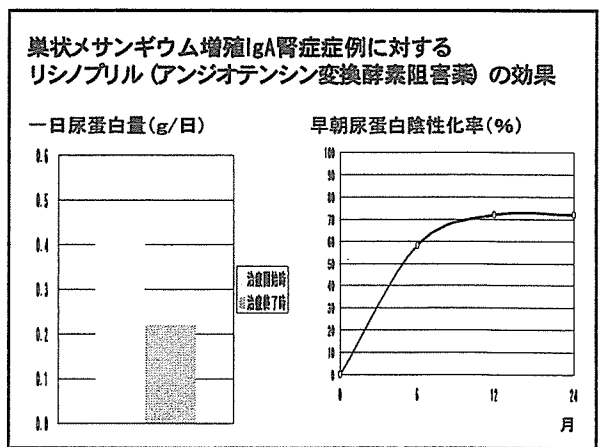


結論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児IgA腎症の早期治療として、2年間のプレドニゾロン単独治療は、蛋白尿を有意に減少させるが、腎炎の進行は阻止しない。



巣状メサンギウム増殖小児IgA腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験治療計画

リシノプリル単独療法 (2年間)

リシノプリル+ロサルタン併用療法 (2年間)

登録された患者は、2群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

これら治療成績を考えると、、、

既存の治療と比較してよりメリットが大きい治療法と期待されない限り、臨床試験の実施そのものも倫理的に許されないであろう

扁桃摘出術を行う際には 患者からの同意取得が必要

- 再発を繰り返すあるいは慢性の扁桃腺炎、呼吸に影響する場合などが主な適応(Nelson 17th ed.)
- メリットだけを説明して同意取得することは倫理的に許されない
 - 説明する内容は
 - どのような治療が行われるか
 - 何故、それが行われねばならないか
 - どのような結果が意図されているか
 - 提案された治療のリスクとベネフィット
 - 他の選択肢とそのリスク・ベネフィット
 - もし何もしなかった場合に何が起きるか 等

少なくとも文献的に見る限り、ランダム化比較試験の行われていない扁桃摘出術は、期待される治療法ではあるが、IgA腎症に対する確立した治療法とはいえない

このような考え方も出来ます

- 現状で、IgA腎症あるいは他の腎疾患の治療目的に扁桃摘出術を行うとしたら、、、
 - それは治療研究として行うべきであろう
 - 倫理委員会での科学的及び倫理的な妥当性を評価され、承認された上で実施するべきであろう
 - 同意取得の際には、他の選択肢等についての説明の他に「研究目的」であることを説明した上で、研究に入ること、個人情報を利用することの同意も得ねばならない

様々な治療法の有効性・安全性について科学的に十分な評価が行われた上で、ベストと考えられる治療法が標準的治療として決定されることを期待します

日本の将来を担う
子どもたちのために

扁桃摘出を推奨する医師は反発

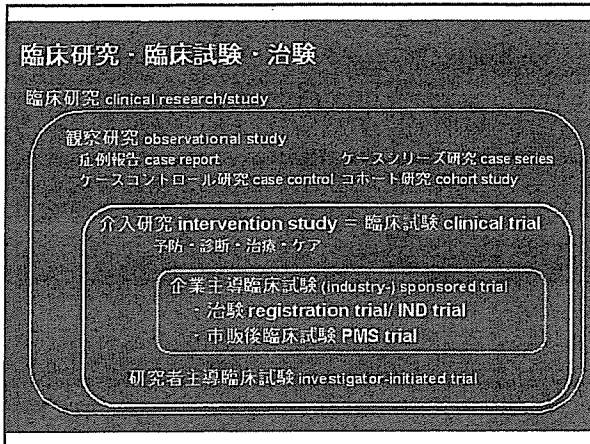
- 会場から某大学の耳鼻咽喉科教授より、以下のようなお叱りを受けました
 - 英文論文も出しているのに確立した治療法ではないとは何事か！
 - 同意をとれとは耳鼻科医に失礼だろう！
- 「英文論文が出ているから、確立した治療法である」、とは言えません。適切な方法で証明されているか否かが重要です。

日本では学会発表でも、方法論や、結論の導き方が間違っ
たものが散見されます

だからこそ、今回の
臨床研究トレーニングが
とても重要になります

臨床試験と治験

- 臨床試験
 - 被験者に対して特定の介入(薬剤、手術処置など)を行い、その介入が疾病の進行などに影響するか、従来療法の効果を向上させられるのか、他の治療法と比べ副作用の軽減が期待できるのか、などを調査する臨床研究
- 治験
 - 薬事法上: 医薬品の申請目的に実施する臨床試験
 - 将来的に患者に医薬品が使えるようにするための試験
 - スポンサーは一般的には製薬企業(医師主導治験を除く)



臨床研究の流れ

- 現場の先生方からの問題提議が出発点のことも多い
- 何がどの程度解かっていて、何が解かっていないかの調査
- リサーチクエッションの決定
- プロトコルの作成: 何を評価するか、評価方法をどうするかなどの検討
- 研究の実施
- 解析、結論の導き出し

何がどの程度解かっているか

- 過去の論文、学会発表、正書などでどのようなことが公表されているか
- その内容は、妥当であると考えられるか
- その上で、何を新たに証明したいのか (リサーチクエッションの決定)

リサーチクエッションの検討

- どんな患者・疾患? ✓ II型糖尿病
- 評価する治療法・病
因・予後因子などの
決定 ✓ メトフォルミン
- 比較対照の決定 ✓ インスリン、スルフォ
ニル尿素、食事
- 評価項目の決定 ✓ 糖尿病合併症の予防

患者・疾患の選択

- 特定の患者・疾患に絞ると、
 - データのばらつきは少なくすることが出来る可能性はある
 - が出た結論を、全体に外挿出来なくなる可能性もある
- エントリー基準、除外基準は明確に
- 身体障害者などのみを対象に、他の患者で出来る研究を行うことは、倫理的に許されないことも多い

比較対照の決定

- 比較対照は、評価する治療法・病因・予後因子と、どちらがより良いか解からないもの (equipoise)
 - 明らかに勝る、あるいは劣る対照と比較しても、結論は見えていない
 - やるだけ労力の無駄
 - 臨床試験 (介入試験) の場合は、倫理的に許されないことも

何を主に評価するか

- 例えば、IgA腎症
 - 治療の真のエンドポイントは、末期腎不全・透析への移行の減少
 - 蛋白尿の減少をもって、ある程度短期的に評価
 - サロゲート(代理の)マーカーとしてバリデートされているか?
 - 国内のみでなく、海外ではどうか?

プロトコル作成

- とても時間がかかる作業
- 臨床試験の場合、実施期間と同程度準備に時間がかかります
- プロトコルの完成度が高ければ、すでに、半分は研究は成功したようなもの
- 日常診療の中で行う場合、
 - 出来るだけ、簡単に出来る内容に
 - 出来るだけ、患者に負荷がかからないように

難しすぎる(複雑な)プロトコルを作っても、

- なかなか進まない
- プロトコルからの逸脱が増える
 - 質が悪くなる
- 何でもひとつの研究で評価しようとする、評価も困難になる
 - 評価項目は出来るだけ少なく!

臨床研究の実施

- プロトコルを遵守することが重要
- 意図的にデータを変えたり、プロトコルに無いことを行うと、データは信頼できなくなる
- 症例のバイアスをなくす
 - 都合の良い症例だけを入れない

解析

- 解析方法は、出来れば専門家と相談したほうが良いでしょう
 - 臨床疫学者や生物統計家などの育成が必要
- 臨床的視点がないと、数字の遊びになってしまう
- 協力体制が重要

臨床研究に大切なもの

- 中心となるリーダー
- コンサルタント(相談相手)
- 参加医師の熱意と理解
 - 場合によっては研究協力者も必要
- 時間
- 研究資金(成育では十分取得可能)

Pediatric Research in Office Settings (PROS) Networkによる
研究事例(1)

新生児の正常体温

Takayama et al, Clin. Ped. 2000;39(9):503-510

- 看護師との現場でのディスカッションがきっかけ
 - この児は低体温です！でも健康そのもの
 - 新生児の正常体温は？
- 教科書を調べても、値はまちまちであった
 - 下限は35.5°C~36.5°C
 - 上限は37.0°C~37.8°C
- AAPやACOGは36.5°Cから37.0°C・腋窩温を推奨

新生児の正常体温

Takayama et al, Clin. Ped. 2000;39(9):503-510

- 新生児の正常体温について203症例のカルテをレトロスペクティブに調査
 - 3月から7月までの全例調査
 - スタッフ医師の指導の下、医学部学生がデータ収集を実施
- 体温の測定値
 - 発達とともにどう変化するか
 - 他の因子の影響

新生児の正常体温

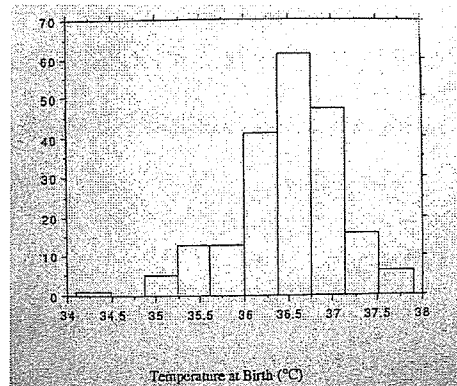
Takayama et al, Clin. Ped. 2000;39(9):503-510

- 単一施設で実施
- 出生後の体温
- 児のおかれていた環境(コット、インファントウオーマー、母親の抱っこ、沐浴の時間など)やその他カルテ情報

評価

- 時間帯ごとの体温の評価
- 体重、性別、生後日数などの影響
- 36.3度<施設の体温基準<37.5度
- 沐浴の前後1時間以内に測定した体温があれば、沐浴の影響の評価に使用

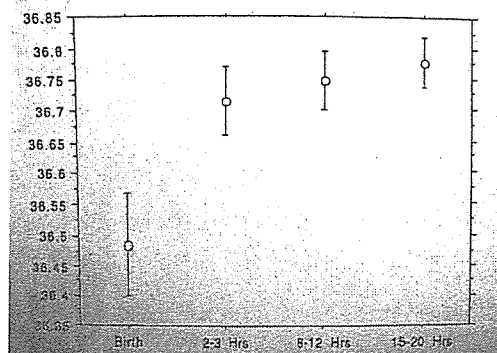
出生後34(±36.4)分の体温: 36.5±0.6度



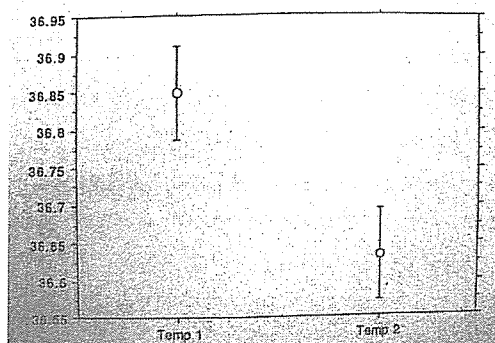
内的因子、外的因子の影響

- 白人は他の人種よりやや高い(平均36.7度)
- 体重が大きいほど高い
- 母親の発熱と相関
- 0.5度高い(p<0.0001)

出生後の体温変化



沐浴前後の体温の変化



36.3度<施設「正常値」<37.5度

- 77%の児は、最低一回は「異常」体温
- 全測定値のうち、17%は低体温、2%は高体温
- 体温異常のために、血液検査をされた症例はなし
- 感染症等の発症なし

結論

- 正常体温は、教科書的な「正常体温」よりも低そうである
- 36.3度以下は、必ずしも低体温とはいえない
- 感染症を示唆する低体温かがどの程度かを調べるには症例数が不足
- 研究の弱点も指摘している

PROS Networkの研究事例(2)

- Pediatrics 1997;99(4):505-512
- 女児の思春期発来 (breast, pubic hair, axillary hair, menses)がいつおきるかを3-12歳で調査
- 225の小児科医による調査
• 評価の標準化のための教科書と写真を用いたトレーニング

Pediatrics 1997;99(4):505-512

- 1992年7月から1993年9月まで
- 3歳から12歳の全女児(17077名)
 - 年齢による違いが評価可能
- 小児科学会の審査委員会で承認
- 個々の患者からの同意は取得せず

結論

- African-Americanは、白人より思春期発来が早い
 - 平均的にみると
 - African-Americanは8-9歳
 - 白人は10歳
- 既存のデータによる報告より思春期発来は早い

プラセボ対照二重盲検試験だけが臨床研究ではない

シンプルなプロトコールで多数の一般的な症例を集められるのが診療現場の強み

何故、臨床研究が重要？

- 臨床研究は、臨床的に重要な疑問を実際に評価すること
 - 臨床試験・治験は、治療法や診断法の有効性・安全性を科学的に評価すること
- ↓
- 臨床研究の出来ない医師は、科学的な臨床評価は出来ない
 - 臨床研究の出来ない小児病院は一流とみなされない

これから2-3年で、臨床研究フェローの皆さんにそれぞれの臨床研究の方法論を学び、適切な臨床研究が出来るようになってもらうことが「成育医療臨床研究センター」の活動の第一目標です

Anatomy of Clinical Research

From “Designing Clinical Research”
2nd Ed., Chapter 1 - Hulley SB,
Newman TB, Cummings SR. Dept of
Epidemiology and Statistics, U.C.S.F.

Takayama, JI - May 21, 2006

Anatomy and Physiology of Clinical Research

- Anatomy: what is it made of?
 - Elements of study plan: question, design, subjects, measurements, sample size, etc.
- Physiology: how does it work?
 - Yielding inferences: what happened to study sample, generalization to people outside the study, minimizing errors (random, systematic)

Anatomy of Research

- Research Question
- Significance
- Design
- Study Subjects
- Variables
- Statistical Issues

Research Question

- Objective 目的
- From “general concern” to “concrete, researchable issue” 临床上思い付いた事から研究が出来る項目へ
- “So what?!” test だから...
- 5 characteristics (FINER: feasible, interesting, novel, ethical, relevant 出来る、面白い、新しい、倫理的、適切)

Significance

- What is known about the topic?
- 今まで何が分かっているか？
- Why is the research question important?
- なぜこの研究目的が重要なのだ？
- What kind of answers will the study provide?
- どのような答えが期待されるか？

Design

- Observational Study
 - Cohort study
 - Cross sectional study
 - Case-control study
- Experimental Design
 - Randomized controlled trial

Design

- *Example: Study whether hormone therapy after menopause prevents coronary artery disease*

Non-Comparative, Descriptive

- Non-comparative 非比較研究
- Descriptive 記述的研究
- Case Study, Case Report 症例報告
- Case Series ケースシリーズ
- Focus Group Study 焦点群研究
- Cross-Sectional Study 横断研究、調査
- Descriptive Epidemiology 記述的疫学研究

Cross-Sectional Study

- Group examined at one point in time
- *Investigator examines the group of women once, observing the prevalence of a history of heart attacks in hormone users and nonusers*

Cross-Sectional Study

QuickTime™ CF
TIFF (ASCII) CHUNKS: 1-1
C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C:\C\

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/cross-sectional.htm

Cross-Sectional Study

- ここでいう横断研究は単なる記述にとどまらず暴露危険因子（広い意味での予知因子predictor）とアウトカムの関係特に因果関係を明らかにしようとする研究のことである。コホート研究やケースコントロール研究と異なり予知因子危険因子暴露とアウトカムの測定は同時期に行われ経過観察は伴わない。

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/cross-sectional.htm

Case-Control Study

- Two groups, based on outcome
- *Investigator examines a group of women with heart attacks (the "cases") and compares them with a group of healthy women (the controls), asking about hormone use*

Case-Control Study

QuickTime® 7
TIFF (ASCII) image data
© 2000 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/case-control.htm

Case-Control Study

- ケースコントロール研究
- 疾患の有無あるいは病態の有無などで分けられた群で過去にさかのぼって暴露や介入 interventionの有無を比較する研究である

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/case-control.htm

Cohort Study

- Group followed over time
- *Investigator examines a cohort of women yearly for several years, observing the incidence of heart attacks in hormone users and non-users*

QuickTime® 7
TIFF (ASCII) image data
© 2000 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/cohort.htm

Cohort Study

Cohort Study

- 暴露のあるなしで分けられた群実験群と対照群を研究開始時から未来へ向かってフォローアップしてアウトカムを測定する研究である

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/cohort.htm

Randomized Clinical Trial

- Two groups created by a random process, and a blinded intervention
- *Investigator assigns women to receive hormone or identical placebo, then follows both treatment groups for several years to observe the incidence of heart attacks*

Randomized Clinical Trial

QuickTime® CF
TIFF (LZW) Compression Enabled
© 1999 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/random.htm

Randomized Clinical Trial

- 化臨床試験
- 暴露や介入interventionが個人のレベルでランダム割付が行われた臨床研究あるいは治験。

www.medical-tribune.co.jp/BENRI/type/random.htm

Study Subjects

- Selection criteria: appropriate sample
 - Women aged 50-69 years
 - Attending primary care clinic at hospital
- Recruitment
 - Invite the next 1,000 patients
- Tradeoffs
 - Random sample of all U.S. women: generalizability, cost, difficulty

Variables

- Which variables to study
- Predictor variable
 - Estrogen treatment, blood cholesterol, age, race
- Outcome variable
 - Heart attacks, strokes
- Intervention
 - Estrogen or placebo

Statistical Issues

- Plans for managing and analyzing data
- Hypothesis
 - Research question: basis for testing statistical significance of findings
 - Sample size: number of subjects needed to observe the expected differences in outcome between study groups with a reasonable degree of probability, or power

Physiology of Clinical Research

John I. Takayama, MD, MPH
May 30, 2006
国立成育医療センター

スケジュール

- 5月9日 飯島先生(腎臓科)
- 5月16日 中村先生(治験管理室)
- 5月23日 高山(総合診療部)
- 5月30日 高山(総合診療部)
- 6月6日 伊藤先生(新生児科)
- 6月13日 田中先生(臨床検査部)

Anatomy

- Research Question
- Significance
- Design
- Study Subjects
- Variables
- Statistic Issues

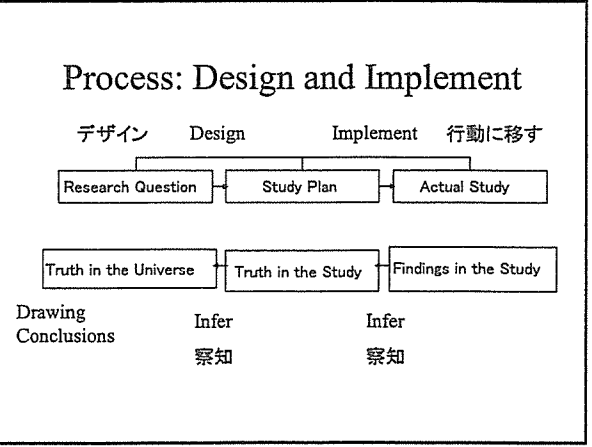
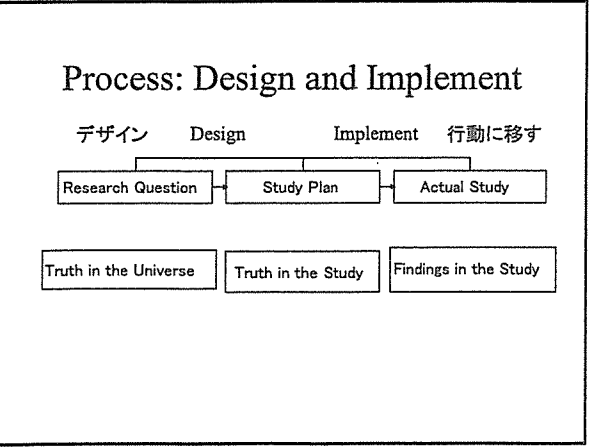
http://en.wikipedia.org/wiki/Image:ENC_plate_1-149_750px_jpeg

Physiology

“How it works!”

- Designing the Study
- Implementing the Study
- Drawing Causal Inference
- Errors of Research

www.latech.edu/tech/eng/tmc/gale_classes/physiology.htm



Design the Study

- **Research Question**
- *How common is it for women to take estrogen after menopause?*

Design the Study

- **Research Question**
- *How common is it for women to take estrogen after menopause?*
- Impossible to study all postmenopausal women!
- *Among postmenopausal women seen for the first time in primary care clinic, what proportion report on a questionnaire that they are taking estrogen?*

Designing the Study

- Sample of subjects: postmenopausal women seen for the first time in primary care clinic
- Compromise
 - Feasible
 - Not representative

Designing the Study

- Choice of variables: self-report questionnaire to assess estrogen treatment
- Compromise
 - Fast, inexpensive
 - Not perfectly accurate

Designing the Study

- Research Plan \neq Study Plan !
- Research Question \rightarrow Study Plan
 - Target population: women aged 50-69 years
 - Intended sample: women aged 50-69 years seen in UCSF primary care clinic in one year

Designing the Study

- Research Plan \neq Study Plan !
- Research Question \rightarrow Study Plan
 - Phenomenon of interest: proportion who take estrogen
 - Intended variables: self-reported estrogen treatment

Implementing the Study

- Real Life !
- Study Plan → Actual Study
 - All eligible women entering primary care clinic
 - incomplete attendance: 150 / 278 patients
 - refusal to participate: 100 / 150 attending
 - 100 women who agree \neq women who do not attend or women who refuse
 - Questionnaire response \neq “real” response

Drawing Causal Inference

- Predictor → Outcome
- Women who take estrogen → Heart attacks
- ???

Drawing Causal Inference

- Predictor → Outcome
- Women who take estrogen → Heart attacks
- ???
- Correlation \neq Causation

Correlation and Causation

- Ice cream sales and the number of shark attacks are correlated

www.stat.tamu.edu/stat30x/notes/node42.html

Correlation and Causation

- Ice cream sales and the number of shark attacks are correlated
- Ice cream sales and shark attacks both increase during the summer

www.stat.tamu.edu/stat30x/notes/node42.html

Correlation and Causation

- The number of cavities in elementary school children and vocabulary size have a strong positive correlation

Correlation and Causation

QuickTime™ 7
TIFF (LZW) Compression
© 1999 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

- The number of cavities in elementary school children and vocabulary size have a strong positive correlation
- They are both related to a child's age

Errors of Research

- No study is free of errors
- Inferences are never perfectly valid
- Maximize validity of drawing inferences
- Minimize errors in design and implementation

Errors of Research

- Random Error
 - Wrong result due to **chance**
 - Truth: estrogen treatment = 20%
 - Study: 18, 19, 20, 21, 22 / 100 patients
 - Occasionally: 12...28 / 100 patients
 - Therefore...

Errors of Research

- Random Error
 - Wrong result due to **chance**
 - Truth: estrogen treatment = 20%
 - Study: 18, 19, 20, 21, 22 / 100 patients
 - Occasionally: 12...28 / 100 patients
 - Therefore... increase the sample size
 - Diminishes the likelihood of a wrong result by increasing the **precision** of the estimate!

QuickTime™ 7
TIFF (LZW) Compression
© 1999 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

Errors of Research

- Systematic Error
 - Wrong result due to **bias** (sources of variation that distort the study findings in one direction)
 - Truth: estrogen treatment in population = N
 - Study: estrogen treatment at UCSF = N + 5%
 - Therefore...

Errors of Research

- Systematic Error
 - Wrong result due to **bias** (sources of variation that distort the study findings in one direction)
 - Truth: estrogen treatment in population = N
 - Study: estrogen treatment at UCSF = N + 5%
 - Therefore... increasing sample size has no effect on systematic error

Errors of Research

- Systematic Error
 - Wrong result due to **bias** (sources of variation that distort the study findings in one direction)
 - Truth: estrogen treatment in population = N
 - Study: estrogen treatment at UCSF = N + 5%
 - Therefore... improve **accuracy** by designing the study to reduce the size of bias OR to give information about them

Errors of Research

- Random Error
 - Questionnaire response
- Systematic Error
 - Bias in construction of question
 - *Do you breastfeed your infant?*

Designing the Study

- Developing the Study Protocol
- Research Question
- One- to Two-page Outline (Table 1.1)
- Study Protocol (5-25 pages)
- Operations Manual (Everything!)
 - Procedural instruments
 - Questionnaires
 - Research assistant training manual

Study Outline

- Title
- Research Question
- Significance
- Design
- Subjects (entry criteria, recruitment)
- Variables (predictor, outcome)
- Statistical Issues (hypothesis, sample size)

Summary

- Anatomy (parts of the study plan): question, design, sample, measurement
- Physiology (how it works): design and implementation (inferences), random and systematic errors
- Study Plan: research question and outline
- Research Question ↔ Study Plan ↔ Actual Study
- Trade-offs

Conceiving the Research Question 研究の目的

Cummings, Browner and Hulley
June 27, 2006

Agenda

- A. Origins of a Research Question
- B. Characteristics of a Good Research Question
- C. Developing a Research Question and Study Plan

A. Origins of a Research Question

1. Mastering the literature
2. Being alert to new ideas and techniques
3. Keeping the imagination roaming



Febrile Infant Study

- Infants with fever: risk for serious bacterial infection (meningitis and sepsis)
- Yale Observation Scale
- Rochester “low risk” criteria
- Baraff (invasive testing and treatment)
- PROS Febrile Infant study (UCSF)

Scholarship:

1. Master the Literature

- Conduct a thorough search of published literature in “the area of study”
 - Literature review → background for grant proposals and research reports
 - Systematic review (e.g., meta-analysis of a question) → develop and establish expertise
- Participate in meetings
- Build relationships with experts in the field

Scholarship: Apprentice to an Experienced Mentor

- Mentor who has time and interest in working regularly with young investigator
- Provides tangible resources:
 - office space
 - computer facilities
 - support for supplies and laboratory tests
- Choosing a mentor: *most important decision*

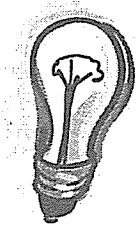
2. Being ALERT to New Ideas and Techniques!

- Attend conferences
 - Presentation of recent work by experts
- Maintain a skeptical attitude
 - Don't believe everything that you read!
- Application of new technologies
 - New insights and questions about familiar problems

3. Keeping the Imagination Roaming...

- Careful observation of patients
- Teaching as excellent source of inspiration
- Inspirations → keep them on file/notebook
- Creativity: conceive research questions
 - Imagination, having fun
- Tenacity: returning to troublesome question

B. Characteristics of a Good Research Question



1. Feasible
2. Interesting
3. Novel
4. Ethical
5. Relevant

1. Feasible 可能である

- Know practical limits and problems of studying a question early on...
- **Number of subjects (sample size)**
- Technical expertise
- Cost in time and money
- Scope

Number of Subjects 対象者数

- Sample size calculation
- Number available for study
- Simulation based on pilot study
 - Inclusion criteria (expansion)
 - Exclusion criteria (removal)
 - Refusal to participate (enrollment)
 - Lost to follow-up (enticement, communication)
 - Time line (time frame)

Feasible

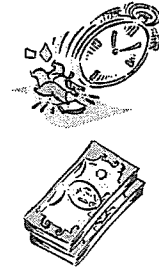
- Know practical limits and problems of studying a question early on...
- Number of subjects (sample size)
- **Technical expertise**
- Cost in time and money
- Scope

Technical Expertise

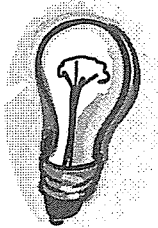
- Skills, Equipment, Experience
- Recruitment of study subjects
- Measurement of variables
- Managing data
- Analyzing data
- Use familiar and established approaches rather than new methods and skills (time)

Feasible

- Number of subjects
- Technical expertise
- Cost in time and money
 - Set up a budget (anticipate everything)
- Scope
 - Narrow the scope of the study



Characteristics of a Good Research Question



1. Feasible
2. **Interesting**
3. **Novel**
 - Contributes new information
 - Significant
4. Ethical
5. Relevant

Can sutures get wet? Prospective randomised controlled trial of wound management in general practice

- What is already known:
 - Guidelines instruct that surgical wounds closed primarily should be kept dry and covered for 48 hours
 - Sparse evidence suggests that wetting and uncovering sutures makes no difference to infection rates
- What this study adds:

BMJ 2006;332:1053-1056 (6 May)

Can sutures get wet? Prospective randomised controlled trial of wound management in general practice

- What is already known:
- What this study adds:
 - Wetting and uncovering sutures in the first 48 hours after minor excisions did not increase the infection rate

BMJ 2006;332:1053-1056 (6 May)

Good Research Question

- Feasible
- Interesting
- Novel
- **Ethical**
 - Physical risk
 - Invasion of privacy (IRB)
- Relevant

Tuskegee Syphilis Study

- U. S. Public Health Service research project (1932 - 1972)
- To document the natural progression of syphilis
- 600 low-income African-American males, 399 infected with syphilis, 201 not infected, were recruited for the study
- Participants given free medical examinations, free meals, and burial insurance; *however, they were not told about their disease*
- Physicians conducting the study told participants they were being treated for "bad blood"
- Physicians deliberately denied these men treatment for syphilis and also attempted to prevent treatment from other sources

www.research.uwaterloo.ca/ethics/human/resources/index.htm

Good Research Question

- Feasible
- Interesting
- Novel
- Ethical
- **Relevant**
 - Imagine various outcomes
 - How it affects scientific knowledge, influence clinical management, health policy, guide further research!

C. Developing the Research Question and Study Plan

- Problems and Solutions
- Primary and Secondary Questions

First: *Question and Plan*

- Write down the research question
- Write down a brief (one- or two-page) outline of the study plan at an early stage
- Clarify ideas about the plan
- Discover specific problems that need attention
- Basis for colleagues to react to with suggestions

Problems and Solutions

- A. The Research Question is not FINER
- Not feasible
 - Too broad
 - Not enough subjects available
 - Methods beyond the skills of investigator
 - Too expensive
 - Not interesting, novel, or relevant
 - Uncertain ethical suitability
- B. The study plan is vague

