

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業

「革新的医療機器実用化のための Engineering Based
Medicine に基づく 非臨床性能評価系と評価方法の確立」

ガイドライン案

冠動脈用生体吸収性スキャフォール ドの経時的拡張保持特性試験方 法

平成 29 年 2 月 27 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 試験	1
3.1 一般	1
3.2 試験装置	2
3.3 狭窄血管モデル	2
3.4 試験検体	2
3.5 試験期間	2
3.6 手順	2
4 試験検体数	3
5 結果の報告	3
参考規格・参考文献	4

ガイドライン（案）

冠動脈用生体吸収性スキャフォールドの経時的拡張保持特性試験方法 Testing method for time-course vessel expansion capability of bioresorbable scaffold for coronary artery

1 適用範囲

このガイドラインは、ポリマー製の冠動脈用生体吸収性スキャフォールド^{[1]-[5]}（デリバリーシステムは、除く。）について、分解等に伴う拡張保持特性の経時的な変化を評価する試験方法を規定する。

2 用語及び定義

このガイドラインで用いる主な用語及び定義は、次による。

2.1 生体吸収性スキャフォールド（bioresorbable scaffold）

網状で円筒形の弾性（ばね状）構造体を持ち、構造物が生体内で分解、吸収され、完全に消退するステント。

2.2 模擬血管（mock artery）

血管を人工的に模擬したモデル。

2.3 狭窄血管モデル（mock artery stenosis）

狭窄した血管を人工的に模擬したモデル。

2.4 拡張保持特性（vessel diameter expansion capability）

血管の狭窄部を拡張し、内腔が確保された状態を維持する、スキャフォールドの能力。

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 試験

3.1 一般

ポリマー製冠動脈用生体吸収性スキャフォールドは、クリープ変形や分解に伴い、従来の金属性ステントに比べ拡張保持力が低下しやすいと考えられる。本ガイドラインは、臨床使用を模擬した条件下における拡張保持力の経時的な変化を確認するための評価方法を示したものである。クリープ特性及び分解特性に影響する環境側の因子である、温度、pH、応力負荷、溶液の流れ等を考慮した試験条件を設定した^{[1],[3]-[5]}。また、分解特性を考慮した加速試験条件は十分に確立されていないため、加速試験ではなく、狭窄血管モデル等を用いて実時間で評価することが望ましい。構造が異なる場合は、それぞれの代表的なサイズのスキャフォールドについて、狭窄血管モデルを用いて試験を行うこと。冠動脈用生体吸収性スキャフォールドの経時的拡張保持特性試験では以下の項目を検討すること。

- ー狭窄した血管を人工的に模擬した、狭窄血管モデル
- ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での血流（流量、圧力及び拍動）
- ースキャフォールドの外径から推定される、留置後狭窄率の推移
- ースキャフォールドの破断、変形等

3.2 試験装置

試験装置は、狭窄血管モデル、流量等を制御可能なポンプ、流量計、圧力計等で構成される。狭窄血管モデルに試験検体を留置し、外部から観察可能であるものとする。試験装置の構成例は別紙 1 を参照。

3.3 狭窄血管モデル

狭窄血管モデルは、臨床の狭窄血管の力学的特性及び狭窄率を模擬したモデルを用いる。使用する材料は、冠動脈の狭窄血管の力学的特性を考慮して選択し、狭窄血管モデルの内径及び狭窄率は、スキャフォールドの拡張径及び想定される臨床条件を考慮して選択する。試験期間中のクリープ変形により、試験検体に加わる力が低下する可能性にも留意すること。材料は、例えば、シリコーンを使用することができる。力学的特性の検証方法としては、例えば、金属製ステントを留置した際のステント拡張達成率（最小ステント拡張面積／理想ステント拡張面積×100）で評価する方法がある^[6]。狭窄率は、75 %のものが使用できる。狭窄血管モデルの例は別紙 2 を参照。

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 試験期間

試験期間は構造一体性の維持が必要と考えられる期間とし、少なくとも 3 ヶ月以上とする。

3.6 手順

- a) pH を 7.4 ± 0.2 に調整したリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline: PBS) を試験回路内に満たし、試験温度は、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ とする。
- b) スキャフォールド拡張器を用いて狭窄血管モデル内に試験検体を留置する。狭窄血管モデル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、同時に複数の試験検体を試験回路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試験検体同士が干渉しないように注意する。ただし、試験検体の数に応じて pH の変動が大きくなると考えられるため、留意すること。留置の際のバルーン拡張圧は推奨拡張圧で狭窄血管モデルに圧着させること。
- c) 臨床使用を模擬した流量及び圧力の拍動流でPBSを循環させる。例えば拍動数は72 bpm、流量は平均流量 $60 \pm 5 \text{ mL/min}$ (可能ならば拡張期により多く流れる二相性)、圧力は模擬血管平均圧力 $100 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$ 、最大圧力 120 mmHg 、最小圧力 80 mmHg とすることが考えられる。二相性拍動流の流量及び圧力波形の例は別紙3を参照。
- d) 試験中は PBS の pH をモニターし、定期的に交換すること等により、 7.4 ± 0.2 を維持する。
- e) 経時的な変化が確認できる様に適切な間隔で試験検体を観察し、狭窄血管モデル内のスキャフォールドの最小拡張径を求める。また、スキャフォールドの破断、変形等の有無を記録する。
- 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 検体以上の試験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

経時的拡張保持特性試験の結果には、次の事項を報告する。

- a) 試験装置の構成
- b) 試験検体の外観、材質、寸法、及び滅菌等の前処理
- c) 狭窄血管モデルの種類、力学的特性、寸法及び狭窄率
- d) 流量、圧力及び拍動数
- e) 試験中の pH 及び試験温度
- f) 試験検体数、試験期間、最小拡張径及び率の経時的推移、破断、変形等の有無
- g) 製造業者名、試験年月日、試験場所及び試験者名
- h) その他、必要な事項

参考規格・参考文献

- [1] 平成26年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [2] 平成27年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [3] 「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」（平成28年6月30日付け 薬生機発審発0630第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）別添3 生体吸収性血管ステントに関する評価指標
- [4] ASTM F3036-13, Standard guide for testing absorbable stents, 2013 Dec.
- [5] ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems – cardiovascular absorbable implants.
- [6] 山本匡、岩崎清隆、新井淳、北原茂実、梅津光生、冠動脈ステントの3回拡張法と臨床実践での評価、生体医工学シンポジウム、51(6)、pp.350-356、2013

以上

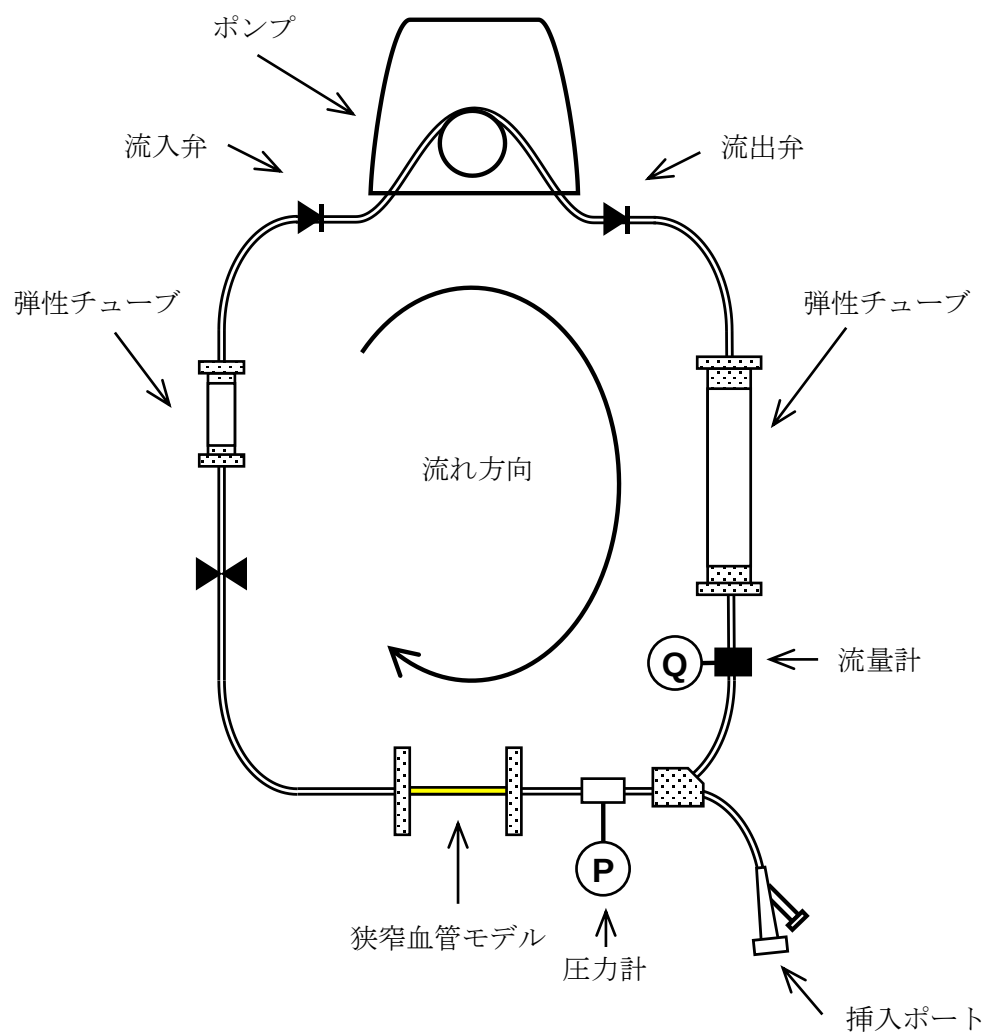


図 1 試験回路の構成例

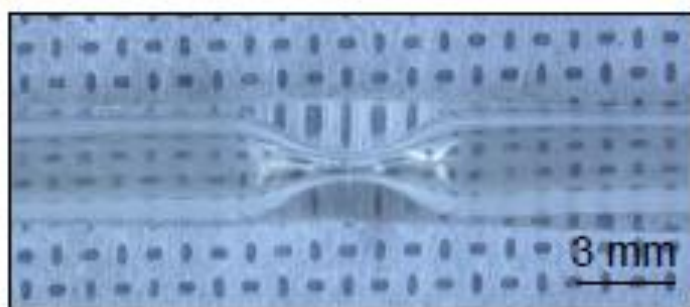


図 2 狭窄率 75 %のシリコン製狭窄血管モデルの例

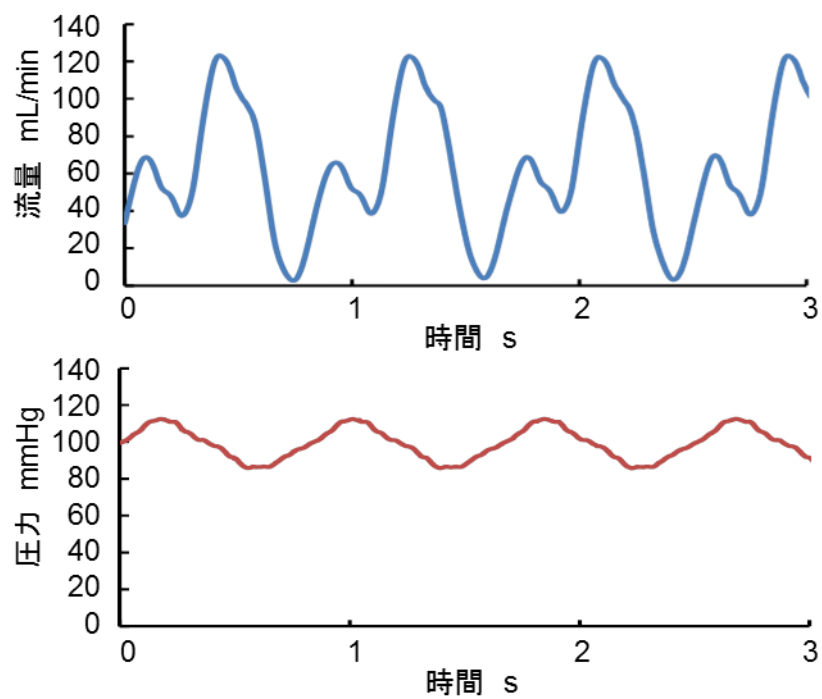


図 3 ステント留置部での流量・圧力波形の例