

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

# 大腿膝窩動脈ステントの

# 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 検体	3
3.5 耐久性試験の手順	3
3.5.1 動的屈曲試験	3
3.5.2 振り/軸方向の複合負荷試験	3
4 試験検体数	4
5 結果の報告	4
参考規格	5

# 規格（案）

## 大腿膝窩動脈ステントの耐久性試験方法

### Durability testing methods for vascular stent intended for Superficial femoral - Popliteal artery

#### 1 適用範囲

この規格は、永久留置型大腿膝窩動脈ステント（デリバリーシステムは、除く。）の in vitro における動的屈曲、及び振り/軸方向の複合負荷の加速耐久性試験方法について規定する。

#### 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 大腿膝窩動脈ステント（ Superficial femoral-popliteal artery stent）

大腿膝窩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大腿膝窩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

滅菌を含む全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。

- －目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での負荷（曲げ、径方向、軸方向、ねじれ、圧壊等）
- －オーバーラップした状態での評価の必要性
- －ステントの破断、摩耗、永久歪み

この規格では、上記 *in vivo* での負荷のうち、動的屈曲と、振り/軸方向の複合負荷の加速耐久性試験方法について規定する。

#### 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、検体が適用される血管の動きに相当する変位を模擬血管に繰り返し負荷できる機能を備え、また、変位量、繰り返し回数、試験周波数、試験温度などを記録できるものとする。

#### 3.3 模擬血管

模擬血管は、検体が適用される血管の力学的特性を考慮して、選択する必要がある。例えば、血管の力学的特性を表す **stiffness parameter** を、対象とするヒトの末梢動脈の値に相当するように調整したシリコーン製模擬血管を用いることができる。浅大腿動脈を対象とする場合、例えば **stiffness parameter** を  $20 \pm 2$  の範囲に調節する。

**stiffness parameter**  $\beta$  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<sub>s</sub> : 基準内圧 (100mmHg)

D<sub>0</sub> : 外径

D<sub>s</sub> : P=P<sub>s</sub> の時の外径

模擬血管の内径は、検体が対象とする血管径の範囲内で、最も過酷な条件となる径を選択する。

#### 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

#### 3.5.1 振り/軸方向の複合負荷試験

本試験では、模擬血管内に検体を留置し、軸方向の変位と振り負荷を 10 年使用相当の回数まで繰り返し与えることにより、ステントの耐久性を評価する。

- 1) 模擬血管を試験装置に取り付ける。模擬血管を 10%以上伸ばし、この状態を基準位置とすることが望ましい。
- 2) リン酸緩衝生理食塩水（Phosphate buffered saline: PBS）を模擬血管内に満たし  $37 \pm 2$  °C に加温する。
- 3) 通常の方法で、模擬血管内に検体を留置する。軸方向の変位が圧縮方向の場合、模擬血管を軸方向の変位量に相当する長さまで延伸した後に検体を留置する。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。
- 4) 臨床使用中と同等の変化量に相当する変位を装置に設定する。

浅大腿動脈から膝窩動脈起始部を対象とする場合、例えば、チューブ内平均圧力  $100\text{mmHg} \pm 10\text{mmHg}$ 、膝屈伸を想定した浅大腿動脈の軸方向の変位平均値  $12.7\%$ 、振り曲角度平均値  $0.28$  度/mm とする。

- 5) 10 年使用に相当する 1,000 万回まで繰り返し負荷を与える。
- 6) 必要に応じて試験期間定期的に変位量、試験温度を測定、記録する。
- 7) 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。必要に応じて定期的に観察しても良い。

**注記** 検体を模擬血管から着脱する際は、検体が破損及び変形しないよう注意する。

**注記** 定期的に観察する際は、検体の破損、変形、及び試験条件の変動に注意する。

- 8) 試験条件が計画から逸脱した場合は、結果にその旨を記載する。

#### 3.5.2 動的屈曲試験

本試験では、模擬血管内に検体を留置し、繰り返し屈曲負荷を 10 年使用相当の回数まで与えることにより、ステントの耐久性を評価する。

- 1) 模擬血管を試験装置に取り付ける。必要に応じて湾曲した模擬血管を用いる。
- 2) 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。

- 3) 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。
- 4) 臨床使用中と同等の変化量に相当する変位を装置に設定する。

膝窩動脈を対象とする場合、例えば、チューブ内平均圧力 100mmHg±10mmHg、膝屈伸を想定した膝窩動脈の屈曲変形（膝を伸長した場合の屈曲角度平均値 150 度から膝を屈曲した場合の平均値 60 度までの変位）とする。

- 5) 10 年使用に相当する 1,000 万回まで繰り返し負荷を与える。
- 6) 必要に応じて試験期間定期的に変位量、試験温度を測定、記録する。
- 7) 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。必要に応じて定期的に観察しても良い。

**注記** 検体を模擬血管から着脱する際は、検体が破損及び変形しないよう注意する。

**注記** 定期的に観察する際は、検体の破損、変形、及び試験条件の変動に注意する。

- 8) 試験条件が計画から逸脱した場合は、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 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) 試験期間、試験場所、試験者名
- b) 検体の寸法、検体の選定根拠、検体数、滅菌などの前処理、製造業者名
- c) 試験装置の構成、模擬血管の種類・寸法
- d) 変位量、変位回数、負荷条件の設定根拠、試験周波数、試験温度
- e) 試験後の検体について：検体の外観、破断及び損傷の有無、顕著な変形の有無、摩耗並びに腐食の有無、その他観察された事項
- f) その他、必要な事項

参考規格

- [1] 薬食審査発第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 Engineering 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

以上