平成２９年９月２９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］　機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
［一般的名称］　膵臓用瘻孔形成補綴材
［販 売 名］　Hot AXIOS システム
［申 請 者］　ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
［申 請 日］　平成 29 年５月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 29 年９月 29 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し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度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。

なお、使用成績の調査期間は３年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

超音波内視鏡下瘻孔形成術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 29 年 9 月 12 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　]: 機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 膵臓用瘻孔形成補綴材（新設予定）

[　販　売　名　]: Hot AXIOS システム

[　申　請　者　]: ボストン・サイエンティフィック　ジャパン株式会社

[申請年月日]: 平成 29 年 5 月 30 日

[特記事項]: 優先審査

[審査担当部]: 医療機器審査第二部

審査結果

平成 29 年 9 月 12 日

[　類　別　]：機械器具 51　医療用嚢管及び体液誘導管

[一般的名称]：膵臓用瘻孔形成補綴材（新設予定）

[　販　売　名　]：Hot AXIOS システム

[　申　請　者　]：ボストン・サイエンティフィック　ジャパン株式会社

[申請年月日]：平成 29 年 5 月 30 日

審査結果

Hot AXIOS システム（以下「本品」という。）は、慢性膵炎の急性増悪を含む急性膵炎に伴う膵仮性嚢胞または被包化壊死における滲出液や壊死物質が貯留した嚢胞の治療の際に経消化管的に超音波内視鏡下で消化管壁と嚢胞壁に瘻孔を形成する瘻孔形成システムである。本品は瘻孔形成補綴材（以下「補綴材」という。）及びデリバリーシステムから構成され、補綴材は予めデリバリーシステムの先端部に装填されている。補綴材は両端にフランジを有するナイチノール製ワイヤで編まれた筒状の形状をしており、全体がシリコーンカバーで覆われている。デリバリーシステムは先端部に高周波通電部を有した構造である（高周波発生装置及び対極板は、本申請には含まれない）。術者は、超音波内視鏡下で瘻孔形成部位をデリバリーシステムの高周波通電部を用い通電穿刺した後、先端部に収納された補綴材を穿刺部に展開しながら留置する。留置された補綴材は一般的に周辺組織による肉芽形成等の瘻孔修復が終了する 60 日以内の留置を目的としており、膵仮性嚢胞または被包化壊死が消去した際には抜去する。なお、本品は日本消化器内視鏡学会より早期導入の要望書が提出されている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能及び使用方法に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、内視鏡的ドレナージの適応となる患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する目的として米国で実施された多施設共同単群試験（以下「Hot AXIOS 臨床試験」という。）成績に関する資料が提出された。有効性評価項目である補綴材の留置（30 日目：100%（30/30 例）、60 日目：100%（11/11 例））、補綴材の開存性（30 日目：81.8%（18/22 例）、60 日目：100%（11/11 例））、技術的成功率（90%（27/30 例））及び臨床的成功率（83.3%（25/30 例））はいずれも良好な結果が示された。また、安全性について、Hot AXIOS 臨床試験で観察された重大な合併症は 30 例中 3 例に

認められたが、一般的な消化器内視鏡手技において共通して認められるものであり本品特有の有害事象はなかった。本品は本邦で臨床試験が実施されていないこと、本品の原理と類似する医療機器が本邦に存在しないこと、補綴材の留置には本品に特有の手技があることから、製造販売後に使用成績評価に係る調査を行い、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。なお、製造販売後においては、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用する必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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、胃壁又は腸壁に密着している、症候性膵仮性嚢胞又は70%以上の液体成分を認める症候性被包化壊死に対し、経胃又は経十二指腸的な内視鏡治療に使用される。

承認条件

超音波内視鏡下瘻孔形成術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成 29 年 9 月 12 日

審議品目

[　類　別　]：機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]：膵臓用瘻孔形成補綴材（新設予定）

[　販　売　名　]：Hot AXIOS システム

[　申　請　者　]：ボストン・サイエンティフィック　ジャパン株式会社

[申請年月日]：平成 29 年 5 月 30 日（製造販売承認申請）

[申請時の使用目的]：本品は、胃壁または腸壁に癒着している、径 6cm 以上の症候性膵仮性嚢胞および 70%以上の液体成分を認める径 6cm 以上の症候性被包化壊死に対し、経胃または経十二指腸内視鏡的な治療に使用される。瘻孔形成補綴材は 60 日以内の留置を目的としており、仮性嚢胞または被包化壊死が消失した際には抜去する。

[特記事項]：優先審査

[目次]

1. 審議品目の概要 5
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要 7
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 8
ロ．設計及び開発に関する資料 11
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 15
ニ．リスクマネジメントに関する資料 16
ホ．製造方法に関する資料 16
ヘ．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 16
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 30
3. 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 32
4. 総合評価 32

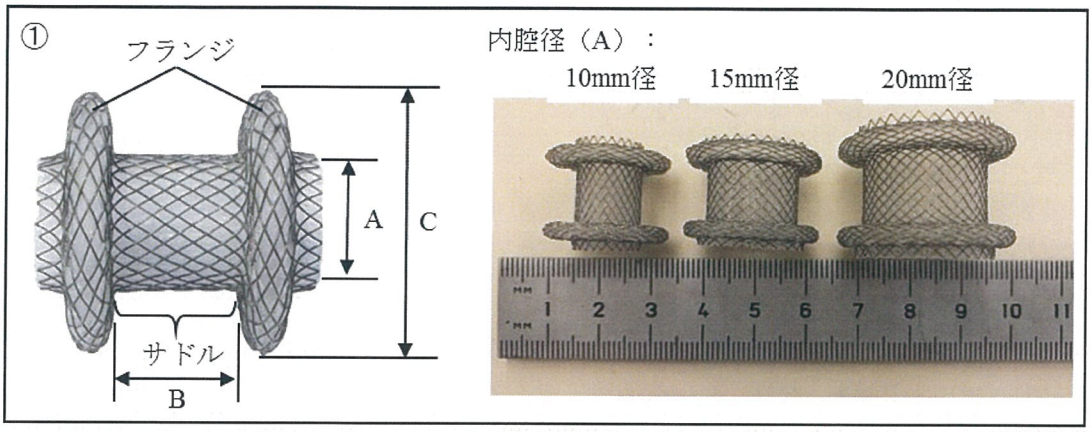
［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ANC	Acute necrotic collection	急性壊死性貯留
APFC	Acute peripancreatic fluid collection	急性膵周囲液体貯留
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
EUS	Endoscopic ultrasound	超音波内視鏡
INR	International normalized ratio	国際標準比
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
PPC	Pancreatic pseudocyst	膵仮性嚢胞
USP	United states pharmacopeia	米国薬局方
WON	Walled-off necrosis	被包化壊死

1. 審議品目の概要

Hot AXIOS システム（以下「本品」という。）は、慢性膵炎の急性増悪を含む急性膵炎に伴う膵仮性嚢胞または被包化壊死における滲出液や壊死物質が貯留した嚢胞の治療の際に経消化管的に超音波内視鏡下で消化管壁と嚢胞壁に瘻孔を形成する瘻孔形成システムである。本品は瘻孔形成補綴材（以下「補綴材」という。）及びデリバリーシステムから構成され、補綴材は予めデリバリーシステムの先端部に装填されている（図 1、図 2)。補綴材は両端にフランジを有するナイチノール製ワイヤで編まれた筒状の形状をしており、全体がシリコーンカバーで覆われている。内腔が 10mm 径、15mm 径及び 20mm 径のサイズバリエーションがある（表 1)。デリバリーシステムは先端部に高周波通電部を有した構造である（図 2)。術者は、超音波内視鏡下で瘻孔形成部位をデリバリーシステムの高周波通電部を用い通電穿刺した後、先端部に収納された補綴材を穿刺部に展開しながら留置する（図 3)。留置された補綴材は、アクセスポートとして機能し、ドレナージや内視鏡を挿入した壊死組織除去、嚢胞内洗浄及び観察を行うことができる。補綴材は一般的に周辺組織による肉芽形成等の瘻孔修復が終了する 60 日以内の留置を目的としており、膵仮性嚢胞または被包化壊死が消失した際には抜去する。

なお、本品への高周波通電には本邦で承認又は認証を受けている一般的電気手術器等の高周波発生装置（出力＞50W、ピーク電圧＞300Vp）を用いるが、これは本申請の範囲に含まれない。



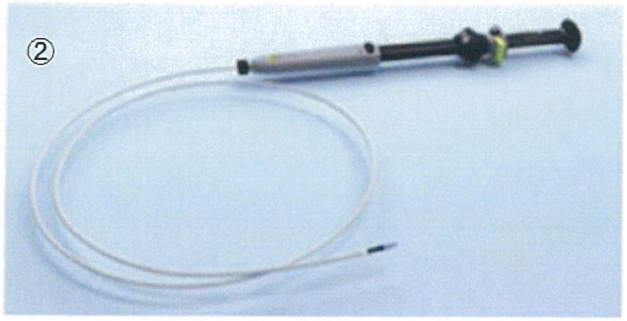


図 1　本品の外観

①瘻孔形成補綴材、②デリバリーシステム（先端部に補綴材を装填）

表 1　補綴材の種類

表示	A：内腔径	B：サドル長	C：フランジ径
10mm×10mm	11mm	10mm	21mm
15mm×10mm	15mm	10mm	24mm
20mm×10mm	[redacted]mm	[redacted]mm	29mm

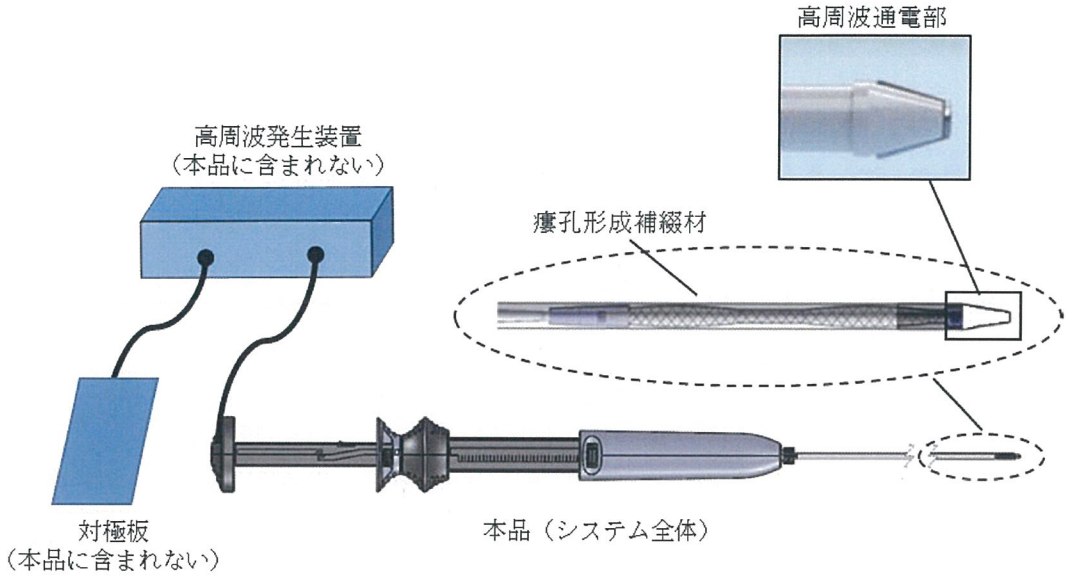


図２　システム接続図

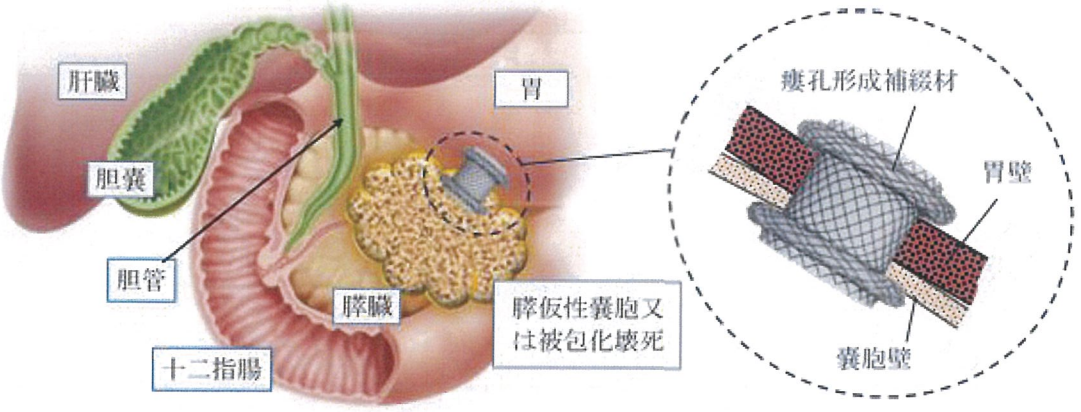


図３　留置した補綴材

2.　提出された資料の概略並びに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

＜提出された使用の概略＞

（1）開発の経緯

慢性膵炎の急性増悪を含む急性膵炎に伴う頻度の高い局所合併症の一つとして、膵臓及びその周囲に滲出液や壊死物質の貯留が起こり、嚢胞が形成されることがある。臨床現場においてこの嚢胞に対する治療はしばしば難渋し、嚢胞内の感染や出血、嚢胞破裂により重篤な合併症となる可能性があることから、適切な治療が必要とされる。今日、本邦の急性膵炎診療ガイドライン 2015[1]において、これらの嚢胞の形態は、貯留物質の状態（液体・壊死性）と膵炎発症からの経過時間により表 2 のように分類される。嚢胞への液体の貯留は間質性浮腫性膵炎後に発生し、発症後 4 週以内の急性膵周囲液体貯留（以下「APFC」という。）と 4 週以降の膵仮性嚢胞（以下「PPC」という。）に分類され、壊死性貯留は壊死性膵炎後に発生し、発症後 4 週以内の急性壊死性貯留（以下「ANC」という。）と 4 週以降の被包化壊死（以下「WON」という。）の 4 種類に分類される[2,3]（表 2）。

表 2　膵炎の形態と貯留の分類

発症時の膵炎の形態	組織片や貯留液の形態	
	発症後 4 週以内	発症後 4 週以降
間質性浮腫性膵炎	急性膵周囲液体貯留（APFC）	膵仮性嚢胞（PPC）
壊死性膵炎	急性壊死性貯留（ANC）	被包化壊死（WON）

一般的にこれらの嚢胞は、保存的治療で奏功が得られるものも存在するが、奏功が得られない場合がある。特に WON 及び PPC では保存的治療の奏功が期待できず、感染、閉塞及び破裂などの合併も多く、その場合は、積極的治療の対象となる。積極的治療法には、インターベンション治療と外科的治療があり、貯留している液状物質を嚢胞外に誘導するドレナージと壊死物質と貯留物質を掻破・除去するネクロセクトミーがある。インターベンション治療ルートには、経皮的あるいは経後腹膜的、内視鏡的（経消化管的、経乳頭的）がある。急性膵炎診療ガイドライン 2015 では、PPC、WON のいずれであっても多くの場合、第一選択は経皮的又は内視鏡的ドレナージであるとしている[1]。本邦では、2012 年に、超音波内視鏡下で経消化管的に瘻孔を形成する、「超音波内視鏡下瘻孔形成術」の診療報酬が償還可能

となり、膵局所合併症に対する経消化管的な内視鏡治療は普及してきている。しかしながら、瘻孔形成を目的とした医療機器は本邦では承認されておらず、従来から胆管用のピッグテイル型プラスチックステントやカバード金属ステントが適応外使用されている。ピッグテイル型プラスチックステントは内腔が狭いことからドレナージ効果が低く、カバード金属ステントはステント端にフランジがない又はその張り出しが小さいことから、瘻孔部にステントを保持することができず、逸脱・迷入のリスクがある。このため、より安全で効率的な手技が行えるよう超音波内視鏡下瘻孔形成術の治療に使用できる医療機器として、本品の開発に至った。

なお、本品は日本消化器内視鏡学会より早期導入の要望書が提出されている。

(2) 外国における使用状況

平成29年7月31日時点での本品の主な外国における使用状況は表3のとおりである。

表3　本品の主な海外における使用状況

国/地域	販売名	許認可年月日	使用目的	販売数量
米国	AXIOS Stent and Electrocautery -Enhanced Delivery System	平成27年8月5日（510k）	本品は、胃壁又は腸壁に密着している、径 6cm 以上の症候性膵仮性嚢胞又は 70%以上の液体成分を認める径 6cm 以上の被包化壊死に対して、経胃又は経十二指腸的に内視鏡的ドレナージを行う目的で使用される。留置後、補綴材は内視鏡挿入が可能なアクセスポートとして機能し、壊死組織除去、嚢胞内洗浄及び観察を行うことができる[*1]。補綴材は60 日以内の留置を目的としており、膵仮性嚢胞又は被包化壊死が消失した際には抜去する。	[redacted]個
欧州	HOT AXIOS Stent and Electrocautery -Enhanced Delivery System	平成25年4月（CE マーク）	経胃的または経十二指腸的に膵仮性嚢胞と胆道（胆管、胆嚢）のドレナージを行うことを目的に使用される。	[redacted]個
豪州		平成28年2月		[redacted]個
カナダ		平成29年5月		[redacted]個

*1：ネクロセクトミーを意図する。

(3) 不具合発生状況

本品は表 3 のとおり、主に米国、欧州、豪州及びカナダにおいて販売されている。しかし、欧州、豪州及びカナダにおいては、膵嚢胞に加えて、胆道（胆管・胆嚢）のドレナージも使用目的に含まれているため、本邦への申請と同じ適応で、サイズバリエーションも同一である米国の不具合発生状況に関する資料が提出された。

平成 29 年 7 月 31 日時点での米国における不具合の発生状況は表 4 のとおりである。

表 4　米国における不具合発生状況

不具合・有害事象の内容	発現数	発現率*1
死亡*2	[redacted]	0.029%
治療を要する出血、血液損失		0.230%
補綴材留置位置決め／留置の不良／困難		0.216%
補綴材の早期の展開		0.115%
穿孔		0.058%
補綴材の移動		0.058%
不具合による外科的治療		0.043%
デリバリーシステムの抜去困難		0.043%
デリバリーシステムの操作不良		0.043%
チップの離断		0.043%
フランジ展開不良		0.043%
組織損傷、びらん		0.029%
補綴材の展開不良		0.029%
補綴材の抜去困難		0.014%
感染		0.014%
病変部の通過困難		0.014%
補綴材の破損		0.014%
補綴材の部分展開		0.014%
合計		1.050%

*1：発現率＝発現数／販売数（[redacted]個）×100

*2：[redacted]件は脾動脈の偽動脈瘤による死亡であり、因果関係は不明。[redacted]件は胆嚢留置への適応外使用における腹膜炎による死亡であり、因果関係は不明。

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＞

本品の性能に関する仕様として、デリバリーシステムについてはカテーテルロック保持力、補綴材ロック保持力、デリバリーシステム強度、ルアーロック一灰色ハンドル接合部完全性、[redacted]及び[redacted]が、補綴材については[redacted]、[redacted]、[redacted]、疲労抵抗性及び腐食抵抗性が設定された。また、安全性に関する仕様として、電気的安全性（IEC60601-1：2005、IEC60601-2-2：2009、IEC60601-2-18：2009）、生物学的安全性及びエチレンオキサイド滅菌の残留物が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について特段の問題はないと判断した。

（2）物理的・化学的特性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、USP 規格に基づく物理化学的試験成績に関する資料が提出された。設定された規格値の範囲内であることを確認し、本品の物理化学的安全性が担保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性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）電気的安全性及び電磁両立性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、IEC60601-1 及び IEC60601-2-2 へ適合している高周波発生装置（本品と併用時の要件に適合）に本品を接続した試験検体を用いて、性能及び安全性に関する規格に設定した規格（IEC60601-1:2005、IEC60601-2-2:2009 及び IEC60601-2-18:2009）に適合することを示す試験成績書が提出され、いずれの規格にも適合することが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性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。

[redacted]

(4) 生物学的安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

補綴材の生物学的安全性評価は、組織に長期的（30 日を超えるもの）に接触する体内植込み医療機器に該当する試験項目（細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性及び埋植）が選択され、それらに関する資料が提出された。なお、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、遺伝毒性及び埋植の各試験には本品と同一の原材料を使用した本品とは異なる 2 種類のステントが用いられた。

デリバリーシステムの生物学的安全性評価は、組織に一時的（24 時間以内）に接触する体内と体外とを連結する医療機器に該当する試験項目（細胞毒性、感作性及び皮内反応）が選択され、それらに関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。なお、[redacted]デリバリーシステムに使用されている[redacted]については自社既承認品の使用前例により試験は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、補綴材の亜急性全身毒性試験において埋植部位に血液等の液体貯留が認められていたこと、及び埋植試験においても陰性対照物質と比較して刺激性が認められたことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

亜急性毒性試験で認められた血液等の貯留については、検体として 6mm×8mm の補綴材を平らにして埋植しており、埋入時の検体の大きさがラットの体表面積に対して比較的広範囲であり、皮下埋植中に物理的な刺激が起きやすい状況であったこと。そして、血液学的検査結果や剖検後の臓器重量が陰性対照と比べ同様の結果であり、全身毒性の兆候が認められなかったこと。以上のことから、当該血液貯留は、単純な外傷性の組織損傷によるものであり、補綴材原材料由来の反応ではない。

埋植試験においては、細胞毒性試験で特段の毒性が示されず、皮内反応試験において局所的な刺激性が認められなかったことから、今回の組織反応については生体の生理的変動内であると考えたこと。また、ブタによる 1 か月及び 6 か月留置試験でも、留置部に局所刺激性が認められなかったことから、臨床使用において許容可能である。

総合機構は、提出された生物学的安全性に関わ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。

(5) 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品は、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと、及び安定性評価の結果から 10mm 径及び 15mm 径については 25 か月の、20mm 径については 13 か月の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性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。

(6) 性能に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、デリバリーシステムについてはカテーテルロック保持力、補綴材ロック保持力、デリバリーシステム強度、ルアーロック－灰色ハンドル接合部完全性、[redacted]及び[redacted]に関する資料が、補綴材については[redacted]、[redacted]、[redacted]、疲労抵抗性、腐食抵抗性及び[redacted]に関する資料が提出された。

これらの試験の結果はいずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

＜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。

(7) 使用方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料として、以下に示す 1）～3）の動物を用いた試験成績、4）の ex vivo における高周波による組織への影響及び 5）の高周波出力設定に関する資料が提出された。

1）健常ブタでの AXIOS 補綴材 6 か月留置試験（[redacted]）

6 匹の健常ブタ（ブタ 3 匹；6mm×8mm の補綴材を十二指腸－胆管間、ブタ 2 匹；15mm×10mm の補綴材を十二指腸－胆嚢間）へ補綴材を留置した。6 匹のうち 1 匹について

は、不適切な留置により補綴材遠位のフランジが胆嚢内に留置されなかったため、試験から除外した。観察は、補綴材の開存性及び移動、瘻孔の開存性、組織反応等の評価及びデリバリーシステムの内視鏡マーカの視認性及びX線不透過性マーカの視認性について6か月間埋植後の補綴材抜去時及び抜去1か月後とした。

本試験で使用された検体は、補綴材は本品と同一であるが、通電操作に差分のある類似医療機器のCold AXIOSシステム[ii]（本邦未承認医療機器）を用いた。

留置期間中補綴材の開存性は維持されており、補綴材の移動は認められず、補綴材周囲の組織に潰瘍や炎症等は観察されなかったことから、経十二指腸的に補綴材を留置することができ、補綴材の性能及び安全性には問題がないことが示された。

2）健常ブタでの本品の1か月留置試験（[redacted]）

本品を使用し、4匹の健常ブタに対して経十二指腸的に十二指腸－胆嚢間に1か月留置し、本品による手技時の安全性、補綴材の開存性及び周囲の組織変化等について評価した。（7）1）の結果から、補綴材の長期留置による組織反応の惹起性はないことから、本試験では留置後1か月での組織反応を確認し、高周波通電による組織傷害並びにその治癒反応について確認を行った。

4匹のうち1匹において、手技中に補綴材を視認できず適切な位置に留置することができなかったため、焼灼性能のみ評価した。補綴材留置を行った3匹では補綴材は保持されており、瘻孔は開存していた。

3）ブタ胃小腸吻合モデルでの本品1か月留置試験（[redacted]）

開発途中で追加された20mm径及び6mm径の補綴材の性能及び安全性を確認した。20mm径については、3匹の健常ブタに対して、ブタ胃小腸吻合モデルを作成し、経胃的なアクセスによる胃－小腸間に1か月間補綴材を留置した。補綴材留置30日後に手技時の安全性、補綴材の開存性及び補綴材周囲の組織変化等についてCook社製のCystotome（本邦未承認医療機器）（以下「Cystotome」という。）を対照として評価した。他方、6mm径については、2匹の健常ブタについて、補綴材留置手技1週間前に胆管を結紮した後、十二指腸－胆管間に補綴材を1ヵ月間留置した。

いずれの径においても、留置手技において特段の問題は認められず、留置30日後においても、補綴材の移動はなく開存性も維持されていた。また、組織評価については、抜去後の本品群において軽微な出血や表在性の潰瘍が認められたが、対照群においても同様の組織反応が認められており両群で観察所見の相違が認められないことから、臨床的に許容可能であると考えた。

[ii] 本品と異なり、デリバリーシステムの先端部に高周波通電部がなく、瘻孔の穿刺・拡張に別のデバイスを用いる。

4）ex vivo における本品の高周波による組織への影響（[redacted]）

本品の通電切開による組織への影響について、ex vivo にてブタの胃、大腸及び肝臓を用い、本品及び対照機器（Cystotome）の熱損傷程度について比較検討した。3 種類の出力条件における組織貫通時の通電時間及び熱傷害の半径方向の長さについて対照機器と比較したところ、本品の貫通時間は短く、熱傷害の半径方向の長さは有意に小さいことが確認された。

5）ブタ胃を用いた高周波出力設定の確認

本品の通電切開性能を得るための適切な高周波発生装置の設定を確認するため、ブタの摘出胃を用いて各種の切開モード及びワット数又は Effect レベルに設定し、切開性能及び切開部位の組織状態を評価した。

純切開モードでは、貫通時間の長かった [redacted]W を除き、[redacted]W の設定で組織状態の変化を認めず通電切開することができたが、[redacted]W 未満の設定では切開には[redacted]Vp 以上が必要であった。その他のモードにおいては、組織状態の変化を認めずに切開は可能であったが、純切開モードと比較して貫通時間が長い又は電圧の高い結果となった。

以上の結果を踏まえ、組織状態の変化がみられず、短時間での組織の貫通が可能であり、安全マージン等を考慮し、高周波発生装置の推奨設定を「純切開モードで出力：80～120W、ピーク電圧：400～500Vp」とした。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、（7）1）の試験で使用された検体の違いについては、本試験が補綴材の留置性能等について評価を行う試験であり、Cold AXIOS システムと本品との違いは本試験結果に影響しないことから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断した。非臨床試験では補綴材の長期開存性や組織影響しか評価されていないことから、ドレナージやネクロセクトミーのために使用された際の評価については、後述の海外臨床試験の結果も踏まえ、総合的に判断することとした。

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）への適合を宣言する旨、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＞

EN ISO 14971:2012「医療機器－医療機器に対するリスクマネジメントの適用」に準じて、本品について実施され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＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．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

臨床試験成績に関する資料として、10mm 径及び 15mm 径の補綴材を用いて米国で実施された Hot AXIOS 臨床試験の成績が提出された。また、参考資料として、本品の類似医療機器 Cold AXIOS システムを用いて本邦で実施された AXIOS フィージビリティ試験及び海外で実施された Cold AXIOS 臨床試験の成績が提出された。

＜提出された資料の概略＞

（1）Hot AXIOS 臨床試験

消化管壁に密着している長径が 6cm 以上、70%以上の液体成分を認める症候性膵仮性嚢胞を有し、内視鏡的ドレナージの適応となる患者を対象として、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検単群試験が米国内の 8 施設において実施された。患者選択基準及び除外基準は表 5 のとおりである。登録被験者数 30 例全例に対して被験機器が使用された。なお、登録被験者の中には、1 つ目の被験機器抜去後に別の異なる仮性嚢胞が発現した被験者（1 例）がいたため、それぞれの仮性嚢胞に対して被験機器（各 1 個ずつ）を使用した。このため、この症例については、当該被験者を 2 回登録し、2 例の被験者として数えた。

登録症例の背景因子は表 6 のとおりであり、手技情報及び仮性嚢胞の特性は表 7 のとお

りであった。

表 5　選択基準及び除外基準

選択基準	(1) 18～75 歳の男女 (2) 内視鏡的介入が適応である (3) 内視鏡下で、膵仮性嚢胞に対する経消化管的なドレナージの施行が可能である (4) 以下の特性を有する症候性膵仮性嚢胞が存在する • 長径が 6cm 以上（CT スキャン、EUS または MRI で確認） • 消化管壁に密着 • 70%以上の液体成分 (5) 被験者が試験の要求事項及び治療手技を理解し、同意文書を提出する (6) 被験者が手技前／手技後の CT 画像検査など、所定のフォローアップ評価を自発的に受ける意志がある
除外基準	(1) 未成熟な仮性嚢胞の液体貯留である (2) 嚢胞性腫瘍の液体貯留である (3) 仮性動脈瘤の液体貯留である (4) 重複嚢胞の液体貯留である (5) 非炎症性の液体貯留である (6) ドレナージが必要な仮性嚢胞が 2 個以上ある (7) 凝固異常： • INR ＞ 1.5 であり改善不可能 • 出血性障害 • 血小板 ＜ 50,000/mm^3 (8) 補綴材挿入を妨げる解剖学的構造上の変異（ケースバイケースで判断） (9) 穿刺部位の半径 1cm 以内に胃静脈瘤または血管（内視鏡検査または超音波内視鏡検査による目視にて）が介在する (10) 造影剤、ナイチノール（ニッケルチタニウム）、シリコーンまたは被験者に接触する他の金属に対するアナフィラキシー反応歴がある (11) 妊娠可能な女性で、本試験での手技実施前に妊娠検査陽性または本試験中に妊娠を希望する女性 (12) 主要評価項目の評価が終了していない他の治験薬または医療機器に関する試験、または本試験の評価項目の評価を臨床的に妨げる試験に現在参加している

表 6　登録患者の背景

性別（%（n/N））	男性	56.7（17/30）
	女性	43.3（13/30）
年齢（歳）（平均±標準偏差）		52.0±14.9
身長（cm）*1		170.9±10.9
体重（kg）*2		78.4±16.7
手技前被験者状況（%（n/N））	入院	50.0（15/30）
	外来	50.0（15/30）
ベースライン時臨床症状*3（%（n/N））	腹痛	86.7（26/30）
	腹部膨満	50.0（15/30）
	食後悪心	50.0（15/30）
	食後嘔吐	30.0（9/30）
	発熱	16.7（5/30）
	悪寒	13.3（4/30）
	腫瘤	10.0（3/30）
	閉塞（消化管ないし胆道）	6.7（2/30）
	その他	6.7（2/30）
仮性嚢胞最大長径（CT）（cm）（平均±標準偏差）		11.0±4.2
膵仮性嚢胞の位置（%（n/N））	膵体部	40.0（12/30）
	膵尾部	30.0（9/30）
	膵頭部	13.3（4/30）
	膵体部／膵尾部	10.0（3/30）
	膵頭部／膵体部	6.7（2/30）

*1：インチ（in）を cm に換算

*2：ポンド（lb）を kg 換算

*3：複数の症状を示す被験者あり

表 7　手技情報及び仮性嚢胞の特性

嚢胞最大長径（EUS）（cm）（平均±標準偏差）		9.9±3.2
嚢胞壁厚（EUS）（mm）（平均±標準偏差）		3.6±2.4
仮性嚢胞内液体成分（EUS）（%）（平均±標準偏差）		89.7±11.2
標的仮性嚢胞の特性（%（n/N））	消化管壁に密着	100.0（30/30）
	70%以上が液体成分	96.7（29/30）
標的消化管（%（n/N））	十二指腸下行部	3.3（1/30）
	前庭部	6.7（2/30）

	十二指腸球部	6.7（2/30）
	近位体部	6.7（2/30）
	胃体部	70.0（21/30）
	胃噴門部	6.7（2/30）
留置した補綴材サイズ（%（n/N））	10mm×10mm	13.3（4/30）
	15mm×10mm	86.7（26/30）
排液の性状*1（%（n/N））	透明	40.0（12/30）
	混濁	33.3（10/30）
	膿汁	20.0（6/30）
	壊死物質	16.7（5/30）
	その他（淡褐色、不透明、粘性液体）	3.3（1/30）
	その他（赤みを帯びた色）	3.3（1/30）
	その他（黄色、褐色、薄い色）	3.3（1/30）
補綴材留置後の内視鏡手技（%（n/N））	あり	43.3（13/30）
内視鏡手技の種類*1（%（n/N））	補綴材拡張術	36.7（11/30）
	内腔鏡検査	16.7（5/30）
	デブリードマン／ネクロセクトミー	6.7（2/30）
	洗浄（生理食塩水及び過酸化水素）	3.3（1/30）
	洗浄（生理食塩水）	10.0（3/30）
補綴材周囲組織の形状（%（n/N））	正常	86.7（26/30）
	紅斑	3.3（1/30）
	小出血	10.0（3/30）
内視鏡的アプローチ法（%（n/N））	被験機器を用いた直接穿刺法	93.3（28/30）
	セルジンガー法	6.7（2/30）
補綴材フランジ近位端留置位置確認方法（%（n/N））	直接内視鏡	56.7（17/30）
	EUS	30.0（9/30）
	不明	13.3（4/30）
全手技時間（分）（平均±標準偏差）		28.1±12.5
麻酔のタイプ（%（n/N））	全身	63.3 (19/30)
	意識下鎮静法	36.7 (11/30)
入院期間（日数）（平均±標準偏差）		2.4±1.4
同日退院（%（n/N））		33.3 (10/30)

*1：複数選択あり

Hot AXIOS 臨床試験の有効性評価項目として、「補綴材の留置」、「内腔の開存性」、「技術的成功」及び「臨床的成功」の 4 項目が設定された。安全性評価については、「試験手技時から補綴材抜去後の試験期間終了まで重大な合併症がないこと」が定義され、被験者が試験手技から補綴材抜去後 1 週目の来院まで以下の評価項目を満たした場合、「重大な合併症がなく、良好な安全性転帰が得られた」と判断された。

- アクセス部位に関連する、輸血を必要とする出血がない。
- アクセス部位に関連する、抗生物質の静脈内投与や筋肉内投与及び／または入院期間の延長を必要とする感染がない。
- 補綴材抜去後 1 週間持続して認められ、補綴材留置部位の粘膜下に達する潰瘍と定義される組織傷害がない。
- アクセス部位に関連する、外科手術を必要とする穿孔がない。
- 仮性嚢胞または消化管腔内への補綴材の移動／位置ずれが認められない。
- 補綴材及び／または（本治療方法である）留置手技に関連する重篤な有害事象が発現していない。

1）有効性評価

①補綴材の留置

補綴材の留置位置についての評価は、「補綴材が最長 60 日間適切な位置に留まっていること」と定義され、手技後 30 日目及び／または 60 日目に内視鏡又は CT 下において留置位置が評価された。手技後 30 日目では、全例 30 例（22 例；内視鏡下、8 例；CT 下）が評価され、手技後 60 日目においては、手技後 30 日目に補綴材が抜去された被験者 18 例を除いた合計 12 例のうち、11 例（内視鏡下）が評価対象となった。残りの 1 例については、手技後 30 日目に試験が中止されたため、補綴材留置の評価は実施されなかった。

手技後 30 日目の評価または 60 日目の評価において、評価対象となった全例（100%；30 日目：30/30 例、60 日目：11/11 例）で適切な位置に補綴材が留まっていることが確認された（表 8）。

②補綴材内腔の開存性

補綴材内腔の開存性についての評価は、「手技後 30 日目及び／または 60 日目に内腔が開存していること」と定義され、留置後の補綴材内の排液通過評価により、補綴材内腔の開存性を視覚的に確認した。手技後 30 日目では、開存性確認のための内視鏡検査を行わなかった 8 例を除く合計 22 例において評価され、開存性は 81.8%（18/22 例）であった（表 8）。手技後 60 日目では、手技後 30 日目に補綴材を抜去した被験者 18 例を除いた合計 12 例のうち 11 例について評価が行われ 100%（11/11 例）であった（表 8）。なお、前述の①と同様に、残りの 1 例については、手技後 30 日目に試験が中止されたため、開存性の評価は実施されなかった。

③技術的成功

技術的成功の評価については、「デリバリーシステムを用いた補綴材の留置成功、及び試験実施計画書の規定に従い、標準的な内視鏡スネアまたは鉗子を使用した抜去成功」と定義された。補綴材の留置及び抜去併せた技術的成功率は 90%（27/30 例）であった（表 8）。なお、補綴材の留置成功率は 100%（30/30 例）であり、標準的な内視鏡器具（スネア・鉗子）を使用した内視鏡下での抜去成功は 27 例であった。

なお、試験実施計画書の規定に従った抜去が行われなかった 3 例のうち 1 例は、本品との関連性のない合併症（転移性神経内分泌腫瘍）治療のために手技後 30 日目に試験が中止されたため補綴材が抜去されず、他の 1 例は有害事象（敗血症）の治療のために内視鏡下ではなく外科的に抜去されたため評価から除外された。また、残りの 1 例は、有害事象（膵管リーク）のために手技後 60 日目以降も補綴材の留置が継続され、手技後 97 日目から 139 日目までの期間に補綴材が自然移動したため、技術的成功が評価できなかった。

④臨床的成功

臨床的成功の評価は、「手技後 30 日目または 60 日目における仮性嚢胞サイズが 50%以上の縮小」と定義され、腹部 CT、MRI または超音波内視鏡検査を含む画像診断法により評価された。手技後 30 日目の評価には中止した 1 例を含む手技後 30 日目に補綴材を抜去した合計 19 例が評価対象となった。また、手技後 60 日目の評価では当該期間まで補綴材が留置されていた合計 11 例が対象となった。

手技後 30 日目の臨床的成功は 78.9%（15/19 例）、手技後 60 日目の臨床的成功は 90.9%（10/11 例）であり、Hot AXIOS 臨床試験全体の成功率は 83.3%（25/30 例）であった（表 8）。

表 8　有効性評価項目の要約

有効性評価項目	手技後 30 日目来院	手技後 60 日目来院	成功率
補綴材留置			
適切な位置に留まっていた	100%（30/30 例）	100%（11/11 例）	-
補綴材内腔の開存性			
開存性あり	81.8%（18/22 例）	100%（11/11 例）	-
技術的成功			
留置及び内視鏡下での 補綴材の抜去成功	-	-	90%（27/30 例）
臨床的成功			
仮性嚢胞サイズ 50%以上縮小	78.9%（15/19 例）	90.9%（10/11 例）	83.3%（25/30 例）

2) 安全性評価

安全性評価の結果は表 9 に示すとおり、事前に試験実施計画書で規定された重大な合併症が 3 例に発現した。Hot AXIOS 臨床試験の重大な合併症の発現率について、従来法の文献報告の発現率と比較考察を行った。補綴材の移動／位置ずれの発現率は、Hot AXIOS 臨床試験では 3.3%（1/30 例）、従来法では 0.7[4]～9.7%[5]、被験機器または手技に関連する重篤な有害事象の発現率は、Hot AXIOS 臨床試験では 6.7%（2/30 例）、従来法では 1.7[6]～17.9%[7]であり、どちらも従来法と同様の発現率であった。

表 9　発生した重大な合併症

重大な合併症	補綴材留置後の日数	被験機器との関連性	試験手技との関連性	転帰
補綴材抜去後の出血	37	おそらく関連あり	不明	後遺症なく回復
補綴材の自然移動	＞97	おそらく関連あり	関連なし	後遺症なく回復
右手の蜂巣炎	不明	関連なし	おそらく関連あり	後遺症なく回復

また、安全性評価項目に事前に定義した重大な合併症（表 9）を含め、Hot AXIOS 臨床試験の手技時から補綴材抜去後 7 日目までに発現した重篤な有害事象を表 10 に示す。本試験期間中に 13 例において 18 件の重篤な有害事象が発現した。被験機器に関連した重篤な有害事象は補綴材抜去時の瘻管からの出血の 1 件であった。出血はクリップ及びエピネフリン注射により抑制され、後遺症なく回復した。また、本品を用いた通電切開による膵仮性嚢胞へのアクセスに関連した重篤な有害事象はなく、予期せぬ重篤な不具合もなかった。Hot AXIOS 臨床試験で報告されたすべての重篤な有害事象は、消化器内視鏡手技に一般的に伴う事象と一致しており、予期しない有害事象はなかった。

表 10　発生した重篤な有害事象

重篤な有害事象名	事象件数（件）	重篤な有害事象との関連性		
		被験機器との関連あり（件）	試験手技との関連あり（件）	関連なし（件）
胆道狭窄	1	0	0	1
補綴材抜去後の出血	1	1	0	0
気管支炎	1	0	0	1

蜂巣炎	1	0	1	0
胸痛／息切れ	1	0	0	1
膵炎	10	0	0	10
胸水	1	0	0	1
敗血症	2	0	0	2
合計	18	1	1	16

（2）AXIOS フィージビリティ試験（参考資料[8]）

AXIOS フィージビリティ試験は、超音波内視鏡下での膵仮性嚢胞及び胆嚢ドレナージの評価を目的として、Cold AXIOS システムを用いて症候性膵仮性嚢胞患者 15 例及び急性胆嚢炎患者 5 例を対象に本邦 1 施設で実施された。症候性膵仮性嚢胞 15 例のすべての被験者において、補綴材の留置及び抜去に成功し、一度のドレナージによって仮性嚢胞が消失したことが確認された。15 例中 14 例においては、抜去時における補綴材の移動や位置ずれが生じなかった。また、フォローアップは最長 19 か月まで実施されており、フォローアップ期間中に症状の再発は確認されなかった。

（3）Cold AXIOS 臨床試験（参考資料[9]）

Cold AXIOS 臨床試験は、Cold AXIOS システムを用いて消化管壁に密着している長径が 6 cm 以上、70%以上の液体成分を認める症候性膵仮性嚢胞を有し、内視鏡下膵仮性嚢胞ドレナージの適応となる患者 33 例を対象とし、米国 6 施設及びスペイン 1 施設で実施された多施設共同非盲検単群試験である。有効性については、補綴材を留置した 30 例において補綴材の開存性が確認され、補綴材の抜去は標準的な方法により容易に可能であり、補綴材の周囲組織に損傷は認められなかった。安全性については、事前に試験実施計画書で規定した重大な合併症が 5 例に 5 件発現した。「アクセス部位に関連する感染」が 1 件、「補綴材の移動／位置ずれ」が 1 件及び「手技に関連する重篤な有害事象」が 5 件（重複あり）であり、いずれも一般的に従来法で発現する有害事象と同等であり、補綴材の留置または抜去手技中に有害事象は認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

（1）海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下の 3 つの観点から述べる。

1）医療環境の違いについて

申請者は、本邦と海外の医療環境の違いについて、以下のように説明した。

本邦の急性膵炎診療ガイドライン 2015[1] において、膵局所合併症の分類は改訂アトランタ分類に基づいて行われており、この改訂アトランタ分類については後述の 2）Hot AXIOS 臨

床試験の対象患者についてのとおり、世界的な共通認識事項とされている。また、欧米では改訂アトランタ分類を踏まえ 2002 年に作成された急性膵炎診療ガイドラインが 2013 年に改訂された[10]（表 11）。

よって、本邦のガイドラインと欧米のガイドラインはいずれも改訂アトランタ分類の内容に基づいており、重症度には多少の違いがあるものの、膵局所合併症の診断基準に日米欧で差がないと考える。また、当該ガイドラインには、膵局所合併症に対する治療、特に壊死性膵炎に対するインターベンション治療の適応、時期及び選択方法はほぼ類似した内容が示されていることから、本邦と海外の医療環境差は生じないと考え、Hot AXIOS 臨床試験成績を本邦に外挿することは可能であると判断した。

また、AXIOS フィージビリティ試験[8]は、本邦において日本人の症候性膵仮性嚢胞患者を対象に類似品の Cold AXIOS システムを用いて実施されており、少数例ではあるものの高い手技成功率及び安全性が確認されていることから、本邦の内視鏡手技は欧米レベル以上であることを示していると考える。

総合機構は、以下のように考える 。

本邦と海外いずれのガイドラインにおいても世界的な共通認識である改訂アトランタ分類を踏襲しており、医療環境差はないと考えることから、申請者の説明は妥当と判断した。

2）Hot AXIOS 臨床試験の対象患者について

申請者は、本品の適応患者について、以下のように説明した。

Hot AXIOS 臨床試験では膵仮性嚢胞患者を対象として実施されているが、この「膵仮性嚢胞」は 1992 年にアトランタ国際急性膵炎シンポジウムで提唱されたアトランタ分類[11]（以下「旧アトランタ分類」という。）の定義に基づく「膵仮性嚢胞」と同義である。その後、旧アトランタ分類の改訂が行われ、より臨床病期に基づいた画像診断を中心とした膵局所合併症の分類である改訂アトランタ分類が新たに 2013 年に発表された（表 11）。Hot AXIOS 臨床試験の対象である旧アトランタ分類における「膵仮性嚢胞」は、改訂アトランタ分類の定義における「PPC」または「WON」と同義と解釈される。このため、米国においては、本品の 510k 取得後、適応の明確化及び臨床現場の混乱を避けるために、本品の適応を旧アトランタ分類の定義における「膵仮性嚢胞」から改訂アトランタ分類の定義における「PPC」及び「WON」に 2015 年 12 月に変更している。また、本邦においても「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」（2014 年作成）[12]及び「急性膵炎診療ガイドライン 2015」において頻用されていた「膵仮性嚢胞」が、改訂アトランタ分類により壊死を含まない限定した定義で使用される用語となり、これまで内視鏡治療の対象とされていた多くは改訂アトランタ分類の「WON」であるとされた。

以上のことから、本邦においても Hot AXIOS 臨床試験で対象とした「膵仮性嚢胞」は、改訂アトランタ分類上の「PPC」あるいは「WON」に該当すると考えた。従って、本邦にお

ける本品の適応対象は、米国の適応対象と同一であると考えた。

表 11　ガイドラインの変遷

	関連学会 （シンポジウム）	海外	本邦
1992 年	旧アトランタ分類発表		
2002 年		急性膵炎ガイドライン作成	
2003 年			「急性膵炎診療ガイドライン第 1 版」出版
2013 年	改訂アトランタ分類発表	急性膵炎ガイドライン改訂	
2014 年			「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」作成
2015 年			「急性膵炎診療ガイドライン 2015」出版

総合機構は、以下のように考える。

Hot AXIOS 臨床試験においては、現在のガイドラインとは異なる定義における疾患群が対象となっているが、内視鏡的治療の適応はアトランタ分類の改訂前後で変わらないこと、旧アトランタ分類における「膵仮性嚢胞」は改訂アトランタ分類における「PPC」または「WON」に該当すると考えられることから、申請者の説明は妥当と判断した。

また、総合機構は、使用目的で規定されている本品の対象患者は、Hot AXIOS 臨床試験の対象患者を反映していると考える。しかしながら、現在の本邦のガイドラインでは、治療開始の判断は嚢胞径に依存しておらず、有症状あるいは感染化した嚢胞が治療対象とされている[1,12]ことを踏まえ、使用目的を以下のとおりに修正し、添付文書や後述する適正使用指針等で本品の対象となる嚢胞径について情報提供することで差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、胃壁又は腸壁に密着している、症候性膵仮性嚢胞又は 70%以上の液体成分を認める症候性被包化壊死に対し、経胃又は経十二指腸的な内視鏡治療に使用される。

3）人種差及び解剖学的違いについて

申請者は、以下のように説明した。

人種差の影響を検討するため、本邦と海外の急性膵炎の発生頻度について比較した。2000年以降の報告による海外における急性膵炎の発生頻度は5～80例/10万人/年であり[1]、2014年の厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班（2011年全国調査）の報告によると本邦の発現頻度は49.4例/10万人/年であった[13]。各地域の調査方法に相違はあるものの本邦の発生頻度は平均的であると考えた。なお、近年文献報告された米国の2文献での急性膵炎の発生頻度は、57例/10万人/年[14]、49.2例/10万人/年[15]であり、日本の発生頻度と類似していたことから、人種差は影響しないと考えた。

また、体格差について、本邦の平均身長とHot AXIOS臨床試験登録被験者の平均身長を比較したところ、20歳以上の日本人の平均身長より高かった。（表12）しかしながら、補綴材のサイズは、治療目的や嚢胞の大きさに合わせてサイズを選定することから、Hot AXIOS臨床試験成績の本邦への外挿性において体格が及ぼす影響はないと考えた。

表12　本邦と海外の平均身長及び嚢胞最大径の比較

		本邦	Hot AXIOS臨床試験 登録被験者
平均身長	男性	167.5 cm*	178.0 cm
	女性	154.2 cm*	161.9 cm
嚢胞最大径平均		72[16]～105.6 mm[17]	99.0 mm

*：厚生労働省「平成27年国民健康・栄養調査報告」

総合機構は、以下のように考える。

申請者が説明するとおり、本邦と海外の急性膵炎の発生頻度に差はなく、また、急性膵炎の成因にも差は認められないことから、本品を用いた経消化管的な内視鏡治療効果に人種差は影響しないと考える。

また、本品の目的は、膵臓周囲に発生した嚢胞を内視鏡的治療により除去することであり、補綴材のサイズ選択は体格ではなく、嚢胞サイズや治療効果等を考慮し決定されるものである。表12に示すとおり、本邦で内視鏡的治療が行われた嚢胞最大径平均とHot AXIOS臨床試験における嚢胞最大径平均はほぼ同等であることから、体格差や解剖学的な相違は本治療成績には影響しないと判断した。

以上1）～3）を踏まえ、総合機構は海外臨床試験結果を本邦へ外挿することは可能と判断した。

（2）有効性及び安全性について

1）有効性について

申請者は、Hot AXIOS臨床試験結果と本邦における従来法による治療成績について、以下

のように説明した。

本品による技術的成功率 90%（27/30 例）は、従来法の文献報告による技術的成功率 88.6[18]～95%[6] と同等の成功率であった。本品による臨床的成功率 83.3%（25/30 例）が従来法の文献報告による臨床的成功率 86[19]～97%[20]よりわずかに下回る結果となったことについては、当該評価の除外対象症例と考えられる他のドレナージ治療が行われた 2 例を除外せずに評価したことによると考えられた。

表 13 に示すとおり、本邦における従来法による臨床的成功率は 78.9%（15/19 例）[16]、プラスチックステントの使用例で 92.6%（25/27 例）、カバード金属ステント使用例で 97.7%（42/43 例）[17]等の報告があり、Hot AXIOS 臨床試験の臨床的成功率は本邦の成績とも同等であると考えた。なお、「膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞、感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス」では、PPC の短期奏効率として 94～100%、WON では 75%以上の奏効率とされている[12]。

表 13　臨床的成功率に関する文献報告との比較

	本品及び類似品		従来法			
					本邦の文献[17]	
有効性評価項目	Hot AXIOS 臨床試験	Cold AXIOS 臨床試験	海外の文献報告	本邦の文献[16]	プラスチックステント	カバード金属ステント
臨床的成功率	83.3%（25/30 例）	86.2%（25/29 例）	86[19]～97%[20]	78.9%（15/19 例）	92.6%（25/27 例）	97.7%（42/43 例）

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

Hot AXIOS 臨床試験で設定された有効性評価項目は、経消化管的な内視鏡治療に関する文献等で用いられている評価項目と同様であり、これらの評価項目を設定したことは妥当であると考える。Hot AXIOS 臨床試験において、補綴材の留置及び内腔の開存性については、良好な成績が得られており、技術的成功率は従来法による技術的成功率が示された海外の文献報告と同等の結果が得られている。しかしながら、臨床的成功率は従来法における海外の文献報告の臨床的成功率を下回る結果となっていることから、申請者に当該結果の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治験期間中に本品に加え他のドレナージ治療を行った被験者は合計 3 例おり、このうちの 2 例は治験実施医療機関以外の施設で他のドレナージ治療を受けていた。当該 2 例については、Hot AXIOS 臨床試験を十分に理解せず、追加のドレナージ治療が行われた可能性があり、本来であれば評価の対象外とすべきであった。したがって、当該 2 例を除外した場合

の臨床的成功率は 89.3%（25/28 例）となり、従来法の文献報告と同等の結果が得られる。また、本品を使用した海外の市販後臨床研究における臨床的成功率は 86[21]～96%[22]であり、従来法の文献報告と同等の成績であることが確認できた。さらに、2010～2015 年に WON の治療を行った米国 2 施設 313 症例の後ろ向き研究において、ピッグテイル型プラスチックステント、カバード金属ステント及び補綴材[iii]について、WON の改善に要する治療回数及び内腔閉塞の発現率を比較した結果、補綴材で有意に少なく、本品の臨床的な有用性が確認できた[23]。従って、Hot AXIOS 臨床試験の結果は妥当であると判断した。

総合機構は、臨床的成功率の結果について以下のように考える。

本来、他のドレナージ治療を行った症例は、本品の有効性を正確に評価することが困難と考えられることから評価集団から除外することが妥当であったと考える。当該症例を除外した際の臨床的成功率は、89%（25/28）となり従来法の文献報告と同等の成功率が得られることから、一定程度の本品の有効性は確認できたと考える。なお、本邦の従来法の成績が 78.9[16]～97.7%[17] であることを鑑みても本品の臨床的成功率の結果は許容可能であると考える。しかしながら、本品の臨床試験が本邦で行われていないことから、使用成績評価において本邦での臨床使用実態下での有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

2）安全性について

Hot AXIOS 臨床試験で設定された安全性評価項目は、従来法で発現が認められる主な合併症が評価項目として設定されており、安全性評価項目の設定は妥当であると考える。評価基準として、試験期間中に重大な合併症の発現はないことと定義されたが、被験機器及び試験手技と関連ありと判断された合併症それぞれ 1 例を含む合計 3 例の重大な合併症が報告された。しかしながら、従来法による文献等で示されている発現率をそれぞれ比較すると、前述のヘ．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＜提出された資料の概略＞（1）2）安全性評価（p22～p23）で述べたとおり、いずれの合併症の発現率も大きな差は認められず、従来法と同等の安全性が担保されていると考える。

また、補綴材は留置後ネクロセクトミーのアクセスポートとしても機能し、Hot AXIOS 臨床試験においても 5 例の被験者で補綴材を介した内視鏡的ネクロセクトミーが 7 件実施された。そのうちの 1 件において補綴材の位置ずれが発生していることから、添付文書において注意喚起が必要と判断した。

3）Hot AXIOS 臨床試験では使用されていない 20mm 径の評価について

20mm 径の補綴材は、Hot AXIOS 臨床試験では使用されておらず、販売実績は現状[redacted]での[redacted]%のみで海外での臨床使用実績も少なく、20mm 径に関する臨床データがほとんどない。

[iii] Cold AXIOS システムの補綴材

その点について申請者は、20mm 径の補綴材の有効性及び安全性を以下①～③の観点から説明した。

①性能試験のうち、臨床的有効性及び安全性に影響を与えると考えられるデリバリーシステムの[redacted]、補綴材の[redacted]について、10mm 径 及び 15mm 径の補綴材と比較した。その結果、補綴材のサイズ間で大きな相違は認められなかったことから、20mm 径の補綴材の性能は、臨床試験で使用された 10mm 径 及び 15mm 径の補綴材と同等であると考えた。また、[redacted]が影響すると考えられる[redacted]について同等性を確認した。

②20 mm 径の補綴材を使用した、ブタ胃小腸吻合モデルでの本品 1 か月留置試験において、20 mm 径補綴材のアクセス性能に問題はなかった。また、留置期間中の補綴材の移動もなく開存性は維持され、抜去が可能であったことから、生体内での 20mm 径の補綴材の性能は 10 mm 径及び 15mm 径の補綴材と同等であると考えた。また、安全性については、手技及び留置期間中、補綴材周囲の組織において 1 匹で肥厚が認められたが、潰瘍、出血及び炎症は認められなかった。また、抜去直後の補綴材周囲の組織では表在性の潰瘍及び軽微な肥厚が認められたが、出血及び炎症はみられず、その後、正常な治癒反応が認められたことから、安全性上懸念される組織反応の惹起ではなく、補綴材のサイズによる安全性への影響はないと考えた。

③その他、内腔径の大きな補綴材を使用することによる安全性への影響を確認するため、20mm 径以上の金属ステントを膵嚢胞治療に使用した文献の検索を行った。その結果、食道用カバードステントを WON に使用した症例について、3 報の文献報告[24,25,26]があり、安全性へのリスク増加は認められなかった。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ以下のように考える。

20mm 径の補綴材は嚢胞径が明らかに大きい場合や壊死物質を多く含みネクロセクトミーが必要となる場合に使用が想定され、内視鏡の通過性及び操作性の面からより大口径であれば安全に手技を施行できると考えられることから、20mm 径の本邦への導入は有用であると考える。

20mm 径の性能を担保する試験として、デリバリーシステムの[redacted]、補綴材の[redacted]について 15mm 径との同等性が示され、経胃的留置を模擬した動物試験により補綴材の開存性、留置性能、抜去の有無等が評価され特段の問題は認められなかったことから、20mm 径の有効性は非臨床試験のみで評価可能と判断した。

安全性については、高周波通電切開による初期穿刺孔の大きさは、補綴材の内腔径に依らず全て同一であり、穿刺孔は補綴材の自己拡張により鈍的に拡張されることから、より内腔

径が大口径になることで鈍的拡張によるリスクが増加するとは考えられない。また、補綴材抜去後の瘻孔は一般的に肉芽組織で充填されるため、内腔径が瘻孔の残存に影響を与えないと考えられることから、20mm 径の使用によるリスクは増加しないと判断した。なお、10mm 径及び 15mm 径のサイズ差による有害事象発生率に差を認めていない。

(3) 製造販売後の安全対策について

申請者は、適正使用のための対応として、以下のように説明した。

本品を安全に普及するために以下の措置を講ずる。

①本品の実施要件の設定

膵局所合併症に対する超音波内視鏡を用いた治療、診断に対する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品が適正に使用され安全に手技が行われるよう、実施医、実施施設及びその他の使用要件等について関連学会と連携して作成する。

②トレーニングの実施

本品を使用する医師を対象として、講座トレーニング（機能、適応と禁忌、臨床成績、トラブルシューティング等）及びハンズオントレーニング等を実施する。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ以下のように考える。

本品の手技と類似する手技は既に本邦においても実施されている一方で、内視鏡下瘻孔形成術自体が簡便ではないこと、出血や腹腔内への貯留液の漏出等のリスクの高い治療法であること等を踏まえ、実施医及び実施施設の拡大や適応可否の判断は慎重に行う必要があると考える。また、瘻孔形成部の通電穿刺や補綴材の展開等に本品特有の操作方法があると考えられることから、トレーニングの実施及び関連学会による適正使用指針の作成が必要であると考え、申請者の対応は妥当であると判断した。

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

＜提出された資料の概略＞

申請者から提出された製造販売後の使用成績評価計画書（案）の概略を表 14 に示す。

表 14　申請者が提示した使用成績評価計画（案）

目的	製造販売後の使用実態下での不具合の発現状況並びに品質、安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とする。
対象症例 （適用）	胃壁又は腸壁に密着している、症候性膵仮性嚢胞又は 70%以上の液体成分を認める被包化壊死に対して、経胃又は経十二指腸的な内視鏡治療の適応となる患者

調査期間	製造販売承認取得から 3 年間 （準備期間：6 か月、登録予定期間： 2 年、データ固定・解析期間：6 か月）
調査対象症例数	100 例（約 40 施設、施設毎の連続調査）
調査事項	(1) ベースライン 患者背景情報（診断名、嚢胞個数、嚢胞形態、嚢胞内液体成分率、嚢胞による症状の有無、嚢胞最大径、合併症、既往歴、膵炎の既往歴、嚢胞の原因、本品留置の既往）等 (2) 手技情報 嚢胞のサイズ（手技時 EUS）、密着の有無、内視鏡的アプローチ方法、留置成功/不成功、留置後手技実施の有無、手技時間、等 (3) 補綴材留置後の評価と抜去、抜去 7 日後のフォローアップ 補綴材の保持、開存性、ドレナージ成功、追加手技の有無・内容・結果、抜去日、抜去の容易性、抜去後フォローアップ時の症状、等 (4) 不具合、有害事象 抜去 7 日後のフォローアップ観察時点で有害事象・不具合が発現・継続している場合は、最長で抜去 30 日後までその転帰を追跡する。
主な解析事項	(1) 安全性 機器の不具合、有害事象 (2) 有効性 臨床的成功（嚢胞サイズの縮小）、補綴材留置の成功、補綴材内腔の開存性、補綴材抜去の成功

申請者は、症例数の設定根拠を以下のように説明した。

Hot AXIOS 臨床試験における重大な合併症発現率（3.3%）に基づき、95%以上の確率で発現率 3.3%の有害事象を少なくとも 1 件は検出されるためには 89.3 例が必要となるため、調査対象症例数を 100 例とした。

2010～2014 年の 5 年間を対象とした重症急性膵炎の膵局所合併症の全国調査によると、1 年間に 72 施設で 34 例に対して内視鏡的治療が行われている[27]。また、実臨床においては、当該調査対象外施設も本品が使用される可能性があること、トレーニングの準備期間及びトレーニング期間等を考慮し 2 年間に 100 例の登録は可能と判断した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、調査項目として Hot AXIOS 臨床試験と同様の項目を設定したこと、症例数設定根拠の申請者の説明は妥当であると考える。また、補綴材抜去後のフォローアップ観察について、Hot AXIOS 臨床試験において補綴材抜去後 7 日目までの安全性は確認されてい

るが、本邦では臨床試験が実施されていないことから、補綴材抜去による組織損傷等の転帰は確認する必要があると考える。抜去7日後にフォローアップ観察を行い、この時点で有害事象や不具合が発現、継続している場合は、最長で抜去30日後まで追跡するとした申請者の設定は妥当であると判断した。

3. 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、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、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。

4. 総合評価

本品は、経消化管的に超音波内視鏡下で消化管壁と嚢胞壁に瘻孔を形成する瘻孔形成システムであり、補綴材及びデリバリーシステムから構成される。本品の審査における主な論点は、(1) 本邦への海外臨床試験成績の外挿性、(2) 有効性及び安全性、(3) 製造販売後安全対策、(4) 使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本邦への海外臨床試験成績の外挿性

本邦と海外における急性膵炎に伴う膵局所合併症に対するガイドラインは、膵局所合併症の分類と定義の世界的な共通認識である改訂アトランタ分類を踏襲しており、本邦と海外において診断基準や治療方針に差はないと考えられる。さらに、急性膵炎の発生頻度及び成因が類似していること、本品を用いた治療においては、嚢胞サイズが重要であり体格差は治療効果に影響しないこと等を踏まえ、本邦へ海外臨床試験成績を外挿することは可能と判断した。

また、Hot AXIOS 臨床試験の対象患者は現在とは異なる膵局所合併症の分類である旧アトランタ分類に基づいて選択されている。しかしながら、アトランタ分類改訂前後で内視鏡的治療の適応は変わらないこと、Hot AXIOS 臨床試験の対象患者は改訂アトランタ分類における「PPC」又は「WON」に該当すると考えられることから、本品の適応患者を症候性膵仮性嚢胞または症候性被包化壊死とすることは妥当と判断した。

(2) 有効性及び安全性

Hot AXIOS 臨床試験において、有効性評価項目である補綴材の留置、補綴材の開存性、技術的成功及び臨床的成功について、良好な結果が得られた。従来法による文献報告を用いた比較考察において、技術的成功率については同程度の結果が得られた。また、臨床的成功率については、本邦における従来法による文献報告との比較において同程度の結果が得られていることから、本品の有効性は臨床的に許容可能と判断した。

また、Hot AXIOS 臨床試験において観察された有害事象に本品特有の事象は認められなかった。

(3) 製造販売後安全対策

本品の手技と類似の手技は既に本邦において実施されている一方で、瘻孔形成部の切開や補綴材の展開等に本品特有の操作方法があると考えられることから、既存の類似手技に対する十分な経験がある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが適切である。よって、このことを遵守させるための承認条件を付すことが妥当と判断した。

(4) 使用成績評価

本邦において、本品の治験が実施されていないこと、本品の原理と類似する医療機器が本邦に存在しないこと、本品特有の手技上の特徴があること、から本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。したがって、本品を使用成績評価の対象とし、使用成績評価期間は、3 年間（準備期間：6 ヶ月、登録期間：2 年、データ固定・解析期間：6 ヶ月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備し、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、胃壁又は腸壁に密着している、症候性膵仮性嚢胞又は 70%以上の液体成分を認める症候性被包化壊死に対し、経胃又は経十二指腸的な内視鏡治療に使用される。

承認条件

超音波内視鏡下瘻孔形成術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

本品は、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考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 3 年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

参考文献

[1] 急性膵炎診療ガイドライン 2015 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2015（第 4 版）

[2] Banks PA, et. al. : Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.

[3] Sarr MG, et al. : The new revised classification of acute pancreatitis 2012. Surg Clin North Am 2013;93:549-62.

[4] Varadarajulu S, et. al. : Frequency of complications during EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections in 148 consecutive patients. JGH 2011;26:1504-08.

[5] Lopes CV, et. al. : Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. Arq Gastroenterol 2008;45 -1:17-21.

[6] Varadarajulu S, et. al. : Graded dilation technique for EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections: an assessment of outcomes and complications and technical proficiency. Gastrointestinal Endoscopy 2008;68(4):656-66.

[7] Barthet M, et. al. : Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2008;67:245-52.

[8] Itoi T, et. al. : Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage Gastrointestinal Endoscopy 2012;75(4):870-76.

[9] Shah RJ, et. al. : Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:747-52.

[10] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013;13: e1-e15

[11] Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993;128:586-90.

[12] 下瀬川徹，他．膵炎局所合併症（膵仮性嚢胞，感染性被包化壊死等）に対する診断・治療コンセンサス．膵臓 2014；29(5)：777-818.

[13] 下瀬川徹. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 23 年度～平成 25 年度総合研究報告書 2014; 61-73.

[14] Fagenholz PJ, et. al. : Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. Ann Epidemiol 2007; 17: 491-97.

[15] Yang AL, et. al. : Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med 2008;168:649-56.

[16] Kato S, et. al. : Efficacy, Safety, and Long-Term Follow-Up Results of EUS-Guided Transmural Drainage for Pancreatic Pseudocyst. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy. vol.2013, article ID 924291:6.

[17] Mukai S, et al. : Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. flanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single center series. Endoscopy 2015;47:47-55.

[18] Ardengh JC, et. al. : Single-step EUS-guided endoscopic treatment for sterile pancreatic collections: a single-center experience. Dig Dis 2008;26:370-76.

[19] Trevino JM, et. al. : Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections. JGH

2010;25:526-31.
[20] Park DH, et. al. : Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. Endoscopy 2009;41:842-48.
[21] Venkatachalapathy SV, et. al. The first multicentre experience from the UK and Ireland of the use of the hot AXIOS system for transluminal drainage of pancreatic fluid collections. Pancreatology 2016;16:S105.
[22] Yoo J, et. al. : Feasibility, safety, and outcomes of a single-step endoscopic ultrasonography-guided drainage of pancreatic fluid collections without fluoroscopy using a novel electrocautery-enhanced lumen-apposing, self-expanding metal stent. Endoscopic Ultrasound 2017;6:131-5.
[23] Siddiqui AA, et. al. : Fully covered self-expanding metal stents versus lumen-apposing fully covered self-expanding metal stent versus plastic stents for endoscopic drainage of pancreatic walled-off necrosis: clinical outcomes and success. Gastrointest Endosc. 2017;85:758-65.
[24] Sarkaria S, et. al. : Pancreatic necrosectomy using covered esophageal stents: a novel approach. J Clin Gastroenterol 2014;48:145-52.
[25] Belle S, et. al. : Temporary cystogastrostomy with self-expanding metallic stents for pancreatic necrosis. Endoscopy 2010;42:493-5.
[26] Antillon MR, et. al. : Transgastric endoscopic necrosectomy with temporary metallic esophageal stent placement for the treatment of infected pancreatic necrosis (with video). Gastrointestinal Endoscopy 2009;69:178-80.
[27] Koizumi, M, et. al. : Nationwide survey of the treatment of local complications of severe acute pancreatitis in Japan. Pancreatology 2016;16(4): S27.