

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 ドの耐久性試験方法

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 模擬血管	2
3.4 試験検体	2
3.5 試験期間	3
3.6 手順	3
4 試験検体数	4
5 結果の報告	4
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耐久性試験方法 Durability testing method for 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、耐久性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 破断（fracture）

留置したステントが切れる現象。

2.4 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

想定される生理学的条件下における耐久性の評価を実施すること^{[1],[3]-[5]}。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。冠動脈用生体吸収性スキャフォールド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、半径方向等）
 - ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での血流（流量、圧力等）
 - ースキャフォールドの破断、分解、永久歪み等
- 注) オーバーラップ使用を適用範囲に含む場合、その状態での評価も行うこと。

耐久性試験は、試験回路内に、試験検体留置前の状態で 125°に曲がった模擬血管を設置し、模擬血管に繰り返し屈曲負荷を 125°（最大屈曲角度）から 105°（最小屈曲角度）まで与えることによって、模擬血管内に留置したスキャフォールドの耐久性を評価する^{[6]・[9]}。破断する場合には、125°（最大屈曲角度）を固定して、角度振幅を小さくした際の試験結果を示すことが望ましい。試験回路の構成例は別紙 1、模擬血管例は別紙 2、模擬血管の屈曲角度は別紙 3 を参照。

3.2 試験装置

試験装置は、試験回路、制御可能な駆動装置、温度制御装置、及び測定器等で構成される。試験回路に、ポンプ、流量計、圧力計、模擬血管等を設置し、留置部位に応じた血流が再現できる機能を備えているものとする。また、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、スキャフォールド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** β 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^{[6]・[10]}。模擬血管の内径は、スキャフォールド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 (mm)

D_s : P=P_s の時の外径 (mm)

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) を模擬血管内に満たし、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模擬血管内に試験検体を留置する。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、同時に複数の試験検体を模擬血管内に留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、試験検体の量に応じて 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および最大拡張圧で模擬血管に圧着させること。
- c) 臨床使用を模擬した流量及び圧力でPBSを循環させる。可能であれば、拍動流であることが望ましい。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4を参照。
- d) 臨床使用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、設定した期間負荷する。3.1に記載した心臓の収縮期を想定した冠動脈の最小屈曲角度と心臓の拡張期を想定した冠動脈の最大屈曲角度 (125°) の屈曲変形を臨床で想定される拍動数で負荷することで耐久性試験を実施する。模擬血管例は別紙2を、模擬血管の屈曲角度は別紙3を参照すること。
- e) 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。
- f) 適切な間隔で試験検体を観察し、スキャフォールドの破断、分解、永久歪み等の有無を記録する。
- g) 設定した試験期間終了後、スキャフォールドの破断、分解、永久歪み等を目的に適した倍率の光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡等を用いて観察し記録する。
- h) 試験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。
- i) 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

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
- b) 試験検体の外観、材質、寸法及び滅菌等の前処理
- c) 模擬血管の種類、力学的特性及び寸法
- d) 流量、圧力及び拍動数
- e) 最大屈曲角度、曲率半径及び角度振幅
- f) 試験中の pH 及び試験温度
- g) 試験検体数、試験期間、破断、分解並びに永久歪みの有無及び発生までの期間
- h) 製造業者名、試験年月日、試験場所及び試験者名
- i) 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] 「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の公表について」 (平成28年8月31日付け薬生機審発0831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1 冠動脈ステントの耐久性試験方法
- [7] Iwasaki K, Hama Y, Yamamoto T, Yagishita Y, Noguchi Y., Tsubouchi S, Nakashita K, Kasanuki H, Umezu M, Fracture potentials of five drug-eluting-stent platforms in proximal right coronary artery replica under in-vivo simulated cyclically-bended environment, J Am Coll Cardiol, 2010;55(10):A135, Georgia
- [8] 岩崎清隆、野口祐介、岸上翔、八木下雄一、梅津光生、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
- [9] 岩崎清隆、梅津光生、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

- [10] K Hayashi, Y Igarashi, K Takamizawa, Mechanical properties and hemodynamics in coronary arteries, *New Approaches in Cardiac Mechanics*, pp.285-94, Japan Scientific Societies Press and Gordon and Breach Scientific Publishers, 1986

以上

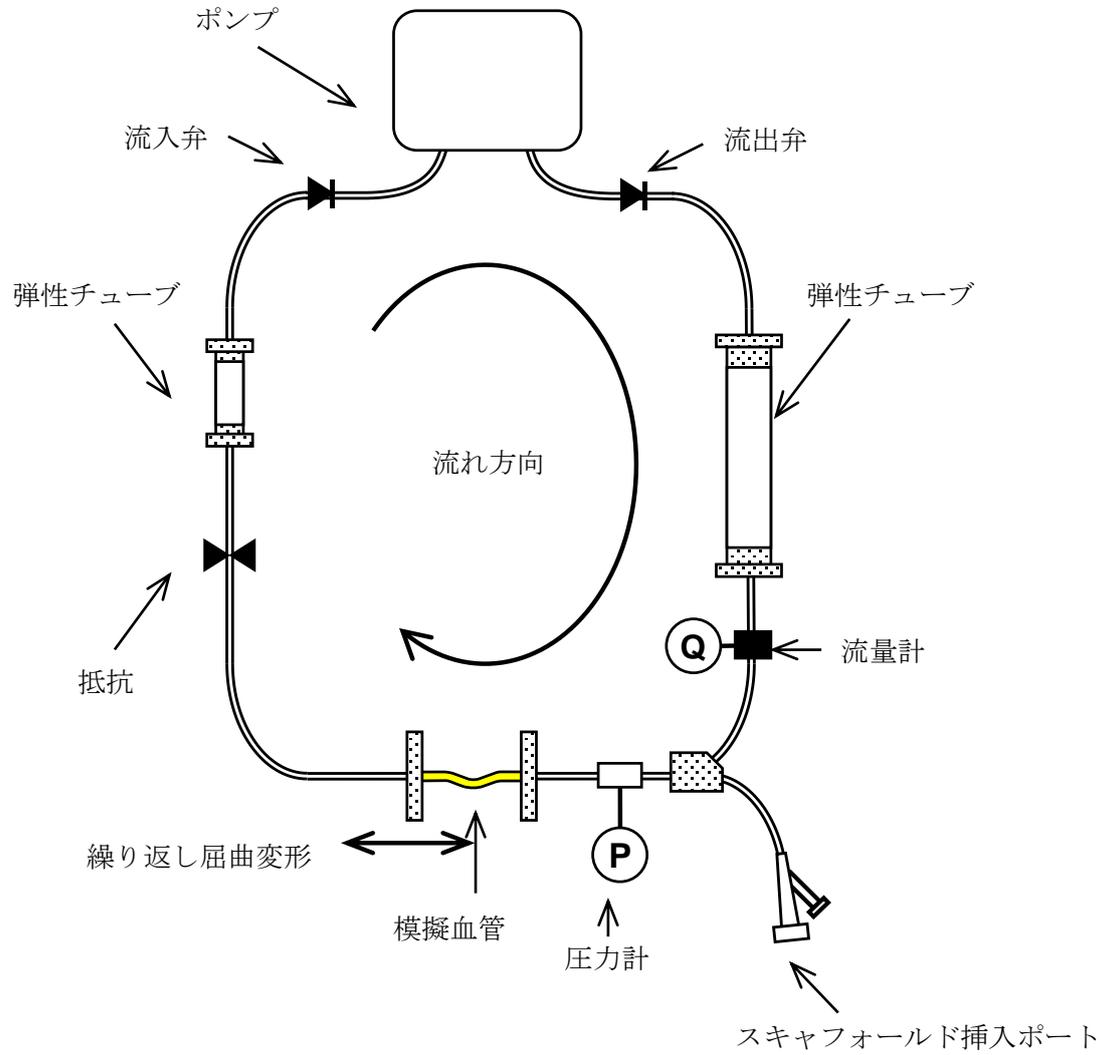


図 1 試験回路の構成例

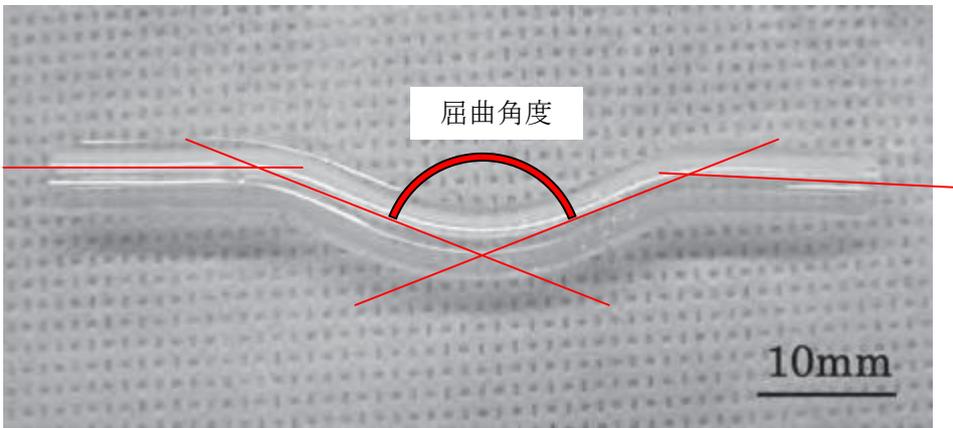
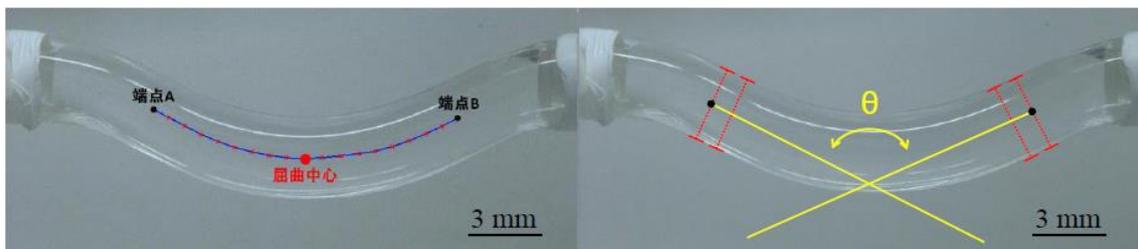


図 2 模擬血管例（屈曲角度 125° 、曲率半径 20 mm）

模擬血管の屈曲角度 [6]-[9]

模擬血管の屈曲角度を図 3 に示す。

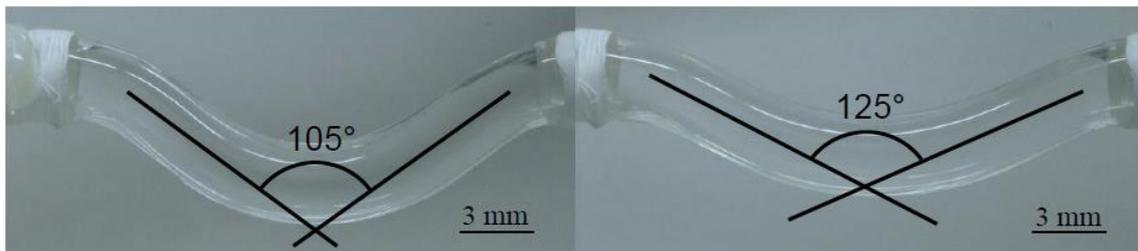
試験開始前に、模擬血管の最小屈曲時、最大屈曲時に屈曲角度を確認する。屈曲中央部の屈曲中心から血管モデルの中心を通るステント長に応じた長さを両端（端点 A、B）に引く（図 3(a)）。2つの線の端点から 1 mm 屈曲中心側に点を取り、曲線の両端と 1 mm 屈曲中心側の点を結んだ直線を引き、直線の交点における角度を屈曲角度とする（図 3(b)）。一例として、最小屈曲角度を 105° （図 4(a)）、最大屈曲角度を 125° （図 4(b)）となるように制御した場合を図 4 に示す。



(a) 屈曲中心から両端への端点 A、B

(b) 屈曲角度： θ

図 3 屈曲角度の設定



(a) 最小屈曲角度 (105°)

(b) 最大屈曲角度 (125°)

図 4 最小及び最大の屈曲角度の例

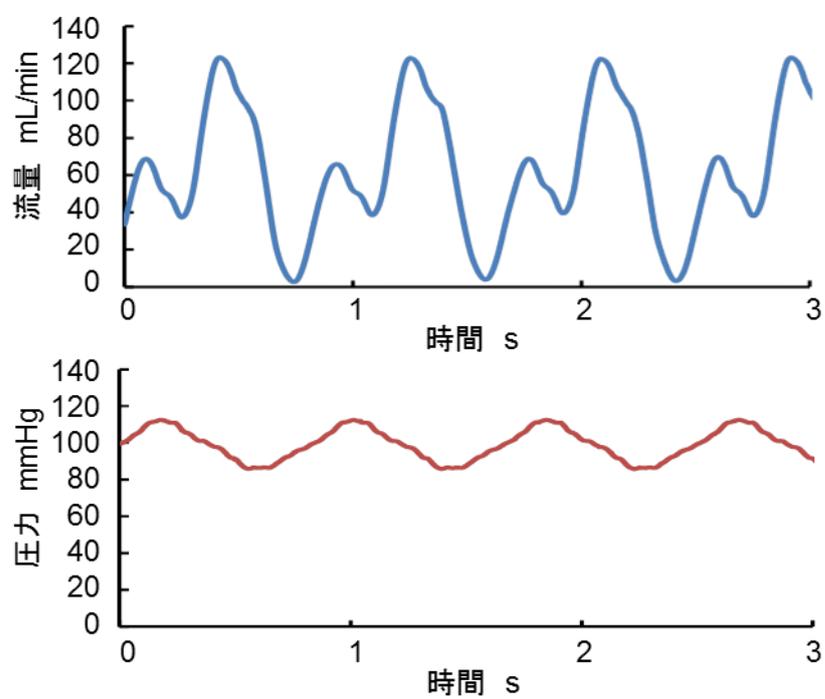


図 5 ステンツ留置部での流量・圧力波形の例