Indigo Aspiration System 使用成績調査実施計画書

日本における INDIGO 吸引システムの有効性および安全性を評価するための使用成績調査

2023 年 10 月 16 日（1.1 版）

（選任製造販売業者）
EPJ メディカルサービス株式会社

（外国特例承認取得者）
Penumbra,Inc.

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

目次

Indigo Aspiration System PMS - Japan の概要 4
1.0　緒言 7
1.1　機器の名称 7
1.2　背景 7
2.0　使用目的及び機器の説明 7
2.1　使用目的 7
2.2　機器の説明 8
3.0　目的及び評価項目 9
3.1　主要目的 9
3.2　主要評価項目 10
3.3　主要評価項目（安全性） 11
3.3.1　重篤な有害事象 11
3.3.2　ベースラインの評価 11
3.3.3　処置時評価 11
3.3.4　処置後 7 日又は退院時 11
3.3.5　手技 30 日後（±14 日） 11
3.3.6　手技 180 日後（±30 日） 12
4.0　本調査の計画 12
4.1　概要 12
4.2　患者の選定 12
4.3　INDIGO システムの使用方法 13
4.4　機器の不具合 14
4.5　スケジュール 14
5.0　データの収集 15
5.1　調査データの要件 15
6.0　モニタリングの手順 16
6.1　データ処理および品質管理 16
6.2　データクリーニング 16
6.3　データ入力 16
6.4　最終データ解析 17
6.5　調査ファイルの機密性と保護 17
7.0　データの品質保証 17
7.1　臨床イベントの取り扱い 17
7.2　調査評価項目イベント判定 17
8.0　施設および担当医師のシステム研修 18
8.1　施設の研修 18
9.0　モニタリング 18
9.1　必要となる証拠資料 18
9.2　モニタリングの責任 18
9.3　モニタリング・スタッフ 19

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

10.0 統計手法 19
11.0 管理責任 20
11.1 倫理委員会の承認 20
11.2 秘密保護について 20
11.3 調査登録および公表に関する取決め 20
11.4 PMDA に対する定期報告 20
補足資料 21
参考文献 22
（ALI） 22
（SMA） 22
（DVT） 23

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

Indigo Aspiration System PMS - Japan の概要

表題： 日本における INDIGO 吸引システムの有効性および安全性を評価するための使用成績調査

調査簡略名： INDIGO 吸引システム　PMS（使用成績調査）– Japan

機器： Indigo Aspiration System の構成：
（1）吸引カテーテルキット
・吸引カテーテル INDIGO Aspiration Catheter（CAT3/5/6/8/D）キットストレートタイプとカーブタイプ（MP）の 2 種類
・回転止血弁（RHV）
・マンドレル
・ピーラブルシース
・イントロデューサーシース
（2） セパレーター INDIGO Separator™
（3） 吸引チューブ INDIGO Aspiration Tubing

併用機器
（1）ポンプ
販売名：Penumbra エンジン
（2）ガイドワイヤーCAT3/5 0.014 、CAT6/8/D 0.038 インチ

規制状況： 販売名：INDIGO システムは、令和 5 年 4 月 20 日に厚生労働省の承認（30500BZI00017000）を取得。

使用の適応： 当該製品は、急性下肢動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症又は重症な急性深部静脈血栓症において、速やかな治療が必要であり、外科的血栓摘除の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象として、血流の再開を図るために使用することを目的とする。

調査の目的： 急性下肢動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症又は重症な急性深部静脈血栓症において速やかな治療が必要とされる患者に対して本品の安全性及び有効性を確認する。

調査デザイン： 多施設共同、単群前向き試験、最大 120 施設で約 500 名の参加者を登録する予定

症例数： INDIGO システムにより治療を受ける最大 120 施設、約 500 例の患者を登録予定

調査実施施設： INDIGO システムを使用する全ての施設が本調査に参加する。

評価期間： 3 年（準備期間 6 ヵ月、症例登録期間 21 ヵ月、フォローアップ期間 6 ヵ月、データ解析期間 3 ヵ月）

調査期間／ 全ての患者は本品治療後による術後 6 ヵ月間の調査を実施する。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

観察期間：　（死亡の場合は、6 ヵ月またはいずれか早い時点まで追跡する）

フォローアップ時期
・ベースライン評価
・治療（0 日目）
・退院または治療後 7 日間 (いずれか早い方)
・治療後 30 日　（±14 日）
・治療後 180 日（±30 日）

患者集団：　急性下肢動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症又は重症な急性深部静脈血栓症において、速やかな治療が必要であり、外科的血栓摘除の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者。

主要評価項目：　すべての被験者において、以下の情報を収集する：
・機器に関連する重篤な有害事象（SAE）
・全死亡率（6 ヵ月まで）

さらに、各病態では以下のように疾患関連エンドポイントを収集する。

ALI
- 技術的成功：一次的技術的成功の定義として、intent-to- treat ベースで治療した血管ごとに定義され、本品にて治療したセグメントのみに適用される。血管造影画像の視覚的解析または DUS、CTA、MRA などの他の客観的画像によって評価し、順行性の血流の再確立（スコア 2 又は 3）および血栓を完全又は、ほぼ完全（95%）の除去が成功したものと成功とする
- 術後 30 日目の目標下肢救済率 （次の様に定義：足関節より近位での大切断からの解放）
- ISTH の定義に基づく、機器に関連した出血
- 目標下肢救済率（6 ヵ月間）

SMA
- 技術的成功：血管手術やバイパスなどの他の血行再建術を必要とせず、前向きの血流が回復したことと定義される。
（アテローム性動脈硬化症の PTA とステント留置は、血行再建術としてカウントされない）
- 手技終了時に、デバイスに関連した遠位塞栓
（急激な遮断を伴う遠位充填欠損と定義され、手技前の血管造影から新たに生じたと判断される）

DVT
- 技術的成功：静脈血栓が完全にまたはほぼ完全に（75%以上）減少したことと定義され、医師による術中静脈造影の目視評価により評価される。
- ISTH 定義による機器に関連した大出血の評価
- ISTH の定義による以下の評価
  - 30 日以内に新たに症候性肺塞栓症（PE）
  - 30 日以内に、再介入を必要とする標的静脈セグメントの再血栓症

調査項目：　全症例対象
・デバイス関連の重大な有害事象 (SAE)
・全死因死亡率（6 ヵ月まで）

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

急性下肢動脈血栓塞栓症
・治療後 30 日での目標肢温存率
・出血
・追加治療 (30 日と 6 ヵ月まで)
・目標救命率（6 ヵ月）
上腸間膜動脈血栓塞栓症
・手技成功
・治療終了時のデバイスに起因する遠位塞栓形成
深部静脈血栓塞栓症
・手技成功
・出血
・30 日以内の新しい症候性肺塞栓症
・30 日以内の再血栓症

外国特例承認取得者： Penumbra. Inc,
1310 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502 USA

製造者： Penumbra. Inc,
1310 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502 USA

選任製造販売業者： EPJメディカルサービス株式会社
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町7-16 小川ビル

モニタリング・サービス： 株式会社Cardiatech
〒125-0061 東京都葛飾区亀有2-46-8

統計解析サービス： NORTH AMERICAN SCIENCE ASSOCIATES, LLC
6750 Wales Rd, Northwood, OH 43619 USA

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

1.0　緒言

1.1　機器の名称

INDIGO システム

1.2　背景

はじめに

急性心筋梗塞、脳梗塞、下肢の血栓・塞栓溶解療法等により、広く使用されているウロキナーゼ製剤は、ヒト尿から分離精製して得た糖蛋白質であり、本剤の発売当初 （1970 年）は、国内で尿の収集から原薬製造を行っていたが、国内での尿の収集が困難となったため各製造販売会社は 製造所を変更し、中国またはドイツにて最終原薬を製造していた。

中国では近代化策に加えて新型コロナウイルスによる採尿機会の激減により、調達が困難な状態となった。またドイツより供給されていた原薬が規格不適合となったため、各製造販売会社は国内において本剤の供給が出来ない状況となった。

上記に対する対応について各学会からの要望書が厚生労働省へ提出され、2023 年 4 月 20 日に溶解療法の代替療法になりうるものとして本邦での承認を取得した。

当該製品（INDIGO システム）の使用目的は「急性下肢動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症又は重症な急性深部静脈血栓症において、速やかな治療が必要であり、外科的血栓摘除の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象として、血流の再開を図るために使用することを目的とする。」である。

この使用成績調査は、日本における 500 例の患者治療に用いる INDIGO システムの安全性及び有効性についての調査を実施する。

2.0　使用目的及び機器の説明

2.1 使用目的

血栓溶解療法の併用が困難な国内医療環境下における本品の有効 性及び安全性（血管再開通、手技成功、死亡、救肢、追加治療、 コンパートメント症候群、筋膜切開、肺塞栓症、血管損傷、出血 性事象等）の確認を目的とする。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

2.2 機器の説明

INDIGO システムは、急性下肢動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症又は重症な急性深部静脈血栓症において、速やかな治療が必要であり、外科的血栓摘除の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象とし、血流の再開を図るために使用するチューブであり、専用のポンプに接続して使用する。適用部位に応じて複数タイプがあり、いずれもエチレンオキサイドガス滅菌済みの単回使用機器で ある。

INDIGO システム構成

本品は以下で構成される。補充のため単品流通する場合がある。

（1） 吸引カテーテルキット

吸引カテーテル INDIGO Aspiration Catheter（CAT3/5/6/8/D）キット

ストレートタイプ（Straight）とカーブタイプ（MP）の 2 種類

回転止血弁（RHV）

マンドレル

ピーラブルシース

イントロデューサーシース

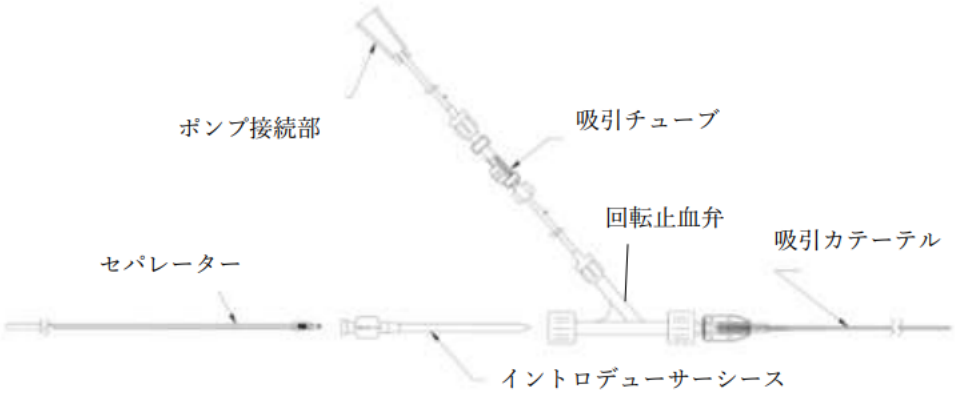
（2） セパレーター INDIGO Separator™

（3） 吸引チューブ INDIGO Aspiration Tubing

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

吸引カテーテルとセパレーターの適用サイズ

血管径（mm）	吸引カテーテル	セパレーター
2.0～3.0	CAT 3	Separator 3
> 4.0	CAT 5	Separator 5
> 4.0	CAT 6	Separator 6
> 4.0	CAT 8	Separator 8
> 4.0	CATD	Separator D



【使用時の接続状態】

併用機器

（1）ポンプ:　販売名：Penumbra エンジン

（2）ガイドワイヤー: CAT3/5 0.014 インチ　　CAT6/8/D 0.038 インチ

注記：*INDIGO システムの詳細な説明については、INDIGO システムの操作マニュアルを参照してください。*

3.0　目的及び評価項目

3.1　主要目的

INDIGO システム PMS – Japan の主要目的は、日本における INDIGO システムの臨床的及び技術的性能を含めた使用(状況)、安全性及び有効性に関する所定のデータを収集することである。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

3.2　主要評価項目

INDIGO システム PMS – Japan に登録された下肢の急性下肢虚血（ALI）、急性上腸間膜動脈（SMA）、重度の深部静脈血栓症（DVT）を呈し、適正使用基準を満たす患者において以下の調査評価項目を評価する。

＜ALI＞

· 技術的成功：一次的技術的成功の定義として、intent-to- treat ベースで治療した血管ごとに定義され、本品にて治療したセグメントのみに適用される。血管造影画像の視覚的解析または DUS、CTA、MRA などの他の客観的画像によって評価し、順行性の血流の再確立（スコア 2 又は 3）および血栓を完全又は、ほぼ完全（95%）の除去が成功したものと成功とする

· 術後 30 日目の目標下肢救済率 （次の様に定義：足関節より近位での大切断からの解放）

· ISTH の定義に基づく、機器に関連した出血

· 目標下肢救済率（6 ヵ月間）

＜SMA＞

· 技術的成功：血管手術やバイパスなどの他の血行再建術を必要とせず、前向きの血流が回復したことと定義される。

（アテローム性動脈硬化症の PTA とステント留置は、血行再建術としてカウントされない。）

· 手技終了時に、デバイスに関連した遠位塞栓（急激な遮断を伴う遠位充填欠損と定義され、

手技前の血管造影から新たに生じたと判断される）。

＜DVT＞

· 技術的成功：静脈血栓が完全にまたはほぼ完全に（75%以上）減少したことと定義され、医師による術中静脈造影の目視評価により評価される。

· ISTH 定義による機器に関連した大出血の評価

· ISTH の定義による以下の評価

- 30 日以内に新たに症候性肺塞栓症（PE）
- 30 日以内に、再介入を必要とする標的静脈セグメントの再血栓症

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

3.3　主要評価項目（安全性）

いくつかの安全性ベースの評価項目を利用して、INDIGO システムに関する手技の全体的な安全性を確認する。全ての SAE イベントは、施設によって電子データ収集（EDC）システムに入力される EDC は自動的に、製造販売後調査等管理責任者及びその他の資格を有する関係者に電子的に通知する。これらのイベントにて報告対象事象が発生した場合は、さらに PMDA に適時に報告される。

3.3.1　重篤な有害事象

INDIGO システムによる手技の開始から発生した全ての重篤な有害事象（SAE）及び全死亡率（6 ヵ月まで）を集約する。

3.3.2　ベースラインの評価

同意後、ベースライン評価を実施する。

SMA: 人口統計、既往歴、合併症、併用薬、臨床評価、QOL
ALI ：人口統計、既往歴、合併症、併用薬、臨床評価、Rutherford Classification、QOL
DVT：人口統計、既往歴、合併症、併用薬、臨床評価、Leg Pain Severity Score、Villalta Score、CEAP-C Score、Revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS)、QOL

3.3.3　処置時評価

SMA: 病変の特徴、処置情報、併用薬、機器の不具合、有害事象
ALI ：病変の特徴、処置情報、併用薬、機器の不具合、有害事象、Technical Success（術直後評価）
DVT：病変の特徴、処置情報、併用薬、静脈造影、機器の不具合、有害事象

3.3.4　処置後 7 日又は退院時

SMA: 併用薬、機器の不具合、有害事象、
ALI ：併用薬、機器の不具合、有害事象、Rutherford Classification
DVT: 併用薬、機器の不具合、有害事象 、Leg Pain Severity Score

3.3.5　手技 30 日後（±14 日）

SMA: 併用薬、機器の不具合、有害事象、QOL
ALI ：併用薬、機器の不具合、有害事象、Rutherford Classification、QOL

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

DVT: 併用薬、機器の不具合、有害事象 、Leg Pain Severity Score、Villalta Score、CEAP-C Score、Revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS)、QOL

3.3.6　手技 180 日後（±30 日）

SMA: 併用薬、機器の不具合、有害事象、QOL 及び退院/試験終了

ALI ：併用薬、機器の不具合、有害事象、Rutherford Classification、QOL、及び退院/試験終了

DVT: 併用薬、機器の不具合、有害事象 、Leg Pain Severity Score、Villalta Score、CEAP-C Score、Revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS)、QOL、及び退院/試験終了

4.0　本調査の計画

4.1　概要

本調査は実際の性能及び関連する患者の転帰を評価するための、INDIGO システムの使用成績調査である。

登録となる患者は、INDIGO システムの説明を受け、手技に関してデータの提供に対する書面または口頭によるインフォームド・コンセントを得た後に、本調査に登録される。

但し、倫理委員会がインフォームドコンセントの適用を免除した場合、施設はその適用免除に従って患者を登録する。

INDIGO システムを使用する全ての施設で実施され、治療を受ける患者 500 例の登録が計画されている。この実施計画書は担当医師の治療上の決定を変更しない。

全ての登録された患者は、INDIGO システム手技後 180 日まで追跡される。（患者都合、治療上の医師の判断を除く）

4.2　患者の選定

INDIGO システムが医師の判断により適応となり、データの収集に関する口頭・書面での同意をした患者は、INDIGO システム PMS – Japan に登録されるとみなす。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

4.3　INDIGO システムの使用方法

担当医師は、本システム及び関連する技術の詳細な説明について、製造企業からのトレーニングを受講し、INDIGO システムの操作マニュアルを参照しなければならない。

1．使用前の準備

① 血管径を確認し、適切なサイズの吸引カテーテルを選択する。

セパレータは吸引カテーテルに付属するセパレータを使用する。

② 吸引カテーテルの先端は、付属のマンドレルを使用して成形できる。

2．使用方法

① X 線透視下でガイドカテーテル*または血管シース*を、ガイドワイヤー*を介して血栓閉塞部位の近位にある動脈または静脈に配置する。

② 吸引カテーテルに回転止血弁を取り付ける。

③ ガイドカテーテル*を使用する場合は、吸引カテーテルをガイドカテーテル*の近位ハブに接続された回転止血弁に挿入する。血管シース*を使用する場合は、イントロデューサーシースを使用して血管シース*のバルブから吸引カテーテルを挿入し、吸引カテーテルを挿入した後、イントロデューサーシースを取り外す。

④ ガイドワイヤー*に沿って吸引カテーテルを血管内に進め、吸引カテーテルを血栓の近位に配置し、吸引カテーテルからガイドワイヤー*を取り外す。

⑤ 吸引チューブを吸引ポンプ*に取り付け、吸引ポンプ*の電源を入れる。

この時、吸引ポンプ*の真空状態が最大となっていることを確認する。また吸引チューブのフロースイッチが OFF の位置に切り替えられていることを確認する。

⑥ 吸引カテーテルに適したセパレーターを選択する。

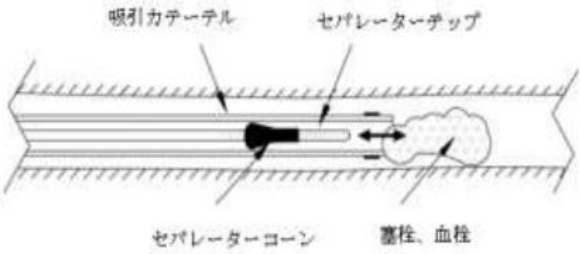
⑦ 吸引カテーテルを前進させ、遠位先端を血栓に静かに埋め込む。

⑧ セパレーターを回転式止血弁を通して吸引カテーテルのハブに挿入する。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

⑨ 吸引チューブを回転式止血弁のサイドポートに接続する。

⑩ 吸引チューブのフロースイッチを ON の位置にスライドさせ、セパレーターを前進/後退させて血栓の吸引と除去を補助する。



⑪ 吸引を停止するには、吸引チューブのフロースイッチを OFF の位置にスライドさせ、吸引 ポンプ*を OFF にする。

⑫ セパレーターを取り外す。

⑬ 必要に応じて、追加のセパレーターと吸引カテーテルを使用してさらに除去することもできる。

⑭ 5cc 以上のシリンジを使用し、吸引カテーテルから約 5cc の血液を吸引し、カテーテル内に残っている血栓を取り除く。

⑮ ガイドカテーテル*または血管シース*を介して造影剤を注入することにより、治療後の血管造影図を取得する。

*申請対象外 併用する吸引ポンプ：Penumbra エンジン

4.4　機器の不具合

すべての INDIGO システムの不具合は、EDC に文書化される。重篤な有害事象に関連する機器の不具合の場合、その重篤な有害事象は EDC に入力され、各施設は重篤な有害事象の SAE 報告のポリシーに従う。

4.5　スケジュール

本調査に登録された全ての被験者について収集されたデータには、以下のスケジュール（表 1）に記載された検査及び手技が含まれなければならない。その多くは、全ての INDIGO システム手技の所定のデータ収集の一環である。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

表 1：スケジュール

SMA/ALI /DVT スケジュール

	ベースライン	手技時	退院時又は7日	30 日後の経過観察（±14）	180 日後の経過観察（±30）
同意	x				
ベースライン人口統計/病歴/臨床評価	x				
併用薬	x	x	x	x	x
Leg Pain Severity Score [1]	x		x	x	x
Villalta Score [1] CEAP-C Score [1] Revised Venous Clinical [1] Severity Score (rVCSS)	x			x	x
Rutherford Classification[2]	x		x	x	x
ALI Technical Success [2] 造影等による評価		x （術直後）			
Quality of Life Assess-ment(s)	x			x	x
処置情報		x			
静脈造影 [1]		x			
フォローアップ情報				x	x
デバイスの不具合/有害事象		x	x	x	x
退院/試験終了					x

1. DVT 患者のみ
2. ALI 患者のみ

5.0　データの収集

5.1　調査データの要件

データの品質及び完全性を確保するために、全ての必要なデータは標準化された電子症例報告書（eCRF）に記録される。

担当医師が署名をした eCRF は、タイムリーにモニターが確認を行い、データマネージメント部門にてチェックを行い、EDC が構築されるまで保管する。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

6.0　モニタリングの手順

調査施設は、調査が INDIGO システム使用成績調査（日本）プロトコルおよび GPSP 省令に完全準拠して実施されているかを確保するため、モニタリングを受ける。

施設の開始訪問では以下が行われるが、これらに限定されない。

- GPSP 省令への理解
- 実施計画書への遵守
- 適格な被験者の確認と院内データ収集の手法
- SAE の適切な報告
- EDC（ 電子 CRF データ収集）システムの使用

6.1　データ処理および品質管理

データ入力とデータ解析ワークステーションにネットワークで接続された中央サーバーのフル機能リレーショナルデータベースを使用する。入力と論理エラーを検証するよう従来のデータ検証サブルーチンを広範囲にプログラムし、個々（被験者ベース）の症例報告書は全て相互参照できるようリンクさせる。各データ領域（症例間）の定期解析を行ってデータの期待分布を検証し、データミスの可能性について外れ値を確認する。

6.2　データクリーニング

全てのeCRFは、受領時に完全性、データ不一致、明瞭性について検証する。脱落例は、必要に応じて施設に報告する。全てのデータ不一致は、実施施設で担当医師またはCRCが修正する。

6.3　データ入力

各調査実施施設の担当医師またはCRC等 がEDCシステムにデータを直接入力する。データ入力の際は、フィールドごとにデータ種類の検証と範囲確認が自動的に行われる。エラーが発生した場合、次の入力フィールドに移る前にエラーを処理するよう促される。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

6.4　最終データ解析

全ての解析用にエクスポートされたデータセットは、エクスポートされたデータセットごとに最終データクリーニングが行われる。

6.5　調査ファイルの機密性と保護

適切な施設、モニタリングスタッフ、および担当医師またはCRCにパスワードが発行され、コンピューターシステムへのアクセスレベルを変えることによってデータの機密性と保護を保証する。データ収集および報告は全て、被験者の秘密保全に関するPMDAのガイドラインを厳守して行う。

7.0　データの品質保証

7.1　臨床イベントの取り扱い

本使用成績調査では、標準的な治療や処置を受ける被験者に関するデータを収集する。施設は、特定の処置イベントおよびデバイス合併症に関連する eCRF において証拠資料を提出すること。調査依頼者は調査評価項目に関連するイベントを確認する。下記のとおり別途イベントレビューを行う場合がある。臨床施設は、有害事象に対し、必要に応じて所定の入院手続きをとる。

7.2　調査評価項目イベント判定

調査評価項目に関連する全臨床イベントについて、施設独自のレビューを行う。施設が提供するナラティブと原データに基づいて判定する。レビューのために収集できる原データには、匿名化した血管造影図（診断用および処置用）、検査報告、処置報告、退院サマリー、検査報告、処置前および処置後のアンケートや検査などがあるが、これらに限定されない。質問や補足資料について施設への問い合わせを行うことがある。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

8.0　施設および担当医師のシステム研修

担当医師およびスタッフはいずれも、調査への組み入れに先立って INDIGO システムの包括的な研修を受け、手技を実施する準備をしておくものとする。研修は INDIGO システム操作者用マニュアルを用いて行う。

8.1　施設の研修

当該機器に関与する全てのスタッフは、INDIGO システム研修プログラムを受講すること。施設の研修はペナンブラ社または朝日インテック株式会社が実施し、研修は全て記録される。

9.0　モニタリング

9.1　必要となる証拠資料

以下の報告を受けるまで、登録を開始してはならない。

- 倫理委員会の承認
- 本調査の合意が完全になされていること
- 施設との契約書
- 施設責任医師の経歴書等施設の EC または IRB の施設規定に準ずる。

9.2　モニタリングの責任

Cardiatech 社が負うモニタリングの責任には、次の事項を含むが、これらに限定されない。

- 開始時の施設訪問
- 以下の目的のための中間モニタリング時の訪問
    - 評価プロトコルの遵守
    - ソース・ドキュメントの検証を実施する
    - CRF の精度および完全性の評価
- 施設との電話連絡
- 担当医師／モニターとの連絡の記録を維持すること。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

- 最終施設における完了時の訪問。

モニタリング時の訪問で、調査の進捗について担当医師と話し合い、完成させた eCRF の精度を審査する。

9.3　モニタリング・スタッフ

Cardiatech 社は、INDIGO システム使用成績調査（日本）のモニタリングを実施する。

製造販売後調査等管理責任者は、以下の事項を実施する。

- モニタリング等、Cardiatech 社が実施する業務を監督し、業務範囲および企業コンプライアンスに準拠した上で、調査プロトコルを確実に遵守する
- 患者の適格性および問題を解決する。
- モニタリング・レポートについて、精度、完全性および SOP との一致について審査する。
- 担当医師およびコーディネーターとの連絡を密にし、効果的な業務遂行を維持する。
- 施設への適格性付与前、調査開始時、モニタリング時および完了時の訪問または Cardiatech 社のスタッフによるモニタリング時の訪問など、各実施施設がプロトコル、GPSP を遵守しているかを監視／監査する。
- クエリー生成を含む、データ一覧および集計表などの臨床データの見直し
- 倫理委員会／規制に関する証拠資料の見直しおよび／または提出
- 調査実施施設における業務を識別、選択および監視し、全ての実施施設訪問後、適宜正確なレポートを作成する。

10.0 統計手法

本調査は、INDIGO システムに関する使用成績調査であり、正式な仮説の検証は実施されず、結果は記述的に収集し、エンドポイントデータの 95%信頼区間が含まれる予定である。本試験は、試験の偏差と逸脱データの発生を最小限に抑える方法で実施され、評価可能なデータを持つすべての被験者が考慮される

SAS ソフトウェア（version 9.4）またはその他広く利用可能な統計ソフトあるいはグラフィカル・ソフトウェアを用いて全ての統計解析を実施する。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

11.0 管理責任

INDIGO 使用成績調査（日本）は、当該実施計画書、締結された調査契約書および該当する全ての規制等の GPSP 省令に準拠するものとする。

11.1 倫理委員会の承認

倫理委員会は、被験者登録の実施前に、臨床調査プロトコル、ICF および関連資料およびその他の関連証拠書類を見直し承認する。調査実施前に、ペナンブラ社および倫理委員会は、プロトコル、ICF、関連資料およびその他の関連証拠書類に対する管理上の変更を含む、提案された全ての変更を見直し、これらを承認する。

担当医師は、当該調査の倫理委員会による毎年の更新取得およびその維持に対して責任を負う。更新のエビデンスおよび継続する倫理委員会の承認は、調査実施施設での調査継続前に、ペナンブラ社または国内選任製造販売業者 EPJ メディカルサービス株式会社またへ提供されるものとする。

11.2 秘密保護について

ペナンブラ社または国内選任製造販売業者 EPJ メディカルサービス株式会社へ送信される、被験者または本調査への被験者の参加に関する全てのデータを社外秘とする。本調査の解析および報告に使用する全てのデータを、被験者が特定されないようにした上で利用することとする。

11.3　調査登録および公表に関する取決め

INDIGO システム使用成績調査（日本）の登録開始前に、当該調査を clinicaltrials.gov および PMDA に登録すること。

11.4 PMDA に対する定期報告

INDIGO システム使用成績調査（日本）については、毎年 PMDA に報告すること。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

補足資料

Rutherford Classification for Acute Limb Ischemia

Category	Description/ Prognosis	Findings		Doppler Signal	
		Sensory Loss	Muscle Weakness	Arterial	Venous
I. Viable	Not immediately threatened	None	None	Audible	Audible
IIa. Threatened Marginally	Salvageable if promptly treated	Minimal (toes) or none	None	(Often) Inaudible	Audible
IIb. Threatened Immediately	Salvageable with immediate revascularization	More than toes, associated rest pain	Mild, moderate	(Usually) Inaudible	Audible
III. Irreversible	Major tissue loss or permanent nerve damage inevitable	Profound, anesthetic	Profound, paralysis	Inaudible	Inaudible

Major Bleeding Definition (adapted from ISTH)

・臨床的に過剰な出血は、ヘモグロビン値が 2.0g/dL 以上低下した場合に "大出血 "と分類される。

・ヘモグロビン値が 2.0g/dL 以上低下した場合、赤血球を 2 単位以上輸血した場合、致死的であった場合、または重篤な部位（頭蓋内、後腹膜など）に出血した場合は「大出血」に分類される。

・重要な部位（頭蓋内、後腹膜など）を含む場合。臨床的に明らかな 出血は "軽症 "に分類される。

ヘモグロビン尿は機械的血栓除去術を受けた患者に日常的に観察されることがあるため、血栓除去術中または術後の尿の変色は、それ自体が臨床的に過剰な出血の存在を示すとは考えられない。

ALI Technical Success 評価

ALI Technical Success	一次的技術的成功の定義として、intent-to-treat ベースで治療した血管ごとに定義され、本品にて治療したセグメントのみに適用される。血管造影画像の視覚的解析または DUS、CTA、MRA などの他の客観的画像によって評価し、順行性の血流の再確立（スコア 2 又は 3）および血栓を完全又は、ほぼ完全（95%）の除去が成功したものと定義される。

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

参考文献

（ALI）

1. Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide EJ, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia. J Vasc Surg. 2020;71(2):654-668.e653.
2. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;8:Cd002784.
3. de Donato G, Pasqui E, Sponza M, et al. Safety and efficacy of vacuum assisted thromboaspiration in patients with acute lower limb ischaemia: The INDIAN trial. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021.
4. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. Journal of Vascular Surgery. 2013;58(4):949-956.
5. Bulvas M, Sommerová Z, Vaněk I, Weiss J. Prospective single-arm trial of endovascular mechanical debulking as initial therapy in patients with acute and subacute lower limb ischemia: One-year outcomes. Journal of Endovascular Therapy. 2019;26(3):291-301.
6. Penumbra Inc.A Report on the Study entitled CLP-25269: A Subset Analysis of the PRISM Trial in Patients with Acute Limb Ischemia.2022.
7. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2019;57(5):667-675.
8. Tang Q-H, Chen J, Hu C-F, Zhang X-L. Comparison between endovascular and open surgery for the treatment of peripheral artery diseases: a meta-analysis. Annals of Vascular Surgery. 2020;62:484-495.
9. Rossi M, Tipaldi MA, Tagliaferro FB, et al. Aspiration Thrombectomy with the Indigo System for Acute Lower Limb Ischemia: Preliminary experience and analysis of parameters affecting the outcome. Annals of vascular surgery. 2021;76:426-435.
10. Lopez R, Yamashita TS, Neisen M, et al. Single-center experience with Indigo aspiration thrombectomy for acute lower limb ischemia. Journal of vascular surgery. 2020;72(1):226-232.
11. Teter K, Arko F, Muck P, et al. Aspiration thrombectomy for the management of acute deep venous thrombosis in the setting of venous thoracic outlet syndrome. Vascular. 2020;28(2):183-188.
12. Piacentino F, Coppola A, Zaghetto A, et al. Vacuum-assisted mechanical thrombectomy in extensively occlusive thrombosis of dialysis arteriovenous grafts with indigo system. Journal of Vascular Access. 2020;21(5):673-679.

（SMA）

1. Huasen B, Massmann A, Bisdas T, et al. Multi-center registry for vacuum-assisted thrombectomy of acute superior mesenteric artery thrombosis. J Clin Case Stud Rev. 2021.
2. TBisdas T, Stavroulakis K, et al. Initial Experience With the 6-F and 8-F Indigo Thrombectomy System for Acute Renovisceral Occlusive Events

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

3. Garzelli L, Iannis B. Abdallah , et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Arterial Mesenteric Ischaemia: No Benefit of Mechanical Over Manual Thrombus Aspiration
4. de Donato G, Pasqui E, Sponza M, et al. Safety and efficacy of vacuum assisted thromboaspiration in patients with acute lower limb ischaemia: The INDIAN trial. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021.
5. Rossi M, Tipaldi MA, Tagliaferro FB, et al. Aspiration Thrombectomy with the Indigo System for Acute Lower Limb Ischemia: Preliminary experience and analysis of parameters affecting the outcome. Annals of vascular surgery. 2021;76:426-435.
6. Lopez R, Yamashita TS, Neisen M, et al. Single-center experience with Indigo aspiration thrombectomy for acute lower limb ischemia. Journal of vascular surgery. 2020;72(1):226-232.
7. Teter K, Arko F, Muck P, et al. Aspiration thrombectomy for the management of acute deep venous thrombosis in the setting of venous thoracic outlet syndrome. Vascular. 2020;28(2):183-188.
8. Piacentino F, Coppola A, Zaghetto A, et al. Vacuum-assisted mechanical thrombectomy in extensively occlusive thrombosis of dialysis arteriovenous grafts with indigo system. Journal of Vascular Access. 2020;21(5):673-679.

（DVT）

1. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;1:Cd002783.
2. Rodríguez LE, Aboukheir-Aboukheir A, Figueroa-Vicente R, et al. Hybrid operative thrombectomy is noninferior to percutaneous techniques for the treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2017;5(2):177-184.
3. Lichtenberg M, Stahlhoff WF, Özkapi A, de Graaf R, Breuckmann F. Safety, procedural success and outcome of the Aspirex S endovascular thrombectomy system in the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis – Data from the Arnsberg Aspirex Registry. Vasa - European Journal of Vascular Medicine. 2019;48(4):341-346.
4. Huasen B, Khan A, Suwathep P, Beropoulis E, Bisdas T. Initial experience of aspiration thrombectomy using the Indigo Aspiration System for acute iliofemoral deep vein thrombosis. J Clin Case Stud Rev. 2021.
5. Lopez R, DeMartino R, Fleming M, Bjarnason H, Neisen M. Aspiration thrombectomy for acute iliofemoral or central deep venous thrombosis. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2019;7(2):162-168.
6. Teter K, Arko F, Muck P, et al. Aspiration thrombectomy for the management of acute deep venous thrombosis in the setting of venous thoracic outlet syndrome. Vascular. 2020;28(2):183-188.
7. Abraham B, Sedhom R, Megaly MS, et al. Outcomes of catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone in patients with acute deep venous thrombosis, a systematic review and meta-analysis. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2020;95:S96-S97.
8. Robertson B, Neville E, Muck A, et al. Technical success and short-term results from mechanical thrombectomy for lower extremity iliofemoral deep vein thrombosis using a

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。

computer aided mechanical aspiration thrombectomy device. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2022;10(3):594-601.

9. Lichtenberg M. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis only in patients with iliofemoral deep vein thrombosis- A systematic review and meta-analysis. Vasa - European Journal of Vascular Medicine. 2020;49(SUPPL 105):20-21.
10. Food and Drug Administration. ClotTriever Thrombectomy System. 2020; https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K193462.pdf. Accessed November 11, 2020.
11. Hölper P, Kotelis D, Attigah N, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Longterm results after surgical thrombectomy and simultaneous stenting for symptomatic iliofemoral venous thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2010;39(3):349-355.
12. Qato K. Penumbra Inc. Ilio-Femoral DVT, Virtual DVT Program. 2022.
13. Rotolo P. Penumbra Inc. Reocclusion: Is the there a problem? National VTE Summit. 2022.
14. Salem KM, Saadeddin Z, Go C, et al. Risk factors for acute kidney injury after pharmacomechanical thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2021;9(4):868-873.

この秘密文書は Penumbra, Inc.の所有に属し、複製、販売、Penumbra, Inc による書面による同意なくして開示または使用することを禁止する。