**全降解冠状动脉药物洗脱支架动物试验审评原则**

全降解冠状动脉药物洗脱支架类产品的降解周期预期同组织修复时间一致，且应维持满足临床应用的机械性能，因此在开展动物试验研究前建议对产品的体外降解特征及机械性能变化特征进行系统的研究。

对于全降解冠状动脉药物洗脱支架类产品，在开展临床试验前应进行动物试验研究以评价产品的安全性和初步有效性。同以金属支架为平台的冠状动脉药物洗脱支架相比，除应完成必要的动物试验研究外，还应对产品在体内的降解特征进行充分评价。

该审评原则仅适用于生物高分子材料制备的全降解冠状动脉药物洗脱支架。

在开展动物试验研究时，建议考虑以下因素（包括但不限于）：

1. 动物模型的选择

由于代谢、循环、植入部位、体温等因素均可能会影响产品的降解行为，且动物和人体血管对支架植入应答存在差异，因此建议申请人在选择动物模型时，应详细说明选择实验动物的原因，实验动物数量应保证结果分析具有统计学意义。如选择的动物模型对于产品应用于人体的安全性分析具有缺陷，应对研究结果的影响进行详细说明。

在早期的产品降解周期、机械性能、降解产物同组织的相容性及组织反应研究中，选择小的动物模型（如兔子、大鼠）可能也是合适的。

由于血管尺寸、解剖学特征、新生内膜生长与人体冠状动脉相近，猪模型已经广泛应用于冠状动脉药物洗脱支架的研究。建议在完成初步的动物试验安全性评估后，采用猪冠状动脉植入模型，进一步对该类产品的降解规律、机械性能、降解产物同组织的相容性及组织反应进行研究。

1. 动物试验持续时间

动物试验研究用于评估产品的生物学应答和安全性以及产品在体内的降解规律。建议根据产品的降解周期选择研究持续时间，且应提供合理的依据。动物试验应能观察到产品降解特征且应观察到产品完全降解、吸收。建议在研究中选择多个观察周期，如术后1、6、12、24、36、48个月等。

由于动物模型和人体之间损伤和愈合应答的差异，以及不同药物洗脱支架系统设计可能不同，因此不能明确推荐用于评估晚期效果及降解特征的动物模型研究的最终长期随访时间点。

1. 评价标准

为了研究该类产品在体内的降解特征，建议进行必要的影像学研究，如定量冠脉造影（QCA）、光学相干断层扫描（OCT）、血管内超声（IVUS）等。

推荐术前进行定量冠脉造影（QCA）/血管内超声（IVUS）评估，以植入适当直径的支架，避免尺寸过大引起的过度血管损伤。推荐术后进行定量冠脉造影（QCA）、血管内超声（IVUS）/光学相干断层扫描（OCT）评估，表征产品的降解特征，如有必要建议进行血管功能评价。

在动物试验中，应对实验动物进行完整的尸检，包括大体和详细的组织病理学检查。评估指标包括但不限于：1）新生内膜的形态特征和新生内膜覆盖支架支柱的程度；2）内皮化的程度；中层和外膜的改变（比如坏死、中层变薄或细胞构成的丧失）；3）纤维蛋白的位置和数量；4）营养不良性钙化的位置和严重程度；5）血管壁结构完整性丧失的证据；6）新生内膜、中层和外膜中炎症反应和纤维化的特征鉴定；7）支架降解等。

建议对产品置入动物体内后的降解特征如分子量降低特征进行评价。

动物试验研究中，建议对任何临床相关的安全性事件进行观察，如血栓形成、心肌梗死、动脉瘤、穿孔等。

1. 其他

动物试验中如发生动物死亡，应详细分析死亡的原因，分析同器械相关性。

动物试验结果能够充分地说明产品的安全性和初步有效性时，方能开展首次人体试验。