

つけないと導出は難しいのが現実である。

3. 東大病院における試験物製造

東大病院には3つの cell processing center (CPC) があり、そのうちの2つが cGMP 基準を満たし臨床研究に使用されている。現在この CPC を使用して進行中のプロジェクトには、がんのウイルス療法、強度の鼻変形を対象としたインプラント型再生軟骨、及び重症心不全を対象とした骨格筋芽細胞の培養などがある。

また、精神神経領域ではポジトロン断層法 (positron emission tomography; PET) が非常に有用であるが、放射線部ではそのプローブを cGMP に対応して作製できるよう現在整備を進めている。

盲検試験の試験薬も薬剤部にて調製している。標準的には、クラス 10000 のクリーンルームである製剤室に専用のカプセル充てん器を導入し、盲検化用カプセル DBcaps (カプセル・ジャパン社) に錠剤を充填することで作製している。

4. 委員会及び規則・指針

東大病院では、遺伝子治療やヒト幹細胞臨床研究を除く侵襲的な介入試験 (自主臨床試験) は治験と同じく病院の臨床試験審査委員会 (Institutional

Review Board; IRB) で審査している (Table 1)。

遺伝子治療やヒト幹細胞臨床研究については医学部の専門の委員会を設置して審査している。これらの場合も TR センターが非臨床試験のデータの確認・指導を、臨床研究支援センターが本申請前に臨床試験計画の確認を行っており、質の高い試験が行われるように支援している。

東大病院では自主臨床試験に対して平成 14 年度に ICH-GCP を準用した規則、手順書や実施計画書作成の手引き等をいち早く整備し、適用してきた (Table 2)。これらは国内における標準化を図るため、当初よりホームページにて公開しており、実施計画書作成の手引きについては、多くの医療機関の手引きに利用されている。

5. 臨床研究支援センターによる支援

平成 22 年に臨床試験部を改組して臨床研究支援センターが設置された (Fig. 5)。従来からの東大病院内での申請・実施の支援の機能は主にサイト管理ユニットに残し、品質管理を必要とする多施設共同臨床試験や開発型の臨床試験の研究者を支援する機能を拡充し中央管理ユニットとした。それぞれの部門は職能別に組織し、各プロジェクトはプロジェ

Table 1. Coverage of Clinical Researches by the Institutional Review Board and the Ethics Committee in the University of Tokyo, Faculty of Medicine

臨床で行われる研究			フィールドで行われる研究
介入研究* (人体に対し適用)		観察研究 (ヒト試料や臨床情報)	保健に関する 介入研究・調査
侵襲的	非侵襲的		
薬物治療 抗がん剤 体内診断薬 (PET 用プローブ、 造影剤等) 機器 (体外診断機器を除く) 補助人工心臓、ステ ント、肝がんラジオ 波治療、ERCP	術式 3D-ナビゲーション ○○吻合術 細胞治療 免疫細胞療法 骨髄移植	体外診断機器 MRI, Sonar ケア 食事運動療法 リハビリテーション	ヒト試料 (侵襲的) 血液等 (非侵襲的) 尿、体液等 (既存試料) 臨床情報 カルテ、画像
臨床試験審査委員会 (IRB)** (臨床研究支援センター) へ申請		倫理委員会 (EC) (医学部研究協力係/研究倫理支援室) へ申請	
臨床研究の倫理指針の適用			疫学研究の倫理指針の適用

* Researches that are conducted with procedures out of ordinary practice and for a research purpose are classified as interventional studies. ** Translational research with few experience of administration to humans, stem-cell transplantation and gene therapies should be submitted to the Ethics Committee after the consultation with the TR Center and the Clinical Research Support Center. *** Researches for the human genome analysis. If the research with genetic analysis is also the matter of other committee, the research should be reviewed in principle in each committee.

クトリーダーをおいて組織横断的に遂行している。さらに、早期・探索的臨床試験拠点整備事業によりこれらの機能を補強するとともに、平成24年4月にはPhase 1ユニット (P1ユニット) を開設する予定で整備を進めている。

サイト管理ユニットは、中央診療棟2の6階にオ

Table 2. The Rules and the Standard Operation Procedures (SOPs) for Investigator-initiated Clinical Trials in the University of Tokyo Hospital

- 1) 自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用の指針 (2003年2月制定, 2010年4月最終改訂), 50条, 15ページ
- 2) 自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用の手順書 (2002年12月制定, 2012年3月最終改訂), 13ページ
- 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (2002年12月制定, 2012年3月最終改訂), 17ページ
- 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き (2002年12月制定, 2012年3月最終改訂), 18項目, 18ページ
- 5) 医師主導治験並びに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領 (2002年10月9日制定, 2010年10月最終改訂)
- 6) 東京大学大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院における利益相反ガイドライン (2006年1月制定)

In the University of Tokyo Hospital, the rules and the SOPs were made in 2002 applying the ICH-GCP correspondingly and made them public.

フィスを置き、2階に臨床試験外来を設けて臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator; CRC) の活動の中心としている (Figs. 6 and 7). 試験薬・情報管理部門では、治験薬だけでなく研究費で購入した試験薬の管理調剤及び多施設共同研究の中央試験薬管理などの支援をしている。また、安全性情報の一次評価並びに管理なども行っている。コンサルテーション部門(中央管理ユニットと兼務)では、自主臨床試験のIRBへの申請前のコンサルテーションを年間約50件(平成23年度は71件)実施し、自主臨床試験の実施計画書や説明文書・同意文書の作成の支援を行っている。また、院内で発生した重篤有害事象の一次評価も担当している。

臨床研究支援センターでは、草の根の臨床研究でも気軽に自らデータ管理ができるよう、大学病院臨床試験アライアンス推進事業の枠組みの中で臨床研究支援システム「University Hospital Clinical Trial Alliance Clinical Research Supporting System (UHCT ACReSS)」を開発し、運用を開始している (Table 3). このシステムは、システムのカスタム化が容易で、任意の割付が可能であることが最大の特徴であり、ほかにも来院スケジュールの管理機能や進捗管理機能など多くの機能を備えている。

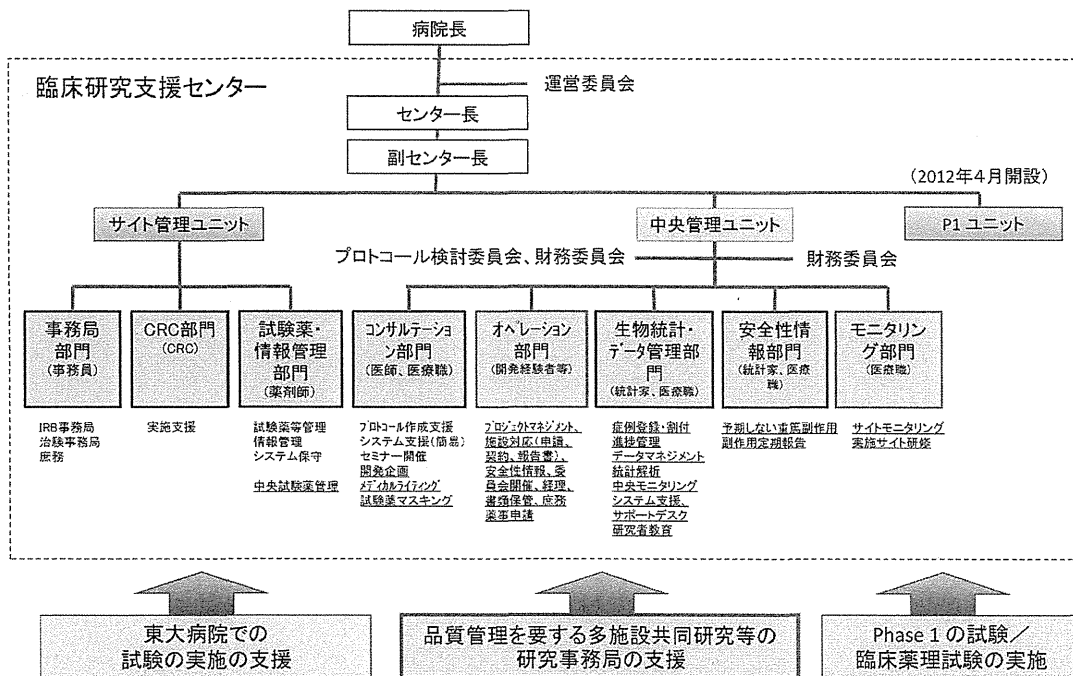
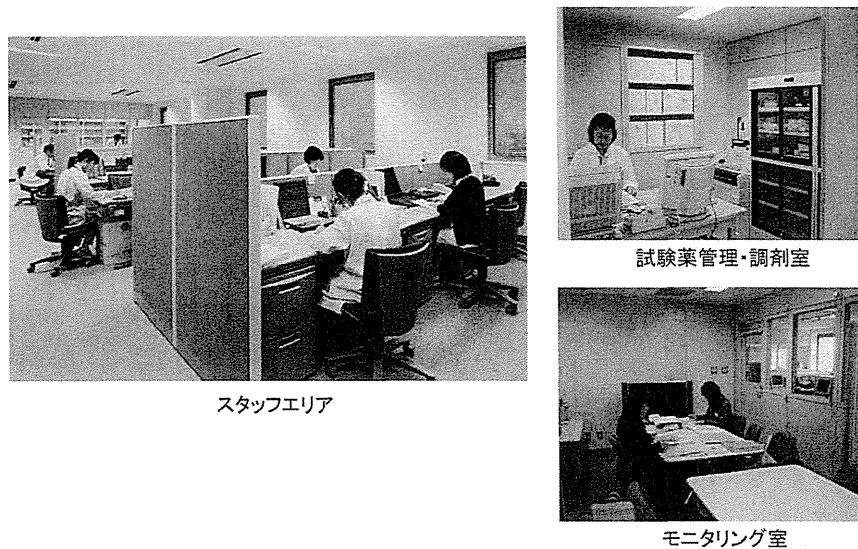


Fig. 5. Organizations and Duties of the Clinical Research Support Center



スタッフエリア

試験薬管理・調剤室

モニタリング室

Fig. 6. Site Management Unit

Site Management Unit is located on the 6th floor of the Central Laboratory Building II within the easy access to both the outpatient clinic and the wards. There are three subdivisions: IRB secretary, clinical research coordinators, and test drug and information management. Division of consultation for protocol development, which belongs to the Central Management Unit, is also located on this floor and collaborates with the Site Management Unit. The unit is constituted with doctors, clinical research coordinators, pharmacists and clerks. The division of test drug and information management is also in charge of the central management and delivery of test drugs in multi-center clinical trials.

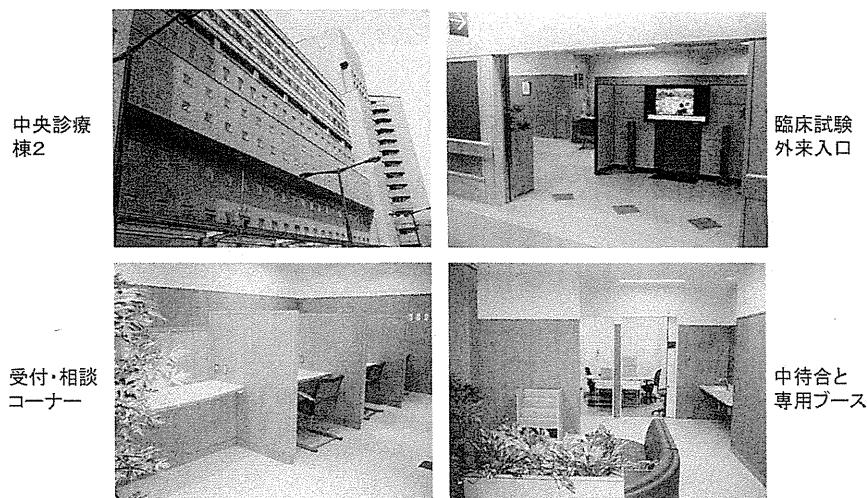
中央診療
棟2臨床試験
外来入口受付・相談
コーナー中待合と
専用ブース

Fig. 7. Outpatient Clinic for Clinical Research

Outpatient Clinic for Clinical Research is located at the junction of the outpatient clinic building and the central laboratory building and functions as a hub station of clinical research. There are two consultation rooms inside, which are used as extra spaces in case that a patient visit is out of schedule in ordinary outpatient clinic.

中央管理ユニットは、早期・探索的臨床試験拠点整備事業による人員の拡充により従来の部屋が手狭になったため、新設の早期・探索開発推進室とともに医学部教育研究棟 13 階に移転した (Fig. 8)。ここではいわゆるデータセンター機能を担当し、プロジェクトマネジメントやデータ管理、モニタリング等を実施している。既に、医師主導の治験 (小児体

外式補助人工心臓)、高度医療 (胃がん腹膜播種患者を対象とするパクリタキセルの腹腔内投与)、再生医療 (高度の鼻変形に対するインプラント型再生軟骨)、市販後の自主臨床試験等々多種多様な試験の支援を行っている。

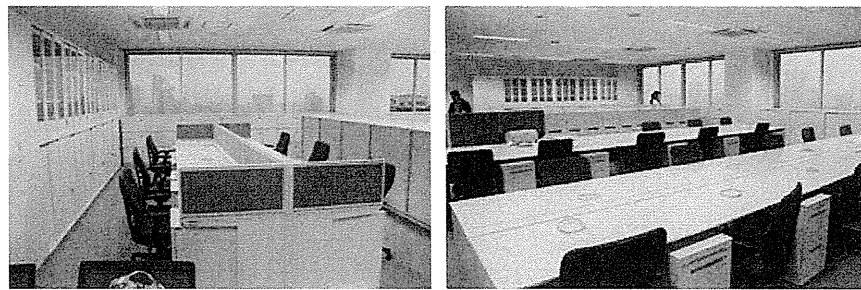
データの信頼性や利益相反の管理については、センターの設立前の準備委員会でも大きな関心事であ

Table 3. The UHCT Alliance Clinical Research Supporting System (UHCT ACReSS)

- システムのカスタム化が容易
- Web ベースで症例登録・割付け，データ収集
- アクセス権限に合わせた画面構成
- 来院スケジュールをカレンダー上で自動的に展開
- 進捗管理機能
- 内蔵メール機能による query やリマインダーメールの送付
- 文書管理機能
- ログ管理，バックアップ (サーバーは病院のサーバー室)

We developed UHCT ACReSS in collaboration with Fujitsu Advanced Engineering Corporation as a project of UHCT Alliance. The system is available for all researchers in the UHCT Alliance member universities.

り，アカデミアが主導することで，透明性，中立性，信頼性を確保する体制を構築した。すなわち，研究者とセンターにより研究立案を行い，企業から資金提供を受ける場合でも「アカデミア主導型受託研究契約」により東大病院が実施主体となって資金を一括受領・管理し，臨床試験の実施や報告には企業は係わらないこととした (Fig. 9)。また，センター自身の組織の利益相反を管理し，適正な運用を行うため，センター内に外部委員も加えたプロトコル検討委員会と財務委員会を設置した。プロト



早期・探索開発推進室

臨床研究支援センター中央管理ユニット

Fig. 8. Central Management Unit

Central Management Unit was moved to the 13th floor of the Education and Research Building of the Faculty of Medicine in February 2012 and collaborate with the Unit for Early-stage and Exploratory Development, which was newly established in April 2012. There are subdivisions for clinical trial operation, bio-statistics and data management, safety information and monitoring, all of which collectively forms the so-called “data center” and efficiently conduct a variety of high-quality clinical trials including trials for regenerative medicine.

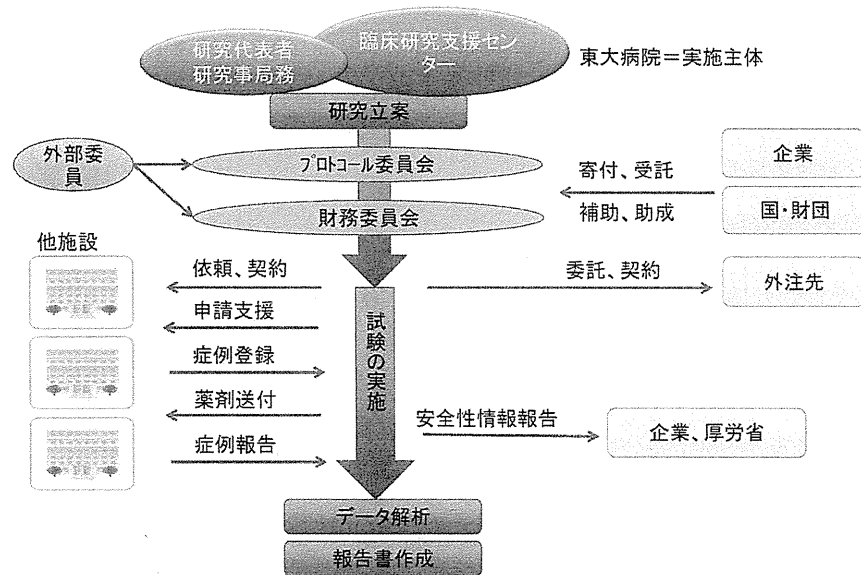


Fig. 9. Flow Chart for the Research Supported by the Central Management Unit

The Central Management Unit in collaboration of the Investigators makes the research planning including the project team assignment. Academia-driven planning and conduct of clinical trials helps research keep transparency, neutrality and reliability. If trials are funded by industries, contracts are made between industries and the University of Tokyo Hospital and trials are conducted by the Hospital as a sponsor.

コール検討委員会ではプロジェクトの支援の可否とプロトコルの内容の検討を行い、財務委員会では適正な資金管理について指導を行うこととした。

P1ユニットは、早期・探索的臨床試験の拠点の要として、first-in-human 試験等の早期の臨床薬理試験を実施する部署である。現在、P1ユニットが入る12床からなる臨床試験棟の改修を進めており、4月には開設できる見込みである。P1ユニットは、センター内の組織であると同時に1病棟としての位置づけであり、看護部、検査部、栄養管理室など院内の多くの部署から支援を得て運営する体制で整備を進めている。

6. 教育・研修

平成14年度からのコンサルテーションの実施により臨床研究の研究者は徐々に育ちつつある。しかし、診療科間の格差は小さくない。そこで、卒前卒後の段階から研究マインドの育成と臨床試験の進め方の基本の研修を行い、全体の底上げを図る必要があると考えている。東大病院では関係者の理解により、平成22年度から研修医の研修プログラムに臨床研究支援センターが選択にて組み込まれ、既に5

人が1カ月の研修を履修した。また、平成25年度からは医学生の5年次の臨床実習（必修）に2日間の日程で実習を組み込むことになっている。そのほかにも、内部の研究者向けの「研究倫理セミナー」（年3回開催、2年に1回必修）や公開セミナー「東大病院臨床試験セミナー」（年1回開催）などを開催している。

スタッフ向けには、大学病院臨床試験アライアンスの枠組みにより実務英語研修を3カ月コースで年3回開催しており、また、国公立大学CRC養成研修（1週間）を平成22年度文部科学省から東大病院が引継ぎ、毎年1週間の日程で実施している。

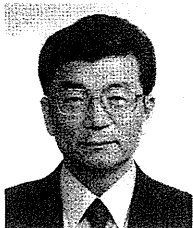
7. おわりに

東大病院では平成13年以来、治験だけでなく自主臨床試験の支援体制の整備を病院の事業として整備してきており、職員の努力と多くの関係部署の支援により積み上げてきたものが徐々に形になりつつある。今後は研究者の養成にさらに注力し、臨床研究を日常診療に融合させて行くことが、医療の質を高めることにつながると期待される。

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

— 早期・探索的臨床試験から市販後の臨床試験までのシームレスな支援体制

Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital — Seamless support to investigator-driven clinical trials from early and exploratory development to post-marketing research



荒川義弘(写真) 山崎 力

Yoshihiro ARAKAWA and Tsutomu YAMAZAKI

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

◎東大病院では1998年以来、治験を含む臨床試験の一元管理の体制を整備してきた。また、2001年に臨床試験部を発足させ、国際的に通用する臨床試験を実施できるようにICH-GCPを準用した支援体制を平成14年度(2002)に構築し、手順や手引きなどを公開してきた。さらに、近年はアカデミア主導の臨床開発の重要性やデータ管理などの品質管理の重要性が増し、Academic Research Organization(ARO)機能を有する中央管理ユニットを2010年に、早期臨床試験を実施するphase Iユニットを2012年に整備した。これらにより、シーズから市販後の臨床試験までシームレスに支援する体制が構築された。現在は医師主導の治験や先進医療B、再生医療などの開発型の支援を行う一方、市販後の多施設共同の大規模臨床試験(4群、600症例)などの実施を支援している。今後さらに実績を積み、自立化へ向けた整備を行っているところである。

Key Word : 早期・探索的臨床試験, phase I, Academic Research Organization(ARO), 医師主導の治験, ICH-GCP, 市販後の臨床試験

東大病院の臨床研究支援センターは、1994年の“治験管理室”に端を発し、一貫して医薬品の臨床試験の実施に関する基準(good clinical practice : GCP)を基本に、治験と並行して治験以外の臨床試験(自主臨床試験)を支援してきた組織である。

1998年の治験管理センター開設により臨床研究コーディネーター(CRC)による支援を開始し、2001年の臨床試験部創設によりICH-GCPを準用した自主臨床試験の指針と手引を整備し(表1)、コンサルテーションによるプロトコル作成支援を開始した。これにより、欧米一流誌に投稿しても恥ずかしくないプロトコルと審査体制の基盤が確立できた。これらの指針や手引きは2002年の策定当初より公開し、普及を図ってきたところである。

2010年には多施設共同研究の研究事務局を支援し、実施施設対応、データ管理やモニタリングなどの支援を行う機能を付加し、臨床研究支援センターとして組織改編を行った。さらに、2011年

表1 ICH-GCPを準用した自主臨床試験の指針・手順書・手引き

- | |
|--|
| 1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針(2003年2月制定) |
| 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書(2002年12月制定) |
| 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き(2002年12月制定) |
| 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き(2002年12月制定) |
| 5) 医師主導治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領(2002年10月9日制定) |

東大病院では平成14年度(2002)に以上の指針、手順書、手引きなどを作成し、公開してきた。

には厚生労働省の「早期・探索的臨床試験拠点(精神・神経領域の医薬品開発)」として選定され、phase Iユニットなどの整備を行ったところである。これにより、臨床研究支援センターはそれぞれ異なる機能を有する3つのユニットからなり、総勢60人あまりの組織となった(図1, 2)。また、これによりシーズから市販後の臨床試験までシ-

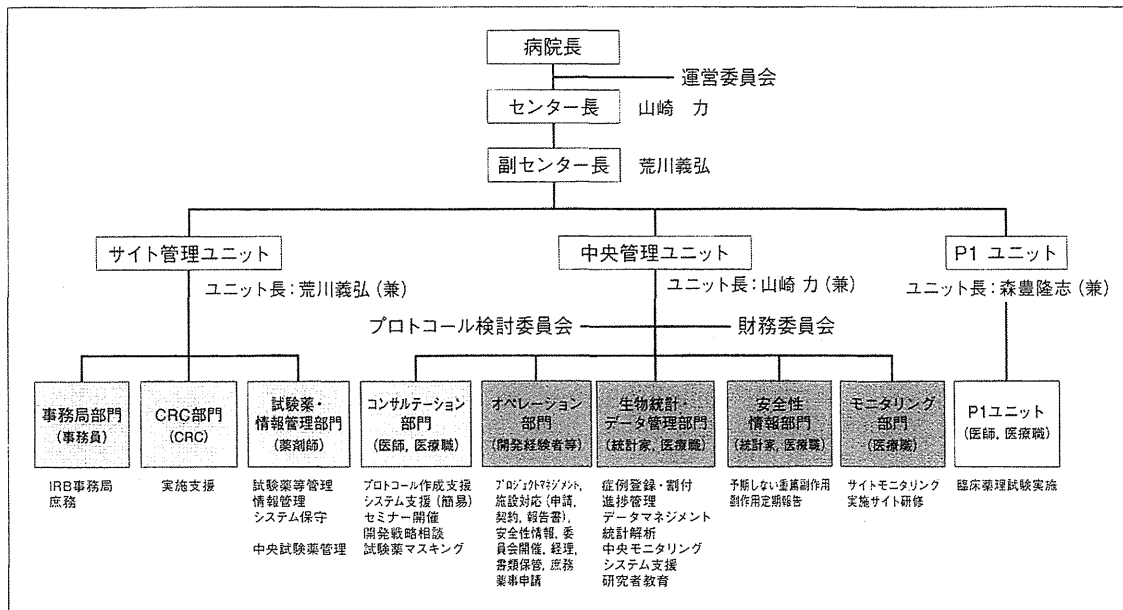


図 1 臨床研究支援センターの組織と業務

サイト管理ユニットは東大病院での試験の実施の支援，中央管理ユニットは ARO (academic (clinical) research organization: アカデミアによる臨床試験の管理などの支援組織) として品質管理を要する開発型の試験や市販後の多施設共同試験を支援する組織，P1 ユニットは first-in-human の phase I 試験など開発早期の試験を実施する組織である。各部門，ユニットは，それぞれの機能を分担しつつ，各専門職として相互に協力して試験を実施している。

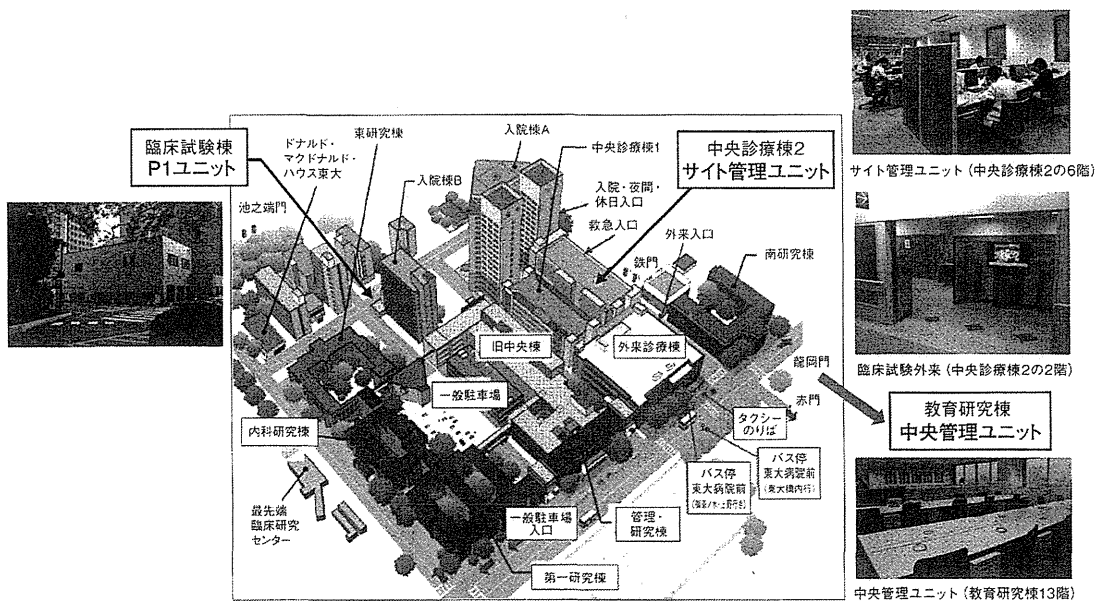


図 2 臨床研究支援センターの各ユニットの配置

P1 ユニットは入院棟 B に隣接した独立の建物(臨床試験棟)にあり，またサイト管理ユニットは中央診療棟 2 の外来棟に隣接するところにあり，それぞれの機能に適した配置となっている。中央管理ユニットは早期・探索開発推進室との連携の必要性からまとまったスペースが必要となり，2012 年 2 月に医学部教育研究棟に移転した。

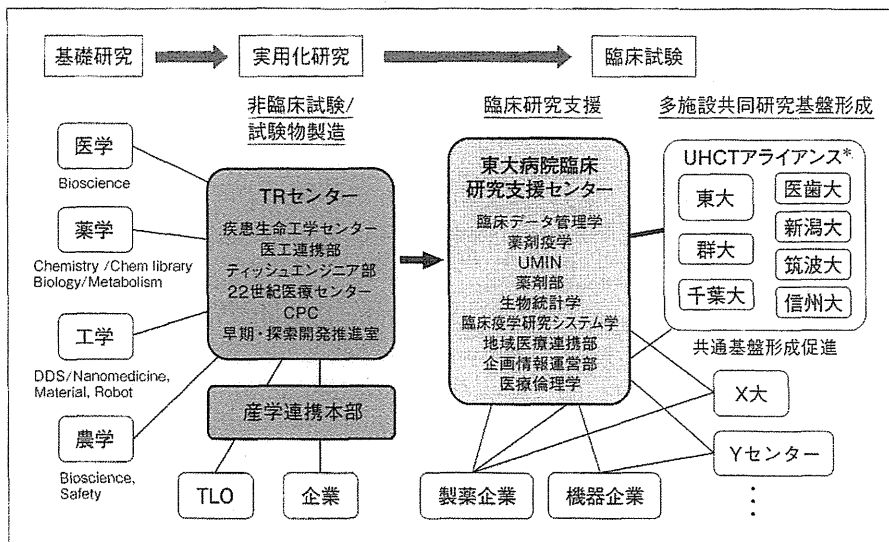


図3 東大病院におけるシーズから市販後の臨床試験までのシームレスな支援体制
 TRセンターは非臨床試験と試験物製造の調整を担当し、臨床研究支援センターは臨床試験の実施の支援を担当している。
 *：大学病院臨床試験アライアンス(2005年2月設立)。

ムレスに支援することが可能になった(図3)。

🌐 サイト管理ユニット

サイト管理ユニットは、東大病院での試験の実施の支援を行う組織で、臨床試験審査委員会 (institutional review board: IRB) の事務局部門、CRC 部門、試験薬・情報管理部門からなっている。東大病院では、治験以外の侵襲的介入試験(自主臨床試験)は表1の指針や手引きに則り、かならずコンサルテーション部門によるコンサルテーションを受けた後、病院のIRBにはかかるとなっており、その審査や報告の方法は、平成14年度(2002)より治験とほぼ同じICH-GCPを準用したのになっている。

CRC部門は、自主臨床試験へのCRC支援のニーズに柔軟に対応するため、各科で雇用したコーディネーターに対し研修などの支援を開始している。

試験薬・情報管理部門では、自施設の試験薬の管理だけでなく、試験薬の盲検化や東大病院が中心となって実施する多施設共同試験の中央試験薬管理なども担当している。現在実施中の市販後の多施設共同の二重盲検比較試験では、当院薬剤部製剤室にてカプセル充填し、臨床研究支援セン

ターにてマスキングを行い、症例の登録ごとに発送を行った。この試験は予定症例数の340症例を登録し、投与観察を行っているところである。

🌐 中央管理ユニット

中央管理ユニットは、アカデミア主導の治験および自主臨床試験の計画立案から実施・報告まで、高い信頼性を確保して、多施設共同試験においても円滑に実施できるよう支援する組織として2010年に設置した。支援する試験は大きく、①開発型と、②市販後のエビデンス形成型、に分けることができる(表2)。

開発型は、実態として希少疾患や難病を対象としたアカデミア主導の治験、先進医療や再生医療など、企業が手がけない疾患や新しいモダリティの治療法が多い。一方、市販後のエビデンス形成型は、生活習慣病に対する治療薬のプロファイルを明らかにする試験が多い。また資金も、前者は公的資金により、後者は企業などから受託研究契約などにより入手することが多いが、開発型では研究費が十分とはいえないのが実際である。東大病院では、病院予算で研究医療費を年2回の公募により研究者に配分しており、これにより先進医療などの促進を図っている。

表 2 支援する試験のタイプと具体例(東大病院の例)

臨床試験のタイプ	中央管理ユニット (ARO/コーディネーティングセンター)	サイト管理ユニット (IRB 事務局, CRC 支援, 試験薬管理など)	P1 ユニット (臨床薬理試験実施)
A: 支援する試験のタイプ			
開発型	希少疾患, 難病, 再生医療, 遺伝子治療(単施設・小規模→大学間連携)	・企業主導の治験 ・医師主導の治験 ・医師主導の自主臨床試験(プロトコール作成支援など)	・ phase I 試験 ・薬物相互作用, 食事の影響, 肝障害・腎障害時 PK, QT 延長確認試験 ・(生物学的同等試験)
市販後エビデンス形成型	・生活習慣病 (多施設共同, 真のエンドポイント or 作用プロファイル解析/クリニックと連携)	・自主臨床試験 (CRC 支援, 試験薬割付・管理)	---
B: 支援中の試験の具体例(2012年12月現在)			
開発型	・医師主導の治験 2 件〔小児体外式補助人工心臓(科研費), Alzheimer 病/TAK-070(科研費)〕 ・先進医療 B 2 件〔胃癌腹膜播種/パクリタキセル i.p. 投与(病院経費), 肺癌/ γ DT 細胞(病院経費)〕 ・再生医療 1 件〔口唇口蓋裂に伴う鼻変形/インプラント型再生軟骨(科研費)〕 ・その他計画中: 先進医療 B 1 件, 再生医療 3 件, 遺伝子治療 1 件, 医療機器 1 件	・企業主導の治験(2012年12月現在 新規 43 試験, 約 90 試験稼働中) ・医師主導の治験(3 試験) ・医師主導の自主臨床試験(年間約 70 件, 開発戦略相談, プロトコール等作成支援など)	・医師主導の治験(phase I 試験, TAK-070) ・企業主導の治験(生物学的同等試験, バルサルタン) ・自主臨床試験(薬物相互作用)
市販後エビデンス形成	・薬物プロファイル(アリスキレン, 受託研究費, 2 群 40 症例) ・実薬対照(ヒアルロン酸製剤 3 剤・貼付薬, 4 群 600 症例) ・薬物プロファイル(ビルダグリブチン, 受託研究費, 2 群, 60 症例)	・J-DOIT-3(糖尿病強化療法) ・J-ADNI(Alzheimer 病縦断研究)	---

支援する試験は大きく開発型と市販後のエビデンス形成型に分けることができる。ARO 機能を担う中央管理ユニットでは開発型は実態として希少疾患や難病を対象としたアカデミア主導の治験, 先進医療や再生医療など, 企業が手がけない疾患や新しいモダリティの治療法が多い。一方, 市販後のエビデンス形成型は生活習慣病に対する治療薬のプロファイルを明らかにする試験が多い(A, B)。

新しい治療法の開発は大学病院の使命であり, 支援体制の重点的整備が必要である。

中央管理ユニットの大きな特徴は, 東大病院が実施主体として実施することが可能なことである(図 4)。研究資金の透明性の確保や利益相反管理も試験の信頼性に対して求められるようになった。東大病院ではこの問題を 2009 年に議論し, 企業などから資金提供を受ける場合は, アカデミア主導であっても受託研究契約により東大病院が受領し, 東大病院が実施主体として実施することとした。したがって, 多施設共同試験においても, 他の施設には東大病院が依頼者として依頼することが可能であり, 現在実施している試験もそのような形態をとっている。

P1 ユニット(phase I ユニット)

アカデミアも含めた日本および世界発の新薬の開発を促進し, 新薬を患者により早く提供できるようにするためには, phase I の段階から日本で早期に開発着手することが必要である。また, こうした体制を整備し, ノウハウを蓄積することでアカデミア発の臨床開発も円滑に進むようになる。

P1 ユニットは東大病院の 1 組織であり, また, 1 病棟として整備した(図 5)。したがって, 救急救命センターや検査部, 放射線部, 看護部, 薬剤部, 医療情報部, 事務部など病院全体からの全面的支援が受けられるだけでなく, phase I 試験の段階から proof of concept 試験(臨床第 II 相前期の探索的試験)をにらんだ専門医との連携が可能

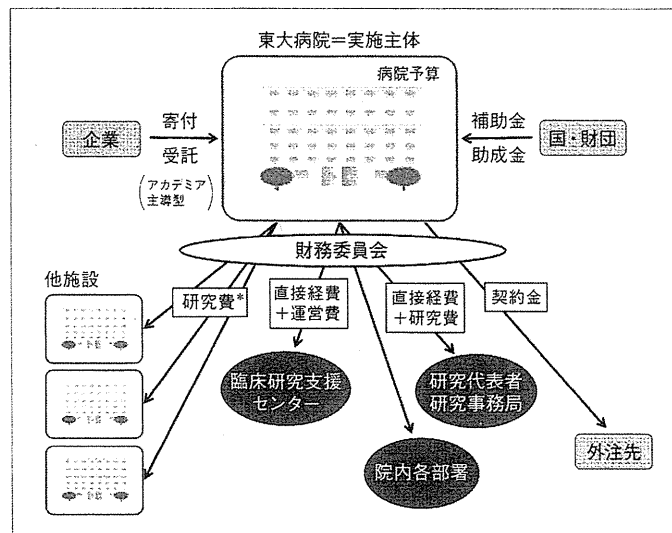


図4 中央管理ユニットが支援する臨床試験の実施主体と利益相反に配慮した研究費の管理

中央管理ユニットは、研究者に協力して実施体制も含めた研究立案を行い、アカデミア主導で臨床試験を実施することにより、透明性・中立性・信頼性を確保する。支援するプロジェクトの採否は外部委員も入ったプロトコル検討会で決定される。企業から資金提供を受ける場合でも、受託研究などの契約により原則として一括して資金を受け、東大病院が実施主体となって実施することで管理体制を明確にする。

*：科研費などの場合は国から直接交付される。

である。現在、森豊隆志 P1 ユニット長をはじめ 26 名が所属し、うち専任が 8 名、他はエフォート管理などによる兼任となっている。

P1 ユニットは 2012 年 4 月に開所し、手順などの整備を行い、トレーニングを兼ねた試験(自主臨床試験と企業主導の治験)を実施した。2013 年 3 月には、東大主導でアルツハイマー病治療薬 (TAK-070) の first-in-human 試験を開始する予定である(アメリカで単回投与試験まで実施した経緯はあるが、反復投与を含めた本格的第 I 相試験ははじめてである)。

現在は 13 床で運用を開始しているが、将来的には平成 28 年度(2016)に竣工予定の新入院棟の 12 階に 30 床よりなる治験フロアを開設予定であり、そのための助走期間と位置づけている。

東大病院における人材育成

研究者や人材育成は、支援体制の整備とともに、臨床研究推進の両輪として重要である。東大病院では学内外の研究者やスタッフに対してさま

ざまな研修やセミナーの機会を設けている(表 3)。最近では卒前・卒後教育にも力を入れており、卒前のクリニカルクラークシップ(2 日間、必修)や研修医初期研修(1 カ月間、選択)での実習の機会を設けている。

また、研究者やスタッフに対しては、従来から実施していた倫理セミナー(院内研究者必修)や臨床試験セミナー(公開セミナー)、臨床試験方法論(公開講座)に加えて、以前文部科学省主催で実施していた“国公立大学 CRC 養成研修”も、2010 年より東大病院主催で実施している。

おわりに——組織整備とサステナビリティ

東大病院では 1998 年の治験管理センター設立以降、病院が中心となって臨床研究の支援体制の整備を順次進めてきており、また、整備した規則、手順、手引きなどを公開してきた。臨床研究の推進には、①研究者の育成、②倫理委員会、③支援組織、の 3 つがバランスよく整備されないとうまく機能しない(図 6)。また、多施設共同で実施す

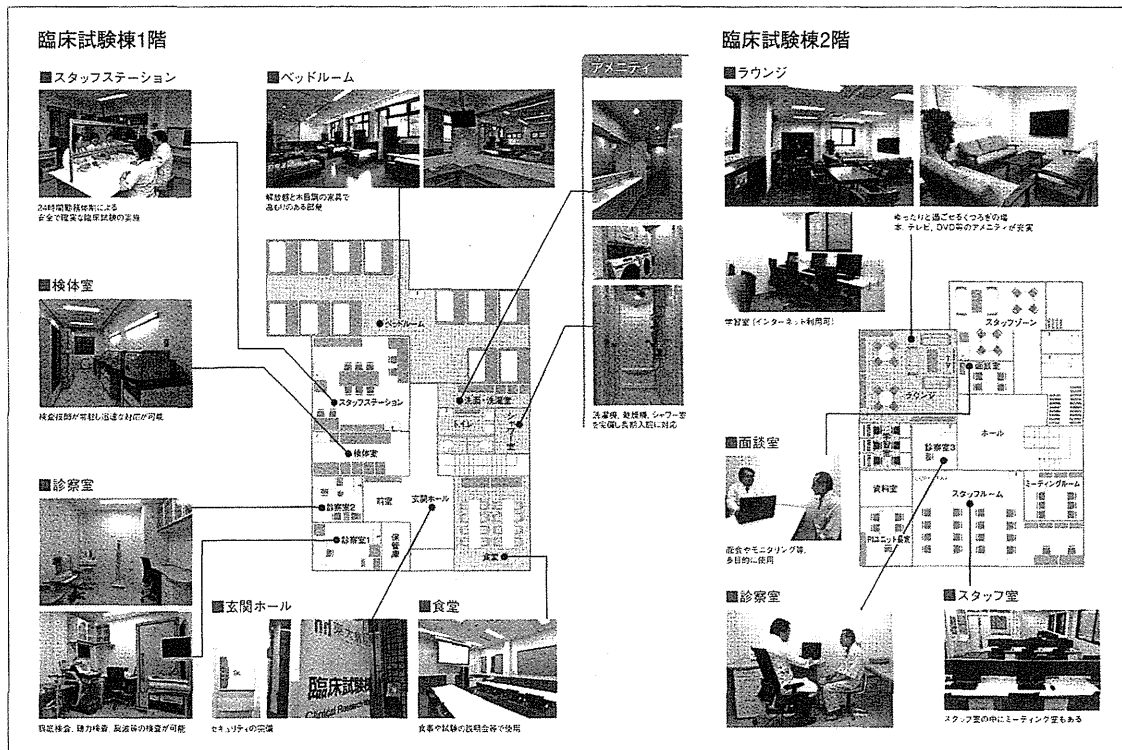


図 5 P1ユニット(phase I ユニット：臨床試験棟1階, 2階)

2012年4月の開設当初は12床であったが、13床に増床した。将来的には2016年竣工予定の新入院棟12階の治験病床(30床)に拡大予定である。P1ユニットは東大病院の1病棟として位置づけられており、病院からの全面的支援が得られ、また安全管理、動線、アメニティに配慮した設計となっている。

表 3 東大病院における人材育成

<p>卒前・卒後教育</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クリニカルクラークシップ(III BSL, 2日間, 必修) 医学部3年次当センター2日間実習, 2013年度より開始 ・研修医初期研修(1カ月間, 選択) 初期研修2年目に臨床研究支援センターを組み入れ, 2010年より開始, すでに6人の受け入れ実績あり <p>研究者・スタッフ教育</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「東大研究倫理セミナー」(医学部・病院内, 年3回開催, 隔年必修, 受講証発行) 2003年5月開始, 年間1,400人程度受講 ・「東大病院臨床試験セミナー」(臨床研究支援センター主催公開セミナー, 毎年開催) 2000年12月より開催, 毎回300人を超える参加登録あり ・「臨床研究方法論」(公開講座, 短期集中講座, 寄付講座を中心に実施) ・「国公立大学CRC養成研修」(東大病院主催, 年1回, 5日間) 2010年度より文科省主催から東大病院主催へ移管 ・「大学病院臨床試験アライアンス実務者研修」(新潟大学が主導) 集合研修やテレビ会議を通じた実務研修を年数回開催, また, 独自に企画した添削を主体とした実務英語研修を3カ月単位で年3回実施
--

る場合は施設間の手順の標準化が必要であり、国際共同試験への参画や一流誌への投稿を考慮すれば、国際標準であるICH-GCPを導入した体制を整備すべきである。品質管理もますます要求される時代になっており、研究者に対するプロジェク

ト管理やデータ管理などの支援がますます望まれるようになってきている。

一方、これらを支える基盤を整備・維持するためには、教育研修にかかわる教員、情報基盤や倫理審査、研究管理などの基盤部分は、運営交付金

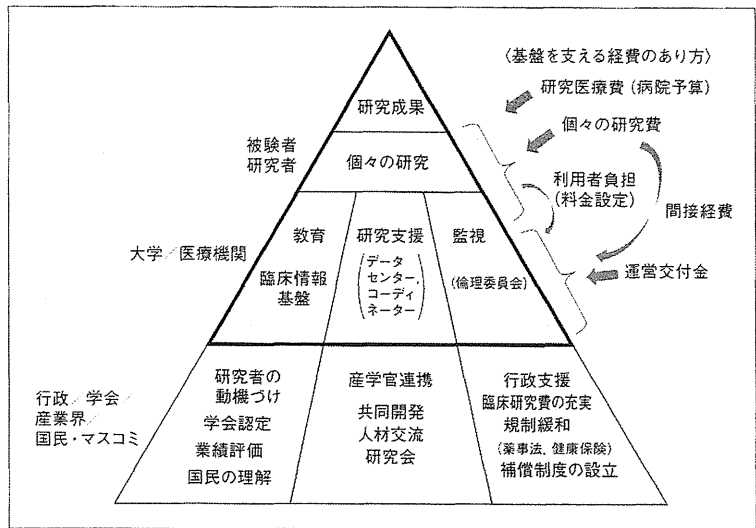


図 6 臨床研究の基盤とサステナビリティ¹⁾(一部改変)

臨床研究の推進のためには、教育、臨床情報基盤、研究支援、監視(倫理委員会など)がバランスよく整備されることが重要である。また、国際共同試験への参画や一流誌への投稿を考慮すれば、国際標準であるICH-GCPを導入した品質管理体制が必要である。これらを整備・維持するためには、基盤部分は運営交付金と間接経費にて、個々の研究に対する支援(サービス)に対しては料金徴収で賄うことが望ましい。運営交付金と科研費の充実を望むところである。

と間接経費で充当し、一方、個々の研究に対する科研費などの補助金には、支援センターが提供するデータ管理やプロジェクト管理などの各種サービスに対して料金として支払う経費が算定されることが適当と考えている。ゆえに、臨床研究の基盤整備と維持のためには、運営交付金と科研費の

充実化を望むところである。

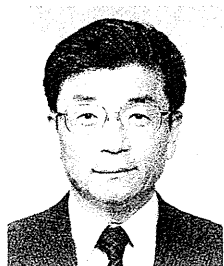
文献

- 1) 荒川義弘：大学病院における臨床研究のあり方。特集1，臨床医学研究の発展のために。学術の動向，8：37-42，2006。

* * *

アカデミア主導の臨床開発の拠点とネットワーク

Coordinating centers and networks for clinical development of drugs and medical devices by investigators



荒川 義弘

Yoshihiro ARAKAWA

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

◎アカデミア主導の臨床開発の環境の整備が日本でもはじまった。東大病院をはじめ大学病院を中心に、多施設共同試験のコーディネーティングセンター機能を有した拠点が整備されてきており、それら拠点のネットワークも形成されつつある。一方、研究者の育成や疾患別ネットワークの形成はまだ十分とはいえず、神経変性領域では筋ジストロフィーネットワークや Alzheimer 病の縦断研究(J-ADNI)のネットワークなど、まだ限られている。今後、ネットワークを中心に疾患の自然歴の調査とともにその解明を行い、バイオマーカーや各疾患に適した臨床評価指標を開発し、新薬の臨床評価を行う基盤とすることが期待される。



： トランスレーショナルリサーチ(TR)、臨床開発、医師主導の治験、ネットワーク、
： コーディネーティングセンター

難病や希少疾患に対する創薬研究の産官学における環境が変わりつつある。

国は、“健康・医療戦略”や“日本版 NIH”など、基礎研究から創薬研究に至るシームレスな研究開発体制をオールジャパンで構築し、健康長寿と医薬品・医療機器産業の育成をめざしている¹⁾。2014年度概算要求には、大型予算に“脳とこころ”“難病”“ゲノム医療”など神経変性疾患にかかわる領域の研究開発が盛り込まれている²⁾。また、アカデミアを対象とした医薬品医療機器総合機構(PMDA)による薬事戦略相談などの施策はすでに開始されている。

一方、大手製薬会社においては生活習慣病の治療薬などブロックバスターといわれる大型製品の開発が難しくなり、難病や希少疾患など治療満足度の低い疾患に目が向けられている。また、大手製薬会社の医薬品のルーツはもともとアカデミア発のものが多くという現実から、アカデミアとのオープンイノベーションに注目が集まりつつある。

もうひとつのセクターであるアカデミアでは、トランスレーショナルリサーチ(translational research: TR)拠点、早期・探索的臨床試験拠点、

臨床研究中核病院など、拠点を中心とした支援組織の整備がはじまっている。しかし、アカデミアによる早期の臨床試験を産業界による後期臨床開発につないでいくためには拠点の整備だけでは進めることはできず、調整医師などの研究者の育成や臨床試験のためのネットワークが必要になるが、まだ十分とはいえない状況である。

本稿では、研究開発において研究者がおもに担うべき事項と、アカデミア側の開発拠点の整備と連携体制、および疾患領域別ネットワークについて概説する。



研究開発において

研究者がおもに担うべき事項

基礎研究の成果を日常臨床に導入するまでには、①候補化合物の創成、②知財、③試験物の製造・品質管理、④非臨床試験、⑤安全性を中心とした早期臨床試験(第I相試験)、⑥少数の患者で行う探索的臨床試験(第II相試験)、⑦機能評価を主要指標とした検証的試験(第III相試験)、⑧承認申請、⑨薬価収載、と多くの専門家が長い年月と資源をかけて段階的に進めていくことになる。と

くに、PMDA の意見を聴きつつ、産学で連携して進めることが不可欠である。産学連携ではたがいのもてる技術を補完して研究開発を進めることになるが、一般的にアカデミアの研究者が中心に進めるべき事項としては以下の事項があげられる。

- ① 疾患解析による標的分子の特定
- ② *In vitro* および *in vivo* の非臨床薬効薬理試験方法の策定
- ③ 臨床評価指標の設定(バイオマーカー, イメージング, 機能評価スケール)
- ④ 被験者リクルート
- ⑤ 臨床試験における安全性評価
- ⑥ 対象疾患の疫学的事項の調査, 自然歴の収集, レジストリー

①および②は創薬における探索研究の段階のものである。③～⑤は臨床試験のデザインおよび実施にかかわること, ⑥は疾患の理解と試験成績の比較対象としての利用にかかわることである。

臨床導入にあたっての大きな壁は, GMP 基準を満たす試験薬の調達, GLP 基準に則った安全性試験などの実施, さらには臨床評価の試験デザインである。とくに新規疾患や新規機序の治療薬の場合は開発戦略や臨床試験デザインで苦慮することが多く, それゆえ, PMDA との対話のなかで進めていく必要がある。たとえば, リクルート可能な患者数が限られていること, 新規臨床評価指標の策定, 自然歴の欠如, 対照群の設定の困難性, 試験期間の長期化と患者の脱落など多くの困難があり, 粘り強く段階を踏んで解決していくことが重要である。

開発拠点の整備と連携体制

文部科学省の TR 拠点³⁾, 厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点⁴⁾, および臨床研究中核病院⁵⁾およびグローバル臨床研究拠点⁶⁾などの開発拠点では, 国の支援を受けて多施設共同試験の支援組織の整備が進んでいる。また, これ以外にも独自に整備を進めている大学もある。

このような拠点の支援を受けた試験は日米 EU で合意した“医薬品の臨床試験の実施に関する基準”(ICH-GCP)に準拠した品質管理により, 治験以外の臨床研究であっても製造販売承認申請の資

料として使用可能な方向で検討が進んでいる。ICH-GCP と“臨床研究に関する倫理指針”のもっとも大きな違いは, 品質管理・品質保証の規定や, 安全管理に関する国の審査が倫理指針にはないことである。拠点ではプロジェクトマネージャー, 薬事の専門家, データ管理の専門家, 生物統計家, モニタリング担当者, 安全性情報の担当者などを整備し, ICH-GCP 準拠の実施体制を構築することが求められている。治験受託機関(contract research organization: CRO)のアカデミア版のような機能であるが, 拠点として研究者や支援スタッフの教育・研修も担当し, また, 自ら研究を実施することもある。

欧米ではこのような組織はコーディネーティングセンター(coordinating center)などとよばれ, 大学などに付属し多くの領域の研究を支援するものと, 疾患ネットワークに特化したものがある。疾患領域に特化した拠点については次項の疾患ネットワークで記載する。

アメリカの Clinical and Translational Research Award(CTSA)の医療機関は NIH のファンドを受けた全米約 60 の拠点施設であり, コンソーシアムを形成している⁷⁾。NIH グラントの支援を受けていた General Clinical Research Center の後継とされ, 多くの施設は臨床試験専用の病床や外来を備えた臨床研究ユニットを有している。EU 各国でも地域ごとに拠点をおき, ネットワークを形成している。たとえば, ドイツには Coordinating center for Clinical Studies(KKS)のネットワークがある⁸⁾。

アメリカ・デューク大学の Duke Clinical Research Institute(DCRI)は世界でもっとも大きなコーディネーティングセンターで, 自らを academic research organization(ARO)と称している。220 人以上の教員を含む 1,200 人あまりのスタッフを擁し, 循環器領域を中心に幅広く支援をしている⁹⁾。アメリカだけでなく, 世界中の拠点と連携し, 企業主導の治験も含め, グローバルに臨床試験を展開している。オックスフォード大学にも Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit(CTSU)という 250 人以上のスタッフを擁するコーディネーティングセンター

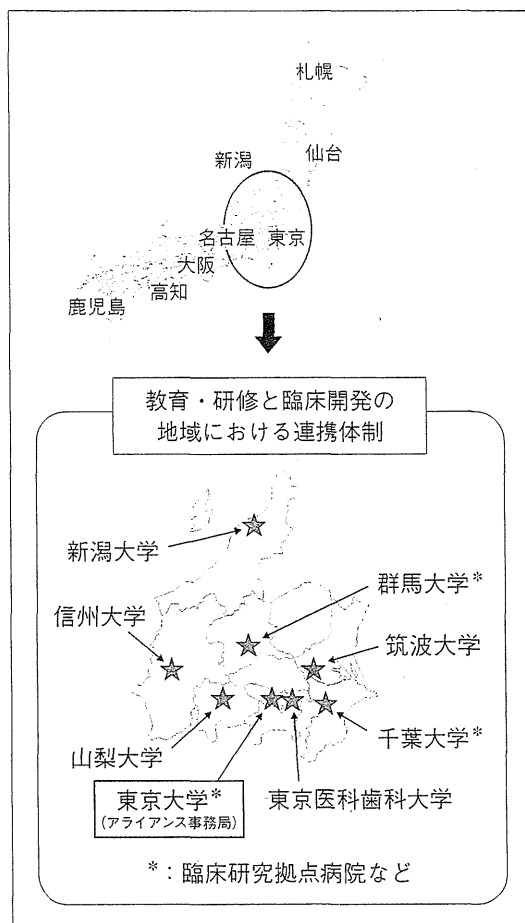


表 1 大学病院臨床試験アライアンスの特色と趣旨

1. 関東甲信越の8国立大学病院より構成
2. 臨床研究の支援部門の有志で設立
3. 先駆的な地域臨床研究ネットワークとして以下の事業を連携して推進
 - ・研究者と専門スタッフの養成
 - ・治療満足度の低い疾患に対するアカデミア発の新規治療法の大学間連携による開発
 - ・日本の医療環境におけるエビデンスの形成

図 1 大学病院臨床試験アライアンス

大学病院臨床試験アライアンスは2013年、山梨大学の加盟により関東甲信越の8国立大学のアライアンスとなった。加盟大学には文部科学省のトランスレーショナルリサーチ拠点(東京大学)、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点(東大病院)、および臨床研究中核病院(千葉大学病院、群馬大学病院)が含まれ、また、筑波大学病院では独自にコーディネーティングセンターを整備している。各大学がタスクを分担し整備を行うスタイルは従来どおりであるが、2013年度アカデミア主導の臨床開発での連携に大きくシフトさせた。2011年にはISO9001を取得し、毎月のテレビ会議により進捗を管理している。事務局は東大病院にある。

があり、やはり循環器領域を中心にアウトカム研究などの試験をグローバルに展開している。

日本でも支援組織の連携の枠組みが形成されつつある。関東甲信越地区の8つの国立大学病院の支援組織からなる“大学病院臨床試験アライアンス”は2006年に有志で設立され、国際共同治験に耐えうる環境の整備を連携して行ってきた(図1)。治験コーディネーターなどのスタッフの国際化対応の実務研修も行っている。2013年からは臨床研究に大きく舵を取り、研究者やデータ管理者など専門家の育成をはかるとともに、大学間でリソースを有効活用して臨床研究を推進する枠組みの構築に取りかかった(表1)¹⁰⁾。この枠組みは臨床試験を実施する段階での被験者リクルートにも応用が利き、患者紹介により地域の拠点に被験者を集積することができる。これ以外にも、TR拠点のネットワーク、九州や東北の大学病院のネットワークなどがある。

また、国立大学附属病院全45病院からなる“国立大学附属病院臨床研究推進会議”(以下、推進会

議)を2012年10月に立ち上げた(図2)。臨床研究にかかわるさまざまな活動の大きなプラットフォームとし、その上で情報共有と連携をはかっていくことをめざしている。事務局は東大病院にしている。推進会議には5つのトピックグループ(サイト管理、ネットワーク、ARO/データセンター、教育・研修、人材育成とサステナビリティ)を設け、活動を開始したところである。

疾患領域別ネットワークと拠点

1. アメリカの疾患領域別ネットワーク

アメリカには疾患領域別ネットワークと一体になってコーディネーティングセンターを設置しているものが少なくない。たとえば、Alzheimer病に特化したAlzheimer's Disease Cooperative Study(ADCS)¹¹⁾やNIHのNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)の臨床試験ネットワークNetwork for Excellence in Neuroscience Clinical Trials(NeuroNEXT)¹²⁾などがある。

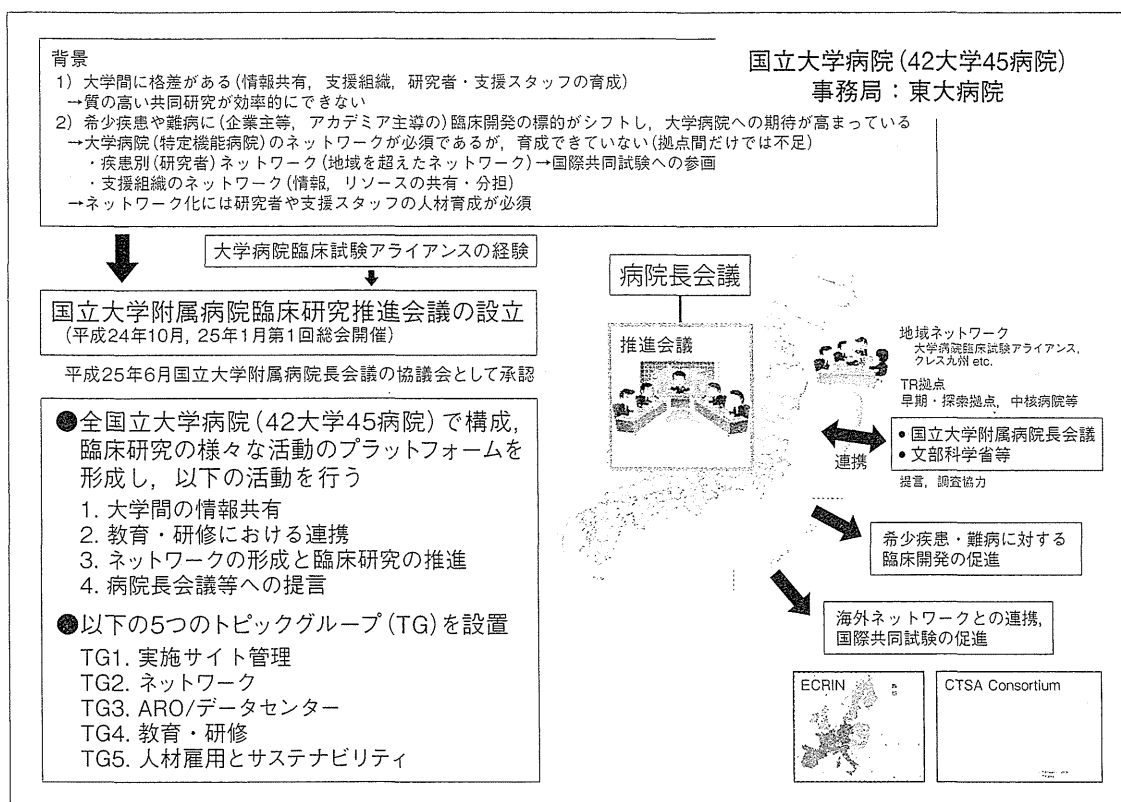


図 2 国立大学附属病院臨床研究推進会議

2012年10月国立大学附属病院の臨床研究の支援組織の協議会として設立された。拠点などのさまざまな活動の大きなプラットフォームとして機能し, 大学間の情報共有と標準化・連携をはかりアカデミア発のシーズの臨床開発やエビデンス形成を促進することを目標としている。5つのトピックグループをおき, 具体的課題を検討する。2013年6月, 推進会議は国立大学附属病院長会議の傘下に入り, 病院長会議との連携の下で活動を開始した。事務局は東大病院にある。

ECRIN: European Clinical Research Infrastructure Network(国別ネットワークのネットワーク),
CTSA: (USA)Clinical and Translational Science Award(NIH ファンドを受けた地域拠点)。

ADCS は, カリフォルニア州立大学サンディエゴ校(UCSD)と National Institute of Aging(NIA)が1991年に設立した組織であり, 連邦政府の Alzheimer 病に関する臨床研究を推進している。ADCS が中心となって進めた軽度認知症患者, 早期 Alzheimer 病患者および健康高齢者の縦断観察研究 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)は, さまざまなバイオマーカー, MRI や PET などの画像, 認知機能評価などにより, Alzheimer 病の進行の理解と疾患修飾薬(疾患の進行を抑止する医薬品)の開発の基盤として貢献している。現在, さらに早期の段階のアミロイド PET 陽性の軽度認知症および認知機能正常高齢者を対象とする研究(ADNI2)が進行している。日本でもこれらに対応し, J-ADNI がすでにエントリーを終了し, J-ADNI2 も開始されたところである(後述)。アメリカではこれ以外にも Alzheimer

病に対して, DIAN 研究(ワシントン大学)や A4 研究(ハーバードメディカルスクール)など NIH のファンドと企業の協力も得て治療薬開発を進めている研究グループがあり, たがいに情報共有している。

NINDS の NeuroNEXT は神経疾患に共通の臨床試験ネットワークであり, ファンドの機会も用意されている。データコーディネーティングセンターはアイオワ大学が担当し, 臨床コーディネーティングセンターはマサチューセッツ総合病院の Neurological Clinical Research Institute が担当している。

2. 日本の疾患領域別ネットワーク

日本でもがん研究の臨床試験グループではすでに多くの活動の歴史がある。国立がん研究センターに拠点を置く日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)はとくに有名である。このほか, 婦人科

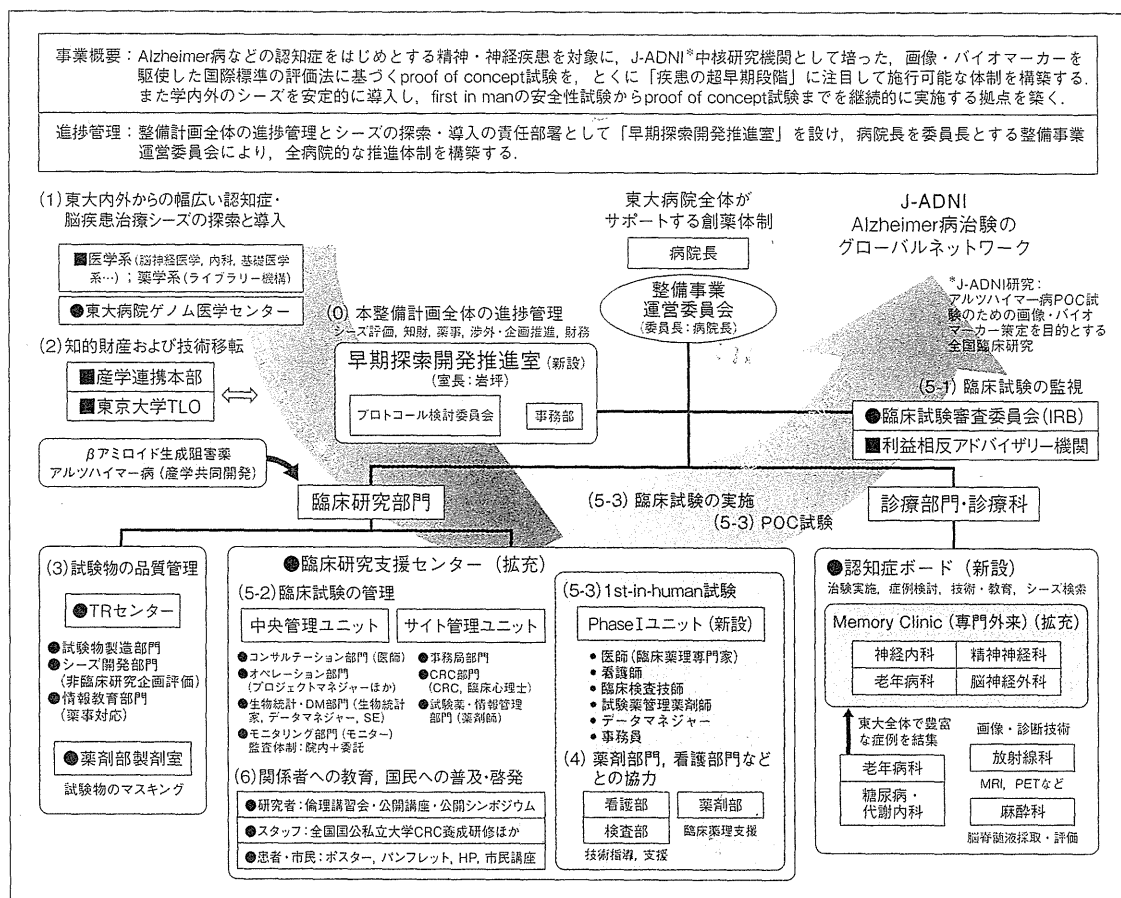


図3 精神・神経領域の医薬品開発の拠点(早期・探索的臨床試験拠点)としての東大病院の体制整備¹⁶⁾

東大病院は2011年7月厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点(精神・神経領域の医薬品開発の拠点)に選定され、phase I unit (P1 ユニット)や臨床研究用のPET, MRIなどを設置し、臨床評価機能の強化をはかった。P1 ユニットはハード・ソフトの整備を終え、2012年10月に臨床薬理試験を開始した。現在はAlzheimer病の疾患修飾薬のFirst-in-humanの第I相試験を実施している。早期・開発推進室や臨床研究支援センター中央管理ユニットには企業で臨床開発を担当していた専門家を多数迎え入れ、幅広く支援を行っている。

悪性腫瘍研究機構(JGOG)や日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)などがあり、それぞれ研究事務局やデータセンターをおいている。

精神・神経領域ではまだネットワークは限られている。筋ジストロフィー臨床試験ネットワークは国立精神・神経医療研究センターに拠点を置き、活動を開始している¹³⁾。国立病院機構の病院および大学病院などからなり、医師だけでなく、ケアにかかわるさまざまな職種のメディカルスタッフが参加している。2013年5月のネットワークの調査では28施設での診療患者数は約5,700人にのぼり、Duchenne型が30%を占めている。すでに、アカデミア発の新薬の臨床試験が計画されており、今後の発展が期待される。

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業“運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班”は、

21の研究施設や医療機関で、多系統萎縮症(MSA)の疾患の自然歴の調査や疾患感受性遺伝子のゲノム解析を行う多施設共同研究体 Japa Multiple System Atrophy research consortium (JAMSAC)を組織している¹⁴⁾。今後、新薬開発の基盤にもなることが期待される。

Alzheimer病縦断研究 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)の日本版 J-ADNIが東京大学医学部神経病理・岩坪 威教授を代表に全国レベルで展開されている。疾患早期の経過を臨床評価、画像、バイオマーカーを駆使して解析するとともに、Alzheimer病の進行を抑制する疾患修飾薬の開発の基盤となることをめざしている。現在、さらに疾患の早期の段階を対応とする縦断研究 J-ADNI2が開始されたところがある。事務局は東大病院臨床研究支援センター

央管理ユニットが担当している。

東大病院の臨床研究支援センターは2010年にコーディネーティングセンター機能を有する中央管理ユニットを整備し、GCP対応の医師主導の治験や再生医療、遺伝子治療、先進医療Bなど、品質管理の必要な多施設共同試験などの支援をしている。2011年7月には厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点(精神・新鋭領域の医薬品開発)に選定され、早期開発の拠点として phase I unit (P1ユニット)の整備を行った¹⁵⁾(図3)。P1ユニットは13床を有する独立棟(臨床試験棟)で、入院棟に隣接している。2016年度竣工予定の新入院棟(入院棟Ⅱ期)では12階フロア全体が30床からなる治験病棟となり、臨床評価機能と研究参加者のアメニティのさらなる向上がはかられる予定である。P1ユニットは病院の1病棟として、看護部、検査部、循環器内科、救急部など、院内の全面的な支援を受けている。2012年3月に建屋が竣工し、その後手順書の整備や研修を積み、同年10月には最初の臨床薬理試験を健常人ボランティアを対象に実施した。さらに、企業主導の治験を経て、2013年3月には Alzheimer 病疾患修飾薬 TAK-070 の医師主導の first-in-human 第 I 相治験を開始した。TAK-070 は2012年に武田薬品工業より知財を承継し、東大病院が自ら GMP 対応の製剤発注から開発を行っているものである。医薬品の開発には多大な人材と資金、期間を要し、国からの絶大な支援が必要である。

このほか、特定の臨床試験のために国内の施設の連携で実施したものは多いと思われる。球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に対するリュープロレリン酢酸塩のプラセボ対照の医師主導の治験では、名古屋大学医学部神経内科・祖父江元教授を中心に全国ネットで199人の患者に試験薬が投与された。主要評価項目の嚥下機能の評価では全体では有意差がつかなかったものの、発症10年未満の早期のSBMA患者を対象としたサブ解析では有効

との示唆が得られている。

おわりに

神経変性疾患の医薬品開発には標的分子の特定から臨床開発まで多くの課題があり、産官学に患者団体も含め、取り組んでいく必要がある。日本はアカデミアの開発拠点の整備が東大病院をはじめようやくはじまったところであり、疾患ネットワークもまだまだ整備されていない。バイオマーカーなど最新の知見を取り入れた疾患の自然歴を構築し、科学的に解析し、医薬品開発に結びつけていくことが重要である。また、国に対しては試験薬の調達や非臨床試験の実施も含めた臨床試験の実施のための公的資金の充実を望むところである。

文献/URL

- 1) <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousuisin/kettei/taisei.pdf>
- 2) <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousuisin/dai2/siryoul.pdf>
- 3) <http://www.tr.mext.go.jp>
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520001jym4.html>
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000304vd.html>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120615-01.pdf>
- 7) <https://www.ctscentral.org/about-us/ctsa>
- 8) <http://www.kks-netzwerk.de/en/homepage.html>
- 9) <https://www.dcri.org>
- 10) <http://plaza.umin.ac.jp/~UHCTA/cgi-bin/information.cgi?mode=viewandtgtmon=2013-05andpvc=130524100807>
- 11) <http://www.adcs.org/Default.aspx>
- 12) <http://www.neuronext.org>
- 13) <http://www.mdctn.jp>
- 14) Ichikawa, Y. : Japan Multiple System Atrophy Research Consortium (JAMSAC). 臨床神経, **50**: 927, 2010.
- 15) 荒川義弘, 山崎 努: 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター. 医学のあゆみ, **244**: 1154-1160, 2013.
- 16) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200001xhgb-art/2r9852000001xhli.pdf#search='早期・探索的臨床試験拠点'>

* * *

Laser-Perforated Porous Nonwoven Chitosan Nerve Conduit*

Petros RODOTHEOU**, Wei WANG***, Soichiro ITOH***,
Mutsumi OKAZAKI** and Kazuo TAKAKUDA**

**Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo Medical and Dental University,
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan
E-mail: wang.mech@tmd.ac.jp

***Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University,
2-3-10 Kanda-Surugadai, Chiyoda, Tokyo 101-0062, Japan

Abstract

Chitosan nonwoven mesh conduit was introduced with perforating pores on the wall by laser-drilling process. The pore size was set at 200 μm and the pore interval at 1mm. Twelve mm long grafts of following 4 groups (N=5, respectively) were implanted to rat sciatic nerve defects: non-pore, 2 lines of pores, 4 lines of pores and isograft. After 12 weeks standard nerve function evaluations were performed including functional test, electro conductivity test and histological analysis. It was found that revascularization of the conduit contents was improved with pores drilled, but accompanied nerve regenerative improvements were only shown as maturation of fasciculi, not with the general parameters of axon diameter and density.

Key words: Nerve Regeneration, Chitosan Conduit, Laser Perforating, Nano Scaffold

1. Introduction

Bridging of large gaps between the cut ends after peripheral nerve injury and restoration with sufficient functional recovery has always been a clinical challenge. Autografts have been used as first line therapy and were the gold standard choice for peripheral nerve grafts, but they had the drawback of sacrificing healthy functioning nerves. Recent developments of biocompatible and degradable materials made the use of artificial guide conduits in repairing these injuries more and more a promising alternative solution. Various natural and synthetic biomaterials have been investigated as scaffolds for peripheral nerve regeneration such as collagen, gelatin, chitosan, fibroin, poly lactic acid (PLA), Poly glycolic acid (PGA), and Poly lactic acid caprolactone (PLAC) (1-6).

Chitosan is a partially de-acetylated derivative of chitin, extracted from crustacean shells. The metabolic products of chitosan are saccharides and glucosamines, which are constituents of normal metabolites in mammals. Chitosan is proved to have mild foreign body reaction, wound healing effect and antibacterial function (7). Also with its easy fabrication and appropriate mechanical property, chitosan is widely-applied for biomedical applications (8). A Three dimensional fibrous porous chitosan scaffold was obtained by electro spinning of chitosan solution and conduits fabricated from it showed excellent peripheral nerve regenerative function even comparable to isografts in rats (9-11).

Rapid and sufficient reconstruction of vascular network is always considered playing a crucial role in tissue regeneration (12-13). Porous biomaterials with interconnected channels aiming fast vascular ingrowth were developed through various