

2008/6008A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と 環境整備のための教育プログラム作成

(H18-臨研(教育) -若手- 003)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中川 雅生

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究

(H18-臨研(教育)一若手-003)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者： 中川 雅生

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成

中川 雅生 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 小児の臨床研究推進に必要な医師と治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成の試み

中川 雅生 ----- 23

(資料) 滋賀医科大学医学部5年生に実施した治験管理センターでの臨床実習前オリエンテーションの内容

滋賀医科大学医学部5年生を対象とした治験管理センターでの臨床実習プログラムと達成目標項目、及び実習に対する医学生の感想

滋賀医科大学医学部5年生を対象とした治験管理センターでの臨床実習で「治験における医師の役割」の説明に用いたスライド

治験管理センターの臨床実習後に学生に実施した治験と臨床研究に対する意識についてのアンケート内容とその結果

小児科の臨床実習で講義に用いた「小児に使用する医薬品の現状と問題点」説明用スライド

小児科の臨床実習で学生に実施した小児の医薬品開発と臨床研究に対する考え方のアンケート調査とその結果

夏休み「医学生のための医療統計学セミナー」案内

滋賀治験ネットワークを利用して実施した小児治験の説明会用スライド

小児科聴講生をスタートとする小児専門治験コーディネーター育成のための教育プログラムに対するCRCの意見と評価

2. 小児を対象とした臨床試験（治験）に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討—大学附属病院、小児専門医療機関へのアンケート調査から—

竹内 義博 ----- 105

(資料) 大学病院、小児専門医療機関で小児医療に従事する医師を対象に実施したアンケートの依頼文、調査内容と回答

3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成

大野 雅樹 ----- 267

(資料) 小児の治験に対する子どもと保護者を対象としたアンケート調査と結果

4. 欧州医薬品庁視察、医療統計学セミナー開催と欧州小児薬理学会での講義聴講を踏 まえた		
1. 臨床研究教育に必要なもの、またその中で小児領域で特化すべきもの		
2. 国内小児領域での臨床研究推進のための方策に対する考察		
	土田 尚	331

5. 臨床研究/試験の科学的分析が可能な人材育成に向けた生物統計学の教育プログラ ム作成		
	大森 崇	361

(資料) 医療統計学セミナーでの説明資料

III. 研究成果の刊行に関する一覧表		413
IV. 研究成果の刊行物・別冊		415

I . 総括研究報告

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成

主任研究者 中川雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

研究要旨

本邦では小児の臨床研究を実施する人材育成や環境整備が十分でないため、小児用医薬品開発に遅れを生じる一因となっている。小児の臨床研究を推進するためには、臨床研究に精通した医師や治験コーディネーター等の人材育成、さらに小児を対象とした臨床研究を実施できる環境整備が不可欠となる。2年前から厚生労働科学研究費の補助を受け、小児の臨床研究に関わる人材育成や小児の臨床研究推進に必要な資材の開発を整備するための教育プログラムを作成する試みに取り組んできた。今年度は最終年度にあたるため、これまでの研究成果を実用化することを目標として研究に臨んだ。各分担研究の研究方法および結果を以下に示すが、いずれも、将来教育プログラムを作成する上で必要な情報を提供できる内容であり、それなりの成果があったと考えている。しかし、研究開始当初に意図した研究目標には至っておらず、むしろ、本邦の制度の中で臨床研究を推進するための人材育成や環境整備を図るには大きな課題が存在することも明らかになった。今後小児の臨床研究推進に向けた活動を進めていくにあたり、今年度に得られた成果と課題を十分に吟味し、臨床研究の活性化につながるカリキュラムの作成に向け努力していく必要があると考える。

1. 小児の臨床研究推進に必要な医師と治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成の試み（分担研究者：中川雅生 他）

医学生、医師を対象にした臨床研究の教育プログラム作成のため、医学部での講義と治験管理センターでの臨床実習、さらに小児科医を対象とした卒後の臨床研究の啓発と同時に実際に参加できる臨床試験を企画し実践してきた。昨年度、滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターにおいて医学生を対象に実施した臨床実習に対し、治験のイメージが具体化され、医薬品開発における治験の重要性と必要性が認識されたという感想が多く聞かれたことを踏まえ、今年度は治験管理センターでの臨床実習を終えた医学生と終えていない医学生とで、治験等の臨床研究に対する考え方に差があるかを調査した。「将来治験に参加し医薬品開発に取り組みたい」と回答したのは治験管理センターでの臨床実習を終えていない医学生15名のうち3名のみであったが、終えた医学生では55名中28名が取り組みたいと回答した。治験管理センターでの実習は治験や臨床研究に対する意識を高揚するのに有効であることが示された。また、昨年から継続している小児科医を対象とした卒後教育の一環として、滋賀治験ネットワークを利用して実施する気管支喘息の小児を対象とした治験に参加する小児科医を募ったところ、滋賀県下の19の医療機関から説明会への参加があり、そのうち4施設が選定され治験が進められた。卒後教育を含め、小児科

医への啓発は小児治験促進に効果的であると考えられた。

小児を専門とする治験コーディネーター（CRC）育成を目指した教育プログラムの最終ステップとして、これまで小児科学の聴講生となり小児治験の主担当を経験した CRC による小児治験のプロトコル評価を試みた。評価対象としたのは2件の小児領域の医師主導治験で、そのうちの1件において当該 CRC からプロトコルの一部訂正を求めた具体的な意見が提出され、それに基づき見直しが行なわれた。また、安全性を考慮した変更が同意説明文書に反映される等、小児科の聴講生を含めこの教育プログラムの過程で得られた知識は同意説明等において成長過程を考慮した対応を可能とし、さらにプロトコルで求められる検査の必要性や有効性・安全性の評価法を理解するうえで有用であったことが明らかになった。今後、この企画を修士課程へと拡大し教育プログラムを構築していきたい。

2. 小児を対象とした臨床試験（治験）に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討—大学病院、小児専門医療機関へのアンケート結果から—（分担研究者：竹内義博 他）

小児医療に従事する医師が小児に使用できる医薬品の現状や小児を対象とした治験に対しどのように考えているかを明らかにする目的で、全国126の大学附属病院、33の小児専門医療機関に匿名でアンケートを依頼し調査した。調査の内容は、医師個人の属性に関するもの8項目、小児用医薬品開発、適応外使用や小児治験の現状に関する考え40項目、小児治験の課題に関する考え20項目、小児治験の参加に関する考え4項目と、小児治験についての自由記載で構成した。属性と自由記載以外の回答は、「全くそう思わない」「そう思わない」「そう思う」「非常にそう思う」の4段階評定尺度を用いた。790名の回答を解析対象とした。医師の臨床経験年数は5年以上10年未満が193名と最も多く、以後年数が長ずるにつれ順次減少していた。最も少なかったのは5年未満で45名であった。95%以上の医師は「小児に使用できる医薬品が少ない」ため「適応外使用せざるを得ない」と現状を認識しており、「小児の適応拡大と小児用医薬品開発の推進が必要」と回答した。「治験に積極的に取り組んでいる」と回答したのは31.1%であったが、「今後取り組みたい」という回答が70.7%あった。「今後治験に取り組むたい」と回答した医師の比率には臨床経験年数による差はなかったが、「積極的に治験に取り組んでいる」「知識・技能がある」「治験以外の他の研究に時間を費やしたい」と回答した医師の割合は臨床経験年数の多い医師ほど多くなり、「治験に対する患児の理解や同意取得の方法がわからない」「治験に関する作業内容がわからない」という回答は、臨床経験年数が少ない医師ほど多かった。また、治験参加経験の有無により各質問項目に対する回答に大きな差を生じていた。参加経験のある医師は明らかに促進要因を支持し、逆に阻害要因を支持する割合が低かった。

小児医療に従事する医師は小児用医薬品開発と小児治験の必要性を認識しており、小児治験推進には、医学生や臨床経験の浅い医師への教育と治験実施のための環境整備が必要と考えられた。

3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成（分担研究者：大野雅樹 他）

子どもとその保護者の治験参加についてのモチベーションに関する研究を行った。

滋賀県下の医療機関に入院あるいは外来受診中の子どもおよびその保護者、京都府K市内の小・中学校在籍中の生徒およびその保護者、茨城県K市の中学校・高等学校在籍中の生徒およびその保護者を対象に、質問紙法によって、治験参加に同意する理由、同意しない理由、同意する場合さらに積極的になる条件、同意しない場合に積極的になる条件を自由記述で記入してもらい、それを分析の対象とした。その結果、治験参加を阻害する様々な要因が抽出されたが、治験の正確な理解がないことによる恐怖や嫌悪の感情が強いことが明らかになり、治験の説明を十分行うことの重要性が示された。また、子どもの意志の確認が出来ない、対象が子どもであるがゆえの不安、自分の子どもにはやりたくない感情、子どもの人権尊重への疑問等、小児治験に関わる根本的な問題提起の意見があった。

さらに、乳幼児の保護者の特性不安と治験参加意志の関連と保護者の治験参加意志に影響する心理状態について検討した。ワクチンの治験に参加中の0～6歳の被験児24名と、治験に参加していない近隣の保育園児89名の計113名の保護者を対象に、治験参加に関する聞き取り調査と不安感情に関する心理検査を行った。その結果、保護者の治験認知と参加意志には有意な関連がないこと、治験参加している保護者は、参加する意思のない保護者に比べて不安感情が有意に低い性格的傾向のあることが明らかになった。不安を感じやすい性格的傾向が治験参加への促進因子になり得るが、日常生活からくる不安や不安になりやすい性格的傾向が阻害因子になる可能性が示唆された。

小児に対する治験の同意取得の説明に保育士を参加させること、および小児治験に専門的に携わる人材育成をどのように育てるかについて病院職員を対象にアンケートによる調査を行った。その結果、7割近くの者が保育士も小児治験の説明に参加すべきであると考えており、その理由は「子どもの理解度に応じた説明ができる」、「子どもをリラックスさせられる」、「絵本や人形劇などの様々な説明ツールを作成・活用できる」などが多かった。また、そのための専門的な教育が必要と考える医療者も多く、小児の治験に専門性を有する保育士等の人材育成は急務であると考えられた。

4. 欧州医薬品庁視察、医療統計学セミナー開催と欧州小児薬理学会での聴講を踏まえた 1. 臨床研究教育で必要なもの、またその中で小児領域で特化すべきもの、2. 国内小児領域での臨床研究推進のための方策 に対する考察 (分担研究者：土田 尚)

小児領域での臨床研究推進に必要な人材育成及び環境整備のための教育プログラムを作成し実用化することを目標に、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMEA) による小児規則 (Paediatric Regulation) に基づく小児委員会 (Paediatric Regulation: PDCO) の活動視察、国立成育医療センターの医師を対象とした医療統計学セミナー、及び昨年度に引き続き欧州小児薬理学会 (European Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: ESDPPP) でのこどもの医薬品評価の講義 (7th European Course: Evaluation of Medicinal Products in Children) 聴講等を基に、若手医師に対する臨床研究教育で必要なもの、その中で小児領域のうち特化すべきものは何かについて考察した。

本邦には小児の臨床試験を推進していくような法律や規則はないが、米国やEUと共同で小児に最良の薬物療法を提供できるような活動を進めていく必要があることが明らかになった。医療統計学セミナーは講義・実習が一連の流れで計画されたもので、臨床研究教育プログラム・パッケージで考えるところの医学生物統計の一形態となるものである。

このような形態のセミナーは、経験年数の比較的浅い医師にとっては imprinting（刷り込み）、比較的経験を積んだ医師にとっては awareness（気づき）となり、小児領域の臨床研究教育に不可欠な要素となっていることが想像された。

小児領域の医薬品等の開発や臨床試験の仕組みを理解し、臨床試験を計画・実施していくことが可能でリーダーシップを取ることでできる人材の育成を図ること、規制当局に、審査や製薬企業や臨床現場からの相談に対応でき、FDA や EMEA とも協力できる小児チームを創設することが喫緊の課題であると考えられた。

5. 臨床研究/試験の科学的分析が可能な人材育成に向けた生物統計学の教育プログラム作成（分担研究者：大森 崇）

医学部の学生が、限られた時間の中で臨床試験の医療統計学の考え方を把握し、市販の統計ソフトを用いてデータ解析ができる学習教材の開発を行うことを研究の目的とした。

昨年度はカードを利用した教材を開発したが、実際に用いているデータについて、それらがどの程度の確率で生じるのかについての検討は十分ではなかった。そこで、本年度は(1)パイロット研究では有意な結果は出ずに、(2)そこで得られた情報にもとづきサンプルサイズを設計した場合に有意な結果が得られることが達成できることを中心に検討を行い、新たなカードを作成した。これを用いて実際にセミナーを行い、その性能評価を行った。乱数に用いる平均と標準偏差に関していくつかの状況を設定し、検出力曲線を作成した。この検出力曲線から、カードに用いるモデルを決定し、実際に乱数を発生させた値を記入して教材のカードを完成した。次に、ヒストグラムを描き、要約統計量を計算することで、作成したカードに記載される値が想定したとおりのものになっているかどうかを確かめた。さらに、この値を用いて、実際の使用上を想定した 100,000 回のシミュレーションを行い、パイロット研究で想定している人数等の検出結果を調べた。その結果、1 群 5 名のパイロット研究で有意となるのは、有意水準 5%の両側検定で約 20%であり、10 名で約 50%、20 名で約 90%であった。

セミナーは、午前中は講義、午後は教材を用いた実習という構成で、滋賀医科大学医学部の学生と成育医療センターの医師を対象に実施した。1 日のセミナーに対するアンケートの結果は、ほとんどの受講者が内容に関して「満足」、時間に関して「ちょうどよい」というものであり、自由記載のほとんどが内容に前向きなものであった。これらの結果から、作成した教材は統計学の教育に有用なものとなっていると考えている。

分担研究者

竹内 義博（滋賀医科大学小児科学講座）
大野 雅樹（京都女子大学発達教育学部）
土田 尚（国立成育医療センター総合診療部）
大森 崇（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野）

A. 研究目的

本邦において、小児の領域で医薬品開発や臨床試験のプロトコル作成に精通した医師が極めて少なく、その結果、臨床現場だけでなく製薬企業における開発や、さらには医薬品医療機器総合機構における治験相談及び医薬品の承認等の医薬行政の面にも支障をきたし

ている。また、小児の臨床研究/試験を実施できる施設や小児の臨床研究に精通した治験コーディネーターの配置など治験環境も十分でなく、小児用医薬品開発に遅れを生じる一因となっている。この問題を解決するには、臨床研究/試験に精通した医師や治験コーディネーターの育成、さらに小児を対象とした臨床研究/試験に必要な資材、例えばインフォームド・アセント用の絵本等のアイテム開発が不可欠となる。この研究の目的は、小児の臨床研究/試験に関わる人材育成や器材の開発を整備するための教育プログラムを作成し、今後の小児臨床研究を進めるための基盤整備の一助となすことである。

今年度は最終年度にあたるため、これまでの研究成果を実用化することを目標として研究に取り組むことにした。

B. 研究方法

1. 小児の臨床研究推進に必要な医師と治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成の試み（分担研究者：中川雅生 他）

1) 治験管理センターにおける医学部 5 年生の臨床実習の評価

滋賀医科大学医学部付属病院治験管理センターでの臨床実習が医学生への臨床研究に対する認識にどのような影響を与えているかを明らかにするため、治験管理センターでの実習前の医学生と実習を終えた医学生とで将来の臨床研究に対する考え方に違いが生じているかを調査した。小児科の臨床実習が治験管理センターの実習の 6 週後に実施される。小児科の臨床実習終了時に配布する調査表に「将来、医師として診療に従事するにあたり、治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいと考えますか？」という項目をいれ、そ

れに対する回答を評価対象とした。最初の 3 班は治験管理センターの臨床実習前に小児科の臨床実習を経験し、残りの班は治験管理センターでの臨床実習を終えた後に小児科の臨床実習を経験するため、最初の 3 班とその後の班の医学生の回答を比較検討した。小児科の臨床実習では、小児に使用できる医薬品が少ないこと、そのため適応外使用をせざるを得ない現状があることを講義し、錠剤の粉碎処方具体例を示しながら実習中に経験させた。さらに、適応外使用に起因する小児の薬物療法の問題点の根源がどこにあるか、どういった解決策が考えられるかについて意見を述べさせ、治験の重要性を理解させることを試みた。

2) 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化の検討

昨年から継続している小児科医への小児の医薬品に対する意識の啓発が小児を対象とした治験への参加意欲を高揚するかを検証するため、滋賀治験ネットワークを利用した小児気管支喘息の治験を企画し、医療機関（小児科医）の反応を検討した。

3) 小児の臨床研究に精通した CRC を育成するための聴講生制度の評価

滋賀医科大学医学部において小児科の聴講生を終了し、実際に小児の治験を支援した 2 名の CRC に、聴講生として得た知識と支援経験がプロトコルの適切性や同意説明文書の内容を評価する上で有用であるかどうかを検討した。評価対象は小児領域の 2 件の医師主導治験で、これらのプロトコルと同意説明文書について意見を求めた。

2. 小児を対象とした臨床試験（治験）に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討—大学病院、小児専

門医療機関へのアンケート結果から一（分担研究者：竹内義博 他）

全国 126 の大学附属病院、33 の小児専門医療機関の長に調査用紙と返信用封筒を送付し、小児医療に従事する医師を対象とした調査を実施した。各医師には匿名で回答を求め、返信用封筒による郵送により個別に回収した。本調査は属性 8 項目と小児治験に関する質問計 64 項目および自由記述によって構成された。属性項目の内容は、医師の臨床経験年数および卒後年数、所属機関、所属診療科、専門領域で、医師の所属機関と医師個人の治験参加については、参加経験の有無について尋ねた後、経験がある場合にはその参加回数の記入を求めた。

小児治験に対する医師の意識についての質問 60 項目、小児治験への参加意志に関する項目 4 項目の計 64 項目を設定し、「非常にそう思う」「そう思う」「そう思わない」「全くそう思わない」の 4 段階評定尺度法で回答を求めた。調査結果の統計的解釈には、SPSS Ver.16 for Windows を使用した。回答者の属性と小児治験に対する意識の差異については分散分析によって調べた。有意な関連が認められた項目については、Tukey 法による多重比較を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

最後に、小児治験全体に対し回答者が感じたり考えたりしていることについて自由記述による回答を求めた。

3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成（分担研究者：大野雅樹 他）

1) 小児治験への参加モチベーションに関わる要因に関する研究—子どもと保護者の小児治験への参加に関する意識調査から—

昨年度に滋賀県下の医療機関に入院あるい

は外来受診中の子どもとその保護者、京都府 K 市内の 2 つの小学校および中学校に在籍中の生徒とその保護者、茨城県 K 市の中学校・高等学校それぞれ 1 校に在籍中の生徒とその保護者を対象に実施した小児の治験に対する意識、考え方などの調査から、小児治験に参加するあるいは参加しない理由、参加を促進する条件などについての自由記述を詳細に分析した。

具体的な分析方法としては、理由や条件などを記した自由記述からキーワードを抽出し、類似した意見をカテゴリー化していった。この分析は、心理学に素養をもつ者と言語学の専門家が担当した。

（倫理的配慮）

以下の倫理的配慮を行い実施した。

記入は無記名であり、得られたアンケートは統計のデータとしてのみ利用される。原データは厳重に管理される。調査への協力は完全に任意であり、調査を拒否しても何ら不利益を生じない。以上の事項が記されている依頼文を読み、承諾した場合のみ回答してもらった。なお、本研究の施行に関しては、京都女子大学倫理委員会および滋賀医科大学倫理委員会の審査を受け承認された。

2) 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因—乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から—

大分こども病院で実施中の 0~6 歳の健康小児を対象とするワクチンの「治験に参加している被験児」24 名の保護者（以下、治験保護者群）と、近隣のキッドワールド保育園に在籍する「治験参加していない園児」の保護者（以下、園児保護者群）89 名の計 113 名を対象に、治験参加に関する聞き取り調査および不安に関する心理検査を行った。治験児保護

者群は治験ワクチン接種あるいは採血の直後に、また園児保護者群は園児を迎えに来園した際に実施した。園児保護者群への聞き取り調査の内容は、属性（園児の性別・年齢・学齢と、保護者の続柄・年齢・就業時間・変則勤務・職業・医療関係者の存在・子どもの数）と、①小児を対象とした治験があることを知っているか、②大分こども病院で小児治験を実施していることを知っているか、そして、③もし治験に参加できる状況であれば参加したと思うか、の3点とした。「治験が何かを知らない」と答えた保護者には、医薬品開発の過程について説明した上で回答を依頼した。

不安に関する心理検査には日本版 STAI を使用した。

調査結果の統計的処理としては、SPSS Ver.16 for Windows を使用し、回答者の属性と小児治験に対する認知および参加意志の関連については、 χ^2 検定あるいはFisherの直接法を用い、属性や参加意志による特性不安得点の平均値についてはt検定および分散分析を用いて比較した。 $p < 0.05$ のとき統計学的に有意差であるとした。

（倫理的配慮）

被験児の保護者には、来院時に病院職員（治験コーディネーター／薬剤師）より調査協力について口頭で概要を説明した後、調査員より下記の①から⑥について説明し合意を得た。園児の保護者には、下記の①から⑥まで記載した依頼文書の事前の配布を保育園職員に依頼し、調査当日に保護者自らの申し出による説明合意を得た。依頼文書の文末には、調査協力を際する謝礼について提示した。

① 研究の背景・趣旨・目的・方法

② 聞き取り調査用紙および心理検査用紙は無記名式であり個人は特定されないこと

③ 調査および検査用紙は研究室にて厳重管理し、研究終了後は破棄すること

④ 調査結果については学会および誌上発表の可能性があること

⑤ 調査協力は任意であり協力しないことによる不利益は生じないこと

⑥ 本調査に関する問い合わせ先

なお、本調査内容については大分こども病院の倫理委員会で検討され承認を受けている。

3) 小児治験における子どものアセント取得に関する研究-小児治験について子どもの理解をどう得るか、特に保育士の参加について-

小児専門医療施設 29 施設、大学医学部付属病院 132 施設および独立行政法人国立病院機構 71 施設の計 232 施設に以下のアンケートを3通ずつ同封し郵送した。アンケートの内容は、回答者の属性、小児に対する治験の同意取得の説明に保育士を参加させることについての意見とその理由、小児治験に携わる専門職の育成方法についての質問であった。

4. 欧州医薬品庁視察、医療統計学セミナー開催と欧州小児薬理学会での講義聴講を踏まえた

1. 臨床研究教育で必要なもの、またその中で小児領域で特化すべきもの

2. 国内小児領域での臨床研究推進のための方策

に対する考察（分担研究者：土田 尚）

欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）による小児規則（Paediatric Regulation）に基づく小児委員会（Paediatric Regulation: PDCO）の活動視察、国立成育医療センターの医師を対象とした医療統計学セミナー、及び欧州小児薬理学会（European Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: ESDPPP）でのこどもの医薬品評価の講義（7th European Course: Evaluation of Medicinal Products in

Children) 聴講等を基に、若手医師に対する臨床研究教育で必要なもの、その中で小児領域のうち特化すべきものは何かについて検討した。

5. 臨床研究/試験の科学的分析が可能な人材育成に向けた生物統計学の教育プログラム作成 (分担研究者: 大森 崇)

臨床研究/試験の統計的方法の教育を考える場合、データ解析の方法のみならず、臨床研究/試験の計画を含める必要がある。しかし、現在医学部の中で臨床研究/試験の教育を行う時間は限られ、臨床研究/試験に関わる統計学的な知識を教育する時間はさらに制約されるため、効率的に知識を伝えることが必要となる。臨床研究/試験には、多くのデザインが考えられが、ランダム化比較試験は、エビデンスのレベルという観点から、また他の臨床研究のデザインでの因果関係を考える上でも基礎となるデザインである。そこで、医学部の学生を対象としたランダム化比較試験の教育プログラムの構築を試みることを目的として、

- 1) 初心者になじみやすいようにする
- 2) 擬似的に臨床試験を体験できる
- 3) グループワークで行えるようにする
- 4) ソフトウェア (JMP) を使用して、データの解析を行える

教材の作成を試みた。この方針に沿って、名詞サイズのカードを使った模擬研究の実習教材を試作した。試作した教材では、カルシウムチャンネル拮抗薬を開発するということを想定し、プラセボ、既存薬または新薬との比較を考える教材となっている。カードはベースラインを示すカードと介入後を示す3種類(プラセボ群、既存薬群、新薬群に相当)のカー

ドに分かれている。これらのカードをそれぞれ70枚作成した。

学習者を4から6名程度のグループに分け、一人がベースラインに相当するカードをシャッフルし、2もしくは3つの束に分け、分けた束ごとに、異なる投与群に相当する介入後のカードのIDを割り当てることにより、群分けが可能となる。学習者はこれらの値をソフトウェアに入力し、解析できるようにした。カードを用いることで実習グループごとに異なるデータを取得学習できることを可能にした。

C. 研究結果 及び D. 考察

1. 小児の臨床研究に精通した医師及び治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成のための取り組み (分担研究者: 中川 雅生 他)

1. 治験管理センターにおける医学部5年生の臨床実習

平成20年4月から平成21年2月末までに治験管理センターの実習対象者は88名で、86名が出席した。実習後に実施した調査で、「将来、医師として治験を担当するなど医薬品開発に取り組みたいか」という質問に対し、「取り組みたい」と回答したのは44名(51.2%)、「取り組みたくない」と回答したのは5名(5.8%)、「わからない」は37名(43.0%)であった。

これを踏まえ、治験管理センターでの実習が臨床研究に取り組む意欲を亢進させるのに効果的かどうかを検証するため、治験管理センターでの臨床実習前の医学生と終えた医学生で回答の比較を行った。

平成20年4月から平成21年2月末までに臨床実習で小児科をローテートした5年生は88名で、そのうち休日や休講で講義が実施できなかった15名を除く73名を対象に、小児

の臨床研究が進まないことに基づく医薬品開発の遅れと適応外使用の現状を講義した。その後、「将来、医師として治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいか」という質問を含む調査を行ったが、治験管理センターでの臨床実習前の医学生15名と臨床実習を終えた医学生55名の計70名(95.9%)から調査用紙を回収できた。

この質問項目について、治験管理センターでの臨床実習前の15名(前群)では、「はい」と回答したのは3名(20%)、「いいえ」は2名(13.3%)で「わからない」が10名(66.7%)であった。一方、治験管理センターでの実習を終了した55名(後群)では、「はい」と回答したのは前群28名(50.9%)、「いいえ」は24名(43.6%)で「わからない」が3名(5.5%)であった。後群では前群に比し「はい」が多い傾向があった。

「はい」と回答した理由について、前群と後群では大きな差はなく、いずれも

- ・ 患者にとって有効な医薬品開発に貢献したい
- ・ 新薬の開発のため
- ・ 新薬で救われる人がいるはずだから
- ・ 医療の発展に貢献することができる (3)
- ・ オフラベルの医薬品使用を避けたい

など、医薬品開発の必要性和適応外使用の解決が理由に述べられていた。

一方、「いいえ」とした理由として、前群では

- ・ 開発より現在の医薬品を使うことを模索する
- ・ 効能・効果が未確認のものを使用するのが不安
- ・ 医薬品開発の重要性は認識できるが、具体的なイメージがない

- ・ そのようなことを考えたことがないという回答であったのに対し、後群では
- ・ 時間的に余裕がないと思う
- ・ インセンティブがない。自分でベンチャー企業を立ち上げてやってみたいと回答されていた。

「わからない」という理由として前群では

- ・ 治験について考えたことがなかった
- ・ 治験による患者へのリスクを考えてしまう
- ・ イメージがわからない (2)
- ・ 自分の進路を決めかねている
- ・ 治験を実施するために何をすればいいか、具体的にわからない。
- ・ 働き出してから余裕があるかどうかわからない

後群では

- ・ 治験に協力したいが、その分を補える余裕があるかどうかわからない
- ・ 興味はあるが、取り組むかどうか決められない。機会があれば関わりたい
- ・ ほかのことをやってみたい
- ・ 小児用医薬品で問題に遭遇しないとわからない
- ・ 適応外使用が深刻な問題だとわかったが、どう関わっていけばいいのかわからない
- ・ 研究より臨床現場で働きたい

など、治験や臨床研究の必要性は認めるものの、医療技術の習得を重視することや時間的な余裕を危惧することがあげられていた。

治験管理センターにおける臨床実習は、学生が早くから治験をはじめとする臨床研究に接する機会となり、臨床研究に関心を持たせる上で意義深いだけでなく、その重要性和必要性を認識させる効果があった。この研究の

課題である小児の臨床研究推進に必要な医師を育成する教育プログラムとしてこれが機能するかどうかは、この教育過程を経た医学生が数年後にどれだけ臨床研究に取り組んでいるか、小児の臨床研究に関与しているかで評価すべきであるが、現時点では、小児に使用できる医薬品の現状と問題点を認識した医学生が、将来医薬品開発に結びつく臨床研究に取り組みたいと考えるような動機付けになっているかで判断せざるを得ない。臨床実習前の医学生では「取り組みたい」と回答した者より「わからない」と回答した者が多かったが、臨床実習後の医学生では「取り組みたい」が半数以上を占めたこと、そして治験管理センターでの実習直後に行った同じ内容の調査とほぼ同じ比率で「取り組みたい」という回答が得られたことは、小児における医薬品の適応外使用の臨床的な問題点を解決するうえで治験等の臨床研究が重要であることを明確に認識した結果と考えられた。

2) 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化について

気管支喘息の小児を対象とした治験を実施するにあたり、滋賀県下において気管支喘息の患児を多く診療している医療機関に対し、治験依頼者である製薬企業の了承を得た上で滋賀治験ネットワークで治験を行う旨を伝え、治験の説明会を開催した。その後に治験参加の意思を尋ねたところ、説明会に参加した19施設のうち16施設が参加意思を示した。治験依頼者の意向により、登録できる可能性のある患者数が多い上位4施設が選定され、2009年2月28日現在、治験が実施されている。

選定から漏れた医師の多くから、「機会があれば是非また連絡するよう」要請があった。以前の滋賀県の小児科医を対象とした調査で

は、治験等の臨床試験には関心があるが参加していないという回答が多かったが、卒後教育として実施した医薬品開発や適応外使用の現状の講演等の啓発活動は小児科医の治験参加の意欲を高揚させ実現させる効果があったと判断された。

3) CRCの小児科聴講生制度の評価

評価対象とした2件の医師主導治験のうち1件において、当該CRCからエントリーの仕方について訂正を求めた意見が提出され、それに基づきエントリーの方法が見直された。また、同意説明文書に安全性に関する記載の変更が必要という意見が述べられ、それが同意説明文書に反映されるという結果が得られた。聴講生として得られた知識は、同意説明や治験薬の服用を説明する際に被験者の成長過程を考慮した対応を可能とし、さらに疾患に対する知識によりプロトコルで求められる検査の必要性や有効性や安全性の評価のポイントを理解するうえで有用であっただけでなく、実際に支援する過程を経たことでプロトコルや同意説明文書作成にあたり適切なアドバイスができるほどの効果があることが明らかになった。今年度は学外から小児科学の聴講生を公募したが、小児科学の講義が半年間に分散され予定されていたため、他施設からはそちらの業務との関係で残念ながら聴講生を受け入れることはできなかった。

将来は修士課程として小児専門のCRC育成の教育プログラムを作成する必要があると考えられた。

2. 小児の治験に対する小児科医の意識調査 (分担研究者：竹内義博 他)

回答用紙の返送があったのは791名で、その内、属性項目のみに回答し意識調査項目の全てが未回答であった1名を除く、計790名

を有効回答者として分析の対象とした。

1) 医師の属性について

医師の所属機関は「国公立大学病院」が322名(40.8%)と最も多く、次いで「国公立小児病院」232名(29.4%)、「私立大学病院」203名(25.7%)、「私立小児病院」11名(1.4%)の順であった。また、「小児専門でない病院」の医師が518名(65.6%)、「小児専門病院」が258名(32.7%)であった。臨床経験年数を5年ごとに区切り再集計したところ、「5年以上10年未満」の医師が193名(24.4%)と最も多く、以後「10年以上15年未満」155名(19.6%)、「15年以上20年未満」138名(17.5%)、「20年以上25年未満」114名(14.4%)、「25年以上30年未満」83名(10.5%)、「30年以上」59名(7.5%)の順に減少し、最も少なかったのは「5年未満」の医師45名(5.7%)であった。「小児科」に所属する医師が639名(80.9%)と全体の8割を占めていた。小児科以外の「小児専門の診療科」は123名(15.6%)、小児対象と限らない「その他の診療科」は26名(3.3%)であった。医師個人の治験参加については、480名(60.8%)が「経験あり」、307名(38.9%)が「経験なし」と回答し、無回答が3名(0.3%)存在した。

これらの属性のうち、以下の検討に有意な差を生じたのは臨床経験年数、治験経験の有無、小児科、小児科以外の小児専門診療科、それ以外の診療科の3群での比較であった。

2) 小児治験の実施に対する意識

回答した医師の95%以上は「他国で小児用に承認されている薬剤の国内承認を進める必要がある」、「未承認薬でも必要とする患児がいるため使用せざるを得ない」、「小児用医薬品の開発が促進されねばならない」、「オフラベル問題を解決することが望ましい」、「小児医

療の質を向上させねばならない」、「小児用として承認された薬剤が希少である」ことを認識しているものの、「手間のかかる煩雑な事務手続きが負担である」、「人手不足により日常診療業務をこなすのに精一杯である」、「参加について保護者の理解と同意を得るための労力が負担である」と感じていることが明らかになった。また、小児を対象とした治験について「有害事象発生時の支援体制があると良い」、「保護者との間に良好な信頼関係を築く必要がある」、「患児や保護者とのトラブル発生時の支援体制があると良い」、「小児治験の必要性を社会全体に啓発していく必要がある」、「専門性の高い小児治験コーディネーターを育成する必要がある」といった課題を意識していることも明らかになった。

3) 医師の属性による小児治験に対する意識の差について

小児専門病院と小児専門でない病院に属する医師で検討したところ、促進要因に対する項目では「小児用として開発された薬剤が希少である」において有意差($p=0.008$)が見られ、「小児治験に参加することで医師も新たな知識を得ることができる」においても有意差($p=0.009$)が見られた。阻害要因では「小児治験は入院病棟がある施設で行う事が望ましい」で有意差($p=0.008$)が見られ、「小児治験よりも他の研究のために時間を費やしたい」においても有意差($p=0.027$)が見られた。課題要因に関する項目では、「小児治験の参加によって保護者が抱える心理社会的問題へのケアが必要である」($p=0.002$)、「小児治験の参加によって患児が抱える心理社会的問題のケアが必要である」($p=0.016$)、「保護者だけでなく子ども自身に対しても十分な説明が必要である」($p=0.033$)、「行政的な小児治験支

援システムが構築される必要がある」($p=0.029$)、「小児治験に精通した医師を養成する必要がある」($p=0.018$)でいずれも小児専門病院が有意差をもって課題としての認識が低いという結果であった。

臨床経験年数を5年ごとに区切った郡で検討したところ、経験年数の少ない郡(5年未満や5年以上10年未満)からみて多い群(10年以上)と比較した場合に有意確率5%をもって有意差がみられたのは、「参加について患児の理解と同意を得るための方法がわからない」、「参加について保護者の理解と同意を得る方法がわからない」等の阻害要因や「治験への参加によって保護者が抱える心理社会的問題へのケアが必要である」といった課題項目が圧倒的に多く、逆に、経験年数の多い群(15年以上)からみて少ない群と比較した場合に「小児用として承認された薬剤が希少である」に代表される促進要因、「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「自分には小児治験に取り組むための知識・技能がある」等の参加要因に有意差のある項目が多くみられた。臨床経験年数ごとに小児治験への参加回数を比較すると、臨床経験年数が多くなるにつれ参加回数が増えることや、「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「自分には小児治験に取り組むための知識・技能がある」、「現在自分は小児治験に積極的に取り組める環境にいる」は年数が多くなるにつれ「非常にそう思う」、「そう思う」の比率が有意に高い(各々 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.005$)ことが明らかになった。しかし、「将来自分は小児治験に積極的に取り組んでいきたい」においては差がみられなかった。

小児科医、小児科以外の小児専門の診療科とその他の診療科の医師で回答に差があるか

検討したところ、小児科と小児科以外の小児専門の診療科において有意差(有意確率5%以下)がみられたのは促進要因4項目(「小児医薬品の開発が促進されなければならない」、「新薬が開発されることによって助かる命も多くなる」、「有効な治療薬の開発に寄与したい」、「新薬の開発に関する研究に貢献していきたい」)、課題要因1項目(「保護者だけでなく子ども自身に対しても十分な説明が必要である」)、参加要因2項目(「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「将来自分は小児治験に積極的に取り組んでいきたい」)の計7項目であったが、小児科とその他の診療科においては促進要因8項目、課題要因6項目、参加要因4項目の計18項目で有意差がみられ、小児科以外の小児専門の診療科とその他の診療科においては、促進要因4項目、課題要因3項目、参加要因3項目の計10項目で有意差がみられた。しかし、いずれの群間でも阻害要因において有意差を認めた項目はなかった。

医師の治験参加経験の有無により回答に差があるか検討したところ、促進要因では5項目、阻害要因では13項目、課題要因では5項目、参加要因では4項目すべての計28項目で有意差(有意確率5%以下)が認められた。促進要因は有意差のあった5項目すべてで治験参加経験のある医師の方が意識が高く、逆に阻害要因は13項目すべてで治験参加経験のない医師の方がそう考えている割合が高かった。また、阻害要因においては、「小児治験での手間のかかる煩雑な事務手続きが負担である」のみで治験経験者の方がそう思っている割合が高いという結果であった。課題要因において有意差のあった5項目のうち、「小児治験コーディネーターが病院内に常駐できると良

い」のみが「経験あり」の方が高く、他の4項目は「経験なし」の方がその割合が高いという結果であった。参加要因4項目はすべて「経験あり」の方がそう思う割合が高かった。小児医療に従事する多くの医師は国内で小児に使用できる医薬品が十分でなく適応外使用せざるを得ない現状にあると認識しており、これが治験参加への大きな促進要因となっていることが調査の結果から明らかとなった。一方、治験参加への阻害要因として「手間のかかる煩雑な事務手続き」があり、これは治験参加経験のある医師ほどそのことを指摘する傾向があった。この他にも、「保護者の理解と同意を得るための労力が負担である」という回答も点数が高かったことから、小児の臨床試験に精通したCRCをはじめ、治験実施のための環境整備が必要であることを裏付ける結果と考えられた。また、有害事象発生時の支援体制、患児や保護者とのトラブル発生時の支援体制、小児治験コーディネーターの育成など環境整備の他に、医師と患者家族との信頼関係構築や治験の必要性の啓発が必要という割合が高かったことは、治験推進に向けた今後の医師の活動方向を示しているものと思われる。

小児用医薬品の開発や適応外使用の現状認識、さらに治験の啓発と同時に、医学生や医師としての経験が浅いうちからの臨床試験の経験や技術習得ができる状況を構築することがきわめて重要と結論された。

3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成 (分担研究者: 大野雅樹 他)

1) 小児治験への参加モチベーションに関わる要因に関する研究—子どもと保護者の小児治験への参加に関する意識調査について

アンケートは総計3,185名から回答が得られ、そのうち3183名分(医療機関:子ども280名、保護者1193名、教育機関:子ども1134名、保護者576名)を有効回答とし分析対象とした。

主治医から治験参加の依頼があった場合、参加するとした理由を「同意理由」、参加しないとした理由を「拒否理由」、治験参加に同意した場合で、もしこういうことがあればもっとすすんで引き受けるとの質問に対する記述を「促進条件-1」、および治験参加を拒否した場合でも、もしこういうことがあれば引き受けるとの質問に対する記述を「促進条件-2」としてこれらの記述をキーワードに分解し、カテゴリー化していった結果、全ての記述は1. 状況、2. 認識、3. 感情、4. 意志の大カテゴリーに集約された。本研究では治験参加の促進因子および阻害因子を抽出することであるので、「同意理由」、「促進条件-1」、「促進条件-2」から促進因子が抽出され、「拒否理由」と「促進条件-2」から阻害因子が抽出された。

状況について、促進因子と考えられる内容は、保護者が医療関係者である、保護者に治験参加の経験がある、患児の年齢がある程度大きい、体格が大きい、就園・就学状況で勉強に支障が無い、アレルギー歴が無い、疾患が重篤である、などで、阻害因子と思われる記述は、遠距離通院である、保護者に時間的な余裕が無い、こどもが低年齢である、体力が無い、体格が小さい、アレルギー歴がある、勉強に支障がある、現在服薬している、などであった。

認識について、促進因子と考えられる内容は、安全性は確かめられている、薬の開発には治験が必要である、主治医の信頼、新しい可能性への期待、主治医の依頼であれば、治

験内容を説明してもらえ、異常があったときにはいつでも対応してもらえ、経済的援助、さまざまな保障、外用薬であれば、副作用がないならば、絶対に安全ならば、効果があるならば等で、阻害因子と考えられる内容は、悪影響があるかもしれない、安全性が確立していない、効果やリスクが不明である、偽薬かもしれない、治験自体が分からない、実験台になっている、薬への不信感、医師の専横、生活上の制約、などであった。

感情について、促進因子と考えられる内容は、主治医の判断への安心感、少しでも良い治療開発への期待、副作用の少ない薬への期待、おもしろそう・わくわくするなどの好奇心、病気を持つ子どもや保護者への同情、苦痛が少ないのなら、子ども本人の意思を尊重したい等で、阻害因子と考えられる内容は、不安や恐怖、嫌悪感、困惑感、医師を含めた医療関係者や製薬会社への不信感、子どもの意志の確認が出来ない、対象が子どもであるので不安、自分の子どもにはやりたくない、子どもの人権の尊重への疑問等がみられた。

意思について、促進因子は、医学・医療、社会および病気に苦しむ子どもへの協力、貢献がほとんどを占めていた。

わが国において、これまで治験参加のモチベーションに関する研究はほとんどなかった。海外では、治験参加促進要因として、他人への貢献いわゆる「利他主義」が最も大きいとされてきたが、この調査で、本邦でも医学・医療、社会および他の子どもへの貢献が大きな促進因子であることが明らかになった。

一方、阻害因子としてさまざまな不安、恐怖、困惑などが抽出された。治験に対する十分な説明が必要であることを示している。

治験全般について子どもが理解できるよう

に説明を行い、その後に子どもの自立性による治験参加への意思決定を尋ねるという方法が年少児に対して適切なのかについては、今後検討が必要であるが、少なくともただ年齢が小さいというだけで、子どもに治験の理解を促す努力をしないのは子どもの人権の軽視である。両親の同意と同時にそれぞれの子どもの理解力に応じた説明を行うことは、子どもの自立性およびモラルの育成を促し、教育的側面からも意味があると考えられる。

2) 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因—乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果について

調査に協力した保護者は治験保護者群20名、園児保護者群が67名で、そのうち調査先病院の被験児でもある園児4名の保護者4名を除く保護者計83名を分析の対象とした。

保護者の属性と治験参加意思を検討したところ、園児の年齢、子どもの数、保護者の年齢は治験参加意思とは関連が見られなかった。近親者に医療関係者がいると参加意思が高くなる傾向はあった。職業が福祉や教育関係の保護者で、治験参加意思を示した人はいなかった。

保護者の特性不安について、治験保護者群と園児保護者群を比較すると、両群いずれもlevel III（普通）の範囲内にあったものの、被験児群よりも園児群の方が高く、level IVとの境界に位置していた。両群の平均の差について統計学的検討を行ったところ、被験児群の合計得点は園児群に比べて有意に低かった($p=0.035$)。特性不安項目についてt検定で調べたところ、治験保護者群では「他の人のように幸せだったらと思う」($p=0.000$)、「幸せな気持ちにならない」($p=0.021$)、「安心していない」($p=0.007$)、「何かで失敗するとひどくがっ

かりしてそのことが頭を離れない」(p=.024)、「あせって物事を着実に運べない」(p=.048)の5項目が園児保護者群より有意に低くなっていた。また、「危険や困難を避けて通ろうとする」という感情は、「参加する」群の方が「参加しない」群よりも有意に低いという結果であった(p=.023)。

今回の検討では、治験参加に大きな影響を与える保護者の属性は見出せなかった。また、治験認知度と試験参加意志との関連や、低年齢児の保護者にみられた治験への参加のためらいも認められなかった。

子どもを治験に参加させている保護者の特性不安が低いことが明らかとなったが、特性不安は短期間で変化するものではないので治験参加後に変化したとは考えにくく、特性不安の低いものほど治験参加に積極的である可能性が考えられた。

3) 小児治験における子どものアセント取得に関する研究-小児治験について子どもの理解をどう得るか、特に保育士の参加について

回答数は203件で、回収率は29.2%であった。回答者の職域は医師が50%以上で最も多く、次いで看護師が多かった。

4~5才以下の子どもの治験を説明する過程では、保育士も参加すべきであると思うかどうかについて、「そう思う」「そう思わない」の2択肢で質問したところ、「そう思う」と答えた者は125名、「そう思わない」と答えた者は55名で、7割近くの者が保育士も小児治験の説明に参加すべきであると考えていた。職域別にみると、医師で「そう思わない」者が多かった。

「そう思う」「そう思わない」それぞれの理由を選択肢により質問したところ、「そう思う」理由は、「子どもの理解度に応じた説明が

できる」が79名、「子どもをリラックスさせる」が108名、「子どもの興味を引くことができる」が58名、「絵本や人形劇などの様々な説明ツールを作成・活用できる」が94名、「保護者を安心させることができる」が59名、「その他」が10名であった。「その他」の理由としては、「ケアやフォロー等カウンセラーの役目ができる」、「同じチームの一員なので参加して当然」、「治験の内容を知っている必要がある」等があった。

「そう思わない」理由は、「小さい子どもに治験の説明をする必要性が低い」が22名、「専門分野が違うので参加するべきでない」が10名、「CRCなど他の専門職が適切である」が19名、「守秘義務からできるだけ少人数が好ましい」が11名、「その他」が11名であった。「その他」の理由としては、「すべての家族が保育士を必要としているわけではない」、「医療と保育の顔は分けるべき」、「CRCの方が専門性が高いのでは」、「小児治験のシステム自体が未整備であり、保育士参加は時期尚早」、「経済的理由」等があった。

小児の臨床試験や治験の実施の際の子どもへの説明は、医師、看護師、薬剤師あるいはCRCなどのスタッフが、試行錯誤で行っていることが推察される。今回の調査では、保育士が子どもへの治験の説明に参加することに肯定的な意見が7割近くあったが、その理由は、子どもの発達に応じた説明の仕方ができる、子どもや保護者をリラックスさせることができる、あるいは説明を補助するツールの作成や活用ができることがあげられていた。これらの活動には、高度の専門性が必要とされ、実際にそれが必要とされていることが明らかとなった。今後は、保育士を参加させるべきでないとする理由も踏まえ、保育士の業