

資料(3)-2-(1)-4 の和訳

安全性と予想される利点の概要 (SSPB)

I. 一般的情報

機器の一般名：	Intravascular Stent
機器の商品名：	Neuroform Microdelivery Stent System
申請人の名称および住所：	SMART Therapeutics, Inc. 2551 Merced St. San Leandro, CA 94577 USA
HDE 番号：	H020002
人道的使用機器指定日：	2000年8月14日
委員会の勧告：	適用無し
適正製造基準 (GMP) 査察日：	2002年8月12日
申請人に対する通知日：	2002年9月11日

II. 使用される適応症

Nueroform™ Microdelivery Stent System は、直径が 2mm～4.5mm の親血管に生じた、外科的クリップの処置が適用できない、付け根の大きい、頭蓋内、小嚢性動脈瘤の治療用に塞栓コイルと共に使用を意図するものである。付け根の大きい動脈瘤とは、付け根が 4mm 以上のものまたは球体部と付け根の比率が 2 以上のものと定義される。

III. 禁忌

Nueroform™ Microdelivery Stent System は、抗血小板物質および／または抗凝固薬に禁忌を示す患者の使用は禁忌である。

IV. 警告および使用上の注意

Nueroform™ Microdelivery Stent System についての最終ラベル中の「警告および使用上の注意」（「使用に関する指示」）を参照。

V. 機器の説明 (description)

Nueroform™ Microdelivery Stent System は塞栓コイルとともに使用することを意図する、自己拡張型の、神経血管の、ニチノールステントとデリバリー・システムから成る。ステントは健康な血管組織上に留置される。ステントが留置されると、塞栓コイルがストラットにより搬送される。ステントは塞栓コイルを動脈瘤内に保持するために使用される。Nueroform™ Microdelivery Stent System は消毒して (EO 消毒) ユーザーに提供される。

Nueroform™ Microdelivery Stent System は以下のコンポーネントからなる：

- Nuerofor Microdelivery Stent 1

- ・ 3F Microdelivery Catheter 1
- ・ 2F Stabilizer Catheter 1
- ・ 剥離可能なシース (Peelable Sheath) 1
- ・ 回転式止血バルブ 2

Nueroform™ Microdelivery Stent System の5つのコンポーネントのそれぞれを以下に更に詳細に説明する：

Nueroform Microdelivery Stent — ステントは管状の網（折りたたみ式ストラット）のデザインである。ステントの長さ方向に沿って、ステントの長さにより、4、6あるいは8の別個のセクションがある。セクションは2個の連結ストラットにより結合されている。ステントはニチノール製である。放射線不透過性の8個の、端ごとに4個の、マーカーストランドがあり、ステントのタブに固定されている。直径が5種類（2.5mm から 4.5mm）で長さが3種類（10mm、15mm、および20mm）のものが利用可能である。

3F Microdelivery カテーテル — 3F Microdelivery Catheter はステントを患者の親血管内の留置個所に搬送するために使用される。3F Microdelivery Catheter は単管状の (single lumen)、ワイヤー伝い (over-the-wire) の微小カテーテルである。カテーテルのシャフトの材質組成は、3つの個別の硬度範囲を生み出すように長さを切り替える：近位、中等位、および末端部。近位の端には張力緩和の標準的な、雌型ルーアー金具がついている。3F Microdelivery Catheter は親水性の皮膜がなされている。3F Microdelivery Catheter は予め装填されたステントおよび剥離可能なシースと共に滅菌されて供給する。

2F Stabilizer Catheter — 2F Stabilizer Catheter は、ステントを静止した状態に保持し、留置できるようにするために 3F Microdelivery Catheter 内で使用される。2F Stabilizer Catheter は、近位のハブ、ポリマーの管、および末端部の先端に放射線不透過性のマークバンドを有する。2F Stabilizer Catheter は滅菌されて提供され、総作動長が162cm である。

剥離可能なシース — 剥離可能なシースは 3F Microdelivery Catheter 中と予め装填されたステントにガイドワイヤーを後から装填しやすくするために使用される。剥離可能なシースはV字の切り込みの入った（つまり、その長さに渡りスリットが入っている）一個のチューブで構成されている。剥離可能なシースは、3F Microdelivery Catheter の末端部の先端から一部が延びた状態で、予め装填されたステントに予め挿入されてユーザーに提供される。シャフトは総作動長が135cm である。

回転式止血バルブ — 回転式止血バルブ (RHV) は、2F Stabilizer Catheter と 3F Microdelivery Catheter の双方にヘパリンを加えた食塩水を継続的に流入させる間、確実に止血するために使用される。各 RHV は(1)一個の標準的な雄型コネクターと(2)調節可能

な止血部を有する一個の標準型 Toughy-Borst コネクターを有する標準的な Y 型の形状である。各滅菌カテーテル・パウチに 1 個の RHV がある。臨床的な使用に先立ち、RHV は 2F Stabilizer Catheter と 3F Microdelivery Catheter の近位の末端に固定する。

表 1 (翻訳省略)

VI. 選択方法と手段

付け根の大きい動脈瘤は、しばしば神経血管的な使用に関して現在承認されている機器、つまりクリップおよびコイル、では外科的または血管内で処置不能である。

クリップ処置とは、は埋め込み可能なクリップを動脈瘤の付け根に外科的に留置し、これにより動脈瘤を血行から隔離することである。この技術は、クリップの精確な留置を必要とし、動脈瘤の付け根を完全に補足するために外部から血管にアクセスしなければならない。しかし、脳内の深部の血管における付け根の大きい動脈瘤は開脳手術で処置で改善不能である。

コイル処置は、血行から動脈瘤を除外するために動脈瘤嚢に塞栓コイルを血管内留置することである。利点は、コイルが管内から留置できるということである。付け根の大きい動脈瘤のコイル処置に対する制限は、(1)コイルの突出および/または塞栓形成を導く可能性のある動脈瘤の付け根の不安定度と、(2)血流を恒久的に排除するために動脈瘤のコイル填塞に十分な濃度を達成し維持することである。

処置されなかったり処置が不十分なままであると、付け根の大きい動脈瘤は破裂の危険があり、患者の罹患率と死亡率が高くなる恐れがある。

VII. 市販履歴

Nueroform™ Microdelivery Stent System は、どの国においても未だに市販されていない。

VIII. 健康に対する有害事象

起こりうる有害事象

以下に列挙した起こりうる有害事象ならびにその他は、Nueroform™ Microdelivery Stent System の使用または処置に関連する可能性がある：

動脈瘤の穿孔または破裂

脳虚血

凝固障害

ステントから親血管へのコイルの突出

錯乱

死亡

末梢血栓塞栓性事象

処置後出血

偽動脈瘤形成

腎不全

ステントの移動

塞栓発作	ステントの誤留置
アクセス部位における血腫、痛み、および／または感染	ステントの閉塞
動脈瘤の不完全な閉塞	血管痙攣
内膜切開	血管穿孔
脳内／頭蓋内出血	血管血栓症

観察された有害事象

表2および3はNueroform™ Microdelivery Stent Systemで行った臨床試験で観察された有害事象を確認したものである。29人の患者にステントを埋め込んだ。表には6ヶ月間の全ての有害事象が記載されている。ステントが埋め込まれた29人の患者のうち、17人の患者に1以上の有害事象を5人の患者に1以上の深刻な有害事象があった。12の深刻な有害事象と21のその他の有害事象があったが、その全ては退院（discharge）前あるいは退院時までには起こった。退院と6ヶ月の時点の間に起こったものは無かった。9人の患者に1つの有害事象、5人の患者に2つの有害事象、1人の患者に3つの有害事象、2人の患者に4つの有害事象、また1人の患者に5つの有害事象があった。

表2は観察された深刻な有害事象に関する患者の比率をまとめたものである。表3はその他の観察された有害事象に関する患者の比率をまとめたものである。

表2 機器または処置関連の深刻な有害事象

深刻な有害事象 ¹	N(%)
死亡 ²	1(3.4%)
動脈瘤穿孔 ^{2,3}	2(6.9%)
動脈穿孔 ⁴	1(3.4%)
くも膜下／心室出血 ^{2,3}	2(6.9%)
血栓塞栓性発作 ⁴	1(3.4%)
脳内血腫 ⁴	1(3.4%)
左半側不全麻痺 ⁴	1(3.4%)
実質内出血 ³	1(3.4%)
腹膜後血腫 ⁵	1(3.4%)
錯乱 ⁶	1(3.4%)

(注：翻訳省略)

表3 翻訳省略

IX. 臨床前の試験の概要

生体適合性試験

ステント単独およびNueroform™ Microdelivery Stent Systemと組み合わせたステント

の生体適合性試験は、ISO 10993-1 の条件および医薬品安全性試験実施基準 (GLP) 規則、21 CFR 58 に従って以下の試験により容認されることが示された：

- ・ 急性皮内反応 (刺激)
- ・ 急性全身毒性
- ・ 感作 (Guinea Pig Maximization)
- ・ 細胞毒性 — MEM 溶出
- ・ 発熱性 — 媒介物質
- ・ 遺伝子毒性
- ・ マウスリンパ腫

ステントを単独で埋め込んだ場合と、組み合わせて埋め込んだ場合の血液適合性 (hemocompatibility) とトロンボゲン形成性を明確にするために、追加の生体内試験がなされた。

全ての試験結果が容認基準を満たしており、ステント単独と Nueroform™ Microdelivery Stent System と組み合わせたものが生体適合性を有し、血液適合性を有し、毒性が無く、また生殖毒性も無いことが証明された。

滅菌

Nueroform™ Microdelivery Stent System はエチレンオキシド (EO) を用いて滅菌される。EO サイクルは ISO 11135 による 10^{-6} の滅菌保証レベルに有効であった。本システムを試験し、2 回の滅菌露出後の仕様を満たした。

保存期間

最終機器の実時間と加速度耐久試験の組み合わせを用いて、1 年間の保存期間が承認された。パッケージ完全性試験には、パウチ・シールの完全性、ラベルの完全性、染色浸透性、パウチ破裂、および出荷試験が含まれた。機器の機能試験には、システムの機能試験、ステント特性試験 (長さ、直径、およびオーステナイト仕上げ (Austenite finish) (A_d)) 3F Microdelivery Catheter 特性試験、2F Stabilizer Catheter 特性試験、および剥離可能シース特性試験が含まれた (以下の機械試験の項参照)。パッケージ完全性および機器の試験の双方は 1 年間保管の仕様を満たした。

磁気共鳴スペクトル (MRI) 適合性

本ステントは、1.5Tesla 以下の強度の磁場で作動する MRI システムで MRI 適合性を有することが示された。MRI 検査による評価は、当該試験の MRI 手順で通常用いられる走査シーケンスに本ステントをおくことで、有意な画像の歪みも加熱もが生じなかったことを示した。

機械試験

全ての機械試験は、完成品の滅菌済み Nueroform™ Microdelivery Stent System、ならびに本システムの個々のコンポーネントについて行われた。全てのシステム機能試験と個々のコンポーネント試験は容認基準をパスした。

システム機能試験は以下のものである：

- ・ ステントの完成性検査
- ・ ステントのガイドワイヤーの Trackability 検査
- ・ ガイドカテーテルのステント通路の Trackability 検査
- ・ 目標の留置ゾーンへのステントの接近性検査
- ・ 目標留置におけるステントの留置性検査
- ・ ステントの自己拡張性検査

ステントのコンポーネント試験は以下のものである：

- ・ ステントの動電位分極試験
- ・ ガルバニック・カップリング試験
- ・ ステント耐用年数試験
- ・ 有限要素再分析
- ・ ステントのフリーエリア検査
- ・ ステントの長さ計算検査
- ・ ステントの「間隙サイズ」に関するストラット間隔計算検査
- ・ 実際に留置されたステントの長さ検査
- ・ 実際に留置されたステントの外径検査
- ・ ステントの水素含有量試験
- ・ ステントの半径方向圧検査
- ・ ステントの接触圧検査
- ・ ステントのリコイル検査
- ・ ステントのプラチナマーカースバンド接合検査
- ・ 接合表面の特性

3F Microdelivery Catheter コンポーネント試験は以下のものである：

- ・ ハブ・テーパ検査
- ・ ルーメン直径検査
- ・ 外径（マーカースバンド）検査
- ・ 外径（ミッド・ジョイント）検査
- ・ カテーテル長さ検査
- ・ カテーテル先端部可変長検査
- ・ 中央可変移行部検査
- ・ ハブ空気吸引試験

- ・ マークバンド除去力
- ・ 末端結合部解除力
- ・ 中央結合部解除力
- ・ ハブ・ボンド解除力
- ・ カテーテルの完全性検査
- ・ カテーテルに微粒子が無いことの検査

剥離可能シースのコンポーネント試験は以下のものである：

- ・ 外径検査試験
- ・ 内径検査試験
- ・ 長さ試験
- ・ 剥離性試験

2F Stabilizer Catheter のコンポーネント試験は以下のものである：

- ・ ハブ・テーパー検査
- ・ ルーメン径検査
- ・ 外径検査（マーカースバンド）
- ・ 外径検査（ミッド-ジョイント）
- ・ スタビライザーの長さ検査
- ・ スタビライザー末端フレキシブル長さ検査
- ・ ハブ空気吸引試験
- ・ マーカーバンド除去力
- ・ ミッド-ジョイント解除力
- ・ ハブ・ボンド解除力
- ・ カテーテルの完全性検査

回転止血バルブのコンポーネント試験は以下のものである：

- ・ 雌型ルアー・ハブ試験
- ・ 雄型ルアー・ハブ試験
- ・ 漏れ試験
- ・ バルブ最大外径試験

動物試験

前バージョンの本ステントを右頸動脈の起点に付け根の大きい動脈瘤の生じた 35 匹のニュージージーランドラビットで試験した。試験には、デリバリー・システムの技術的実行可能性、動脈瘤にコイルをしっかりと詰める可能性、およびコイルの束の安定性の評価を含むいくつかの目的があった。ステントは 35 例のうち 33 例で無事に留置した。一時的な有梅毒事象が 35 例中 3 例で生じた。

動物は、30日（10匹）、90日（15匹）、また180日（10匹）の分析のために殺された。切除した血管および組織のサンプルは、組織病理学、走査型電子顕微鏡、および形態計測の分析がなされた。所見は、30日と90日が周縁新生内膜増殖を中等度に抑制し、180日で新生内膜肥厚の減少が見られた。内弾性板は平滑筋の成熟およびと攣縮により概して損なわれていなかった。30日では最小限度の軽度の炎症性の変化と僅かにステントのストラットに結合する巨大細胞が僅かに認められたが90日と180日では巨大細胞は見られなかった。ステントは30日以内に完全に内皮化した。180日間に炎症性反応は見られなかった。

血液造影による評価に関しては、試験により、10匹中9匹の動物が30日で100%動脈瘤閉塞、90日後では15匹中12匹の動物で100%動脈瘤閉塞、また180日で10匹中8匹の動物で100%閉塞があった。血液造影による親血管狭窄の証拠は、埋め込み直後あるいは続行中のいずれにおいても見られなかった。

上記動物実験によると、ウサギの頸動脈に Nueroform™ Microdelivery Stent System は安全に留置でき、埋め込むことができる。有害な、血液学的、組織学的、トロンボンゲンの、あるいは形態学的な有害な反応は全く観察されなかった。埋め込み時にもその後においても親血管狭窄ないしは血流異常の血液造影による証拠は無かった。ステントとデリバリー・システム(急性のみ)の急性および亜急性血栓症は顕著でなかった。

X. 臨床情報の概要

本報はヨーロッパの臨床試験である。対象患者選定基準は以下のものである：(1)破裂しているか否かを問わず、付け根の大きい、嚢状の、頭蓋内動脈瘤または頭蓋底位の動脈瘤で、広い付け根が底部に対するドーム部の比率が2未満および/または付け根の長さが4mm以上のもの；(2)1.5mm以上5.5mm未満の径の動脈における動脈瘤；(3)患者が18歳以上；かつ(4)患者が書面によるインフォームドコンセントを行っている。

治験には31人の患者が参加した。5人（16%）が男性で26人（84%）が女性であった。52%の患者が処置の前に無症候であった。31人のうち2人の患者が、解剖学的にアクセスできなかったため、ステントを受けなかった。治験に登録した残りの29人の患者の有する動脈瘤は30であった（1人の患者は一つのステントで処理される2つの動脈瘤を有していた）。30の動脈瘤のうち17には他の機器を用いて、従前に処置を受けたことがあった。

表4は30の動脈瘤の位置をまとめている。表5は30の動脈瘤のサイズをまとめたものである。

（表の翻訳省略）

29人の患者は、30の動脈瘤を処置するため39のステントを埋め込まれた。20人（69%）

の患者に一つのステント、8人(28%)の患者に二つのステント、1人(3%)の患者に三つのステントであった。ステントは3.5mmから4.5mmの範囲で埋め込まれた。1人の患者には、最初のステントが不注意で動脈瘤の部位に留置されなかったため正しい位置に二番目のステントを留置するため、二次的な血管処置を行わなければならなかった；これは2つのステントとカウントする。1人の患者は最初のステントが正しく留置されたが、治験責任医師が外れたコイルの輪を回収しようとしてステントを無理に移動させた際、塞栓コイルの処置の間にステントが移動した。最留置されたステントがこの部位に埋め込まれ、これを二つのステントとカウントする。7人の患者については、一つの動脈瘤に複数のステントが用いられたが、これらの例では(1)塞栓コイル処置で血管に塞栓コイルの下端が残ったり、あるいは(2)動脈瘤の付け根の幅の推定を誤り第二、あるいは第三のステントが動脈瘤の付け根を覆うのに必要であった。

患者のデータ考察に関しては、初めに31人の患者が治験に参加した；しかし、2人はステントを受けなかった。1人は処置直後に死亡した。1人の死亡を含む、29人の患者に有害事象のデータがある。従って、6ヶ月間の評価が期待されたのは31人の患者のうち28人である。退院時、評価が期待される100%の割合である28人の患者全員が評価を続行した。6ヵ月後、93%の割合である28人の患者のうち26人が評価を続行した。

治験の評価項目は(1)有害事象、(2)技術的実行可能性、および(3)臨床転帰であった。全ての有害事象、機器または処置関連の発生率を評価した。技術液実行可能性は、動脈瘤へアクセスする可能性とステントを精確にその付け根に横たえて留置する可能性により評価した。臨床転帰は血液造影による動脈瘤の閉塞率により評価した。

有害事象は上記セクション VIII の表 2 および 3 に示した。

以下の表 6 は技術的実行可能性に関する患者の率をまとめたものである。

表 6 (翻訳省略)

以下の表 7 は臨床転帰に関する患者の率をまとめたものである。

表 7 (翻訳省略)

その他の臨床転帰には以下のものがあった：

- ・ ステントの狭窄または移動がないこと。
- ・ 塞栓コイルの移動がないこと。
- ・ 親血管の血栓症、閉塞、および解離の無いこと。
- ・ 神経学的状態：6ヶ月で評価した26人の患者のうち、17人(65%)は起点と比較して神経学的評価に変化が無く(正常)、3人(16%)は起点と比較して神経学的評価が

改善し（異常から正常に）、5人（19%）が起点と比較して神経学的評価に変化が無く（異常）、また1人（4%）が起点と比較して神経学的評価が悪化した（異常が中等度の錯乱から異常が重篤な錯乱に）。

XI. リスク／予想される利点の分析

上記セクションVIに述べたとおり、付け根の大きな動脈瘤の処置の選択には制限がある。Nueroform™ Microdelivery Stent は、クリップ処置では改善されない付け根の大きい動脈瘤のコイル処置に伴う制限を、二つの血管技術（ステントとコイル）を組み合わせることで、解決するようにデザインされている。まず、Nueroform™ Microdelivery Stent は動脈瘤の付け根に横たわるように留置される。次いで、塞栓コイルの搬送カテーテルがステントのストラットの間を通過し、動脈瘤内に高密度のコイル・パックを入れて保持する。Nueroform™ Microdelivery Stent は動脈瘤の付け根を固定し、塞栓コイルを固定する物理的なバリアーとして働き、コイルの突出および／または塞栓を最小限にする。

Nueroform™ Microdelivery Stent System についてお治験データが提供された。有害事象、技術的実行可能性、血液造影によるおよび臨床的な転帰が退院時の29人の患者および6ヶ月後の26人の患者について報告された。破裂した動脈瘤と破裂していない動脈瘤を有する患者が処置された。

5人の患者に12の重篤な有害事象があった。その他の有害事象は21であった。全ての有害事象は、退院前あるいは退院時までには生じた；退院と6ヶ月の時点の間には全く有害事象が生じなかった。1人の死亡した患者は機器には無関係であった。セクションVIIIの表2は重篤な有害事象の観察についての患者の割合の概要である。セクションVIIIの表3はその他全ての有害事象に関する患者の割合の概要である。

付け根の大きい動脈瘤の血管処置に関する様々な有害事象の発生率が医学文献に報告されている。発生率が変わりやすいのは、患者の選定基準が異なること、患者の結果測定法、続行期間、およびコイル処置の治験のサンプルサイズが小さいことに関連している。しかし、医学文献に報告されている有害事象発生率の文脈内には、付け根の大きい動脈瘤の処置方法としてコイル処置と比較してNueroform™ Microdelivery Stent System の仕様により不当あるいは有意な傷害のリスクに患者がさらされるとの証拠は全く無い。

Nueroform™ Microdelivery Stent System の臨床的な利点の観点において、100%（26人の患者のうち26人）が自身の動脈瘤の95%以上が閉塞し、96%（26人の患者のうち25人）が6ヶ月続行した時点で神経学的な状態において全く悪化が見られなかった。90%以上の動脈瘤閉塞が、成功したと臨床界によって一般的に考察されている。

広範な技術的試験が、Nueroform™ Microdelivery Stent System ならびに、全体として、各コンポーネントに行われた。全ての試験において定められている容認規準を満たした。

動物試験は、Nueroform™ Microdelivery Stent System がウサギの頸動脈に安全に留置でき埋め込むことができることを証明した。詳細はセクション IX を参照されたい。

従って、Nueroform™ Microdelivery Stent System を塞栓コイルと共に付け根の大きな動脈瘤に使用することから得られる健康に対する利点は、現在入手できる機器または代わりの形式の処置を指示に従って仕様し、起こりうるリスクと利点を考慮した場合の疾病や傷害のリスクを凌駕すると結論付けることは妥当である。

XII. 委員会の勧告

HDE 申請の審査は、神経学機器勧告委員会 (Neurological Device Advisory Panel) により行われた。委員会メンバーは、Nueroform™ Microdelivery Stent System が付け根の大きい動脈瘤の血管管理において利点を有する可能性があること、またこの機器の仕様により不当あるいは過剰なリスクに患者がさらされるとの証拠の無いことを述べた。HDE により生じる臨床前および臨床の問題には全面的な委員会審査が必要でないと決定した。

XIII. CDRH の決定

CDRH は、HDE に提出されたデータに基づき、Nueroform™ Microdelivery Stent System が患者を不当ないしは重大な疾病と傷害のリスクに曝さないこと、また外科的なクリップ処置では改善されない付け根の大きな、頭蓋内の、囊状の動脈瘤の処置に本システムを塞栓コイルと共に使用することから健康に対する利点の可能性のあることが、疾病または傷害のリスクを凌駕することを判断し、2002 年 9 月 11 日付で承認命令を発した。

XIV. 承認の明細

使用に関する指示：使用説明（添付資料 1）を参照。

患者に関する情報：患者パンフレット（添付資料 2）を参照。

本気木の使用による健康に対する危険：使用説明（添付資料 1）中の指示、禁忌、警告、使用上の注意、および有害事象を参照。

XV. 引例

なし。

資料(3)-2-(1)-5

前出資料(3)-2-(1)-2 のパート 3 をクリックしたもの
使用説明 (Instructions For Use)

原文 (英文) とその和訳

SMART Therapeutics

SHAPING A MINIMALLY INVASIVE FUTURE

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

Humanitarian Device. Authorized by Federal law for use with embolic coils for the treatment of wide neck, intracranial, saccular aneurysms arising from a parent vessel with a diameter of $\geq 2\text{mm}$ and $\leq 4.5\text{mm}$ that are not amenable to treatment with surgical clipping. Wide neck aneurysms are defined as having a neck $\geq 4\text{mm}$ or a dome-to-neck ratio < 2 . The effectiveness of this device for this use has not been demonstrated.

CAUTION

Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.

Contents supplied STERILE using an ethylene oxide (EO) process. Do not use if sterile barrier is damaged. If damage is found call your SMART Therapeutics representative.

For single patient use only. Do not reuse, reprocess or resterilize. Reuse, reprocessing or resterilization may compromise the structural integrity of the device and/or lead to device failure that, in turn, may result in patient injury, illness or death. Reuse, reprocessing or resterilization may also create a risk of contamination of the device and/or cause patient infection or cross-infection including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient.

Resale of this device is prohibited by law.

DEVICE DESCRIPTION

The SMART Therapeutics Neuroform Microdelivery Stent System includes:

- A self-expanding, nitinol Stent with four radiopaque markerbands on each end (distal and proximal).
- A flexible over-the-wire 3F Microdelivery Catheter with a distal tip markerband. The Stent and Peelable Sheath is preloaded into the distal end of the 3F Microdelivery Catheter.
- A 2F Stabilizer Catheter with a distal tip markerband. The 2F Stabilizer Catheter maintains the Stent position during deployment.
- A Peelable Sheath to aid in the insertion of the guidewire into the 3F Microdelivery Catheter. The Peelable Sheath is preloaded into the tip of the 3F Microdelivery Catheter.
- Rotating Hemostasis Valves, one provided with the 3F Microdelivery Catheter and one provided with the 2F Stabilizer Catheter.

INDICATIONS FOR USE

The Neuroform Microdelivery Stent System is for use with embolic coils for the treatment of wide neck, intracranial, saccular aneurysms arising from a parent vessel with a diameter of $\geq 2\text{mm}$ and $\leq 4.5\text{mm}$ that are not amenable to treatment with surgical clipping. Wide neck aneurysms are defined as having a neck $\geq 4\text{mm}$ or a dome-to-neck ratio of < 2 .

CONTRAINDICATION

- Patients in whom antiplatelet and/or anticoagulation therapy is contraindicated.

WARNINGS

- The Neuroform Microdelivery Stent System should only be used by physicians who have received appropriate training in interventional neuroradiology and treatment of intracranial aneurysms.
- Select a Stent size (length and diameter) to maintain a minimum of 4mm on each side of the aneurysm neck along the parent vessel. An incorrectly sized Stent may result in damage to the vessel or Stent migration. Therefore, the Stent is not designed to treat an aneurysm with a neck greater than 12mm in length.
- The 3F Microdelivery Catheter or the 2F Stabilizer Catheter is not designed or intended for contrast injections.
- If excessive resistance is encountered during the use of the Neuroform Microdelivery Stent System or any of its components at any time during the procedure, discontinue use of the System. Movement of the System against resistance may result in damage to the vessel or a System component.

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

PRECAUTIONS

- The Neuroform Microdelivery Stent System is provided **STERILE** for single use only. Store in a cool, dry place.
- Use Neuroform Microdelivery Stent System prior to the "Use Before" date printed on the package.
- Carefully inspect the sterile package and Neuroform Microdelivery Stent System prior to use to verify that neither has been damaged during shipment. Do not use kinked or damaged components.
- The Neuroform Microdelivery Stent System has been shown to be MRI compatible in MRI systems operating at a field strength of 1.5 Tesla or less. MRI laboratory evaluation demonstrated that no significant image distortion or heating was created by the presence of the Stents at scanning sequences commonly used during MRI procedures. MRI compatibility of the embolic coils used in conjunction with the Stent has not been demonstrated by Smart Therapeutics; refer to the specific embolic coil labeling for MRI compatibility information.
- The Neuroform Microdelivery Stent System should not be used for repositioning or recapturing the Stent.
- Exercise caution when crossing the deployed Stent with adjunct devices.
- Do not excessively insert and retract the guidewire through the undeployed Stent because the motion may remove coating from the guidewire.
- Tighten the Rotating Hemostasis Valves sufficiently to create an adequate hemostasis seal without crushing the 3F Microdelivery Catheter and 2F Stabilizer Catheter shafts. Inadequately tightening the Rotating Hemostasis Valves may lead to premature deployment of the Stent.
- In tortuous vessels, a stiff guidewire may cause binding within the Neuroform Microdelivery Stent System during deployment. In such cases, use only soft guidewires, and position the floppy section of the guidewire within the Stent.
- After deployment, the Stent may foreshorten up to 1.8% in 2.5mm Stents and up to 5.4% in 4.5mm Stents
- Do not steam shape the tip of the 3F Microdelivery Catheter because it could damage the Delivery System or Stent.
- The safety of the Neuroform Microdelivery Stent System in patients below the age of 18 has not been established.

ADVERSE EVENTS

Potential Adverse Events:

The potential adverse events listed below, as well as others, may be associated with the use of the Neuroform™ Microdelivery Stent System or with the procedure:

Aneurysm perforation or rupture	Peripheral thromboembolic events
Cerebral ischemia	Post-procedure bleeding
Coagulopathy	Pseudoaneurysm formation
Coil herniation through Stent into parent vessel	Renal failure
Confusion	Stent migration
Death	Stent misplacement
Embolie stroke	Stent occlusion
Hematoma, pain, and/or infection at access site	Vasospasm
Incomplete aneurysm occlusion	Vessel perforation
Intimal dissection	Vessel thrombosis
Intracerebral/intracranial hemorrhage	

Observed Adverse Events from Clinical Study:

Tables 1 and 2 identify the adverse events observed in the clinical study conducted with the Neuroform™ Microdelivery Stent System. Twenty-nine patients were implanted with the Stent. The tables include all adverse events through 6 months. Of the 29 patients implanted with the Stent, 17 patients had 1 or more adverse events and 5 had 1 or more serious adverse events. There were 12 serious adverse events and 21 other adverse events, all of which occurred prior to or by the time of discharge. None occurred between discharge and the 6-month timepoint. Nine patients had 1 adverse event, 4 patients had 2 adverse events, 1 patient had 3 adverse events, 2 patients had 4 adverse events, and 1 patient had 5 adverse events.

Table 1 summarizes the patient rates for observed serious adverse events. Table 2 summarizes the patient rates for all other observed adverse events.

SMART Therapeutics

SHAPING A MINIMALLY INVASIVE FUTURE

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

Table 1 – Serious Device or Procedure-Related Adverse Events

Serious Adverse Event	n (%)
Death ¹	1 (3.4%)
Aneurysm Perforation ^{2,3}	2 (6.9%)
Arterial Perforation ⁴	1 (3.4%)
Subarachnoid/Interventricular Hemorrhage ^{2,3}	2 (6.9%)
Thromboembolic Stroke ⁴	1 (3.4%)
Intracerebral Hematoma ⁴	1 (3.4%)
Left Hemiparesis ⁴	1 (3.4%)
Intraparenchymal Bleeding ⁴	1 (3.4%)
Retroperitoneal Hematoma ⁵	1 (3.4%)
Confusion ⁶	1 (3.4%)

¹Five patients had these 12 serious adverse events. The "n" reflects the number of occurrences of that adverse event. The % is based on 29 patients who were assessed before or at discharge when all adverse events occurred.

²One patient had 3 serious adverse events. There was perforation of the aneurysm dome with the micro guidewire during the initial catheterization of the aneurysm resulting in subarachnoid/interventricular hemorrhage and death. Death was due to complications from aneurysm perforation leading to bleeding and pre-existing hepatitis and management of anticoagulation therapy.

³One patient had 3 serious adverse events. There was perforation of the aneurysm with the microcatheter during coil placement resulting in subarachnoid hemorrhage and subsequent intraparenchymal bleeding (from the ventricular drainage line).

⁴One patient had 4 serious adverse events. Arterial perforation occurred with the tip of the exchange length guidewire prior to Stent insertion, resulting in an intracerebral hematoma. This patient also had a thromboembolic stroke that led to left hemiparesis.

⁵One patient had a retroperitoneal hematoma.

⁶One patient had confusion. Confusion was categorized by the protocol as a non-serious adverse event; however, it was determined by the clinical study investigator to be a serious adverse event because the patient required a prolonged hospital stay.

Table 2 – Other Device or Procedure-Related Adverse Events

Other Adverse Event	n (%)
Right Hemiparesis	1 (3.4%)
Embolic Event ¹	4 (13.8%)
Vasospasm ¹	5 (17.2%)
Intimal Dissection ¹	1 (3.4%)
Seizure ²	1 (3.4%)
Access Site Hematoma ³	2 (6.9%)
Liver Failure	1 (3.4%)
Vomiting	1 (3.4%)
Headache	3 (10.3%)
Fever of Unknown Origin	1 (3.4%)
Urinary Tract Infection	1 (3.4%)

¹Fifteen patients had these 21 adverse events. The "n" reflects the number of occurrences of that adverse event. The % is based on 29 patients who are accounted for and were assessed before or at discharge when all adverse events occurred.

²Includes embolic ischemic lesion, small embolic lesion, asymptomatic microemboli to brain detected by MRI, and left prolonged reversible ischemic neurological deficit (PRIND). All embolic events resulted in mild neurological deficits. Three completely resolved, and 1 patient was discharged to a rehabilitation facility.

³Includes 4 mild and 1 moderate case. All completely resolved.

⁴Occurred during placement of the guide catheter in the cervical internal carotid prior to Stent placement, not in the portion of the vessel treated with the device.

⁵One patient with a history of epilepsy experienced a seizure with no permanent sequelae while in the hospital.

⁶Includes 1 mild and 1 moderate case. Both resolved.

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

CLINICAL STUDY

This was a European clinical study. The patient inclusion criteria were: (1) wide neck, ruptured or unruptured, saccular, intracranial aneurysm or aneurysm on the level of the skull base, where a wide neck is defined as a dome-to-neck ratio <2 and/or neck length of ≥ 4 mm; (2) aneurysm is in artery with diameter ≥ 1.5 mm and ≤ 5.5 mm; (3) patient is ≥ 18 years old; and (4) patient provided written informed consent.

There were 31 patients entered into the study. Five (16%) were male and 26 (84%) were female. Fifty-two percent of the patients were asymptomatic prior to treatment. Two of the 31 patients did not receive the Stent because of failure to access based on anatomy. The remaining 29 patients enrolled in the study had 30 aneurysms (1 patient had 2 aneurysms that were treated with one Stent). Previous attempts had been made to treat 17 of the 30 aneurysms (57%) using other devices.

Table 3 summarizes the locations of the 30 aneurysms. Table 4 summarizes the sizes of the 30 aneurysms.

Table 3 – Aneurysm Location

Location	Number	Percentage
Carotid ophthalmic	7	24%
Posterior communicating artery	7	24%
Carotid cavernous	5	17%
Anterior choroidal	2	7%
Basilar tip	2	6%
Carotid bifurcation	1	3%
Middle cerebral artery	1	3%
Anterior cerebral artery	1	3%
Vertebral artery	1	3%
Posterior inferior cerebellar artery	1	3%
Basilar trunk	1	3%
Other	1	3%

Table 4 – Aneurysm Size

Parameter	Number	Mean	SD	Min	Max
Dome width (mm)	30	7.4	4.3	2.1	20.0
Neck length (mm)	30	4.9	1.8	2.1	11.0
Dome to neck ratio	30	1.5	0.5	0.8	2.7
Parent vessel pre-aneurysm (mm)	30	3.6	0.6	2.4	4.8
Parent vessel post-aneurysm (mm)	30	3.2	0.7	1.7	4.4
Parent vessel caliber differential (mm)	30	1.0	1.0	0.3	1.7

The 29 patients were implanted with 39 Stents to treat their 30 aneurysms. Twenty (69%) patients had 1 Stent, 8 (28%) patients had 2 Stents, and 1 (3%) patient had 3 Stents. The Stents implanted ranged from 3.5mm to 4.5mm. One patient required a secondary endovascular procedure to place a second Stent in the correct location because the original Stent was inadvertently not deployed at aneurysm site; this counts for 2 of the Stents. One patient had the original Stent successfully deployed but was removed during the embolic coiling procedure when the clinical study investigator attempted to snare the errant coil loop and dislodged the Stent. A replacement Stent was implanted in its place, and this counts for 2 of the Stents. For 7 patients, multiple Stents were used to treat one aneurysm in cases where (1) the embolic coiling procedure left the tail of an embolic coil in the vessel or (2) the neck of aneurysm was estimated at an incorrect width and a second or third Stent was necessary to cover the neck of the aneurysm.

With regard to patient accounting, 31 patients were originally entered into the study; however, 2 did not receive the Stent. One patient died immediately after the procedure. There are adverse event data on 29 patients, including the one death. Therefore, there were 28 patients of 31 who were expected for evaluation through 6 months. At discharge, 28 of the expected 28 were evaluated for a follow-up rate of 100%. At 6 months, 26 of 28 patients were evaluated for a follow-up rate of 93%.

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

The study endpoints were (1) adverse events, (2) technical feasibility, and (3) clinical outcome. The incidence of all adverse events, device or procedure-related, were assessed. Technical feasibility was assessed by the ability to access the aneurysm and place the Stent accurately across the aneurysm neck. Clinical outcome was assessed by percent angiographic aneurysm occlusion.

Adverse events were presented in Tables 1 and 2 in the *Adverse Events* section above.

Table 5 below summarizes the patient rates with regard to technical feasibility.

Table 5 – Technical Feasibility

Technical Feasibility	%
Ability to access aneurysm	29/31 (93.5%) patients ¹
Ability to place Stent across aneurysm neck	29/29 (100%) patients ^{2,3}

¹Two patients could not be accessed based on anatomy.

²One patient required a secondary endovascular procedure to place a second Stent in the correct location because the original Stent was inadvertently not deployed at aneurysm site.

³There were 2 intraoperative device malfunctions involving the markerband of the 2F Stabilizer Catheter inadvertently detaching from the shaft of the 2F Stabilizer Catheter after Stent deployment. In one patient, the 2F Stabilizer Catheter was inside the patient at the time of the device malfunction, and the separated markerband embolized in a small, distal intracranial artery. This patient had no adverse events from this event. In the second patient, the 2F Stabilizer Catheter was outside the patient at the time of the device malfunction. SMART Therapeutics has since increased its markerband bond strength.

Table 6 below summarizes the patient rates with regard to clinical outcome.

Table 6 – Clinical Outcome

Clinical Outcome	%
% occlusion at discharge	
100%	17 (58.6%)
95-99%	13 (44.8%)
% occlusion at 6 months	
100%	18 (69.2%)
95-99%	8 (30.8%)

¹The "n" reflects the number of occurrences. The % is based on 29 patients at discharge and 26 patients at 6 months.

²One patient had 2 aneurysms, each with different resulting % occlusion. Therefore, this patient is reported twice.

Other clinical outcomes included:

- No Stent stenosis or migration.
- No emboli coil migration.
- No parent vessel thrombosis, occlusion, or dissection.
- Neurological status: Of 26 patients evaluated at 6 months, 17 (65%) had an unchanged (normal) neurological assessment as compared to baseline, 3 (16%) had an improved (from abnormal to normal) neurological assessment as compared to baseline, 5 (19%) had an unchanged (abnormal) neurological assessment as compared to baseline, and 1 (4%) had a worsened (abnormal moderate confusion to abnormal severe confusion) neurological assessment as compared to baseline.

PATIENT INFORMATION

You should have already provided the patient with a copy of the Patient Information Booklet so that he/she has had adequate time to review the information and ask any questions.

Immediately after the procedure, complete the Patient Information Card, which is included in the product box, and provide the card to the patient before the patient leaves the hospital. The Patient Information Card includes important information about the Stent that was used and includes a statement regarding MRI compatibility.

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

CONCOMITANT MEDICAL THERAPY

Typical antiplatelet and anticoagulation regimen used for interventional intracranial procedure is recommended at the discretion of the treating physician. Do not use the Neuroform Microdelivery Stent System in patients in whom antiplatelet and/or anticoagulation therapy is contraindicated.

PROCEDURE STEPS

Angiographic Assessment of Aneurysm and Stent Selection

1. Using angiography, determine the location of the aneurysm and the size of the aneurysm neck.
2. Select a Stent diameter based on the sizing recommendations in Table 7 and based on the larger vessel diameter (proximal or distal reference vessel diameter).
3. Select a Stent length that is at least 8mm longer than the aneurysm neck to maintain a minimum of 4mm on each side of the aneurysm neck along the parent vessel. Refer to Table 7 for Stent sizing recommendations.

Delivery System Preparation

1. Open and inspect both the 2F Stabilizer Catheter and the 3F Microdelivery Catheter for damage, such as kinks or compromised packaging. The Stent and Peelable Sheath should be preloaded into the distal tip of the 3F Microdelivery Catheter.

2. Flush both the 3F Microdelivery Catheter and the 2F Stabilizer Catheter with sterile, heparinized saline.

NOTE: Care should be taken when flushing the 3F Microdelivery Catheter so that the jet of saline does not push the Peelable Sheath out of the 3F Microdelivery Catheter.

3. Insert the 2F Stabilizer Catheter through the Rotating Hemostasis Valve and into the 3F Microdelivery Catheter. Advance the 2F Stabilizer Catheter tip carefully until the tip is adjacent to the proximal end of the Peelable Sheath (at the distal tip).
4. Flush the Rotating Hemostasis Valves and connect to the proximal hub of the Catheters, one to the 2F Stabilizer Catheter and one to the 3F Microdelivery Catheter.
5. Connect the 2F Stabilizer Catheter and the 3F Microdelivery Catheter to a pressurized sterile heparinized saline flush.
6. Tighten the hemostasis valve on the 3F Microdelivery Catheter to hold the 2F Stabilizer Catheter in place during advancement of the Neuroform Microdelivery Stent System. Do not over-tighten the hemostasis valve because the 2F Stabilizer Catheter could be crushed.

Guidewire Positioning

1. Position an access wire across the aneurysm neck using standard microcatheter and guidewires techniques. Recommended guiding catheter specifications include 90 cm length and minimum ID of .050".
2. Replace the access guidewire with an exchange length 0.014" guidewire, and remove the microcatheter. Leave the exchange guidewire across the aneurysm neck. Soft guidewires are recommended rather than support guidewires.

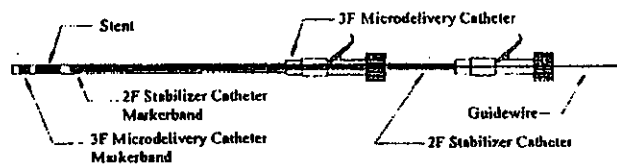
Stent Positioning and Deployment

1. Carefully backload the 3F Microdelivery Catheter onto the .014" guidewire. Ensure that the guidewire does not push the Peelable Sheath inside the tip of the 3F Microdelivery Catheter.
2. Once a sufficient length of the guidewire is inside the 3F Microdelivery Catheter and through the 2F Stabilizer Catheter, carefully sliding the Peelable Sheath out of the 3F Microdelivery Catheter and along the guidewire. Care should be taken to ensure the Stent does not move. If necessary slight pressure on the 3F Microdelivery Catheter in the area of the Stent will ensure the Stent does not move.
3. Remove the Peelable Sheath from the guidewire and 3F Microdelivery Catheter by tightly gripping both ends of the Peelable Sheath and slide the ends toward the center of the Peelable Sheath. This will cause the Peelable Sheath to buckle in the center. Carefully grasp the buckled center of the Peelable Sheath and remove it from the guidewire. Ensure that the entire Peelable Sheath is removed from the guidewire.

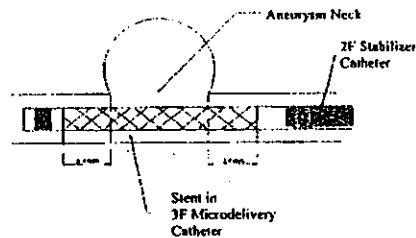
Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

- Carefully advance the Neuroform Microdelivery Stent System as one unit into the guiding catheter.
- Adjust the hemostasis valve on the 3F Microdelivery Catheter to hold the 2F Stabilizer Catheter in place during advancement of the Neuroform Microdelivery Stent System. Do not overtighten the hemostasis valve because the 2F Stabilizer Catheter could be crushed.



6. Holding the Neuroform Microdelivery Stent System in one hand, and the guidewire in the other, advance the Neuroform Microdelivery Stent System like a typical microcatheter by manipulating the Neuroform Microdelivery Stent System and the guidewire. Advance the Neuroform Microdelivery Stent System so that the undeployed Stent crosses the aneurysm neck.



NOTE: Advancing the 2F Stabilizer Catheter independently from advancing the 3F Microdelivery Catheter may cause premature deployment of the Stent. Do not use the 2F Stabilizer Catheter to push the Stent out of the Delivery System.

NOTE: Initially during advancement of the Neuroform Microdelivery Stent System, it is helpful to have an assistant hold the end of the wire while the Neuroform Microdelivery Stent System is advanced into the body. However, as the System approaches the intracranial circulation, a single operator should advance both the System and the guidewire.

7. Gently pull back on the guidewire and Neuroform Microdelivery Stent System until the excess guidewire slack is removed from the System and the tip of the 3F Microdelivery Catheter begins to move. Advance the 2F Stabilizer Catheter (slightly loosening the rotating hemostasis valve may be necessary) so that its tip contacts the Stent and moves the Stent slightly within the 3F Microdelivery Catheter.
8. While holding the 3F Microdelivery Catheter in one hand and the 2F Stabilizer Catheter in the other hand, carefully pull both Catheters together as a unit until the Stent is in the desired position. Position the markerband on the 3F Microdelivery Catheter so that it is a minimum of 4mm distal to the aneurysm neck.

NOTE: The best fluoroscopic view for positioning the Stent for deployment is the view that shows the vessel distal to the aneurysm. This view may not be the same view as that used as the working position for aneurysm embolization.

9. When the distal end of the Stent is in the desired location, deploy the Stent by holding the 2F Stabilizer Catheter steady with one hand while continuing to carefully withdraw the 3F Microdelivery Catheter with other hand. This will deploy the Stent.

Neuroform™ Microdelivery Stent System

Instructions For Use

10. As the tip of the 3F Microdelivery Catheter passes the Stent, you will see the markerbands on the distal end of the Stent spread out from one another. This is the Stent opening. Continue deploying the Stent in one continuous smooth motion. Do not attempt to move the Stent after it has begun to deploy. Be careful not to advance the 3F Microdelivery Catheter as the Stent is deploying.
11. After the Stent is completely deployed, remove the Delivery System.

Aneurysm Embolization

1. The aneurysm embolization can begin immediately. Standard microcatheters accepting .010", .014", or .018" guidewires with distal tip $\leq 2.0F$ may be carefully placed through the interstices of the Stent to place embolic coils in the aneurysm.

NOTE: Carefully watch the Stent markerbands when passing through the deployed Stent with embolic coiling microcatheters to avoid dislodging the Stent.

2. Perform a standard embolic coiling procedure using accepted embolic coiling practices.

**TABLE 7 – Neuroform Microdelivery Stent System
Product Numbers and Recommended Sizing Guidelines**

Product Number	Labeled Stent Diameter (mm)	Labeled Stent Length ¹ (mm)	Self Expanded Stent Diameter (mm)	Recommended Vessel Diameter ² (mm)	Useable 3F Microdelivery Catheter Length	Useable 2F Stabilizer Catheter Length	Maximum Guidewire Diameter	Minimum Guide Catheter ID
FA-00001-01	2.5 mm	10 mm	3.0	>2.0 and ≤ 2.5	131 cm	161 cm	0.014 in	0.050 in
FA-00001-02	2.5 mm	15 mm	3.0	>2.0 and ≤ 2.5				
FA-00001-03	2.5 mm	20 mm	3.0	>2.0 and ≤ 2.5				
FA-00002-01	3.0 mm	10 mm	3.5	>2.5 and ≤ 3.0				
FA-00002-02	3.0 mm	15 mm	3.5	>2.5 and ≤ 3.0				
FA-00002-03	3.0 mm	20 mm	3.5	>2.5 and ≤ 3.0				
FA-00003-01	3.5 mm	10 mm	4.0	>3.0 and ≤ 3.5				
FA-00003-02	3.5 mm	15 mm	4.0	>3.0 and ≤ 3.5				
FA-00003-03	3.5 mm	20 mm	4.0	>3.0 and ≤ 3.5				
FA-00004-01	4.0 mm	10 mm	4.5	>3.5 and ≤ 4.0				
FA-00004-02	4.0 mm	15 mm	4.5	>3.5 and ≤ 4.0				
FA-00004-03	4.0 mm	20 mm	4.5	>3.5 and ≤ 4.0				
FA-00005-01	4.5 mm	10 mm	5.0	>4.0 and ≤ 4.5				
FA-00005-02	4.5 mm	15 mm	5.0	>4.0 and ≤ 4.5				
FA-00005-03	4.5 mm	20 mm	5.0	>4.0 and ≤ 4.5				

¹Select a Stent length that is at least 8mm longer than the aneurysm neck to maintain a minimum of 4mm on each side of the aneurysm neck along the parent vessel.

²Select a Stent diameter based on the sizing recommendations in Table 7 and based on the larger vessel diameter (proximal or distal reference vessel diameter).