

薬食機参発 1209 第 3 号
薬食安発 1209 第 4 号
平成 26 年 12 月 9 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 ）

小腸用カプセル内視鏡に係る使用上の注意の改訂について

小腸用カプセル内視鏡（以下「カプセル内視鏡」という。）の小児及び高齢者への使用にあたっては、これまで安全性が確認されていないとの理由から、使用上の注意において注意喚起されていたところです。今般、国内外における使用実態や不具合発現状況等から、カプセル内視鏡を嚥下することができた患者において、年齢による滞留等の不具合発生に差異は認められないとの知見を受け、カプセル内視鏡を取り扱う製造販売業者に対し、別添のとおり使用上の注意の改訂を指示しましたので、お知らせします。

薬食機参発 1209 第 4 号
薬食安発 1209 第 5 号
平成 26 年 12 月 9 日

(別記 1) 代表者 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)

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

小腸用カプセル内視鏡に係る使用上の注意の改訂について

小腸用カプセル内視鏡（以下「カプセル内視鏡」という。）の小児及び高齢者への使用にあたっては、これまで安全性が確認されていないとの理由から、使用上の注意において注意喚起されていたところです。今般、日本小児栄養消化器肝臓学会からの要望を受け、国内外における使用実態や不具合発現状況等について独立行政法人医薬品医療機器総合機構において評価を行いました。その結果、カプセル内視鏡を嚥下することができた患者において、年齢による滞留等の不具合発生に差異は認められないとの結果を受け、下記のとおり使用上の注意を改訂して差し支えないとされました。貴社におかれましては、速やかに使用上の注意を改訂するとともに、医療機関等への適正使用に関する情報提供の徹底をお願いします。

記

1. カプセル内視鏡の使用上の注意の「重要な基本的注意」欄に、以下の内容を記載するとともに関連する記載を整備すること。

本品の適用にあたっては、事前に嚥下が可能かどうかについて確認すること。また、滞留発生時等の処置のリスクについても事前に十分に考慮し、慎重に使用すること。

2. 上記1に従い改訂した添付文書を、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。）の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に掲載すること。

3. 上記1及び2の対応ならびに添付文書の改訂内容について医療機関等に情報提供した状況について、平成27年1月23日までに、総合機構安全第一部医療機器安全課宛てに報告すること。

4. 承認申請中のカプセル内視鏡については、添付文書（案）について同様の修正を行う旨を総合機構に申し出ること。

(別記1)

オリンパスメディカルシステムズ株式会社

コヴィディエンジャパン株式会社

小腸用カプセル内視鏡に係る適用に関する調査結果

1. これまでの経緯

カプセル内視鏡とは、消化管内の観察、診断に用いるカプセル型の医療機器であり、消化管内を蠕動運動等により移動しながら画像データを無線送信し、非侵襲的にデータを体外の受信器等に送信する無線送信器である。小腸疾患の診断を行うために小腸粘膜の撮像を行い、画像を提供する製品としては、現在2社4製品が上市されている。

これらの小腸用カプセル内視鏡については、現在、その添付文書において、「18歳未満の患者」や「22歳から84歳までの範囲を超える年齢層の患者」への使用については安全性が確認されていないとの理由から、【警告】欄の「適用対象（患者）」において注意喚起がなされている。しかし、現状これらの小腸用カプセルによる範囲外の対象患者への治療は行われており、各施設における使用実態に関する文献報告が散見されている。このような背景から、平成26年11月25日付けで日本小児栄養消化器肝臓学会より厚生労働省医薬食品局安全対策課長宛てに要望書が提出されたものである。

2. 日本小児栄養消化器肝臓学会からの要望について

当学会からの要望は、添付文書において【警告】欄で注意喚起されている18歳未満の患者に対する小腸カプセル内視鏡検査に関して、現状の臨床データ等から見直しを求めるものであった。要望書の中でまとめられている、見直しを求めるに至った主な根拠については以下のとおり。

- ①徳原大介（大阪市立大学）らが19件（10-17歳）¹⁾、及川愛里（済生会横浜市東部）らが26件（10ヶ月-16歳（2歳以下：6例）、最少体重7.9kg）²⁾にカプセル内視鏡検査を施行し、安全性と有用性を示した。
- ②2013年に、日本小児小腸内視鏡検討会が全国の17施設を対象に252件（10ヶ月-18歳、2歳以下：22例）の小児に対するカプセル内視鏡検査を後方視的に調査し、滞留率1.6%（4例；5歳、10歳、13歳、14歳）、その他重篤な合併症はなく、安全性と有用性において成人症例の既報と差がないことを示した³⁾。

3. 機構における調査結果

- (1) 18歳未満に対する適用について
 - ①添付文書の記載状況について

コヴィディエン ジャパン社の製品の添付文書においては 18 歳未満の患者について、オリンパスメディカルシステムズ社の製品の添付文書においては 22 歳から 84 歳までの範囲を超える年齢層の患者について、【警告】欄に適用対象（患者）として記載がなされていたが、いずれも治験において対象としていない年齢であったために、安全性が確認されていないという設定根拠によるものであった。

②再審査の確認結果について

「ギブン画像診断システム」（21900BZY00045000、ギブン・イメージング社）及び「オリンパスカプセル内視鏡システム」（22000BZX01300000、オリンパスメディカルシステムズ社）について、平成 25 年 3 月 19 日に再審査の確認結果が出ている。「ギブン画像診断システム」については評価対象 ■■■ 例中 ■ 例が、「オリンパスカプセル内視鏡システム」については評価対象 ■■■ 例中 ■ 例が 18 歳未満の症例であったが、これらの症例において不具合・有害事象は発生していなかった。

③不具合報告について

小腸用カプセル内視鏡の不具合・有害事象の発生状況について、平成 26 年 10 月 31 日までに提出された不具合報告を調査した。18 歳未満に関する報告は、「ギブンパテンシーカプセル内視鏡」（22400BZX00106000、コヴィディエン ジャパン社）の 1 例のみであり、5 歳のクローン病患児、生後間もなくから固形食をほとんど取っておらず、胃の蠕動運動が弱い事が予測されていた患児におけるパテンシーカプセルの停留の事例であった。

④海外における Instruction For Use の記載状況について

コヴィディエン ジャパン社（旧ギブン・イメージング社）が製造販売する小腸用カプセル内視鏡については平成 13 年より海外で販売されており、平成 15 年に臨床試験データにより、また平成 21 年には文献レビューにより、小腸カプセル内視鏡を嚥下（投与）することができた患者においては、年齢による滞留発生率に差がないこと等の知見により、平成 15 年に 10 歳以上へ、平成 21 年には 2 歳以上への適用拡大が認められている（いずれも FDA、510(k)）。

オリンパスメディカルシステムズ社が製造販売する小腸用カプセル内視鏡については、海外においては販売時より適用対象年齢についての記載はなく、18 歳から 85 歳の患者を対象に治験が実施されたという事実が記載されている状況であった。

(2) 80 歳以上に対する適用について

①添付文書の記載状況について

年齢が上がるにつれ生理機能が低下し、蠕動運動の低下による滞留や通過遅延のおそれが考えられることから、使用に際し注意を要する患者として、コヴィディエン ジャパン社は【使用上の注意】欄に、オリンパスメディカルシステムズ社は【警告】欄において注意喚起がなされている状況であった。

②再審査の確認結果について

「ギブン画像診断システム」及び「オリンパスカプセル内視鏡システム」の再審査における、「特別な背景を有する患者（80歳以上）」においては、「ギブン画像診断システム」については評価対象 ■■■ 例中 ■■■ 例が、「オリンパスカプセル内視鏡システム」については評価対象 ■■■ 例中 ■■■ 例が80歳以上の症例であったが、80歳未満の患者と比べ有害事象の発生に特段の問題はないとされていた。

③不具合報告について

小腸用カプセル内視鏡の不具合の発生状況について、平成26年10月31日までに提出された不具合報告を調査した。すべての製品において、滞留や停留等といった不具合・有害事象が、18歳以上80歳未満の患者群と同様に認められていた。また、「オリンパスカプセル内視鏡システム」（オリンパスメディカルシステムズ社）において、誤嚥に関する症例が1例報告されており、81歳の半寝たきりの患者が誤嚥し気管に入ってしまったという事例であった。

④海外における Instruction For Use の記載状況について

(1) の④と同様に、適用対象年齢についての記載はなかった。

4. まとめ（添付文書の改訂案について）

以上の市販後に収集された結果より、18歳未満及び80歳以上の患者へ使用することに関して安全性上の懸念があるとは必ずしも言えないことから、【警告】欄から削除しても差し支えないと考える。しかし、嚥下（投与）できた患者における不具合・有害事象（滞留など）については成人と差がないものの、嚥下（投与）が可能な状態であるかは個々の患者の状態によって異なるため、適用前に、嚥下（投与）が可能な患者であるかの確認が必要である旨の注意喚起は必要であるため、【使用上の注意】の「重要な基本的注意」欄に以下の内容を記載すべきと考える。

【使用上の注意】の「重要な基本的注意」

本品の適用にあたっては、事前に嚥下が可能かどうかについて確認すること。また、滞留発生時等の処置のリスクについても事前に考慮すること。

なお、当学会においては、現在、さらなる安全性の確立のために、小児に対する小腸カプセル内視鏡の前方視的研究を計画していることから、今後、この結果を踏まえ、必要に応じさらなる添付文書の改訂等の安全対策措置を検討していく。

以上

<参考資料>

- 1) Tokuhara D, Watanabe K, Okano Y, Tada A, Yamato K, Mochizuki T, et al. Wireless capsule endoscopy in pediatric patients: the first series from Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45(7):683-691.
- 2) Oikawa-Kawamoto M, Sogo T, Yamaguchi T, Tsunoda T, Kondo T, Komatsu H, et al. Safety and utility of capsule endoscopy for infants and young children. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8342-8348.
- 3) 角田文彦・川本愛里・清水泰岳・島庸介・藤原伸一・青松友槻ほか
(2014)「小腸カプセル内視鏡検査の後方視的多施設共同研究」『日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌』 Vol.28:Supplement:57.