from simulated pressure, velocity and blood flow information obtained from a 3D computer model generated from static coronary CT

---

<sup>1</sup> Digital Imaging and Communications in Medicine (standard for the communication and management of medical imaging information and related data)

images. FFR<sub>CT</sub> analysis is intended to support the functional evaluation of coronary artery disease.

The results of this analysis are provided to support qualified clinicians to aid in the evaluation and assessment of coronary arteries. The results of HeartFlow FFR<sub>CT</sub> are intended to be used by qualified clinicians in conjunction with the patient's clinical history, symptoms, and other diagnostic tests, as well as the clinician's professional judgment.

The device is only for prescription use.

### **LIMITATIONS**

The safety and effectiveness of the FFR<sub>CT</sub> analysis has not been evaluated for the following populations:

1. Suspicion of acute coronary syndrome (where acute myocardial infarction or unstable angina have not been ruled out)
2. Recent prior myocardial infarction within 30 days
3. Complex congenital heart disease
4. Prior coronary artery bypass graft (CABG) surgery
5. Patients with a Body Mass Index >35
6. Patients who require emergent procedures or have any evidence of ongoing or active clinical instability, including acute chest pain (sudden onset), cardiogenic shock, unstable blood pressure with systolic blood pressure <90 mmHg, severe congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] III or IV) or acute pulmonary edema

Due to the potential for artifacts in the CT data or degradation of CT data quality, the safety and effectiveness of the FFR<sub>CT</sub> analysis has not been evaluated for the following populations:

1. Patients with intracoronary metallic stents
2. Patients with prior pacemaker or internal defibrillator lead implantation
3. Patients with prosthetic heart valves
4. Patients with significant arrhythmias or tachycardia (uncontrolled by medication) that would preclude CT acquisition
5. Coronary vessels with excessive calcification

FFR<sub>CT</sub> has been studied in patients with prior PCI but the results have only been validated in vessels without metallic stents.

The diagnostic performance of FFR<sub>CT</sub> has been validated in patients who are candidates for invasive coronary angiography based on clinical presentation and/or non-invasive testing.

The performance of FFR<sub>CT</sub> has not been fully characterized in small vessels. Vessels smaller than 1.8mm, determined from the static CT images, are grayed out and marked



“unavailable” on the FFRCT anatomy model.

FFR<sub>CT</sub> has been clinically validated using DICOM data acquired from the following CT scanner manufacturers: Siemens, Toshiba, General Electric, and Phillips. FFR<sub>CT</sub> performance using DICOM data acquired from scanners for which it has not been clinically validated is unknown, and therefore safety and effectiveness of its use has not been established.

FFR<sub>CT</sub> results may be adversely affected by the following:

1. Marginal quality of the submitted imaging data (motion, blooming, misregistration, etc.)
2. Grossly incorrect brachial pressure (like cath measured FFR, FFR<sub>CT</sub> is somewhat insensitive to pressure but wide discrepancies will effect the FFR<sub>CT</sub> results)
3. Regionalized or global myocardial dysfunction
4. Myocardial mass abnormalities (Hypertrophic right ventricle for example)
5. Abnormal patient physiology (e.g., severe congenital disease or excess calcification)

FFR<sub>CT</sub> simulates maximal hyperemia, which results in vasodilation of the epicardial coronary arteries. This condition is commonly induced using nitrates. Therefore, HeartFlow recommends following SCCT guidelines for CCTA acquisition, which recommends the use of sublingual nitrates at the time of image acquisition unless contraindicated. Absence of nitrates during CCTA may adversely affect the results of the FFRCT analysis.

FFR<sub>CT</sub> Results provision timeframes are contractually defined, results are subject to delay. FFR<sub>CT</sub> should not be used for patients with unstable coronary syndromes, or in patients where urgent and timely workup and evaluation is critical.

The specificity of FFR<sub>CT</sub> may decrease in patients with Agatston scores greater than 1000.

Due to the possible variability in the FFR<sub>CT</sub> results, the results should be reviewed as one of several clinical data points to be used in conjunction with the patient’s original CT images, clinical history, symptoms and other diagnostic tests, as well as an appropriately trained clinician’s clinical judgment, to evaluate the patient.

Qualitative anatomical information presented on the 3D/2D computer generated anatomical models is for orientation purposes only. Quantitative lumen diameter is representative of the geometric model and the accuracy is dependent on the quality of the CT data provided. It does not represent artery diameter, and should not be used for treatment decisions.

The FFR<sub>CT</sub> analysis process is dependent on the quality of the imaging data provided by the ordering physician. In some cases, the image data quality will necessitate clarification or instruction from the providing physician. FFRCT results may be affected by assumptions needed to resolve anatomy in areas of uncertainty, whether provided by the

physician or made by HeartFlow case analysts. All assumptions used in the generation of the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> results will be listed in the PDF results in English. Certified translation of case assumptions may be requested via email ([care@heartflow.com](mailto:care@heartflow.com)) and will take 5 – 7 business days.

FFR<sub>CT</sub> results represent patient conditions at the time of CT acquisition. The duration of time and changes to patient health after CT acquisition must be assessed when interpreting the FFR<sub>CT</sub> results. Clinical validation that supports FFR<sub>CT</sub> was limited to subjects whose CT acquisition occurred within 60 days of invasive FFR (mean 18 +/- 13 days).

PLEASE REFER TO THE LABELING FOR A COMPLETE LIST OF WARNINGS AND PRECAUTIONS.

### **DEVICE DESCRIPTION**

FFR<sub>CT</sub> v1.4 is post-processing image analysis software developed for the clinical quantitative and qualitative analysis of previously physician-acquired DICOM-compliant cardiac CT images and data, to assess the anatomy and function of the coronary arteries. The software displays the resulting coronary anatomy combined with functional information using graphics and text, including a computed and derived quantification of blood flow, termed FFR<sub>CT</sub> to aid the clinician in the assessment of coronary artery disease.

The HeartFlow FFR<sub>CT</sub> software is housed at Heart Flow, Inc. The health care provider electronically sends the patient's CT scan data to HeartFlow, Inc. where a 3D computer model of the coronary arteries is developed and simulates blood flow in the models using computational fluid dynamics. A resulting report is electronically sent to the physician with the estimated fractional flow reserve (FFR) values (called FFR<sub>CT</sub> values) displayed as color images of the patient's heart (Figure 1) and an associated color interpretation table (Table 1)Table 1: Error from the HFNXT Study Population. Not indicative of all patient populations. Please refer to the summary of clinical data to determine the population in which the FFR<sub>CT</sub> technology has been validated. indicating the error associated with each measurement range in the HFNXT clinical study.

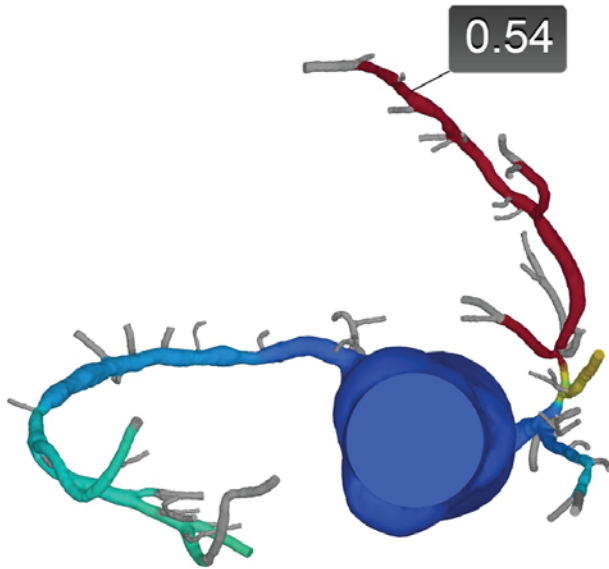


Figure 1: Example color mapped diagram of coronary vessels from FFR<sub>CT</sub> Results

FFR <sub>CT</sub> is	Color	Average Error to FFR <sub>CATH</sub> * +/- 1SD
≤0.70	Red	-0.05 +/- 0.11
0.70 - 0.75	Red to Orange	-0.04 +/- 0.12
0.76 - 0.80	Orange to Yellow	-0.03 +/- 0.08
0.81 - 0.84	Yellow to Green	-0.04 +/- 0.07
0.85 - 0.90	Green to Cyan	-0.03 +/- 0.06
0.91 - 1.0	Cyan to Blue	-0.01 +/- 0.04
ALL		-0.03 +/- 0.07

Table 1: Error from the HFNXT Study Population. Not indicative of all patient populations. Please refer to the summary of clinical data to determine the population in which the FFR<sub>CT</sub> technology has been validated.

See the FFR<sub>CT</sub> v1.4 Instructions for Use for further details.

### SUMMARY OF NONCLINICAL/BENCH STUDIES

The following nonclinical testing was presented to demonstrate the appropriate functionality of the software and the basis of the computational methods. Some testing (e.g., biocompatibility, shelf life, etc.) was not applicable for this software only device.

#### SOFTWARE

The sponsor provided detailed documentation of their proprietary software based on a moderate Level of Concern (LOC) according to the FDA guidance document “Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices”. The documentation included a detailed description of the computational modeling processes and algorithms used to develop the 3D model of the coronary anatomy.

A comprehensive risk analysis was provided for the software with detailed description of the hazards, their causes and severity as well as acceptable methods for control of the identified hazards. They provided a description, with test protocols including pass/fail criteria and report of results, of acceptable verification and validation activities at the unit, integration and system level. A justification was provided for the use of CT scans from various image acquisition systems by the software. The expected impact of various hardware features on performance was assessed and minimum specifications for acceptable CT images for analysis were specified. Performance stratified by scanner models used in the clinical study was also reported to help demonstrate that essential scanner features and characteristics did not significantly impact performance. Stress testing and repeatability testing were also performed.

The cybersecurity considerations of data confidentiality, data integrity, data availability, denial of service attacks, and malware were adequately addressed using platform controls, application controls and procedure controls and evidence was provided that the controls perform as intended. Risks related to failure of various software components and their potential impact on patient reports and operator failures were also adequately addressed in the risk analysis.

Additional verification and validation testing was provided to demonstrate the functionality and accuracy of specific modules and components such as automatic and semi-automatic image analysis and segmentation tools. This testing assessed accuracy compared to ground truth data sets. Several tests also assessed reproducibility.

#### **PERFORMANCE TESTING – BENCH**

Some pre-clinical bench studies of the computational methods underlying HeartFlow’s FFR<sub>CT</sub> technology were referenced in the submission. These studies characterized the solver technology during development that was ultimately licensed to HeartFlow. Tests included comparing computational flow velocity solutions to Laser Doppler Anemometry and phase-contrast MRI flow data in an *in vitro* model under steady-state and pulsatile flow conditions. This testing provided quantitative evidence of the validity of the computational modeling measurement methods used by the device.

#### **PERFORMANCE TESTING – ANIMAL**

Several prior published *in vivo* animal model validation studies were referenced to support the validity of the technological methods used by the device. However, because animal models do not permit evaluation of the technology in relevant anatomic or physiologic models reflecting diseased human coronary vessels, animal testing was

deemed insufficient to further support clinical utility of the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> technology.

### **HUMAN FACTORS TESTING**

Two human factors validation tests were performed: one assessing customers and the other assessing software operators. Customer human factors testing assessed the process of submitting image data and downloading results. The results of the testing found acceptable user satisfaction for the usability objectives. No exceptions to safe behavior (as derived from the risk analysis) were noted during the testing. Operator testing assessed the ability of analysts to consistently and effectively use the software for each individual procedure required for developing accurate output reports. This testing found the software to be adequately safe and effective for use by the intended internal users for case processing and quality control with acceptable user satisfaction. Acceptable mitigations were also identified for user errors and other observations during both of the studies.

## **CONSISTENCY (REPRODUCIBILITY/ REPEATABILITY) EVALUATION**

Reproducibility (variability between case analysts) and repeatability (variability between results from the same case analyst) of measurements were both assessed using prior clinical CT scans under challenge conditions (including worst-case image quality, minimal case analyst training and experience, and disease burden) as well as normal controlled conditions. Resulting variability was found to be acceptable.

## **SUMMARY OF CLINICAL INFORMATION**

HeartFlow conducted three clinical studies involving validation of FFR<sub>CT</sub>. Two of these studies, Discover-FLOW and DeFACTO, were conducted with prior versions of the software v1.0 and v1.2, not commercially available in the United States. The DeFACTO study provided supportive data for the *de novo* submission. The final study, HeartFlowNXT (HFNXT), is the basis for the clinical validation of the current version 1.4.

### ***DeFACTO Study***

DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography Study) (NCT01233518) was a prospective, international, multicenter study designed to assess the diagnostic performance of FFR<sub>CT</sub> for diagnosis of hemodynamically significant coronary artery stenosis. The study involved 252 stable patients with suspected or known CAD from 17 centers in 5 countries who underwent CT, invasive coronary angiography (ICA), FFR and FFR<sub>CT</sub> between October 2010, and October 2011. All CT, FFR and angiographic data were interpreted in a blinded fashion by independent core laboratories. Accuracy of FFR<sub>CT</sub> for diagnosis of ischemia was compared with an invasive FFR reference standard. Ischemia was defined by an FFR or FFR<sub>CT</sub>  $\leq 0.80$  while anatomically obstructive CAD was defined by visual stenosis of  $\geq 50\%$  on CT and ICA.

The primary study endpoint was improvement in per-patient diagnostic accuracy (sensitivity and specificity) such that the lower boundary of the one-sided 95% confidence interval exceeded 70%. The results of this study were published by Min, et.al.<sup>2</sup> Because the DeFACTO trial assessed performance of a previous version of the device, it provided supportive data but was not central to the review of FFR<sub>CT</sub> v. 1.4.

### ***HeartFlowNXT***

HeartFlow analysis of coronary blood flow using coronary CT angiography: NeXt sTeps (the HeartFlowNXT or HFNXT study) (NCT01757678) was a prospective, multicenter, non-randomized study. The overall objective of the HFNXT study was to determine the diagnostic performance of FFR<sub>CT</sub>, as compared to cCTA alone (according to Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) guidelines and within 60 days of ICA), for the non-invasive determination of the presence of hemodynamically significant coronary lesions using direct measurement of FFR ( $\leq 0.80$ ) during cardiac catheterization as the reference standard. The study reflected improvements in FFR<sub>CT</sub> technology (software version v1.4) and a focus on quantitative image-quality analysis.

---

<sup>2</sup> Min, J.K., et. al., *Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography*. JAMA, 2012. 308(12): p. 1237-45.

The study was conducted at 11 sites in 8 countries in Canada, Europe and Asia from September 2012 to August 2013, with 276 subjects enrolled. A total of 254 adult subjects with known or suspected coronary artery disease who were scheduled for clinically indicated invasive coronary angiography comprised the intention-to-diagnose (ITD) population. Subjects had an overall mean age of 63.7 years and 63.8% were men. Similar to many interventional cardiology trials, few minority patients were enrolled in HFNXT. Only 1.2% of patients were Hispanic and there were no Black patients. Because higher calcium scores could be expected among these patients due to higher incidence of high body mass index (BMI), hypertension and diabetes, FFR<sub>CT</sub> performance across calcium scores was compared that in US patients in the DeFACTO study (comprised with 11% Hispanic and 4% Black patients). Performance was maintained at all levels of calcium scores below 1000. No significant differences in diagnostic accuracy were observed in subjects with or without high BMI, hypertension, or diabetes.

A total of 22.8% of patients in the trial had diabetes mellitus, 68.5% had hypertension, 78.7% had hyperlipidemia, 57.1% were current or former smokers. Also, 77.6% presented with angina in the 30 days prior to enrollment; 77.7% of subjects with angina had stable angina and 22.3% had unstable angina. Only 2% had documented prior history of myocardial infarction and no patients had renal dysfunction, defined as creatinine >1.5 mg/dL. The mean body mass index for enrolled subjects was 25.6 ± 3.7 kg/m<sup>2</sup>. Left ventricular ejection fraction was reported for 76% of the enrolled subjects with a mean value of 61.8%. The time from the cCTA scan to the ICA procedure was between 1 to 30 days in 87% of the ITD patients with a mean of 18.1 days. Sublingual or intravenous nitrates were administered in 99.6% of subjects undergoing coronary artery CT scanning. In 78% of the subjects beta blockers were administered to reduce heart rate prior to scan. The mean calcium score for ITD subjects was 302 (±468) Agatston units. A calcium score was reported for 84.3% of subjects, and of these, 25.7% had a calcium score > 400 Agatston units.

Direct comparison of invasive FFR and FFR<sub>CT</sub> was performed in 484 vessels. At least one invasive FFR measurement was collected in all ITD subjects with an average of 1.9 measurements per subject. All invasive FFR data was reviewed by an independent FFR/QCA core laboratory.

The primary endpoint was the per-vessel sensitivity and specificity of FFR<sub>CT</sub> to detect hemodynamically significant obstruction when FFR was used as the reference standard. The pre-specified target goals identified by the sponsor for sensitivity and specificity were 65% and 55%, respectively. As this study was conducted OUS, these target goals were not agreed upon by the FDA.

Primary endpoint success required both sensitivity and specificity hypotheses to be met. The per-vessel sensitivity of FFR<sub>CT</sub> in the ITD population was 83.5% with a lower one-sided 95% CI of 75.3%. The per-vessel specificity of FFR<sub>CT</sub> in the ITD population was 85.8% with a lower one-sided 95% CI of 81.5%. Both of the lower one-sided confidence limits for sensitivity and specificity were significantly above the pre-specified target goals of 65% and 55%, respectively, and were considered acceptable. The results are shown in Table 2 below.

**Table 2: Primary Endpoint Results: Per-Vessel Sensitivity and Specificity of FFRCT Intent to Diagnose Population**

	ESTIMATE, %	LOWER ONE-SIDED 95% CONFIDENCE BOUND	TARGET RATE	MET <sup>1</sup> NOT MET
Sensitivity	83.5%	75.3%	65%	MET
Specificity	85.8%	81.5%	55%	MET
FFR is used as the reference standard FFR <sub>CT</sub> : Diseased if hemodynamically-significant obstruction is $\leq 0.80$ FFR: Diseased if hemodynamically-significant obstruction is $\leq 0.80$ <sup>1</sup> MET if 95% LCL > Target Rate				

Per-subject FFR<sub>CT</sub> specificity compared to site-read cCTA demonstrated superior diagnostic ability ( $p < 0.001$ ) in the intent to diagnose (ITD) subjects in one or more major epicardial coronary artery segments, using invasive FFR as the reference standard and defining hemodynamically-significant obstruction of a coronary artery (positive result) as an FFR  $\leq 0.80$  for both FFR and FFR<sub>CT</sub> and as  $> 50\%$  stenosis severity for site-read cCTA. Diagnostic performance of FFR<sub>CT</sub> compared to site-read cCTA on the subject level is shown in Table 3 below.

**Table 3: Per-Subject Diagnostic Performance Analysis with FFR  $\leq 0.80$  as the Reference Standard. Intent to Diagnose Population.**

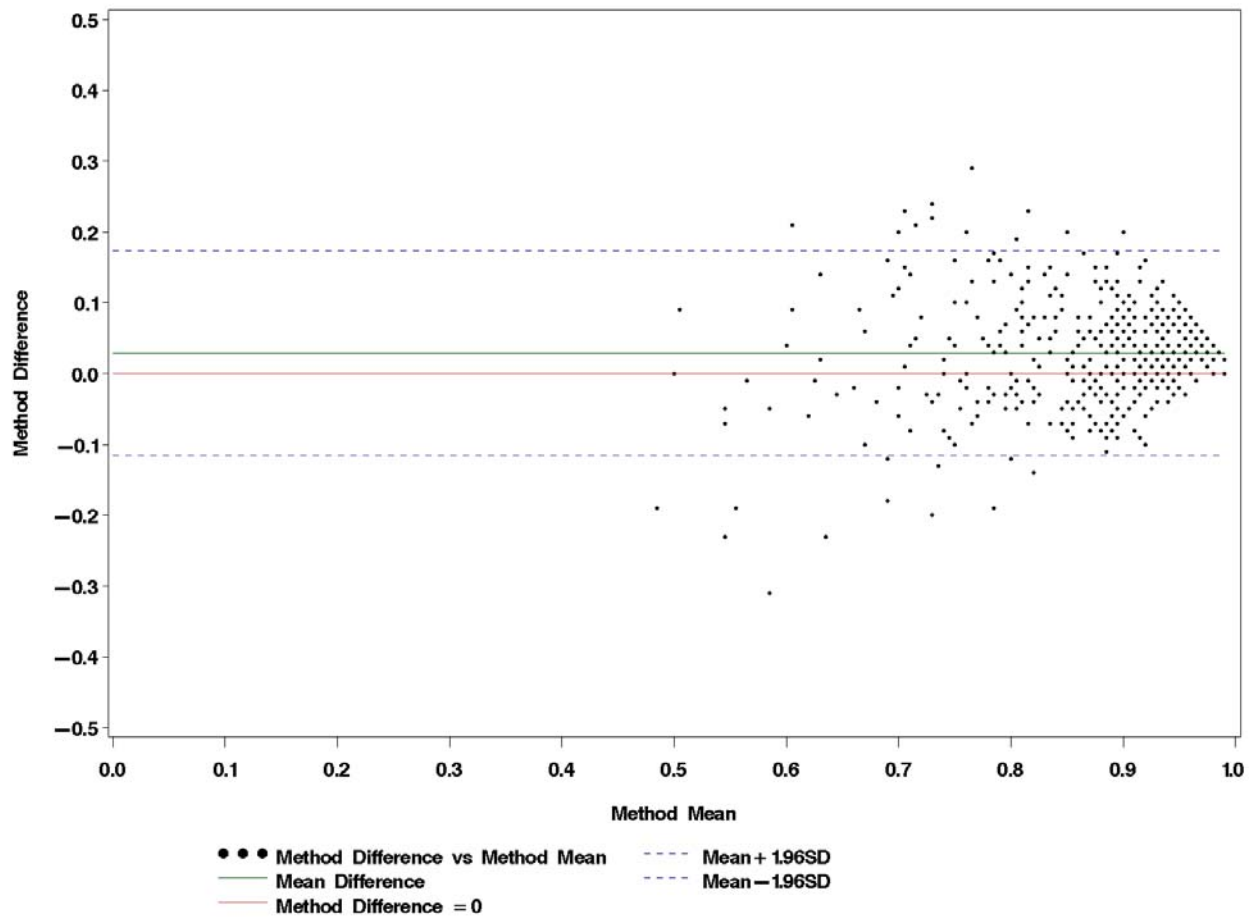
	FFR <sub>CT</sub> $\leq 0.80$ ESTIMATE % (95% Wilson CI)	SITE-READ cCTA $> 50\%$ ESTIMATE % (95% Wilson CI)
Diagnostic Accuracy	81.1% (95.8%-85.4%)	52.8% (46.6%-58.8%)
Sensitivity	86.3% (77.0%-92.1%)	93.8% (86.2%-97.3%)
Specificity	78.7% (72.1%-84.2%)	33.9% (27.3%-41.2%)
PPV	65.1% (55.6%-73.5%)	39.5% (32.8%-46.6%)
NPV	92.6% (87.2%-95.8%)	92.2% (83.0%-96.6%)

FFR<sub>CT</sub> values were not found to be precisely correlated with the FFR value across the range of measurement. The Bland-Altman plot of FFR vs. FFR<sub>CT</sub> for all measurements is shown in Figure 2.

The HeartFlowNXT study demonstrated good diagnostic performance for FFR<sub>CT</sub> when all vessels were included, irrespective of size, location, or territory, and across a range of cCTA image quality measures.



Figure 2: FFRCT Bland-Altman Plot



## LABELING

The device is labeled for clinically stable symptomatic patients with coronary artery disease that have a previously-collected DICOM CT scan. Several product warnings are included in the labeling that carefully specify the intended patient population, identify anatomy and image acquisition factors that may impact FFR<sub>CT</sub> results, and provide cautionary guidance for interpretation of the FFR<sub>CT</sub>. These warnings were found to be appropriate.

The labeling also provided a detailed summary of the clinical trial procedures, patient population, and results. Per-vessel measurement performance of FFR<sub>CT</sub> with respect to invasive FFR was reported, including a localized performance summary by vessel and segment. A PDF FFR<sub>CT</sub> Results summary is provided to the physician for each patient scan. This summary includes prominent warnings regarding interpretation of the output as well as a representation of average error observed in the clinical data for various ranges of FFR<sub>CT</sub> measurement.

Labeling intended for internal case analysts was also provided, which adequately described detailed data processing steps and data features that could affect accuracy of results.

## **RISKS TO HEALTH**

Table 4 below identifies the risks to health that may be associated with use of a Coronary Physiologic Simulation Software Device and the measures necessary to mitigate these risks.

**TABLE 4: RISK/MITIGATION MEASURES**

Identified Risk	Mitigation Measures
False negative results improperly indicating diseased vessel as low probability for significant disease leads to delay of further evaluation/treatment	Software Verification, Validation, and Hazard Analysis Non-clinical Performance Testing Clinical Testing
False positive results improperly indicating diseased vessel as high probability for significant disease leads to incorrect patient management	Consistency (Repeatability/Reproducibility) Evaluation Labeling
Delayed delivery of results leading to delay of further evaluation/treatment	
Failure to properly interpret device results leads to incorrect patient management	Human Factors Testing Labeling

## **SPECIAL CONTROLS:**

In combination with the general controls of the FD&C Act, the Coronary Physiologic Simulation Software Device is subject to the following special controls:

1. Adequate software verification & validation based on comprehensive hazard analysis with identification of appropriate mitigations must be performed including:
  - a. Full characterization of technical parameters of the software, including any proprietary algorithm(s) used to model the vascular anatomy.
    - i. Adequate description of the expected impact of all applicable image acquisition hardware features and characteristics on performance and any associated minimum specifications.
  - b. Adequate consideration of privacy and security issues in the system design.
    - i. Adequate mitigation of impact of failure of any subsystem components (signal detection and analysis, data storage, system communications and cybersecurity) with respect to incorrect patient reports and operator failures.
2. Adequate non-clinical performance testing must be provided to demonstrate the validity of computational modeling methods for flow measurement.
3. Clinical data supporting the proposed intended use must be provided, including the following:

- a. Output measure(s) must be compared to a clinically acceptable method and must adequately represent the simulated measure(s) the device provides in an accurate and reproducible manner.
  - b. Clinical utility of the device measurement accuracy must be demonstrated by comparison to that of other available diagnostic tests (from literature analysis).
  - c. Statistical performance of the device within clinical risk strata (e.g., age, relevant comorbidities, disease stability) must be reported.
  - d. The data set must be adequately representative of the intended use population for the device (e.g., patients, range of vessel sizes, imaging device models). Any selection criteria or limitations of the samples must be fully described and justified.
  - e. Statistical methods must consider the pre-defined endpoints.
    - i. Estimates of probabilities of incorrect results must be provided for each endpoint.
    - ii. Where multiple samples from the same patient are used, statistical analysis must not assume statistical independence without adequate justification.
    - iii. Report must provide appropriate confidence intervals for each performance metric.
  - f. Sensitivity and specificity must be characterized across the range of available measurements.
  - g. Agreement of the simulated measure(s) with clinically acceptable measure(s) must be assessed across the full range of measurements.
  - h. Comparison of the measurement performance must be provided across the range of intended image acquisition hardware.
  - i. If the device uses a cut-off threshold or operates across a spectrum of disease, it must be established prior to validation and it must be justified as to how it was determined and clinically validated.
4. Adequate validation must be performed and controls implemented to characterize and ensure consistency (repeatability and reproducibility) of measurement outputs.
    - a. Acceptable incoming image quality control measures and the resulting image rejection rate for the clinical data must be specified.
    - b. Data must be provided within the clinical validation study or using equivalent datasets demonstrating the consistency (i.e., repeatability/reproducibility) of the output that is representative of the range of data quality likely to be encountered in the intended use population and relevant use conditions in the intended use environment.
      - i. Testing must be performed using multiple operators meeting planned qualification criteria and using the procedure that will be implemented in the production use of the device.
      - ii. The factors (e.g., medical imaging data set, operator) must be identified regarding which were held constant and which were varied during the evaluation, and a description must be provided for the computations and statistical analyses used to evaluate the data.
  5. Human factors evaluation and validation must be provided to demonstrate adequate performance of the user interface to allow for users to accurately measure intended

parameters, particularly where parameter settings that have impact on measurements require significant user intervention.

6. Device labeling must be provided that adequately describes the following:
  - a. The device's intended use, including the type of imaging data used, what the device measures and outputs to the user, whether the measure is qualitative and/or quantitative, the clinical indications for which it is to be used, and the specific population for which the device use is intended.
  - b. Appropriate warnings specifying the intended patient population, identifying anatomy and image acquisition factors that may impact measurement results, and providing cautionary guidance for interpretation of the provided measurements.
  - c. Key assumptions made in the calculation and determination of simulated measurements.
  - d. The measurement performance of the device for all presented parameters, with appropriate confidence intervals, and the supporting evidence for this performance. Per-vessel clinical performance, including where applicable localized performance according to vessel and segment, must be included as well as a characterization of the measurement error across the expected range of measurement for key parameters based on the clinical data.
  - e. A detailed description of the patients studied in the clinical validation (e.g., age, gender, race/ethnicity, clinical stability, current treatment regimen) as well as procedural details of the clinical study (e.g., scanner representation, calcium scores, use of beta-blockers/nitrates).
  - f. Where significant human interface is necessary for accurate analysis, adequately detailed description of the analysis procedure using the device and any data features that could affect accuracy of results.

### **BENEFIT/RISK DETERMINATION**

The probable risks of the device are based on data collected in clinical studies described above. Because the device uses a previously-obtained CT scan (<60 days old) that would have been obtained anyway for analysis, no additional intervention to the patient is required in order to perform the analysis. Therefore, the device only poses risks associated with the diagnostic decisions made based on the report provided by the device. In cases of a false positive reported by the device, an unnecessary angiogram and/or revascularization may occur, resulting in associated procedural risks, the most serious of which include heart attack, heart failure, stroke, the need for surgical intervention, and death. In cases of a false negative, there is risk of failure to diagnose and properly treat a significant lesion, which could also be associated with adverse events such as heart attack, heart failure, or death. The HFNXT study did not specifically quantify the likelihood of such events because the device results were blinded during the study.

The probable benefits of the device are also based on data collected in the clinical studies as described above. These include improved per-vessel sensitivity and specificity for detecting hemodynamically-significant obstruction of the coronary arteries compared to other available non-invasive methods. The HFNXT study did determine the likelihood of false positives and false negatives in the intended use population. Per vessel-sensitivity was 85.8% compared to

FFR (Lower 95% CI 73.5%). Per vessel-specificity was 83.5% compared to FFR (Lower 95% CI 81.5%).

Additional factors to be considered in determining probable risks and benefits for the FFR<sub>CT</sub> include the quality of the study design and conduct, the robustness of the study result, patient tolerance for risk, and availability of alternative diagnostics. The HFNXT study was well designed and conducted. There are several other diagnostic methods available for identifying functional significance of coronary lesions. However, the results of the HFNXT study indicated that the device performed favorably compared to other available technologies. It is not clear that these results can be generalized to a broader population than that studied, namely those with symptoms of coronary artery disease who have had a CT scan and are planned for a diagnostic angiogram. Patients are likely to be willing to accept the risks associated with the device because of its non-invasive nature.

In conclusion, given the available information above, the data support that for quantitative and qualitative analysis of previously-acquired CT scans to support functional evaluation of coronary artery disease by qualified professionals, the probable benefits outweigh the probable risks for the FFR<sub>CT</sub> v. 1.4. The device provides substantial benefits and the risks can be mitigated by the use of general and the identified special controls.

## **CONCLUSION**

The de novo for the FFR<sub>CT</sub> v. 1.4 is granted and the device is classified under the following:

Product Code: PJA

Device Type: Coronary Physiologic Simulation Software Device

Class: II

Regulation: 21 CFR 870.1415



Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Avenue  
Document Control Center – WO66-G609  
Silver Spring, MD 20993-0002

November 26, 2014

HeartFlow, Inc.  
Mr. Dustin Michaels  
Vice President Clinical, Quality & Regulatory  
1400 Seaport Boulevard, Building B  
Redwood City, CA 94063

Re: DEN130045  
HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4  
Evaluation of Automatic Class III Designation – *De Novo* Request  
Regulation Number: 21 CFR 870.1415  
Regulation Name: Coronary Physiologic Simulation Software Device  
Regulatory Classification: Class II  
Product Code: PJA  
Dated: November 1, 2013  
Received: November 6, 2013

Dear Mr. Michaels:

The Center for Devices and Radiological Health (CDRH) of the Food and Drug Administration (FDA) has completed its review of your *de novo* request for classification of the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4, a prescription device under 21 CFR Part 801.109 that is indicated for the following:

HeartFlow FFR<sub>CT</sub> is a post-processing software for the clinical quantitative and qualitative analysis of previously acquired Computed Tomography (CT) DICOM data for clinically stable symptomatic patients with coronary artery disease. It provides FFR<sub>CT</sub>, a mathematically derived quantity, computed from simulated pressure, velocity and blood flow information obtained from a 3D computer model generated from static coronary CT images. FFR<sub>CT</sub> analysis is intended to support the functional evaluation of coronary artery disease. The results of this analysis are provided to support qualified clinicians to aid in the evaluation and assessment of coronary arteries. The results of HeartFlow FFR<sub>CT</sub> are intended to be used by qualified clinicians in conjunction with the patient's clinical history, symptoms, and other diagnostic tests, as well as the clinician's professional judgment. It is for prescription use only.

FDA concludes that this device should be classified into class II. This order, therefore, classifies the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4, and substantially equivalent devices of this generic type, into class II under the generic name, Coronary Physiologic Simulation Software Device.

FDA identifies this generic type of device as:

**Coronary Physiologic Simulation Software Device** – A coronary vascular physiologic simulation software device is a prescription device that provides simulated functional assessment of blood flow in the coronary vascular system using data extracted from medical device imaging to solve algorithms and yield simulated metrics of physiologic information (e.g., blood flow, coronary flow reserve, fractional flow reserve, myocardial perfusion). A coronary vascular physiologic simulation software device is intended to generate results for use and review by a qualified clinician.

Section 513(f)(2) of the Food, Drug and Cosmetic Act (the FD&C Act) was amended by section 607 of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) on July 9, 2012. This new law provides two options for *de novo* classification. First, any person who receives a "not substantially equivalent" (NSE) determination in response to a 510(k) for a device that has not been previously classified under the Act may, within 30 days of receiving notice of the NSE determination, request FDA to make a risk-based classification of the device under section 513(a)(1) of the Act. Alternatively, any person who determines that there is no legally marketed device upon which to base a determination of substantial equivalence may request FDA to make a risk-based classification of the device under section 513(a)(1) of the Act without first submitting a 510(k). FDA shall, within 120 days of receiving such a request, classify the device. This classification shall be the initial classification of the device. Within 30 days after the issuance of an order classifying the device, FDA must publish a notice in the **Federal Register** classifying the device type.

On November 6, 2013, FDA received your *de novo* requesting classification of the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4 into class II. The request was submitted under section 513(f)(2) of the FD&C Act. In order to classify the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4 into class I or II, it is necessary that the proposed class have sufficient regulatory controls to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device for its intended use.

After review of the information submitted in the *de novo* request and subsequent responses to deficiencies, FDA has determined that the HeartFlow FFR<sub>CT</sub> v.1.4 indicated for the following:

HeartFlow FFR<sub>CT</sub> is a post-processing software for the clinical quantitative and qualitative analysis of previously acquired Computed Tomography (CT) DICOM data for clinically stable symptomatic patients with coronary artery disease. It provides FFR<sub>CT</sub>, a mathematically derived quantity, computed from simulated pressure, velocity and blood flow information obtained from a 3D computer model generated from static coronary CT images. FFR<sub>CT</sub> analysis is intended to support the functional evaluation of coronary artery disease. The results of this analysis are provided to support qualified clinicians to aid in the evaluation and assessment of coronary arteries. The results of HeartFlow FFR<sub>CT</sub> are intended to be used by qualified clinicians in conjunction with the patient's clinical history, symptoms, and other diagnostic tests, as well as the clinician's professional judgment. It is for prescription use only.

can be classified in class II with the establishment of special controls for class II. FDA believes that class II (special) controls provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device

type. The identified risks and mitigation measures associated with the device type are summarized in Table 1.

**Table 1 – Identified Risks to Health and Mitigation Measures**

Identified Risk	Mitigation Measures
False negative results improperly indicating diseased vessel as low probability for significant disease leads to delay of further evaluation/treatment	Software Verification, Validation, and Hazard Analysis Non-clinical Performance Testing Clinical Testing
False positive results improperly indicating diseased vessel as high probability for significant disease leads to incorrect patient management	Consistency (Repeatability/Reproducibility) Evaluation Labeling
Delayed delivery of results leading to delay of further evaluation/treatment	
Failure to properly interpret device results leads to incorrect patient management	Human Factors Testing Labeling

In combination with the general controls of the FD&C Act, the Coronary Physiologic Simulation Software Device is subject to the following special controls:

1. Adequate software verification and validation based on comprehensive hazard analysis with identification of appropriate mitigations must be performed including:
  - a. Full characterization of technical parameters of the software, including any proprietary algorithm(s) used to model the vascular anatomy.
    - i. Adequate description of the expected impact of all applicable image acquisition hardware features and characteristics on performance and any associated minimum specifications.
  - b. Adequate consideration of privacy and security issues in the system design.
    - i. Adequate mitigation of impact of failure of any subsystem components (signal detection and analysis, data storage, system communications and cybersecurity) with respect to incorrect patient reports and operator failures.
2. Adequate non-clinical performance testing must be provided to demonstrate the validity of computational modeling methods for flow measurement.
3. Clinical data supporting the proposed intended use must be provided, including the following:
  - a. Output measure(s) must be compared to a clinically acceptable method and must adequately represent the simulated measure(s) the device provides in an accurate and reproducible manner.
  - b. Clinical utility of the device measurement accuracy must be demonstrated by comparison to that of other available diagnostic tests (from literature analysis).



- c. Statistical performance of the device within clinical risk strata (e.g., age, relevant comorbidities, disease stability) must be reported.
  - d. The dataset must be adequately representative of the intended use population for the device (e.g., patients, range of vessel sizes, imaging device models). Any selection criteria or limitations of the samples must be fully described and justified.
  - e. Statistical methods must consider the pre-defined endpoints.
    - i. Estimates of probabilities of incorrect results must be provided for each endpoint.
    - ii. Where multiple samples from the same patient are used, statistical analysis must not assume statistical independence without adequate justification.
    - iii. Report must provide appropriate confidence intervals for each performance metric.
  - f. Sensitivity and specificity must be characterized across the range of available measurements.
  - g. Agreement of the simulated measure(s) with clinically acceptable measure(s) must be assessed across the full range of measurements.
  - h. Comparison of the measurement performance must be provided across the range of intended image acquisition hardware.
  - i. If the device uses a cut-off threshold or operates across a spectrum of disease, it must be established prior to validation and it must be justified as to how it was determined and clinically validated.
4. Adequate validation must be performed and controls implemented to characterize and ensure consistency (repeatability and reproducibility) of measurement outputs.
    - a. Acceptable incoming image quality control measures and the resulting image rejection rate for the clinical data must be specified.
    - b. Data must be provided within the clinical validation study or using equivalent datasets demonstrating the consistency (i.e., repeatability/reproducibility) of the output that is representative of the range of data quality likely to be encountered in the intended use population and relevant use conditions in the intended use environment.
      - i. Testing must be performed using multiple operators meeting planned qualification criteria and using the procedure that will be implemented in the production use of the device.
      - ii. The factors (e.g., medical imaging data set, operator) must be identified regarding which were held constant and which were varied during the evaluation, and a description must be provided for the computations and statistical analyses used to evaluate the data.
5. Human factors evaluation and validation must be provided to demonstrate adequate performance of the user interface to allow for users to accurately measure intended parameters, particularly where parameter settings that have impact on measurements require significant user intervention.

6. Device labeling must be provided that adequately describes the following:
  - a. The device's intended use, including the type of imaging data used, what the device measures and outputs to the user, whether the measure is qualitative and/or quantitative, the clinical indications for which it is to be used, and the specific population for which the device use is intended.
  - b. Appropriate warnings specifying the intended patient population, identifying anatomy and image acquisition factors that may impact measurement results, and providing cautionary guidance for interpretation of the provided measurements.
  - c. Key assumptions made in the calculation and determination of simulated measurements.
  - d. The measurement performance of the device for all presented parameters, with appropriate confidence intervals, and the supporting evidence for this performance. Per-vessel clinical performance, including where applicable localized performance according to vessel and segment, must be included as well as a characterization of the measurement error across the expected range of measurement for key parameters based on the clinical data.
  - e. A detailed description of the patients studied in the clinical validation (e.g., age, gender, race/ethnicity, clinical stability, current treatment regimen) as well as procedural details of the clinical study (e.g., scanner representation, calcium scores, use of beta-blockers/nitrates).
  - f. Where significant human interface is necessary for accurate analysis, adequately detailed description of the analysis procedure using the device and any data features that could affect accuracy of results.

In addition, this is a prescription device and must comply with 21 CFR 801.109. Section 510(m) of the FD&C Act provides that FDA may exempt a class II device from the premarket notification requirements under section 510(k) of the FD&C Act, if FDA determines that premarket notification is not necessary to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device type. FDA has determined premarket notification is necessary to provide reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device type and, therefore, the device is not exempt from the premarket notification requirements of the FD&C Act. Thus, persons who intend to market this device type must submit a premarket notification containing information on the Coronary Physiologic Simulation Software Device they intend to market prior to marketing the device and receive clearance to market from FDA.

Please be advised that FDA's decision to grant this *de novo* request does not mean that FDA has made a determination that your device complies with other requirements of the FD&C Act or any Federal statutes and regulations administered by other Federal agencies. You must comply with all the FD & C Act's requirements, including, but not limited to: registration and listing (21 CFR Part 807); labeling (21 CFR Part 801); medical device reporting (reporting of medical device-related adverse events) (21 CFR 803); good manufacturing practice requirements as set forth in the quality systems (QS) regulation (21 CFR Part 820); and if applicable, the electronic product radiation control provisions (Sections 531-542 of the FD & C Act); 21 CFR 1000-1050.

A notice announcing this classification order will be published in the **Federal Register**. A copy of this order and supporting documentation are on file in the Dockets Management Branch (HFA-305),

Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, Rockville, MD 20852 and are available for inspection between 9 a.m. and 4 p.m., Monday through Friday.

As a result of this order, you may immediately market your device as described in the *de novo* request, subject to the general control provisions of the FD&C Act and the special controls identified in this order.

If you have any questions concerning this classification order, please contact Shawn Forrest at 301-796-5554.

Sincerely yours,

**Jonette R. Foy -S**

Jonette Foy, Ph.D.  
Deputy Director  
for Engineering and Science Review  
Office of Device Evaluation  
Center for Devices and  
Radiological Health



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<sub>CT</sub>  
[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<sub>CT</sub> 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FFRCT
- [ 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
- [一般的な名称] : 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<sub>CT</sub>
- [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<sub>CT</sub>」(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<sub>CT</sub>」という。)を提供することにより、機能的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<sub>CT</sub>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血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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>（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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>
- [ 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<sub>CT</sub> (Fractional Flow Reserve : 冠血流予備量比) 値が求められ、FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>」(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<sub>CT</sub>」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<sub>CT</sub> 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）<sup>1</sup>。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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 解析の概念図

Lincolnpolis, Abraham  
Anytown Cardiology

Patient ID KEPO-3820KEKO-38  
Birth Date 07-24-1961  
CT Study Date 10-27-2013

Summary:

CORONARY ARTERY		FFR <sub>CT</sub>	
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  $\leq 0.80$  may suggest hemodynamic (functional) significance (1-3).

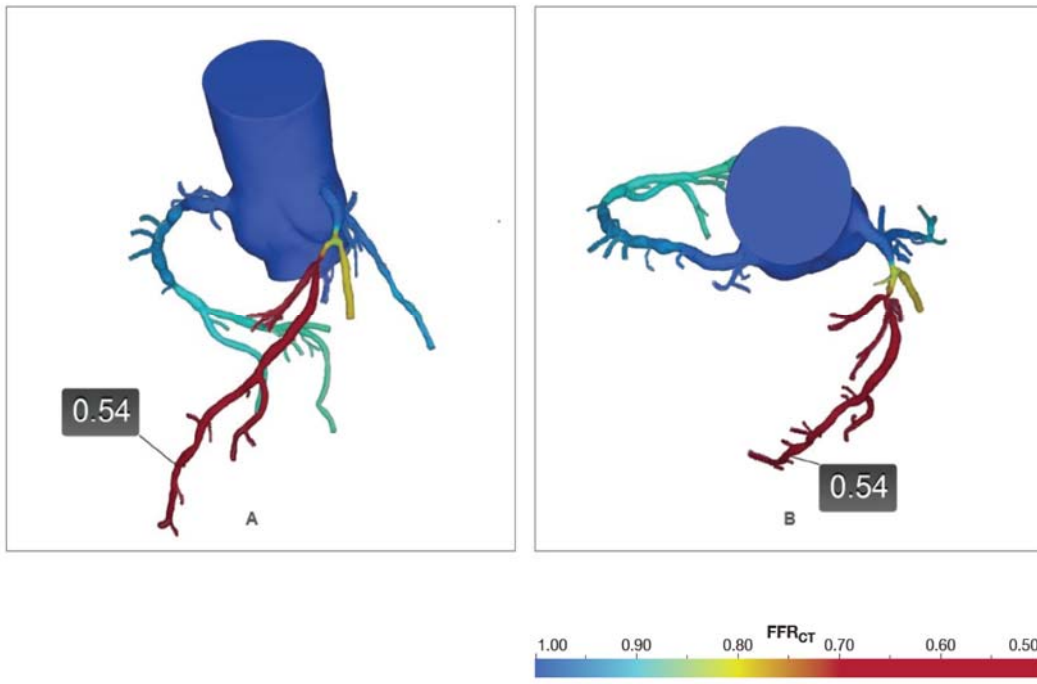


图2 解析結果 (例)

### 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

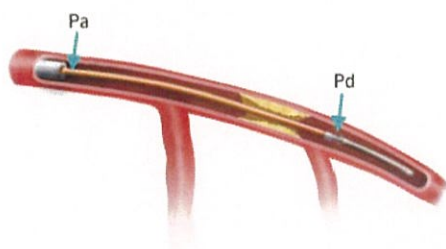
2008年9月から2013年3月までにJapan Cardiovascular Databaseに登録された経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention：以下「PCI」という。）10,050件（急性冠症候群5,100件、慢性期CAD4,950件）のPCI適応の適切性について、2009年版及び2012年版Appropriateness Use Criteria（以下「AUC」という。）に基づき分析した結果が報告されている<sup>2</sup>。その結果、急性冠症候群に対するPCIは2009年版AUCで96.3%及び2012年版AUCで77.6%が適切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<sup>3,4,5</sup>、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<sup>6</sup>。

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<sup>6</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>5</sup>。

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<sup>7,8</sup>。



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

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%）<sup>9</sup>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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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「侵襲的プ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<sub>CT</sub>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









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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub> ≤ 0.80 を基準とした場合の FFR<sub>CT</sub>

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<sub>CT</sub> 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 <sup>2</sup>	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<sub>CT</sub> 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  $\beta$  遮断薬の投与記録を含む FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> : 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<sub>CT</sub>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、退院時までには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<sub>CT</sub>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<sup>11</sup>）

DISCOVER-FLOW試験は、前バージョンにより解析されたFFR<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>解析を行った。FFRを参照基準として、FFR<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>の方がcCTAより高かった。

表5 FFRを基準とした血管毎のFFR<sub>CT</sub>及びcCTAの診断性能（n=159）※

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
FFR <sub>CT</sub> * (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<sub>CT</sub>≤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<sup>12</sup>）

DeFACTO試験は、前バージョンにより解析されたFFR<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>解析を行い、FFRを参照基準として、FFR<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>の診断精度を、参照基準のFFRと比較し、FFR<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>は合格基準を満たさなかったが、FFR<sub>CT</sub>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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。

表6 FFRを基準とした被験者毎のFFR<sub>CT</sub>及びcCTAの診断性能（n=252）※

	診断精度	感度	特異度	PPV	NPV
FFR <sub>CT</sub> * (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<sub>CT</sub>≤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>

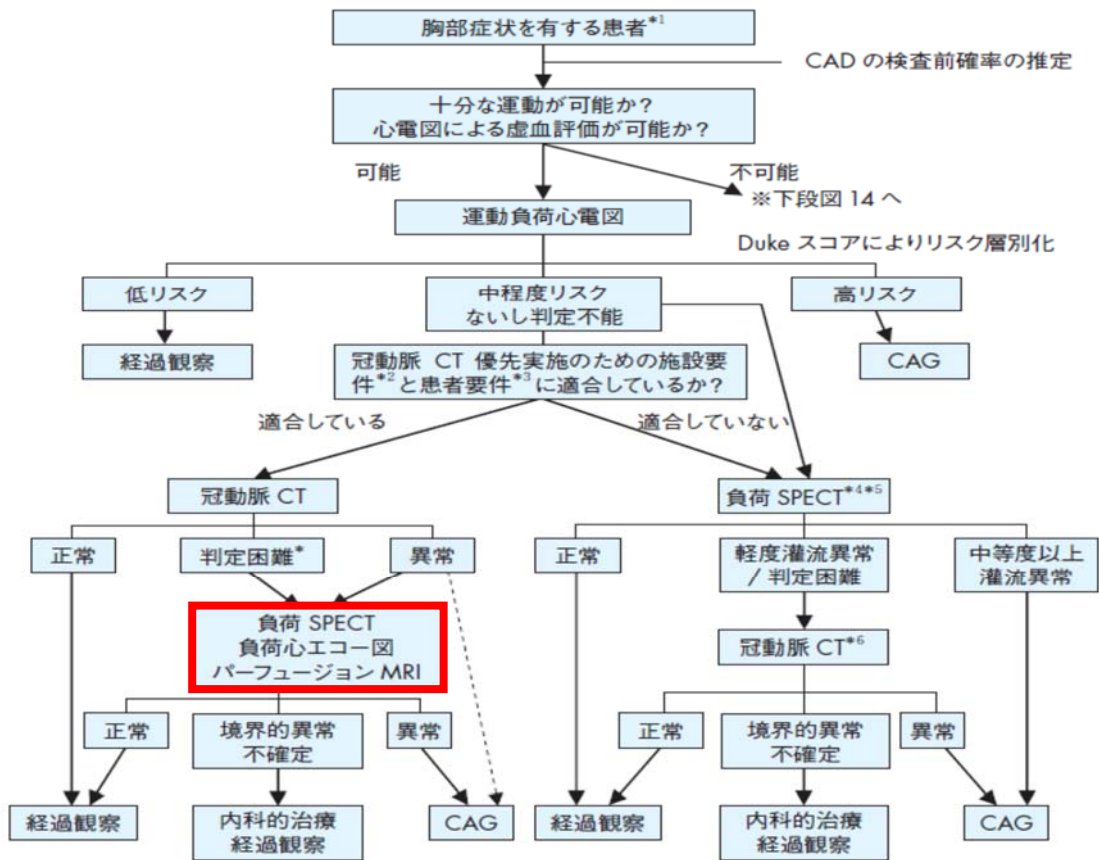
### (1) 本品の臨床的意義について

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<sup>14</sup>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<sub>CT</sub>（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<sup>3</sup>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。





- |  |   |
|--|---|
| <p>* 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</p> <p>* 2 冠動脈CT優先実施のための望ましい施設要件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有している</li> <li>64列MDCT以上の機種を有している</li> <li>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</li> <li>CAGとの比較によりCTの特性が評価されている</li> <li>被曝線量の低減プロトコルに取り組んでいる</li> </ul> <p>* 3 冠動脈CT実施のための患者要件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50歳未満の女性では被ばくに配慮すること</li> <li>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)</li> <li>血清クレアチニンが2.0mg/dL以上でないこと</li> <li>eGFR が60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下でないこと</li> <li>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</li> <li>造影剤アレルギーがないこと</li> <li>喘息がないこと</li> </ul> | <p>* 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>負荷は運動負荷が望ましい</li> <li>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</li> </ul> <p>* 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤の禁忌に注意</li> <li>施設によっては負荷エコーないし負荷perfusionMRI</li> </ul> <p>* 6 冠動脈CT実施のための施設要件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有している</li> <li>64列MDCT以上の機種を有している</li> </ul> <p>* 判定困難</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高度石灰化, motion artifactによる判定困難</li> <li>境界的狭窄, 末梢の細い枝の狭窄</li> </ul> |
|--|---|

図4 非侵襲的な診断フロー<sup>3</sup>

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<sub>CT</sub> 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 <sup>12</sup>	cCTA	73%	152	54%	254
文献 <sup>13</sup>	cCTA	58%	31	35%	58
文献 <sup>14</sup>	SPECT	36%	80	72%	121
文献 <sup>15</sup>	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 <sup>16</sup>	QCA	61%	337	63%	729
文献 <sup>12</sup>	CAG	66%	152	62%	256
文献 <sup>13</sup>	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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>: 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<sup>17</sup>。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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 群で 12% (24/193 名)、標準検査群で 73% (137/187 名) であり (p<0.0001)、FFR<sub>CT</sub> 群で有意に低く、FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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 <sub>CT</sub> ≤ 0.8)	疾病なし (FFR <sub>CT</sub> > 0.8)	合計
検査陽性 (FFR <sub>CT</sub> ≤ 0.8)	84 枝	51 枝	135 枝
検査陰性 (FFR <sub>CT</sub> > 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<sub>CT</sub>) 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sup>18</sup>、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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> の優越性が認められ (表 11)<sup>18</sup>、日本人集団における FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> の診断性能

	患者毎			血管毎		
	FFR <sub>CT</sub> ≤ 0.80	cCTA における 狭窄率 > 50%	P 値	FFR <sub>CT</sub> ≤ 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<sup>3,4</sup>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<sup>19</sup>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<sub>CT</sub> と cCTA の診断性能

カルシウムスコア		FFR <sub>CT</sub>	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】において情報提供が必要であると判断した。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tent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ー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。

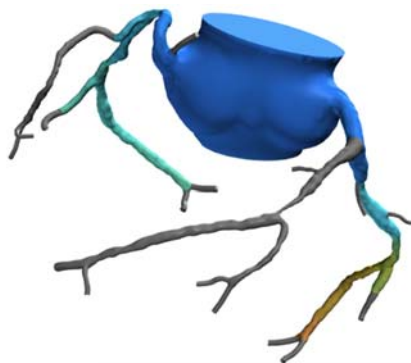


図5 LADにステントが留置されている場合のグレイアウト表示

## 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<sup>20</sup>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 ( $0.72 \pm 0.10$ ) と FFR<sub>CT</sub> 値 ( $0.69 \pm 0.11$ ) 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub>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け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<sup>21</sup>、本品によって算出された FFR<sub>CT</sub>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<sup>16</sup>、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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> と FFR は陽性であった 2 症例が報告されており<sup>22</sup>、cCTA でびまん性病変と判断された 1 症例目における FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>（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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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る。また、本品 FFR<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub> 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<sub>CT</sub>（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ます。

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<sub>CT</sub> 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.

## FFR<sub>CT</sub>の適正使用指針

### 1. ハートフローFFR<sub>CT</sub>について

経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention: 以下「PCI」という。) 等の治療施行の判断については、機能的虚血の診断が重要になっており、虚血が存在しない患者に PCI 等を施行してもその予後の改善にはつながらない。心筋血流予備量比 (Fractional Flow Reserve: 以下「FFR」という。) を求めることにより、冠動脈狭窄による心筋虚血が判断でき、血行再建術施行の際には機能的虚血の確認を行う必要がある。

2008年9月から2013年3月までに Japan Cardiovascular Database に登録された慢性期冠動脈疾患 (Coronary Artery Disease: 以下「CAD」という。) 4,950件に対する PCI 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。その結果、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た。これを受け、本邦においても機能的虚血の診断の重要性が浸透してきている。

ハートフローFFR<sub>CT</sub> は、冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に際し、冠動脈コンピュータ断層血管造影 (以下「心臓 CT」という。) 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<sub>CT</sub> 値として算出されるプログラムである。

HFNXT 試験にて評価された FFR を基準とした機能性虚血の診断性能について、FFR<sub>CT</sub> の感度と特異度はそれぞれ 83.5%、85.8%と他の診断方法を元に設定された目標を達成している。しかしながら、FFR と完全に一致するものではなく、FFR ではなく FFR<sub>CT</sub> を診断補助とした際の臨床的予後については FFR と同程度であるか、引き続き科学的根拠を蓄積していく必要がある。また、本品を用いることで、本来 PCI の必要な病変に対して PCI の延期のリスクや PCI が不要な病変に対して PCI を行うリスクを最小限にするために、本指針を作成することとした。

## 2. 適応についての考え方

・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。

以下の全てを満たす患者に、本品の特性を十分に理解した上で、使用すること。

- (1) 医学的理由により心臓 CT 検査が行われた患者（\* 1）
- (2) 症状が安定した患者（\* 2）
- (3) 心臓 CT 上目視で 50%以上の狭窄病変を認めており、心臓 CT や症状だけでは心筋虚血の有無の判断が困難な患者（\* 3）
- (4) 虚血が検出された場合には血行再建（PCI あるいは CABG）の適応となる患者や病変（\* 4）

以下の（\* 1）～（\* 4）の場合には本品を使用しないこと。

（\* 1）・スクリーニング目的の患者

（\* 2）・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）

（\* 3）・心臓 CT 所見により狭窄率が目視で 50%未満の病変

- ・心臓 CT 所見により狭窄率が目視で 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 上、標的病変が明らかな場合
- ・ $FFR_{CT}$  の結果にかかわらず、冠動脈造影検査や他の虚血診断を行う検査（FFR 検査等）を考慮しなければいけない患者

（\* 4）・ $FFR_{CT}$  の結果にかかわらず、血行再建の対象とならない患者

- ・ $FFR_{CT}$  の結果にかかわらず、対象となる冠動脈径が 2.0mm 以下等の解剖学的な条件により、血行再建の適応とならない病変



・ 適応除外患者：

上記に加え、以下の病態等を有する患者には本品を使用しないこと。

- (1) 左冠動脈主幹部、又は2本以上の主要冠動脈（側枝を含む）に冠動脈ステントを有する患者
- (2) 冠動脈バイパスグラフトの既往歴のある患者
- (3) 過去30日以内の心筋梗塞を発症した患者
- (4) 複雑先天性心疾患患者
- (5) 適切なCT画像所見が得られていない患者

以下の患者に本品を使用する際には、解析結果の信頼性を欠く可能性を考慮したうえで使用の是非を判断すること。

- (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) 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

### 3. 使用医師および実施施設要件

#### (1) 使用医師要件

冠動脈疾患の診断や治療に関する十分な知識・経験を有する循環器医であり、かつ製造販売業者が実施する講習を受講していること。

#### (2) 実施施設要件

以下の全ての要件を満たす施設

- 日本循環器学会及び日本心血管インターベンション治療学会及び日本医学放射線学会の研修施設であること（但し、日本医学放射線学会は総合修練機関と診断分野修練機関に限る）
- 64列以上のマルチスライス型のCT装置を有していること

### 4. 留意点

- (1) 冠動脈病変の診断においては、関連学会が定めたガイドライン等を参考に、不要な検査を患者に課すことがないようにすべきである。した

がって、心臓 CT の結果から冠動脈造影検査又は冠動脈疾患に対する治療が必要と判断される場合には、FFR<sub>CT</sub>を用いる必要はないことに留意すること。なお、FFR<sub>CT</sub>測定を目的とする冠動脈 CT 造影検査は行われるべきではない。

- (2) 医療機関にて管理している DICOM データには個人情報も含まれているため、FFR<sub>CT</sub>の解析施設へ心臓 CT の DICOM 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。
- (3) 今後、類似の医療機器が開発された場合等においては、適宜本適正使用指針の取扱いについて再検討を行う。

#### 付帯条件

- 1) FFR<sub>CT</sub> 施行症例の全例登録システムを構築し、全例登録すること。
- 2) FFR<sub>CT</sub> 施行例で、PCI 施行例は、J-PCI レジストリーに、全例登録すること。
- 3) 上記レジストリーをもとに、FFR<sub>CT</sub>の使用状況を確認し、本指針の変更の必要性などについて2年後に検討する。