

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業

「医療機器レギュラトリーサイエンス機構の創設による
Engineering Based Medicineに基づく非臨床評価法の確立」

ガイドライン案

冠動脈ステントの耐久性試験法

平成 26 年 10 月 6 日

早稲田大学 先端生命医科学センター（TWIns）

目 次

	ページ
1 適用範囲	1
2 用語及び定義	1
3 耐久性試験	2
3.1 一般	2
3.2 装置	2
3.3 模擬血管	2
3.4 試験検体	3
3.5 耐久性試験の手順	4
4 試験検体数	4
5 結果の報告	4
参考規格	4

規格（案）

冠動脈ステントの耐久性試験方法

Durability testing methods for coronary artery stent

1 適用範囲

この規格は、永久留置型冠動脈用ステント（デリバリーシステムは、除く。）について、耐久性試験方法を規定する。

注記 カバードステントは本規格の適用範囲である。カバードステントを対象とした試験ではステント部分のみを対象とし、カバー部分の評価については考慮していないことに注意すること。

吸収性ステントの耐久性試験として適用することは制限されないが、この規格においては吸収性ステントの特性を考慮していないことに注意すること。

2 用語及び定義

この規格で用いる主な用語及び定義は、次による。

2.1 冠動脈ステント（coronary artery stent）

心臓の冠動脈の内腔を確保するために使用するインプラントで、主に金属製の網状で円筒形の弾性（ばね状）構造体を持ち、カテーテルなどを用いて患者の冠動脈に留置して治療するもの。また、金属ステント、薬剤溶出ステント、カバードステント、吸収性ステントなどの種類がある。ステント拡張の方式として、バルーン拡張型や自己拡張型がある。

2.2 模擬血管（mock artery）

血管を人工的に模擬したモデル。

2.3 破断（fracture）

留置したステントが切れる現象。

2.4 永久留置型（permanent implantable type）

永続的に生体内に留置することを意図したタイプ。

2.5 最終製品（final products）

滅菌を含むすべての製造工程を経た出荷可能な製品を指す。

3 耐久性試験

3.1 一般

想定される生理学的条件下における長期耐久性の評価を実施すること。全てのサイズ及び形状のステントについて評価しない場合は、疲労破断の可能性が最も高いサイズ及び形状を評価の対象として選択し、評価対象でないその他のサイズ及び形状に対する許容耐久性を合理的に説明できるようにすること。ステントの耐久性評価では以下の項目を検討すること。

- ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での負荷（曲げ、半径方向、軸方向、ねじれ、圧壊等）
- ーオーバーラップした状態での評価の必要性
- ーステントの破断、摩耗、永久歪み、コーティングの完全性の喪失（剥離、クラック等）

耐久性試験は、検体留置前の状態で 125 ° に曲がった模擬血管内に検体を留置し、繰り返し屈曲負荷を 105 ° ～125 ° に与えることにより、ステントの耐久性を評価する。模擬血管は別紙 1 を参照。

3.2 装置

試験装置は、制御可能な駆動装置、温度制御装置、及び測定器などで構成される。心臓の動きに伴う血管の動きを模擬した繰り返し負荷（屈曲）を、ステントを留置した模擬血管部に負荷できる機能を備えているものとする。

3.3 模擬血管

模擬血管は、冠動脈血管の力学的特性を考慮して、選択する必要がある。材料は、例えば、シリコーン製チューブを使用することができる。力学的特性としては、**stiffness parameter** がヒトの冠動脈の値である 30 ± 3 になるようなものを用いることができる。模擬血管の内径は、ステントの拡張径を考慮して選択する。

stiffness parameter β は式（1）で表される。

$$\ln (P/P_s) = \beta (D_0/D_s - 1) \quad (1)$$

P : 内圧 (60~140mmHg)

P_s : 基準内圧 (100mmHg)

D₀ : 外径

D_s : P=P_s の時の外径

3.4 試験検体

最終製品を試験検体として用いる。最終製品を用いない場合は、試験結果に影響しないことを合理的に説明すること。

3.5 耐久性試験の手順

- a) リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline: PBS) を模擬血管内に満たし、試験温度は、 37 ± 2 °C とする。
- b) 通常の方法で、模擬血管内に検体を留置する。模擬血管中に空気が混入している場合にはできるだけ除去する。可能な場合は、同時に複数の検体を模擬血管内に設置して試験を行ってもよい。その場合、オーバーラップした状態での評価を目的としないのであれば検体同士が干渉しないように注意する。留置の際のバルーン拡張圧は推奨拡張圧で模擬血管に圧着させること。
- c) 臨床使用中での変位と同等の変化量に相当する変位で繰り返し負荷（屈曲）を与え、臨床使用上必要とみなす回数まで試験する。例えば、模擬血管平均圧力 $100\text{mmHg} \pm 10\text{mmHg}$ の状態で、3.1に記載した心臓の収縮期を想定した冠動脈の屈曲角度平均値 105° と心臓の拡張期を想定した冠動脈の屈曲角度平均値 125° の屈曲変形を10年使用相当分の回数（拍動の頻度を1回/秒とした場合、約4億回）まで負荷することで耐久性試験を実施する。模擬血管は、別紙1を参照すること。
- d) 所定回数の試験終了後、ステントの破断、摩耗、永久歪みなどを目的に適した倍率の光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡などを用いて観察し記録する。
また、コート層を有する場合、コーティングの完全性の喪失（剥離、クラック等）などを観察し記録する。
- e) 検体を模擬血管から着脱するときは、破損及び変形しないよう注意する。
- f) 試験条件が上記と異なる場合は、結果にその旨を記載する。

4 試験検体数

すべての試験において、6検体以上の検体に対して実施することが望ましい。必要に応じて対照群を設定すること。

5 結果の報告

耐久性の試験結果には、次の事項を報告する。

- a) 試験装置の構成、検体の外観、ステントの材質、並びに検体寸法及び模擬血管の種類・寸法

- b) 滅菌などの前処理，屈曲角度、曲率半径、角度振幅、試験周波数，試験温度など
- c) 試験検体数及び試験期間，並びに試験後の検体について：破断及び損傷の有無，顕著な変形，摩耗並びに腐食の有無
- d) 製造業者名，試験年月日，試験場所及び試験者名
- e) その他，必要な事項

参考規格・参考文献

- [1] 薬食審査第0904001号 平成15 年9 月4 日：冠動脈ステントの承認申請に係る取り扱いについて
- [2] ISO 25539-2:2012 Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 2: Vascular stents
- [3] Guidance for Industry and FDA Staff. Non-Clinical Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and. Associated Delivery Systems. Document issued on: April 18, 2010
- [4] Draft Guidance for Industry and FDA Administration Staff. Select Updates for Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems Document issued on: August 30, 2013
- [5] K.Iwasaki, Y.Hama, T.Yamamoto, Y.Yagishita, Y.Noguchi, S.Tsubouchi, K.Nakashita, ,H.Kasanuki, M.Umezu, Fracture potentials of five drug-eluting-stent platforms in proximal right coronary artery replica under in-vivo simulated cyclically-bended environment, American College of Cardiology 2010, J Am Coll Cardiol, 55(10), A135, Georgia, Mar. 2010
- [6] 岩崎ら，血管拡張ステントの加速耐久試験に関する研究，豊田研究報告 2011，64，117-120
- [7] 岩崎ら，冠動脈ステントの疲労破壊：破損耐久性の可視化，可視化情報 2013, 33 (131), 139-144

以上

別紙 1

模擬血管例（屈曲角度 125° ，曲率半径 20mm）

