

## 附件 1

# 冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则

为进一步规范冠状动脉药物洗脱支架产品临床前研究，制订本指导原则。

本指导原则系对冠状动脉药物洗脱支架产品临床前产品性能研究及动物实验研究的一般要求，申请人可依据具体产品的特性对研究内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的上述研究提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门及该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床前研究工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及冠状动脉药物洗脱支架技术、研究方法的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

### 一、适用范围

本指导原则适用于所含药物属于以降低植入支架后新生内膜增殖引起的再狭窄率为目的的化学药物，以非吸收性金属支架为支架平台的冠状动脉药物洗脱支架的临床前研究。对于含有生物技术成分（如细胞或基因治疗、单克隆抗体等）以及其他生物材料支架平台（如医用高分子材料、生物陶瓷材料和生物复合材料支架，或生物可降解和吸收材料支架）制成的支架（或模架 Scaffold），可参考本指导原则的适用部分。

本指导原则主要是为产品性能研究及动物实验提供指导。

## 二、性能研究

### （一）性能研究报告中需至少包含的事项

申请人需在实验报告中提供产品基本信息，包括产品描述、规格型号矩阵、药物剂量密度、设计改变历史，提供典型性样品及验证样本数量的确定依据以及各项测试指标接受值的确定依据。采用非标准规定的方法时，应提供方法学研究资料。

### （二）性能研究影响因素

冠状动脉药物洗脱支架一般由预装支架及输送系统组成，支架一般包含金属支架平台、药物、载体聚合物。申请人在开展临床前研究时，应特别对支架平台及药物涂层分别进行研究。

#### 1. 支架平台设计

支架平台是冠状动脉药物洗脱支架的组成部分，用于在血管中扩张后提供机械支撑，一般由金属材料如钴铬合金、不锈钢等制成，通常为球囊扩张式。由于支架平台材料、平台花纹设计（包括厚度）对终产品性能有很大影响，因此在产品研发初期应选择合适的平台材料和花纹设计。可以通过实验室验证和有限元分析相结合的方式获得更好的支架平台设计，选择实验条件时需考虑生理条件。

支架平台研究实验报告中应提供支架平台的设计参数如支架厚度，冠的数量、高度、宽度、角度，连接杆数、宽度、角度等；如不同规格型号支架平台设计参数不同，应分别明确。

#### 2. 药物涂层设计

##### （1）药物

目前，冠状动脉药物洗脱支架中常用的药物包括紫杉醇、雷

帕霉素及其衍生物，其作为药品使用时的安全性和有效性研究数据，对于药物洗脱支架中备选药物的筛选十分重要，但由于药物洗脱支架中药物是在靶血管部位释放、吸收，单纯作为药品使用的毒理学研究资料并不足以支持其安全性，因此药物剂量密度选择、单支架中所含药物总剂量选择、药物与载体聚合物配方选择、药物的体外/体内释放特征及体内外相关性评价都是十分必要的。虽然通常药物洗脱支架植入后的血药浓度远远低于系统性使用后的浓度，但靶血管壁中的局部组织浓度会远远高于系统使用后的血药浓度，因此应开展必要的组织病理学研究，评估靶血管、远端心肌等组织的毒理学风险。

当病变累及血管长度较长时，如申请人预期将支架进行重叠使用，那么毒理学风险也会明显提高。

## （2）载体聚合物

药物同载体聚合物混合形成涂层，部分产品设计包含底涂层以改善同支架平台界面结合情况，设计开发时应针对载体聚合物的材料选择进行论证，如聚合物的平均分子量（特性粘数）、分子量分布、旋光度（如适用）、聚合物同支架材料弹性模量关系、可降解聚合物涂层的降解特征、聚合物与动脉组织的生物相容性等。

聚合物载体将足够的药物涂覆在支架平台上，并影响药物从支架表面的释放动力学，因此对于涂层外观（包括肉眼及显微条件下）、涂层厚度、涂层均匀性、涂层牢固度、涂层完整性等研究十分重要。

为更合理保障药物涂层在支架平台上稳定性，应对涂层牢固

度进行评价，如涂层的粘结强度；另一方面，应对即刻和远期涂层完整性进行评价。对于即刻涂层完整性，应评估涂层在模拟使用、支架扩张至标称直径、扩张至最大直径条件下涂层完整性，应评估 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 和 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 颗粒的数量，对不能出现的微粒的粒径上限进行评估，同时可通过扫描电子显微镜等技术评估涂层的外观。对于远期涂层完整性，可结合疲劳试验进行，由于可降解涂层随时间推移会失去完整性，因此可结合其降解特性设定研究的观察时间点。

载体聚合物材料以及药物涂层配方，对终产品的性能具有重要意义，如材料发生老化、配方比例或载体聚合物对药物稳定性产生影响，则可能对终产品性能产生显著的影响，因此申请人应对载体聚合物材料稳定性、药物涂层配方及药物同载体聚合物相互作用进行评价。

需要注意的是，灭菌工艺可能会对药物涂层产生不可逆的影响，因此需考虑灭菌工艺的影响。

对于载体聚合物材料，建议提供以下信息：

- 1) 物理化学基本信息，如平均分子量（特性粘数）、分子量分布、玻璃转化温度（ $T_g$ ）、熔化温度（ $T_m$ ，如适用）、密度等。
- 2) 化学结构，共聚物应明确不同结构单元比例。
- 3) 载体聚合物在涂层中作用机理。
- 4) 聚合物鉴别，如红外光谱或任何其他表征及分析方法。
- 5) 聚合物中催化剂、溶剂、单体等杂质的残留水平。
- 6) 混合物应明确各成分的重量百分比。

3. 其他

在产品性能研究时，建议包括但不限于以下项目：

序号	研究项目	序号	研究项目	序号	研究项目
1	支架相变温度 Af (如适用)	21	适用导丝的最大直径	41	追踪性
2	支架外表面	22	球囊的有效长度	42	轮廓效应/喇叭口
3	支架的标称内径/ 外径	23	球囊的直径	43	移除力
4	支架的标称扩张 长度	24	导管断裂力	44	狗骨头效应
5	球囊扩张支架装载 后最大截面尺寸	25	尖端构型	45	止血性
6	支架支撑单元和 桥筋厚度	26	射线可探测性	46	药物定性鉴别 及药物含量
7	支架径向回缩率	27	无泄漏	47	药物剂量密度
8	支架轴向短缩率/ 伸长率	28	耐腐蚀性	48	体外药物释放
9	支架可视性	29	座	49	可降解涂层的 降解特征
10	支架的抗挤压性 能/径向支撑力	30	水合性判定	50	涂层牢固度
11	支架的疲劳性能	31	球囊充压时间	51	涂层完整性

序号	研究项目	序号	研究项目	序号	研究项目
12	支架空白表面积	32	球囊泄压时间	52	溶剂残留
13	支架 MRI 相容性	33	最大推荐充盈压力	53	化学性能
14	支架耐腐蚀性	34	球囊额定疲劳		
15	支架的化学成分	35	模拟使用/贴壁性		
16	支架的显微组织 (如适用)	36	输送系统抗折性		
17	支架的应力应变分析	37	扭转结合强度		
18	输送系统外表面	38	柔顺性		
19	输送系统的有效长度	39	扭转性		
20	输送系统的外径	40	推送性		

### 三、动物实验研究

动物实验研究是为了评价产品的安全性和初步可行性。申请人应对是否进行动物实验研究进行论证。一般情况下，冠状动脉药物洗脱支架的动物实验包括动物实验安全性研究、体内药物释

放动力学和体内药代动力学研究三个部分，开展动物实验前，需制定合理的研究方案。

### （一）动物实验安全性研究

动物实验安全性研究是使用合适的、公认的健康动物模型，对产品的输送性能（输送、扩张和回撤过程）、系统毒性、局部毒性、可行性等进行评价。

由于冠状动脉药物洗脱支架产品中药物与其作为药品应用时具有较大差异，因此建议通过动物实验结合已有的文献资料来确定药物剂量密度、单支架中所含药物总剂量及药物与载体聚合物配方、涂层厚度，同时对安全范围进行评估。

首次应用于支架产品的药物，建议在进行系统的动物实验安全性研究之前，对支架中药物的全身性暴露水平、植入血管和心肌暴露水平进行评估。

动物实验安全性研究中，在评估终产品导致的安全性问题时，建议选择裸支架、聚合物涂层支架、药物涂层支架三组进行安全性研究，从而确认病理学改变的影响因素。在研究中建议同时选择已上市冠状动脉药物洗脱支架产品作为对照，以更好地评估申报产品在新生内膜生长、内皮化、纤维蛋白沉积、炎症反应、血栓形成等方面的情况。

目前，支架重叠使用的情形在临床上是比较普遍的，因此对于重叠使用条件下的安全性研究是十分必要的。

关于动物实验，建议从以下几个方面进行考虑：

#### 1. 动物模型

猪的冠状动脉尺寸、解剖结构以及支架植入之后内膜生长随着时间变化的特征方面与人类具有较好的相似性，因此长期被用

于冠状动脉血管内器械研究和评价的模型动物，但由于实验动物和人类血管对支架植入后的反应存在固有差异，所以动物实验主要用于评价产品的安全性，而非长期有效性。在药物剂量密度初步选择及产品作用机理研究方面可考虑采用较小的动物模型（例如兔子髂动脉）。

## 2. 动物数量

建议在每个随访时间点上至少使用 3—4 只实验动物进行评价。如果有实验动物过早死亡的情况，建议应补充相应数量的动物。

## 3. 评价指标

动物实验应在预设的随访时间点对方案中规定的评价指标进行评估。

建议对支架植入动脉和心脏进行影像学评估、大体解剖评价和组织病理学评价，评价的指标建议包括但不限于血管壁和支架结构完整性、支架贴壁不良情况、新生内膜形态学、管腔面积、新生内膜面积、内弹力板面积、面积狭窄百分比、每个支柱的新生内膜厚度、内皮化程度、损伤评分、炎症评分、血栓形成、纤维蛋白位置和数量、纤维化情况、肉芽肿等。

建议对每个支架至少分三段进行评价，同时报告不同段的组织病理学切片结果，而不是仅提供一张切片图。组织病理学切片图均应为彩色且可辨识。如涉及重叠支架应用时，应对重叠部位重点评估。

除了靶血管位置，支架两端（近端或远端 5mm）血管、心肌及其他重要器官或组织，也应进行详细的组织病理学评价，特别是支架中药物可能会对远端心肌组织产生毒性反应，需对远端



心肌组织进行完整的大体和组织病理学评估，评价支架相关性病理学改变。

在动物实验过程中，出现任何非预期动物死亡情况，都应对死亡原因进行深入调查。应进行尸检，包括对所有植入支架的动脉进行评价，确认动物死亡原因，同时应记录动物出现的任何临床症状（诸如发热、过敏、肾功能或肝功能损伤）。

#### 4. 观察时间

建议在动物实验过程中设置多个随访点，一般需至少随访 6 个月。随访时间点设置，应结合产品的设计属性进行设定。

### （二）体内药物释放动力学和体内药代动力学研究

#### 1. 体内药物释放动力学研究

体内药物释放动力学研究常用方法包括两种类型：

（1）直接测定扩张支架中残留药物量来评价药物释放情况，直至完成药物洗脱曲线的测定。该方法建立的体内释放曲线表征了支架中药物释放至周围组织和全身循环的情况。

（2）通过测定靶血管组织中药物浓度来评价药物释放水平。该方法建立的体内释放曲线主要反映靶血管组织中药物浓度随时间变化的情况。

体内药物释放动力学研究中应设置合理的取样时间点，且应完全覆盖支架植入后到至少释放 80% 标称药物量或达到平台期的洗脱曲线。体内药物释放研究每个取样点至少 6 个样品。以药物释放累计百分比与时间的关系报告释放曲线，建议报告个体值、平均值、标准差。

#### 2. 体内药代动力学研究

合理情况下，该研究可与体内药物释放动力学研究同时开

展，但取样时间点可能不同。建议对血液、动脉组织以及支架植入近端和远端心肌组织中的药物浓度进行评价，并对远端组织，例如肝脏、肺和肾脏中的药物浓度进行分析。对于支架周围的组织，应持续进行监测，直至药物浓度低于检测限。

对于血药浓度数据，相关参数包括血药浓度-时间曲线下面积（AUC）、峰值血药浓度（ $C_{max}$ ）、达峰时间（ $T_{max}$ ）、消除半衰期（ $T_{1/2}$ ）以及总体清除率（ $CL_t$ ）等。

如果药物的代谢产物具有一定的治疗作用或毒性作用，也应该对代谢产物进行分析。

### 3. 需注意的问题

（1）药代动力学研究中，需考虑支架重叠使用以及药物剂量安全范围上限，以评估最高药物暴露剂量水平下的药代动力学信息。

（2）建立合理、科学的生物分析方法，并对方法学进行研究。

（3）获取体内药物释放数据后，建议进一步开展体内-体外相关性分析，评估产品体内外药物释放间有意义的相关性，并确认体外释放研究方法的合理性。更改体外释放方法时，需重新进行体内-体外相关性分析。

## 四、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第680号）

2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）

3. 《Coronary Drug-Eluting Stents- Nonclinical and Clinical

Studies》(Draft, 美国 FDA)

4. 《Coronary Drug-Eluting Stents- Nonclinical and Clinical Studies Companion Document》(Draft, 美国 FDA)

#### 五、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。