生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架

动物实验指导原则

（征求意见稿）

为了进一步规范生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架（下简称生物可吸收支架）产品动物实验研究，并指导该类产品申请人在申请产品注册时申报资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对生物可吸收支架产品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动物实验研究及申请人在申请产品注册时申报资料的准备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申报资料的准备工作。

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，以及生物可吸收支架技术和介入、诊治技术的发展、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

本指导原则适用于平台为生物高分子材料的生物可吸收支架的动物实验研究。对于其他产品，如支架中含有生物技术成分（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（如可降解金属镁或铁等）制成的支架，可参考本指导原则中适用的内容开展动物实验。

本原则不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。如通过动物实验方式评价医疗器械的生物相容性，亦应符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

二、动物实验研究

本指导原则中动物实验研究主要是为了初步评价生物可吸收支架安全性和可行性。

对于生物可吸收支架，预期产品的降解周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，同以持久性金属支架为平台的冠状动脉药物洗脱支架相比，除应完成常规的动物实验研究外，还应重点对产品在体内的降解特征及机械性能变化特征进行系统的研究。

（一）常规动物实验研究

一般情况下，冠状动脉药物洗脱支架的常规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。生物可吸收支架的输送性能、系统毒性、局部毒性、药物剂量筛选、载体聚合物配方和涂层厚度、药物释放/药代动力学等研究可参考《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》、《疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则》开展，同时需考虑平台降解特性对于研究过程的影响，如延长观察时间等。

（二）体内降解动物实验研究

体内降解动物实验研究可与常规动物实验研究合并开展。在开展体内降解动物实验研究时，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，因此建议申请人应详细说明选择实验动物模型的依据。实验动物数量应保证结果分析具有科学性，并结合统计学考虑。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局限性，应对研究结果的影响进行详细说明。

在研发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，为降低申请人研究负担，可选择小的动物模型（如兔、大鼠）。如申请人已有上述情形的初步研究或证据时，也可直接开展大动物研究。

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。建议在完成早期的动物实验研究后，采用猪冠状动脉植入模型，进一步对该类产品的降解周期、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. 动物实验持续时间

建议根据产品的预期降解周期选择研究持续时间，且应有合理的依据。动物实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。在研究中应选择多个观察时间点，其设定应有合理依据。

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存在差异性，因此该指导原则未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观察时间点。

1. 评价标准

推荐术前影像学评估，以植入适当直径的支架，避免尺寸不当引起的过度血管损伤或贴壁不良。推荐术后进行影像学评估如OCT检查，表征产品的降解特征，如有必要建议进行血管功能评价。

在动物实验中，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。靶血管部位的评估指标至少包括：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；3）中膜和外膜的改变；4）血管壁结构完整性；5）新生内膜、中膜和外膜中炎症反应和纤维化；6）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、分子量分布变化情况、质量损失、机械力学变化情况进行评价，机械力学变化应能满足临床使用需求。

动物实验研究中，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

1）动物实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。

2）动物实验结果能够充分地说明产品的安全性和初步可行性时，方能开展首次人体试验。在开展临床试验的同时需继续完成动物实验，直至观察到产品完全降解、吸收。

三、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](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/25844.html)》（国家食品药品监督管理总局令第4号）

3.《ASTM-FDA Workshop on Absorbable Medical Devices: Lessons Learned from Correlations of Bench Testing and Clinical Performance》

4.《General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices》（美国FDA）

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。