

(改訂版)

例題で学ぶ研究計画と統計解析

国立保健医療科学院 技術評価部
横山 徹爾

本日の学習目標

下記の3つの研究デザインについて例をあげ、統計解析をふまえた研究計画の立て方を学ぶ

- 無作為化対照試験(RCT)
 - 総義歯患者におけるインプラントアタッチメント2種類の満足度調査
- 観察研究(後ろ向きコホート研究・症例対照研究)
 - ファイバーポストもしくはメタルコアで支台築造した単根歯の生存率比較
- 材料実験
 - 義歯床用レジンとリベース材間の接着強さにおける表面処理剤の影響

復習

検定

- 検定とは
 - 観測された差が偶然によるものか否かを判断する方法
- 検定の論法
 - 「真実(母集団)は差がない」と仮定する(=帰無仮説 H_0)
 - 帰無仮説が正しい場合に、標本において観測された差が生じる確率(P値)を計算する
 - その確率が十分に小さければ(例えば $P < 0.05$)、帰無仮説が正しい場合に偶然では起こりにくいことが起きたということなので、帰無仮説を棄却して「真実は差がある」(=対立仮説 H_1)と判断する。(一般に、「有意差がある」という)

復習

検定における2種類の判断ミス

- 検定は万能ではなく、しばしば誤った判断に陥ることがある。

		判断(検定結果)	
		差がある	差がない(あるとはいえない)
真実	差がある	○	第2種の過誤(β エラー)
	差がない	第1種の過誤(α エラー)	○

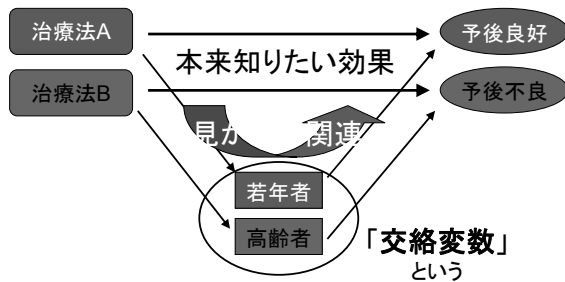
第2種の過誤が生じない確率のことを検出力(パワー)という

P値は、第1種の過誤が生じる確率。判断の基準とする確率を有意水準という。

一般に、標本数が小さいほど検出力も小さい=第2種の過誤が生じやすい
→例数設計の必要性

予備知識

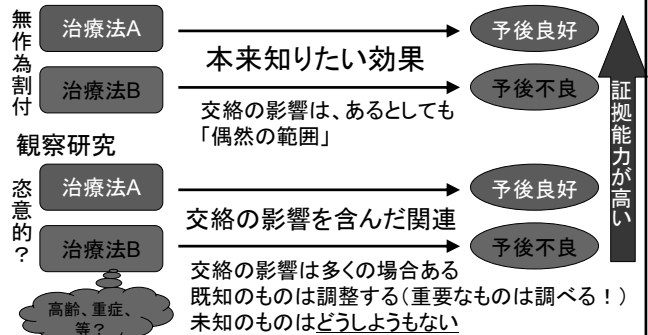
無作為化対照試験と観察研究の違い「交絡」について



予備知識

無作為化対照試験と観察研究の違い 観察研究では交絡を完全には排除できない

無作為化対照試験



1. 無作為化対照試験(RCT)

総義歯患者におけるインプラント アタッチメント2種類の満足度調査 (仮想例)

無作為化対照試験

- 治療法を無作為割り付けする
 - 単純無作為化法...単にサイコロで振り分け。例数が不揃いになることも。
 - 置換ブロック法...例数を揃えやすい。予測できてしまうことも。
 - 層別無作為化法...施設等、重要な交絡因子内で無作為化する。
 - 最小化法...重要な交絡変数の均衡を図るように割り付ける。
- 盲検化
 - 被験者、主治医ともに割り付けが分からないようにすることを2重盲検法。
 - 先入観を排除。痛み等、心理的影響が強くなる場合は特に重要。
 - 見た目等で区別がつく場合には不可能。
- 主要評価項目、副次評価項目
 - どの時点で、何を指標として評価するか、具体的にプロトコルで定めておく。
 - 検証的試験では、後付的に決めてはいけない。
- ITTの原則
 - 割り付けられた患者は、全て解析対象とする。
- 倫理的配慮
 - 倫理審査、インフォームド・コンセント

試験実施計画書(プロトコル)

- | | |
|-----------------|-----------------|
| ■ 背景 | ■ 中止基準 |
| ■ 目的 | ■ 有害事象発生時の取扱 |
| ■ 治療法の概要 | ■ 実施計画書からの逸脱の報告 |
| ■ 対象患者(選択・除外基準) | ■ 試験の終了、中止、中断 |
| ■ 同意取得法 | ■ 実施計画書の変更 |
| ■ 試験の方法 | ■ 実施期間 |
| ■ 評価項目 | ■ 統計解析 |
| ■ 観察・検査項目 | ■ 症例数と設定根拠 |

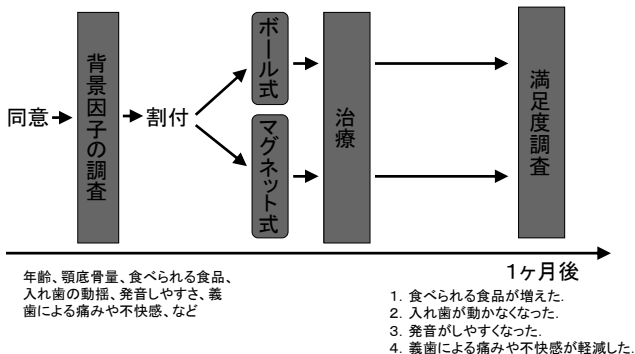
プロトコルが確定したら、対象を集め始める前に、臨床試験登録システム(UMIN-CTR等)に必ず登録する！
未登録だと、主要国際誌では受け付けてもらえない。

無作為化対照試験

総義歯患者におけるインプラント・アタッチメント 2種類の満足度調査

- 治療法
 - インプラント・アタッチメント2種を、施設で層別無作為割り付け(実際は困難かと思われるが、ここでは例としてそういう設定にする)
 - ボール式
 - マグネット式
- 主要評価項目(Primary endpoint)
 - 1ヶ月時点で評価。満足度の指標: 下記4項目 × 0~4点 = 16点満点
 1. 食べられる食品が増えた。
 2. 入れ歯が動かなくなった。
 3. 発音がしやすくなった。
 4. 義歯による痛みや不快感が軽減した。
 - ※治療前と1ヶ月時点の変化を指標とする方法もある
 - ボール式 vs. マグネット式で、Mann-Whitney U検定(正規分布の仮定不要)
- 副次評価項目(Secondary endpoints)
 - 1ヶ月時点で評価。上記の4項目各々。
 - ボール式 vs. マグネット式で、Mann-Whitney U検定(Holm法で多重検定の調整)

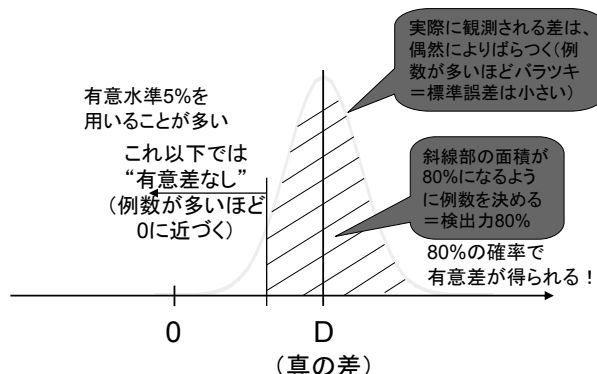
研究の流れ



例数の決め方

- 必ず症例数を決めておく。
- 少な過ぎる症例数では、真に差があっても見いだすことができない可能性が高い。
 - 真に差がある場合、それを見いだす確率 = **検出力**
- 真の差を見積もる必要がある。
 - 先行研究等による。
- 有意水準5%、検出力80%のように決めて、症例数を計算する。

例数の決め方 ～検出力とは？～

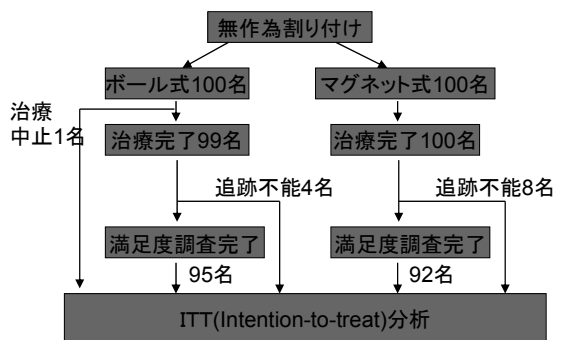


症例数の計算例

- Mann-Whitney U検定の検出力は、t検定よりも大きくは劣らないので、t検定の場合で症例数を決める。(シミュレーションによる方法もある)
- 有意水準 $\alpha = 5\%$ 、検出力 $1 - \beta = 80\%$
- 真の差 $D = 2$ 点…(先行研究等から見当をつける)
- 各群標準偏差 $\sigma = 5$ 点…(先行研究等から見当をつける)
- 各群同数 n 例ずつとすると、

となり、各群約100例ずつとする。

人数を整理する



満足度調査完了者だけを分析すると…
不満者ほど追跡不能(マグネット式に多かった)になりやすいとすると、マグネット式には満足度の高い人が残る。その結果っていったい何だろう？

解析1 背景因子の比較

	ボール式 n=100	マグネット式 n=100	P値
男性割合	75%	73%	0.88
年齢	55.1 ± 10.2	55.4 ± 10.8	0.72
食べられる食品	2.1 ± 1.1	2.3 ± 1.0	0.52
入れ歯の動揺	1.5 ± 0.8	1.3 ± 0.9	0.23
発音しやすさ	2.5 ± 1.5	2.7 ± 1.3	0.33
痛み・不快感	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.5	0.15

無作為割付がうまくいっているか
確認する意味合いがある

検定は必ずしも
必要ない

値は仮想データです

解析2 評価項目の比較

■ 欠損値の扱いについて

- 治療中止、追跡不能の者の“満足度”をどうするか？
- ボール式、マグネット式ともに同一の値を代入
 - “差が出にくい”方向に働く
 - それでも差があれば、やはり差があるのだろう
 - ここでは全体の中央値を代入することにする
- 経時的な変化を追う場合には、最後の値が不変とする(LOCF)方法がしばしば用いられる。
- ただし、これで良いというわけではなく、統計学的な正解は今のところない。くれぐれも欠損値が少なくなるように！

解析2 評価項目の比較

	ボール式 n=100	マグネット式 n=100	P値
主要評価項目			
満足度総得点	10.5 ± 5.2 10 (5, 12)	8.8 ± 4.4 8 (4, 10)	0.005
副次評価項目			
食べられる食品が増えた.	3.4 ± 1.0 3 (1, 4)	3.1 ± 1.2 3 (1, 3)	0.042
入れ歯が動かなくなった.	3.2 ± 0.8 3 (1, 4)	2.5 ± 0.9 3 (1, 3)	0.001
発音がしやすくなった.	1.5 ± 0.5 2 (1, 3)	1.4 ± 0.6 2 (1, 3)	0.25
義歯による痛みや不快感が軽減	2.4 ± 1.1 2 (1, 3)	1.8 ± 1.3 2 (1, 2)	0.012

値は平均 ± 標準偏差、および中央値 (25, 75%点)

P値はMann-Whitney U検定。副次評価項目はHolm法で多重性調整。

※プロトコールで決めた通りにITT解析する！

値は仮想データです

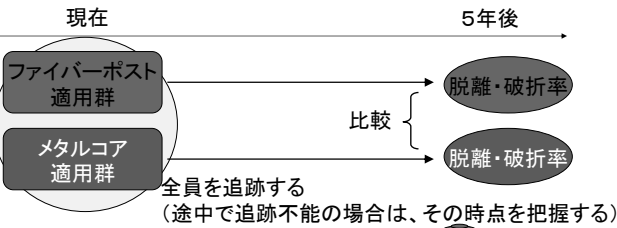
2. 準実験的～観察研究 (後ろ向きコホート研究、症例対照研究)

ファイバーポストもしくはメタルコアで支台築造した単根歯の生存率比較
(仮想例)

観察研究：後ろ向きコホート研究 ファイバーポストもしくはメタルコアで支台築造した単根歯の生存率比較

- 治療法(無作為割り付け困難)
 - ファイバーポスト
 - メタルコア
- 評価項目
 - 歯の生存率(脱離率、破折率)
 - ファイバーポスト vs. メタルコアで、累積生存率を比較・・・生存時間分析。
- 交絡変数
 - セメント種類、ポストの長さ、経過年数、等
 - 層別分析、多変量Cox比例ハザードモデルによる調整相対危険度・調整生存率

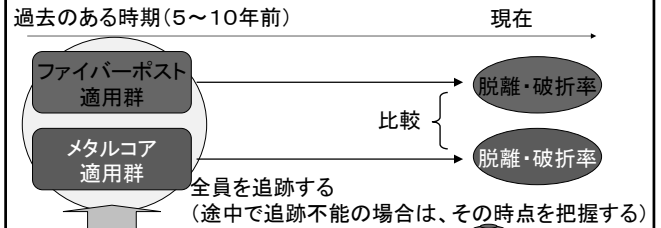
前向きコホート研究



追跡不能と治療法は無関係という仮定が必要

研究手間が非常に大きい。時間がかかる。
→ここでは“後ろ向き”を例示する。

後ろ向きコホート研究



この時期のカルテを網羅的に検索する
追跡不能と治療法は無関係という仮定が必要

※よくある誤解
現在受診している患者様の、過去のある時期から現在までの経過を調べる・・・厳密には後ろ向きコホート研究ではない！
(途中で追跡不能になった人が含まれていないから)

10.1 生存率曲線

丹後俊郎:「新版・医学への統計学」より

まず、生存率曲線 (survival curve) とは何かを考えてみよう。次のデータはある発癌物質を投与された7匹のラットの投与時点からの生存日数である。
2, 3, 3, 4, ~~10~~, 11
簡単のため、打ち切られたデータのない完全データだけをとりあげた。ここで、2日というのは、投与時点からちょうど2日(48時間)経過した時点としよう。この集団の生存率曲線を描けると言われれば、直感的には図71に示す階段曲線となることが理解できるであろうか。

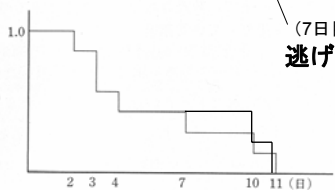


図 71 生存率曲線

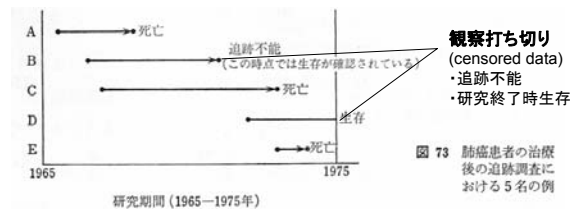


図 73 肺癌患者の治療後の追跡調査における5名の例

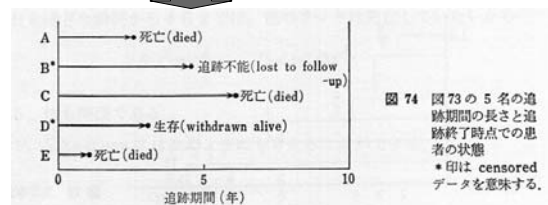
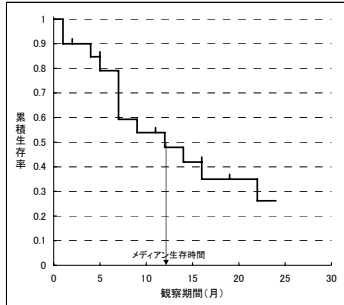


図 74 図73の5名の追跡期間の長さや追跡終了時点での患者の状態
*印は censored データを意味する。

Kaplan-Meierの推定法

時刻 (月)	直前観察数	死亡数	観察打ち切数	死亡割合	生存割合	累積生存率
1	20	2	0	0.100	0.900	0.900
2	18	0	1	0.000	1.000	0.900
4	17	1	0	0.059	0.941	0.847
5	16	1	1	0.063	0.938	0.794
7	14	3	0	0.214	0.786	0.624
9	11	1	0	0.091	0.909	0.567
11	10	0	1	0.000	1.000	0.567
12	9	1	0	0.111	0.889	0.504
14	8	1	0	0.125	0.875	0.441
16	7	1	1	0.143	0.857	0.378
19	5	0	1	0.000	1.000	0.378
22	4	1	0	0.250	0.750	0.284
24	3	0	4	0.000	1.000	0.284



縦棒は観察打ち切りを示す

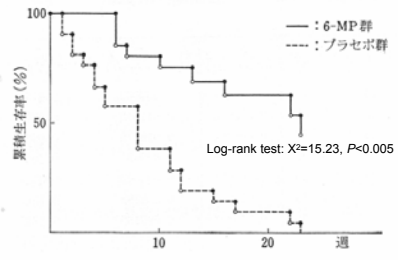


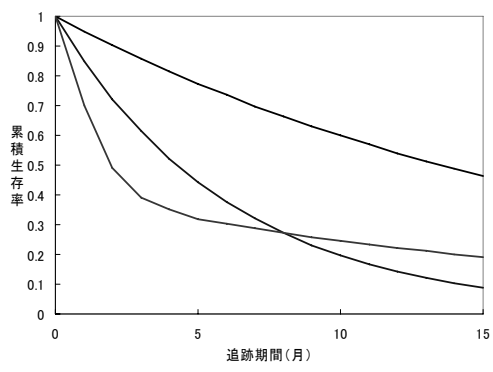
図 76 Freireich らりによる急性白血病臨床試験における 6-MP 治療群とプラセボ群の生存曲線

Log-rank検定

$$\frac{(A \text{ 群の観測死亡数} - A \text{ 群の期待死亡数})^2}{A \text{ 群の期待死亡数}} + \frac{(B \text{ 群の観測死亡数} - B \text{ 群の期待死亡数})^2}{B \text{ 群の期待死亡数}} \sim \chi^2$$

観察研究では、交絡変数の影響が大きいのでこれでは不十分
→ 層別Log-rank検定、多変量Cox比例ハザードモデル

生存率曲線の形に注意



相対危険度

- A群の死亡率Pa、B群の死亡率Pb
- A群に対するB群の死亡の相対危険度 $RR = P_b / P_a$
- つまり、死亡率が何倍なのかを表す。
- 死亡率の定義の仕方によって、いろいろな相対危険度の計算方法がある。
 - 累積死亡率を用いる
 - 人・時法死亡率を用いる
 - 瞬間死亡率(=ハザード)を用いる
 - Cox比例ハザードモデルでは、ハザード比を推定可能。
 - 「比例ハザード性の仮定」の妥当性の検討が必要
 - 参考: 丹後俊郎他. ロジスティック回帰分析. 朝倉書店(1996).

Cox 比例ハザードモデルの簡単な考え方

正常血圧群と高血圧群を長期間追跡した場合の、死亡の相対危険を考える。

始めに観察集団ありき

その、1年後、正常血圧群の1.0%、高血圧群の2.0%が死亡。……相対危険=2.0
生き残った人のうち

さらに1年後、正常血圧群の1.1%、高血圧群の2.4%が死亡。……相対危険=2.2
生き残った人のうち

さらに1年後、正常血圧群の1.3%、高血圧群の2.1%が死亡。……相対危険=1.6
生き残った人のうち

さらに1年後、正常血圧群の1.5%、高血圧群の3.5%が死亡。……相対危険=2.3
生き残った人のうち

さらに1年後、正常血圧群の1.6%、高血圧群の3.0%が死亡。……相対危険=1.9
生き残った人のうち

さらに……

そして誰もいなくなった。

(比例ハザード性の仮定がほぼ成り立っている) 相対危険は2くらいだった。(ハザード比=2)

多変量解析

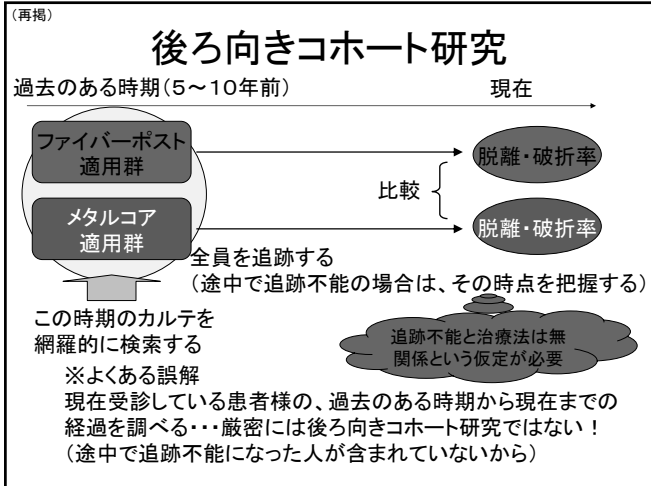
■ 多変量Cox比例ハザードモデル

$$\lambda(t, X) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \text{切片})$$

☆ $\exp(\beta_i)$ は、説明変数 X_i が1増加した時の調整相対危険度(他の交絡変数の影響を調整した相対危険度)(ハザード比)を表す。

☆ 例えば、 $X_1=0$ (メタルコア), 1 (ファイバーポスト)とコード化すると、 $\exp(\beta_1)$ でファイバーポストのメタルコアに対する脱離の相対危険度が推定される。

変数	自由度	最尤推定量の分析			$\exp(\hat{\beta}_i)$			
		パラメータ推定	標準誤差	カイ2乗	ハザード比	95% ハザード比信頼限界	95% ハザード比信頼限界	
group	1	-0.70799	0.27240	6.7552	0.0093	0.493	0.289	0.840
afp	1	0.06511	0.27523	0.0560	0.8130	1.067	0.622	1.830



解析1 ベースラインの比較

	ファイバーポスト	メタルコア	P値
	n=200	n=600	
男性割合	65%	73%	0.005
年齢	55.1±7.2	50.2±10.8	0.001
セメント(レジン%)	48%	49%	0.52
ポストの長さ(対歯根長比)	0.51±0.05	0.50±0.04	0.65

値は平均±標準偏差

重要な交絡変数にどの程度の違いがあるかを確認する。
必要なものは統計学的に調整する。 値は仮想データです

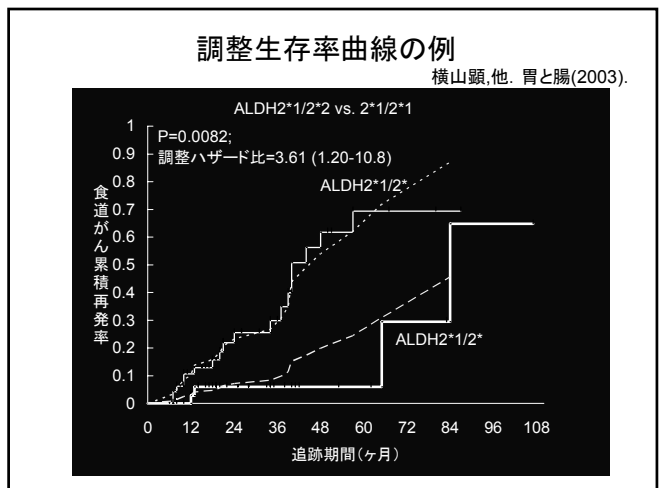
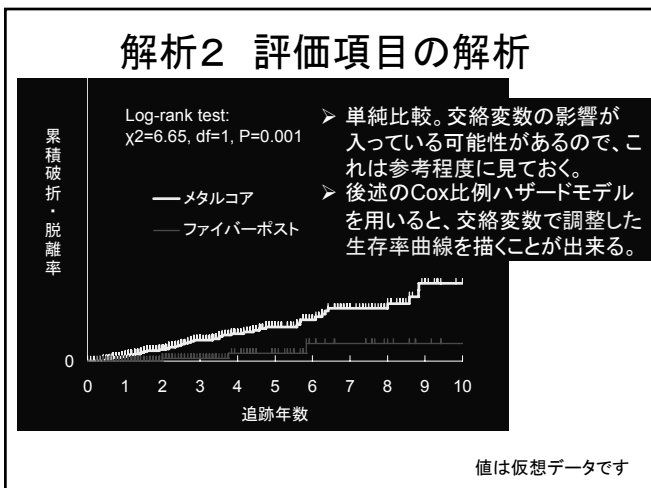
- ## 解析2 評価項目の比較
- エンドポイント
 - 破折
 - 脱離で再接着は観察継続扱い
 - 脱離+破折
 - 打ち切られたデータ censored data
 - 途中脱落
 - 期間終了観察打ち切り
 - 「不明」の扱い
 - 最初から除外するか、観察できた時点まで含める
 - いずれも望ましくない。偏りの原因になりうる。

人数を整理する

	ファイバーポスト		メタルコア		合計	
ベースライン人数	200	100%	600	100%	800	100%
脱離	4	2.0%	30	5.0%	34	4.3%
破折	2	1.0%	24	4.0%	26	3.3%
途中脱落	20	10.0%	65	10.8%	85	10.6%
期間終了観察打ち切り	134	67.0%	371	61.8%	505	63.1%
不明	40	20.0%	110	18.3%	150	18.8%

追跡期間5~10年、平均7.5年

- 途中脱落: ある時点で、理由があって来院しなくなったことが分かっている症例(例: 転居、転院等)
- 不明: 途中で理由不明で来院しなくなり現在の状況が不明の症例。できるだけ少なくする必要がある。 値は仮想データです



解析2 評価項目の解析

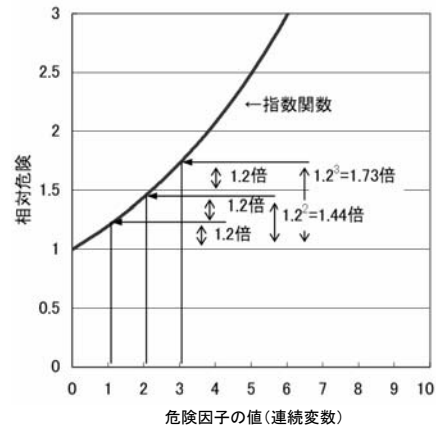
	破折	破折+脱離
	ハザード比(95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間)
ファイバーポストvs.メタルコア	0.50 (0.30-0.82)	0.60 (0.49-0.73)
男性 vs. 女性	1.15 (0.70-1.90)	1.20 (1.02-1.41)
年齢 +10歳あたり	1.02 (0.62-1.68)	1.02 (0.97-1.07)
セメント(レジンvs.他)	0.98 (0.59-1.62)	0.90 (0.74-1.10)
ポストの長さ +1SDあたり	1.30 (0.79-2.14)	1.40 (1.15-1.71)

解釈:これらの交絡変数で調整しても、ファイバーポストは破折、脱離のリスクが低い。(未知の交絡の影響は不明)

値は仮想データです

ここでは全ての変数を同時に考慮したが、特定のアルゴリズムで有意なものだけを選ぶことも多い(STEPWISE法など)

説明変数が1増加した時(1増加あたり)の相対危険度=1.2とは?



観察研究:症例対照研究

ファイバーポストもしくはメタルコアで支台築造した単根歯の生存率比較

■ 治療法(無作為割り付け困難)

- ファイバーポスト
- メタルコア

■ 評価項目

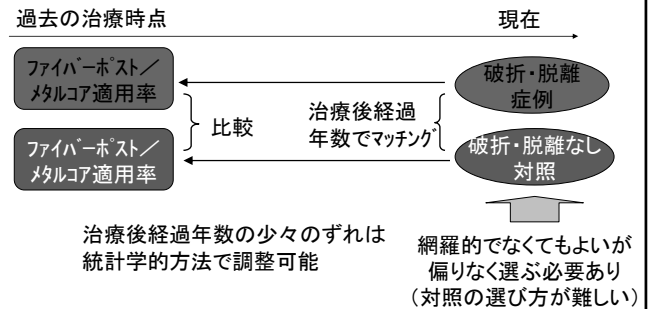
- 破折あり症例 vs. なし対照とで、ファイバーポストとメタルコアの使用状況を比較。
- 生存率は計算できない。

■ 交絡変数

- 時間、セメント、長さ、接着面、等
- 層別分析、Mantel-Haenszel調整オッズ比、多重ロジスティックモデルによる調整オッズ比。

症例対照研究

あるイベントを起こした症例と、そうでない対照とで、それに関連する要因を過去にさかのぼって調べる研究方法。



解析1 基本属性の比較

	破折・脱離症例 n=90	対照 n=90	P値
治療後経過年数	5.0±2.1年	5.1±2.2年	マッチング
ファイバーポスト%	13%	25%	<0.001
男性割合	70%	65%	0.04
年齢	55.1±7.2	50.2±10.8	0.01
セメント(レジン%)	48%	46%	0.88
ポストの長さ(対歯根長比)	0.55±0.05	0.50±0.05	0.02

値は平均±標準偏差

マッチングしているため、対応のある検定を行う(Wilcoxon符号付き順位検定、McNemar検定)

解析2 オッズ比

	破折・脱離症例		計	
	ファイバーポスト	メタルコア		
対照	ファイバーポスト	2	21	23
	メタルコア	10	57	67
	計	12	78	90

値はベア数

症例対照研究では、オッズ比≒相対危険度
オッズ比(マッチングした場合) = 10 / 21 = 0.48
多変量解析には、条件付きロジスティック回帰を用いる。

解析3 多変量調整オッズ比

破折+脱離	
オッズ比(95%信頼区間)	
ファイバーポストvs.タルコア	0.55 (0.45-0.67)
男性 vs. 女性	1.18 (0.97-1.44)
年齢 +10歳あたり	1.02 (0.83-1.24)
セメント(レジンvs.他)	0.88 (0.72-1.07)
ポストの長さ +1SDあたり	1.15 (0.94-1.40)

解釈:これらの交絡変数で調整しても、ファイバーポストは破折、脱離のリスクが低い。(未知の交絡の影響は不明)

値は仮想データです

ここでは全ての変数を同時に考慮したが、特定のアルゴリズムで有意なものだけを選ぶことも多い(STEPWISE法など)

3. 材料実験

義歯床用レジンとリベース材間の接着強さにおける表面処理剤の影響 (仮想例)

材料実験

義歯床用レジンとリベース材間の接着強さにおける表面処理剤の影響

- (1) 義歯床用レジン
 - ポリカーボネート
 - PMMA
- (2) 表面処理剤
 - ジクロロメタン
 - 酢酸エチル
- 上記(1)と(2)の組合せ(4通り)について、24時間後にせん断接着試験を行う。各々10試料ずつ。
- 加速試験条件
 - サーマルサイクリング0回
 - 1万回(今回は省略)

実験計画法

- 偶然誤差を減らす
 - 反復測定する(各々10試料ずつ)
- 局所管理
 - 注目している要因以外の要因は可能な限り一定にする(温度、湿度等)
- 無作為化
 - 一定にできない要因は確率的に均等化する(日間差、日内差、慣れの効果)
 - 例) 最初は接着が下手だったので強度が弱かった。
 - 対策: 4条件で試料を作成する順番を無作為化する。
 - 1.ポリカーボネート-ジクロロメタン 2.PMMA-酢酸エチル
 - 3.ポリカーボネート-酢酸エチル 4.PMMA-ジクロロメタン
 - 1日目: 3-2-4-1, 4-3-1-2 2日目: 3-2-4-1, 4-2-1-3
 - 3日目: 1-3-2-4, 1-3-2-4 4日目: 1-4-3-2, 4-3-2-1
 - 5日目: 2-4-1-3, 3-4-2-1 など。

分析方法

値は仮想データです

接着強さ(値は平均±SD [MPa]) 各々n=10

		義歯床用レジン	
		ポリカーボネート	PMMA
表面処理剤	酢酸エチル	10.0±1.5	18.0±2.0
	ジクロロメタン	15.0±1.8	23.0±2.2

表面処理剤の効果=5.0, P<0.001

義歯床用レジンの効果=8.0, P<0.001

- 組合せにして4カテゴリーで一元的分散分析?
 - 「組合せによって接着強さが違う」といえる。
 - それが義歯床用レジンの効果なのか、表面処理剤の効果なのか、よく分からない。
- 二元配置分散分析
 - 接着強さに及ぼす、二つの要因(義歯床用レジン、表面処理剤)の独立な影響を分析する。
 - 義歯床用レジンの効果と、表面処理剤の効果と、分離して評価できる。

二元配置分散分析1

値は仮想データです

接着強さ(値は平均±SD [MPa]) 各々n=10

		義歯床用レジン	
		ポリカーボネート	PMMA
表面処理剤	ジクロロメタン	10.0±1.5	18.0±2.0
	酢酸エチル	15.0±1.8	26.0±2.2

表面処理剤の効果=??

義歯床用レジンの効果=??

- 二元配置分散分析
 - 表面処理剤によって義歯床用レジンの効果が変わる(逆も同様)。
 - そのため、表面処理剤の効果と義歯床用レジンの効果を単純には示せない。
 - 交互作用という概念が必要。

二元配置分散分析2

値は仮想データです

接着強さ(値は平均±SD [MPa]) 各々n=10

		義歯床用レジン	
		ホリカーホネート	PMMA
表面処理剤	ジクロロメタン	10.0±1.5	18.0±2.0
	酢酸エチル	15.0±1.8	26.0±2.2

義歯床用レジンの
主効果=8.0

交互作用=3.0
P=0.03

10.0+8.0+5.0=23.0のはずのところが26.0になっているので

■ 二元配置分散分析(交互作用あり)

- 表面処理剤と義歯床用レジンが単独の時の効果がそれぞれの主効果。
- 同時に組み合わせられた時に、主効果の和にさらに上積みされる効果が交互作用。“表面処理剤×義歯床用レジン”のようにかけ算の記号で表記することが多い。
- 交互作用がある時は、主効果だけの解釈はしない。交互作用も見て、総合的に解釈する。

三元配置分散分析(難しい!)

値は仮想データです

サーマルサイクリング0回

接着強さ(値は平均±SD [MPa]) 各々n=10

		義歯床用レジン	
		ホリカーホネート	PMMA
表面処理剤	ジクロロメタン	10.0±1.5	18.0±2.0
	酢酸エチル	15.0±1.8	26.0±2.2

義歯床用レジンの
主効果=8.0

交互作用=3.0

加速試験の主効果=-6.0

ここだけ4下がっているの、
3要因の交互作用=2.0

サーマルサイクリング1万回

接着強さ(値は平均±SD [MPa]) 各々n=10

		義歯床用レジン	
		ホリカーホネート	PMMA
表面処理剤	ジクロロメタン	4.0±1.5	12.0±2.0
	酢酸エチル	9.0±1.8	22.0±2.2

最後に

- 大規模な研究プロジェクトには、計画段階から疫学・生物統計学の専門家を1名、仲間に入れましょう。
- データ収集後に相談するのでは、手遅れかも。



国立保健医療科学院における 生物統計関連の教育

- 遠隔教育・生物統計学
 - いわゆるe-learning。埼玉県まで来なくても自宅等で受講できる。3ヶ月かけて教科書を1冊学習。
 - 定員30名。
 - 臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修
 - 臨床試験のプロトコルを自分で作って実施しようという臨床医向け。臨床試験に特化した研修で、統計学そのものは時間をあまりかけない。
 - 専門課程・生物統計分野
 - 生物統計の本物の専門家を目指す人向け。最低1年間専念。
- いずれも昨年度実績。今年度について詳しくは：
http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/index_j.html
 ●このハンドアウトの最新版(5/22以降に更新)：
<http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/staffs/yokoyama/etc/hotetsu2007.pdf>