

## 審査報告書

平成 19 年 2 月 19 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、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 器具器械 25 医療用鏡
- [ 一般的名称 ] : その他の医用内視鏡 (カプセル型電子内視鏡システム)
- [ 販売名 ] : ギブン画像診断システム
- [ 申請者 ] : ギブン・イメージング株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 16 年 4 月 15 日 (輸入承認申請)
- [ 特記事項 ] : なし
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査部

## 審査結果

平成 19 年 2 月 19 日

- [ 類 別 ] : 器具器械 25 医療用鏡
- [ 一般的名称 ] : その他の医用内視鏡 (カプセル型電子内視鏡システム)
- [ 販売名 ] : ギブン画像診断システム
- [ 申請者 ] : ギブン・イメージング株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 16 年 4 月 15 日 (輸入承認申請)

### 審査結果

本品は、カプセル形状の画像送信機 (以下「カプセル」という。)、その画像データを受信するセンサアレイ、受信した画像データを記録するデータレコーダ及び記録画像データを再生する RAPID ワークステーションを主構成とする小腸内画像記録システムである。

本邦で行われた臨床試験では、小腸 X 線造影検査法と比較して高い有効性が確認できたが、65 例中 5 例にカプセルの小腸内狭窄部での滞留 (回腸 4 例、回盲部～上行結腸 1 例) がみられた。外国で行われた臨床試験では、プッシュ式内視鏡検査法と比較して高い有効性が確認された。安全性に関しては、本品との因果関係がないと判断された死亡例が 1 例あったが、カプセルの滞留事例はなかった。

本品は小腸全領域の検査を可能にするための映像を提供する新たなシステムであり、また従来の小腸内視鏡検査法に比べて患者に長時間の苦痛を強いることがない等の利点はある。しかし、カプセルが滞留した場合であって、非観血的回収方法によってもカプセルの回収ができないときには外科的摘出を行わなければならないというリスクがある。

従って、本品が適正に使用されること、及びカプセル滞留のリスクを可能な限り低減させることが重要と考え、添付文書の警告欄に本品の対象となる患者については、上部及び下部消化管の検査 (内視鏡検査を含む。) を行っても、原因不明の消化管出血を伴う患者に使用すること等、必要な注意を記載するとともに、医師が患者に対して、カプセル滞留のリスクがあること、滞留した場合には外科的摘出術を行う場合があること等について文書で十分なインフォームド・コンセントを行うことを警告欄に記載することとした。さらに、添付文書の禁忌・禁止の項において、滞留する可能性のある患者を除外することとした。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

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。

## 審査報告

平成 19 年 2 月 19 日

### 1. 審査品目

[ 類 別 ]	器具器械 25 医療用鏡
[ 一般的名称 ]	その他の医用内視鏡（カプセル型電子内視鏡システム）
[ 販 売 名 ]	ギブン画像診断システム
[ 申 請 者 ]	ギブン・イメージング株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 16 年 4 月 15 日（輸入承認申請）
[ 申請時の使用目的 ]	本品は、小腸の疾患を診断するための、小腸粘膜の画像化を目的とした画像診断システムである
[ 特 記 事 項 ]	なし

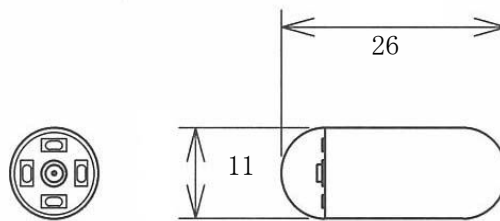
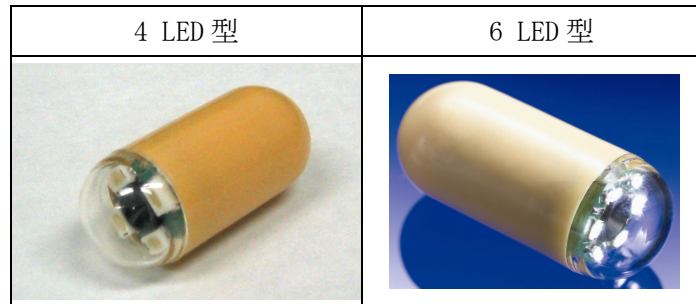
### 2. 審査品目の概要

ギブン画像診断システム（以下「本品」という。）は、カプセル形状の画像送信機（以下「カプセル」という。）、その画像データを受信するセンサアレイ、受信した画像データを記録するデータレコーダ及び記録画像データを再生する RAPID ワークステーションを主構成とする小腸内画像記録システムである。カプセルには、発光ダイオードを 4 個（4 LED 型）及び 6 個（6 LED 型）有する二種類のタイプがある。本品は患者がカプセルを嚥下することにより、小腸粘膜の撮像を行い、診断のための画像を提供する画像記録システムである。

本品の使用方法は、次のとおりである。まず、患者の腹部表面にセンサアレイを装着し、データレコーダと接続した後、カプセルを患者に内服させる。カプセルは、小腸内を 2 フレーム/秒で画像撮影し 432～434MHz の搬送周波数を用いて消化管内画像データを体外に送信し、患者腹部表面に貼付したセンサアレイによってそのデータを受信してデータレコーダに記録する。カプセルは内蔵電池により駆動し、データレコーダは充電式バッテリーにより駆動するため、患者は検査中の行動制約を受けない。カプセル服用後 8 時間後に、患者自らセンサアレイ及びデータレコーダを取り外し、後刻病院に返却する。医師は、データレコーダを RAPID ワークステーションと接続して、記録画像を再生し、小腸粘膜の診断を行う。なお、カプセルは通常自然排出される。再使用は禁止である。

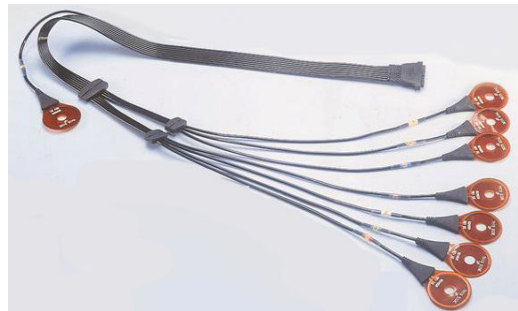
外観写真

1) カプセル



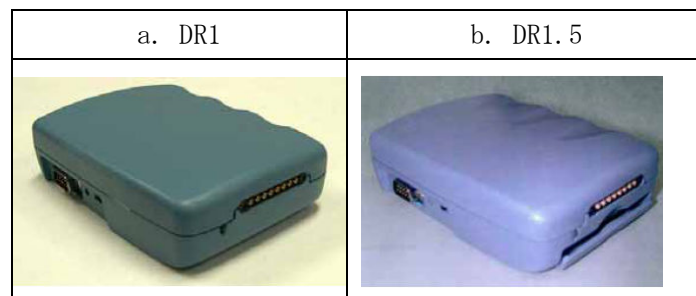
単位:mm

2) センサアレイ



長さ (コネクタ接続部から各センサ先端まで) 693~1063mm

3) データレコーダ

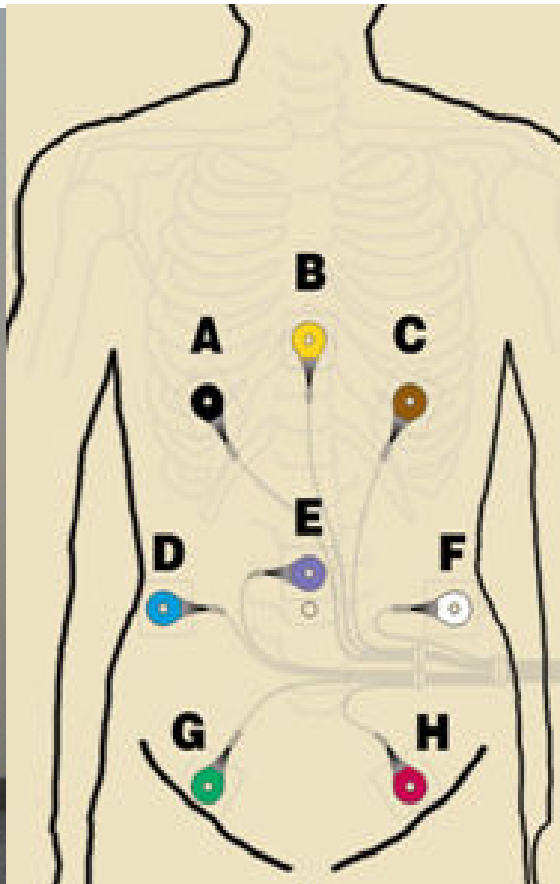


87×136×38mm

患者装着図



センサアレイ貼付図



### 3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに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、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

#### 【起原又は発見の経緯】

消化管内視鏡検査法は、口から内視鏡を挿入して咽頭・食道・胃・十二指腸を観察する検査（上部消化管内視鏡検査）と肛門から挿入して直腸・結腸・回腸終末部を観察する検査（大腸内視鏡検査）に大別される。何れも先端に CCD カメラを取り付けた電子内視鏡（ビデオスコープ）を用いて病変の状態をビデオモニター上で視認できるため診断上、非常に有用である。しかし、小腸は全長 3.35～7.85m あり、長く曲がりくねった臓器のため、内視鏡操作は非常に困難である。

本邦では、小腸の検査にはプッシュ式小腸内視鏡（以下「PE」という。）又はゾ

ンデ式内視鏡検査が行われている。両検査とも操作には熟練を要し、患者の身体的苦痛も大きい。また、PE では遠位空腸と回腸は到達範囲ではないため小腸の約 1/3 しか検査できない。一方、ゾンデ式内視鏡は、長いスコープ (2,675~4,000mm) を経鼻的に十二指腸まで通過させた後、先端部のバルーンに造影剤を注入して膨らませ、スコープは蠕動運動により肛門側へ進み、通常では 8~24 時間で小腸を通過し大腸まで達する。その後、医師は、スコープを引き戻しながら観察するため、さらに検査時間が 6~8 時間必要である。

ギブン・イメージング社では、これらの既存の検査法の欠点を改善することを目的として本品を開発した。本品は患者が嚥下するカプセル、データレコーダ、画像を保存、表示するワークステーションからなる。カプセル部分のサイズ(外径:11mm、長さ:26mm)は、小腸内を反転せずに進行しやすい大きさが選択され、自然に蠕動運動により消化管を通過し、排泄される。また、カプセルからデータレコーダへの画像送信に無線を用いることで、携帯型とし、外来での検査を可能とした。

### 【外国における使用状況】

2006 年 11 月末時点において、本品は米国、EU 諸国、イスラエル等 50 カ国以上で承認、認証を受け使用されており、カプセルは約 449,600 個 (内訳:旧タイプの接着剤 [ ] を使用した製品は約 [ ] 個、改良後の接着剤 [ ] を使用した製品は約 [ ] 個)、データレコーダは約 [ ] 台、RAPID ワークステーションは約 [ ] 台が販売されている。

### 【外国における不具合の発現状況】

米国における市販後調査 (2001.8~2003.末) の報告では、カプセルの小腸内滞留は 48 例/50,360 例 (0.095%) であり、そのうち小腸内滞留カプセル摘出のための外科的処置 4 例、原疾患の外科的手術を行う際に併せた滞留カプセルの摘出 13 例、内視鏡による摘出 6 例、自然排出 14 例、経過観察中 11 例であった。また、文献による滞留の報告 (Cheifetz A. et al. Am J Gastroenterol 2006;101:1-5) では、診断済みクローン病 (以下「CD」という。) 患者で 13%(5/38)、CD 疑い患者で 1.6%(1/64) と報告されている。

また、本医療機器と関連のある有害事象として 8 例 (気管支異物 1 例、食道異物 1 例、嚥下困難 1 例、カプセル分離例 2 例、回腸の穿孔 1 例、小腸内滞留カプセル摘出のための外科的処置 2 例) が報告されている。

なお、米国 FDA の Manufacturer and User Facility Device Experience (以下「MAUDE」という。) には、2006 年 11 月時点で 11 例報告 (うちデータレコーダ不具合 3 例を含む) されている。

カプセル分離の原因は、当初使用されていた接着剤 [ ] の耐久性不足であるとギブン・イメージング社では考えており、接着剤の変更 ([ ]) 後には報告されていない、としている。また、気管支異物の例では嚥下障害が原因

と考えられ、米国では嚥下障害のある患者には本品の使用を禁忌とする措置がとられた。その他の不具合として、カプセルに関しては電池が使用開始前に消耗した事例等、データレコーダに関してはバッテリーの充電不良等、RAPID ワークステーションに関しては部品不良等によるものが報告されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

### 【物理化学的性質】

本品のカプセルには体内に接触する外郭ケース部分に高分子材料を用いている。この材料特性について [ ] ( [ ] [ ] ) が実施され (検体は改良後の接着剤 [ ] を使用)、試験の結果は適合であった。

### 【規格及び試験方法】

規格として外観試験、電気的安全性試験 (JIS T0601-1)、性能試験、電磁両立性 (EMC) 試験、電波法適合性試験、及び機械的安全性試験を定め、最終製品を使用して実施された。

電気的安全性試験は、JIS T 0601-1 に基づき実施された。患者の使用状態を模擬した試験系として、消化管内で用いるカプセル (BF 形機器、内部電源機器) と体外で用いるデータレコーダ、センサアレイ及びバッテリーパックと組み合わせた試験系 (BF 形機器、内部電源機器) が設定された。なお、カプセルは 4 LED 型及び 6 LED 型の 2 種を検体として試験が実施された。データレコーダは、DR1 型及び DR1.5 型の 2 種についてセンサアレイ及びバッテリーパックとそれぞれ組み合わせて検体として実施された。また、医師の画像診断時を模擬した試験系として、データレコーダ、分配器、分配器用電源、RAPID ワークステーションと組み合わせた試験系 (装着部なし、クラス II 機器) が設定された。データレコーダは、DR1 型及び DR1.5 型の 2 種について分配器、分配器用電源及び RAPID ワークステーションとそれぞれ組み合わせて検体として実施された。いずれも、温度試験、連続漏れ電流及び患者測定電流試験、耐電圧試験を行い規格に適合であった。

性能試験は、カプセル (4LED 型及び 6LED 型) については [ ]、 [ ]、 [ ]、 [ ] 及び [ ]・ [ ] の試験を、データレコーダについては [ ] を、RAPID ワークステーションについてはハードウェアの性能、RAPID ソフトウェアの性能を、それぞれ試験に定め実施された。試験の結果は全て適合であった。

電磁両立性に関する試験は、IEC/EN 60601-1-2 に基づき、カプセル (6 LED 型) 及びデータレコーダ (DR1 型) を検体として実施された。カプセルについては、エミッションに関する試験項目として電界強度試験、及び妨害電力試験が、イミュニティに関する試験項目として静電気放電試験及び放射無線周波電磁界試験が設定され、実施された。また、データレコーダ (DR1 型) については、エミッションに関



する試験項目として電界強度試験、妨害電力試験及び電源端子電圧試験が、イミュニティに関する試験項目として静電気放電試験、放射無線周波電磁界試験、ファストトランジェント/バースト試験及びサージ試験が設定され、実施された。試験の結果は、全て適合であった。

電波法適合性試験については、電波法施行規則（昭和 25 年電波監理委員会規則第 14 号）第 6 条第 1 項第 1 号の規定に従い、人体内部を想定したファントムを使用して測定された。結果は、適合であった。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、規格及び試験方法について特段の問題はないものと判断した。

#### ハ．安定性に関する資料

カプセルの有効期間は製造日から 14 ヶ月と設定された。この有効期間を確認するための試験として、カプセルを実時間保存（14 ヶ月）した検体を用いて、**（ ）**試験（**（ ）**）、**（ ）**試験（**（ ）**）、接合部の強度試験（接合部の引き抜き強度試験）が実施された（**（ ）**試験及び接合部の強度試験では接着剤として**（ ）**を使用した検体を用いた）。試験結果は、全て適合であった。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、安定性について特段の問題はないものと判断した。

#### ニ．電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

##### 【電気的安全性】

電気的安全性に関する試験は、規格及び試験方法の電気的安全性試験と同じである（本報告書口項を参照）。

##### 【生物学的安全性】

生物学的安全性の試験として、カプセルを検体（改良後の接着剤 **（ ）**を使用）として、細胞毒性試験、感作性試験（Maximization Test 法）及び皮内反応試験が実施された。なお、申請者はカプセルの体内滞留によって、接触時間が長期にわたることを考慮して亜急性毒性試験及び遺伝毒性試験（復帰突然変異及び染色体異常）も実施された。その結果、いずれの試験においても特に問題ないとする試験報告書が提出された。

総合機構は、専門協議での検討内容を踏まえ、復帰突然変異試験では検体の抽出量が少ないため当該試験が十分な量で検討されていない可能性を懸念し、ヒトに長期滞留したときのリスク評価を行うことを申請者に求めた。

これに対して申請者は、安全性については、耐久強度試験（消化液と同等の pH 溶液で 180 日間滞留をシミュレーションした試験）の結果、接合部の強度劣化は認められていないことから、通常の使用条件下で██████████ 接着剤は、ほとんど溶解劣化しないものとする。また、2006 年 11 月末までに外国では約 45 万個が使用されているが、原材料の毒性が疑われる報告はない。また、長期滞留した場合のリスクについては、外国においてカプセルが最大 3 年間体内に残留したとの報告もあるが、原材料の毒性が疑われる問題は起きていない。なお、本邦においては、滞留マネジメントフローチャートを添付文書に記載し、カプセル嚥下後 4 週間を過ぎても滞留している場合には、内視鏡による除去又は外科的処置による除去を考慮することとしていると回答した。

### 【電磁両立性 (EMC)】

電磁両立性に関する試験は、規格及び試験方法の電気的安全性試験と同じである（本報告書の口項参照）。

総合機構は、病院外における使用中において、電磁調理器や盗難防止機器等のような電気機器が、当該機器の安全性や測定に影響を与える可能性について懸念がないか、また、外国においてこのような問題が起きていないか調査し報告することを申請者に求めた。

これに対して、申請者は、IEC60601-1-2 セクション 36.202 の要求事項に従って、 $V/m$  ( $dB_{\mu}$  換算値 ██████████  $dB_{\mu}$ ) におけるデータレコーダへの最大干渉を実際に計測したところ、干渉が電送に悪影響を与えることはなかった。また、本邦で使用が認められている電磁調理器は電波法施行規則第 46 条の 7 に規定されている 2.4GHz で作動する電子レンジ又は 20.05kHz~100kHz で作動する低周波の電磁誘導加熱式調理器のいずれかであり、いずれも本品の搬送周波数 (432~434MHz) ではない。さらに、盗難防止装置については、周波数が明らかにされておらず不明であったが、医薬品・医療機器安全情報第 216 号で調査された中に電子商品監視装置の周波数があり、その中には 434MHz 域はなかった。また、今までに世界各地で約 45 万個以上の使用実績があるが、他の装置によって本品が干渉されたという苦情は 1 件もなかった。以上のことから、本品が電磁調理器や盗難防止機器等からの影響を受けることはないと考えたと回答した。

### 【機械的安定性】

装置作動時における温度環境に対する ██████████、製品の振動や衝撃に対する ██████████ について評価した。██████████ 試験は IEC 60068-2 に準拠して実施

し、カプセルについては[ ]試験、データレコーダについては[ ]試験、[ ]試験、[ ]試験、[ ]試験及び[ ]試験が実施された。また、[ ]試験（[ ]試験）は、IEC 60068-2 に準拠し行い、[ ]試験で[ ]試験、[ ]試験、[ ]試験及び[ ]試験が実施された。試験の結果は全て適合であった。

また、偶発的にカプセルを嚥んでしまった場合における強度・密閉性（完全性）について[ ]試験が実施された結果、適合であった。

### 【電波法（無線）に対する適合性】

人体内部を想定したファントムを使用した試験については、規格及び試験方法の電波適合性試験と同じである（本報告書口項を参照）。

その他、オープンエアでの試験が実施されたが、オープンエアでは電界強度が電波法の許容規制値（本品の搬送周波数 432～434MHz に対しては  $35 \mu\text{V/m}$  ( $\text{dB}_\mu$  換算値  $30.9 \text{dB}_\mu$ )。以下同じ。) を超過（実測値：[ ]～[ ]  $\text{dB}_\mu$ ）していた。

総合機構はこのことについて、申請者に見解を求めた。

これに対して申請者は、「著しく微弱な電波を発射する無線局の電界強度の測定法を定める件の一部を改正する件（平成 18 年総務省令第 39 号）」において、体内で使用される無線機器においては、生体表面から出る測定値に対し基準値を満足すれば問題ないとする内容に改正された。また、電池が消耗する前にカプセルが排泄されることも考慮し、患者に電波遮蔽機能のあるメタル製収納用袋と回収キットを配布して、服用後 10 時間以内はカプセルを回収することを医師及び患者に指導することとしている。また、患者に配布する患者説明書の中に回収する理由を記載すると回答した。

総合機構は、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料については、専門協議での議論を踏まえ、提出された資料及び申請者の回答について妥当なものと判断した。なお、電波法適合性については所轄の行政機関である総務省に申請者が確認を行った。

ホ. 性能に関する資料

### 【性能を裏付ける試験】

性能を裏付ける試験として、動物実験、強度耐久試験（滞留シミュレーション）、フレームレート試験及びバッテリー性能試験を行った。

動物実験については、安全性及び有効性の評価を行うため、イヌを用いてカプセルの消化管通過の検討、小腸内に作成した擬似病変の確認試験（従来型内視鏡との比較検討）、病理学的検討（カプセル通過後の組織の損傷の確認）が行われた。そ

の結果、意図された性能が得られており、組織の損傷もないことを確認した。

強度耐久試験（滞留シミュレーション）は、14ヶ月の有効期限を経過したカプセルを用いて、胃内又は腸内で90日間滞留した場合でもカプセルの外装部分の接合部強度が低下しないことを確認するため、胃液に近いpH2と腸液に近いpH7とpH8の溶液で滞留をシミュレーションした処理を行い、外観、重量、長さ、漏れ、引き抜き強度を測定し、処理前と比較し接合部強度の低下がないことを確認した。

フレームレート試験は、0-1時間、3-4時間、6-7時間のそれぞれの区間において、測定し、フレームレートが誤差±0.06%の範囲内にあることを確認した。

バッテリー性能試験は、          試験、          試験を行い、カプセルに使用するバッテリーの駆動時間が7±1時間以上であることを確認した。

総合機構は、以下の内容について申請者に回答を求めた。

- ① カプセルの廃棄に関連する環境への影響や下水配管施設への影響等の有無について説明すること。
- ② カプセルの進行方向による診断能力の差異の比較を行い、説明すること。
- ③ カプセル分離に関連して変更された                                  接着剤の耐久性について説明すること。
- ④ 滞留事例において、4ヶ月経過後に自然排出が確認された事例があることを踏まえ、胃内又は腸内で90日間滞留した場合のシミュレーション結果の妥当性について説明すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ① 使用方法を裏付ける試験として、廃棄物の安全性評価を行った。廃棄物の安全性評価については、産業廃棄物に含まれる金属などの検定方法（昭和48年環境庁告示第13号）に準じ試験を実施したところ、定められた化合物については陰性であった。また、患者には患者様説明書及び回収キットを配布し、患者様説明書において、カプセル回収の御願いを行う。
- ② カメラの進行方向に関する評価試験を行った。病変部位自体の見え方はカメラ部分の向き（前進・後進）によって異なるが、病変部位の存在や色など他の特徴などは、進行方向によらず、同様な画像が得られることから、蠕動運動によりカメラ部分の向きが常に変化する状況でも病変部位を認識可能と考えた。
- ③ 改良後の接着剤を使用したカプセルで実施した咬合試験の結果は、適合であった。また、180日滞留した場合のシミュレーション試験を実施し、長期間における安全性を検討した。その結果、接合部強度の劣化は認められていないことから、通常の使用条件下で                                  接着剤は、ほとんど溶解や劣化しないものとする。
- ④ 4ヶ月経過後に自然排出された事例とカプセル滞留を理由とした外科的摘出のリスクを考慮し、上記③に記載した180日滞留した場合のシミュレーション試

験を実施した。その試験成績は 90 日間滞留した場合のシミュレーション試験の結果と同様に問題がみられなかったことから、カプセル接合部強度が低下せず破損がおこらないと考える。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者の提出された資料について妥当なものと判断した。

#### へ. 臨床試験成績に関する資料

##### 【本邦で実施された臨床試験】

申請時には、本邦で実施された臨床試験成績が提出された。

本臨床試験では、CD 患者を中心とする小腸粘膜病変を有する患者 65 名 (CD 患者 56 例、その他 9 例 : 計 65 例) を対象とし、本品を用いた検査法と対照である小腸 X 線造影法の診断性能を比較した。

有効性については、本品を用いた検査法による検査の「所見有り」の割合は 86.2% (56/65)、小腸 X 線造影検査による「所見有り」の割合は 63.1% (41/65) であり、本品は小腸 X 線造影検査よりも有意に大きかった (McNemar の検定、p 値 0.0011)。

安全性については、本品との関連性が否定できない有害事象の発現率は 10.8% (7/65) であり、そのうち 5 例 (7.7%) はカプセルの小腸狭窄部での滞留 (回腸 4 例、回盲部～上行結腸 1 例) であった。なお、カプセル滞留事例はいずれも CD 患者であり、CD 患者におけるカプセル滞留率は 8.9% (5/56) であった。

総合機構は、本邦で実施された臨床試験では多数の CD 患者 (65 例中 56 例) を対象に含めたためカプセル滞留が高頻度に発現したことから、本試験成績のみで本品の安全性を評価することは困難であると考え、申請者に見解を求めた。

これに対して申請者は、外国で実施された以下の臨床試験成績を添付資料として追加提出した。

##### 【外国で実施された臨床試験】

外国 (オーストラリア、ドイツ、フランス) で実施された臨床試験は、小腸に既知の狭窄または狭窄の疑いがある患者 (完全又は部分的) を除いた原因不明の消化管出血 (63 例) 及び鉄欠乏性貧血 (60 例) を対象 (計 123 例) とし、診断に関する有効性及び安全性について PE 検査法と比較した。

有効性に関しては、本品及び PE 検査の両方を受けた 123 例中 100 例に合計 221 所見が検出された。残りの 23 例にはいずれによっても所見は検出されなかった。221 所見のうち 67.4% (149/221) は本品を用いた検査法のみで検出され、25.3% (56/221) は本品を用いた検査法及び PE 検査法の両方で、7.2% (16/221) は PE 検査法のみで検出された。本品で検出された総所見数は 92.8% (205/221) を占め優れた

優位性を示した。

安全性については、有害事象は登録症例 124 例中 1 例 (0.81%) であった。本事例はカプセル嚥下 15 分後に心停止による死亡であり、右冠状動脈ステントの急性閉塞によるもので、死因と本品には関連性がないと倫理委員会で判断された。

総合機構は、臨床試験に関する資料に関し、以下の内容について申請者に回答を求めた。

- ① 本邦で実施された臨床試験ではカプセル滞留率が 7.7% (5/65) 発生しているのに対して、外国の滞留の報告 (Barkin JS, Friedman S. Am J Gastroenterol 2002; 97: A83) は 0.75% (7/937) であり、また、米国における市販後調査の結果 (2001-2003) では 0.095% (48/50,360) である。本邦で実施した臨床試験においてカプセルの滞留が明らかに高いことについて、その理由を説明すること。また、International Conference on Capsule Endoscopy (以下「ICCE」という。) コンセンサスにおいて、「正常な小腸像であっても狭窄を除外できず、滞留を防げない」とあることから、狭窄が起こることが予想される CD では、仮に正常な小腸像であっても、滞留確率が高いと言えることから、CD については適応禁忌を検討すること。
- ② カプセル滞留を防止する観点から、対象となる患者を限定する必要性、及び本品を服用する前の事前検査の必要性について説明すること。
- ③ Regional Transit Abnormality (局所的通過異常。以下「RTA」という。) により、小腸領域が全て観察できない事例があることについて、本品の有効性について説明すること。
- ④ 赤色領域推定表示機能について、その有用性、性能を説明すること。
- ⑤ 患者に対してカプセル滞留のリスクがあること、滞留時には開腹手術を行う場合があること等を十分に情報提供することが重要であるが、どのような対策を講じるのか説明すること。また、本品の適正使用を推進 (事前の上部及び下部消化管の検査の遵守、禁忌・禁止事項の遵守等) するため、及び文書による十分なインフォームド・コンセント (滞留発生時の外科的回復術があり得るリスク並びにカプセルの回収及び回収方法等の説明) を確実にを行うために、どのような方策を講じるのか説明すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ① 外国におけるカプセル滞留に関する文献では、カプセル滞留率は 0~13% の範囲で報告されており、本検査の適応疾患により大きく異なるものと考えられ、滞留率は疾患別に比較されるべきである。外国の報告 (Buchman AL, Miller FH, Wallin A et al. Am J Gastroenterol 2004;99:2171-2177) の CD における滞留率は 6.7% (2/30) であり、本邦臨床試験の CD 患者における滞留率は 8.9% (5/56) であった。その理由として、①本邦で実施した臨床試験では狭小部

を認める症例についても、本臨床試験に参加した医師が「通過可能」と判断した症例は組み入れられたことから滞留率が高かったものと考えられる。申請者は治験統括医師等と検討した結果、滞留した5例の事例に基づき、確定診断されたCD患者で比較的明瞭な狭小部を伴う症例に対する本検査の適応については、慎重な判断が必要と考え、可能な限り事前に小腸X線二重造影法により狭小部や狭窄の有無を把握し、カプセルの滞留リスクを事前に検討すべきであると考えた。よって、申請する適応範囲から既知のクローン病を除外し、添付文書において診断確定済みのCD患者を禁忌とする。

- ② 添付文書の警告欄において、本品の検査前に必ず上部及び下部消化管の検査が行われている必要があること、本品は上部及び下部消化管検査をしても原因不明の消化管出血が疑われる患者に使用すること、小腸狭窄または狭窄を疑わせる所見がある場合は小腸二重造影検査（簡易法を含む。）を行い、狭窄の有無を確認すること等を記載する。また、患者プロフィールや事前の検査等で消化管の閉塞、狭窄が既知又は疑われる患者を禁忌とする。さらに、医師がカプセル排泄の有無を患者に必ず確認することを重要な基本的注意に記載する。
- ③ カプセルが小腸全域の撮像を完了しないまま、撮像を終了する場合があることが報告されている。電池消耗までに小腸を通過できず、回盲弁に到達できないことから判定される。RTAによって、小腸全域の撮影ができないため、撮像できなかった部位での疾患が見落とされる可能性があることから「通過異常により小腸全域の撮影ができなかった場合には、その点に留意して診断を行うこと」を添付文書に記載し、操作者に注意喚起を行うこととする。
- ④ 本機能は臨床試験においてその有用性は評価されていない。また本機能は画像に赤色を有するか否かで検索しているに過ぎないため、出血部位を抽出する機能とはいえない。添付文書において、「本機能は治験において評価されていないため、医師は撮像された画像及び臨床所見から総合的に診断を行うこと」と注意喚起を行うこととする。
- ⑤ カプセル滞留のリスクがあること、滞留が起きた場合には開腹手術を行う場合があること、カプセルが排泄されたことの確認を行うことが重要であること等について医師から患者へ文書によるインフォームド・コンセントを行うこととし、以上の内容を添付文書の警告欄に記載する。また、患者説明用文書を作成し、配布することとする。また、日本消化器内視鏡学会等と協力して、本品を使用する際のガイドライン等を作成し、適正な使用の推進や文書によるインフォームド・コンセントの必要性の説明を医師に対して行うこととする。

総合機構は、本邦での臨床試験において、カプセルの小腸狭窄部での滞留が多発したこと、及び重篤な有害事象として1例（穿孔）が報告されたことを踏まえ、市販後調査においてこれらの事例について十分に調査するように指摘した。

これに対して申請者は、市販後調査においてカプセル滞留、穿孔について重点的

に調査を行うと回答した。

さらに、総合機構は、外国で承認、認証を受けているパテンシーシステム（申請者が開発した、本品を嚥下する前に経口的に服用し、狭窄等の有無を検査するシステム）が米国で最近承認されたことを踏まえ、当該システムの使用目的を説明すること。また、本邦での開発の意志について見解を述べることを求めた。

これに対して申請者は、以下のとおり回答した。

本品は狭窄が認められる患者若しくは狭窄が疑われる患者に対しては使用を禁忌としている。これらの禁忌とされる患者に本品を使用できるようにするためには、狭窄の有無を事前に確認する検査前評価ツールが必要と考え、パテンシーシステムを開発した。米国での使用目的は「本品の補助品として、狭窄の診断が確定した患者あるいは狭窄が疑われる患者に対して、本品の使用に先立ち、消化管の滞留することなくカプセルが通過できる可能性を確認することを目的として使用する」である。従って、パテンシーシステムは、本品の使用が禁忌とされる患者に本品を使用する場合の事前の検査の位置付けであり、本品の禁忌に該当しない患者においてはパテンシーシステムの使用は必須でなく推奨もされていない。故に、今回の本品の申請においてパテンシーシステムは必須ではないと考えるが、本邦においても、パテンシーシステムの早期導入は必要と考え、今後開発を検討する予定である。

総合機構は、臨床試験成績について、専門協議の議論を踏まえ、申請者の提出された資料及び回答について妥当なものと判断した。

#### 4. GCPに係る書面及び実地調査結果

GCPに係る書面調査の結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、小腸全領域の検査を行うための画像を提供する新たなシステムであり、従来の検査法のような患者への苦痛を与えず、医師に対しても高度な手技を要しないメリットがある。しかし、稀ではあるがカプセルが滞留する恐れがあり、その場合、非観血的回収方法によってもカプセルの回収ができないときには外科的摘出を行わなければならないというリスクがある。

このため、本品の適用を必要不可欠な患者に限ることが必要と考え、添付文書の警告欄に、事前に上部及び下部消化管の検査（内視鏡検査を含む。）を行っても原因不明の消化管出血を伴う患者に使用すること等を記載することとした。また、医師が患者に対してカプセル滞留のリスクがあること、滞留した場合には外科的摘出



術を行う場合があること等について文書で十分なインフォームド・コンセントを行うことを警告欄に記載することとした。さらに、添付文書の禁忌・禁止の項において、滞留する可能性のある患者を除外することとした。

以上のことを踏まえ、総合機構は、使用目的を次のとおりとして承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

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。

本品は、新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切であると考え。また、本品は、生物由来製品に非該当及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

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