



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

Clinical Investigation of Medical Device Planning

ศ.พญ. ขวัญชนก ยิ้มแต่้

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Contents of ISO 14155



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

1. Scope
2. Normative references
3. Terms and definitions
4. Summary of good clinical practice (GCP) principles
5. Ethical Considerations
6. Clinical investigation planning
7. Clinical investigation conduct
8. Suspension, termination, and close-out of clinical investigation
9. Responsibilities of the sponsor
10. Responsibilities of the principal investigators



Annexes of ISO 14155

Annex A	• Clinical Investigation Plan (CIP)
Annex B	• Investigator's Brochure (IB)
Annex C	• Case Report form (CRFs)
Annex D	• Clinical Investigation Report
Annex E	• Essential Clinical Investigation Document
Annex F	• Adverse Event Categorization
Annex G	• EC Responsibilities
Annex H	• Application of ISO 14971 to Clinical Investigations
Annex I	• Clinical development stages
Annex J	• Clinical Investigation Audits

4. Summary of ISO 14155



- a) **Clinical investigations** shall be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki
- b) **Before** a clinical investigation is initiated, **foreseeable risks and inconveniences** shall be weighed against **the anticipated benefit for the individual subject and society**. A clinical investigation shall be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risk.
- c) The **rights, safety, and well-being of human subjects are the most important considerations** and prevail over interests of science and society.
- d) The available non-clinical and clinical information on the investigational device shall be **adequate** to support the proposed clinical investigation.
- e) **Clinical investigations** shall be **scientifically sound** and **described in a clearly** detailed CIP.

4. Summary of ISO 14155 (cont.)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

- f) clinical investigation shall be conducted in compliance with the CIP that has received prior ethics committee approval/favourable opinion and, where applicable, approval/non-objection of regulatory authorities.
- g) The medical care given to, and medical decisions made on behalf of subjects shall always be the responsibility of a qualified healthcare professional.
- h) Each individual involved in designing, conducting, recording, and reporting a clinical investigation shall be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).
- i) Freely given informed consent shall be obtained from every subject prior to the participation in the clinical investigation.

NOTE 1 Some exceptions can exist (see [5.8.3](#)).

6. Clinical Investigation Planning



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

6.1 General

6.2 Risk Management

6.3 Justification for the design of the clinical investigation

6.4 Clinical investigation plan (CIP)-Annex A

6.5 Investigator's brochure (IB)-Annex B

6.6 Case report forms (CRFs)-Annex C

6.7 Monitoring plan

6.8 Investigation site selection

6.9 Agreement(s)

6.10 Labelling

6.11 Data monitoring committee (DMC)



6.1 General

- All parties participating in the design and conduct of the clinical investigation shall be qualified by education, training, or experience to perform their tasks and this shall be documented appropriately.
- The sponsor shall have access to medical expertise relevant to the clinical investigation.
- Medical expertise is provided by a person qualified by education, training, and experience, who is readily available to advise on the clinical investigation, and related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) can be available for this purpose.



6.2 Risk Management

- The decision to embark upon or continue a clinical investigation of an investigational medical device requires that the residual risk(s), as identified in the risk analysis, as well as risk(s) to the subject associated with the clinical procedure including follow-up procedures required by the CIP be balanced against the anticipated benefits to the subjects.
- Risk management activities shall be performed throughout the clinical investigation.
- For both the investigational device including clinical procedure and clinical investigation process, the sponsor shall predefine or establish risk acceptability thresholds and trigger a risk assessment to determine whether actions are needed as soon as thresholds are reached or exceeded .

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL
How technology ready is your service/product?

0	IDEA Unproven concept, no testing has been performed	IDEA
1	BASIC RESEARCH You can now describe the need(s) but have no evidence	
2	TECHNOLOGY FORMULATION Concept and application have been formulated	
3	NEEDS VALIDATION You have an initial 'offering'; stakeholders like your slideware	PROTOTYPE
4	SMALL SCALE PROTOTYPE Built in a laboratory environment ("ugly" prototype)	
5	LARGE SCALE PROTOTYPE Tested in intended environment	
6	PROTOTYPE SYSTEM Tested in intended environment close to expected performance	VALIDATION
7	DEMONSTRATION SYSTEM Operating in operational environment at pre-commercial scale	
8	FIRST OF A KIND COMMERCIAL SYSTEM All technical processes and systems to support commercial activity in ready state	PRODUCTION
9	FULL COMMERCIAL APPLICATION Technology on 'general availability' for all consumers	

Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

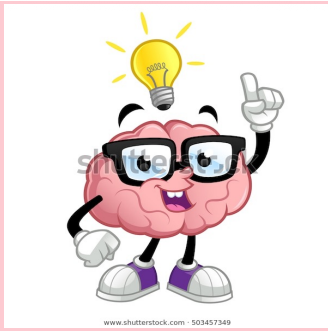
Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL

Cloud Watch
Think Cloud Services for Government, Business & Research

www.cloudwatchhub.eu
CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

TRL 0 - IDEA forming

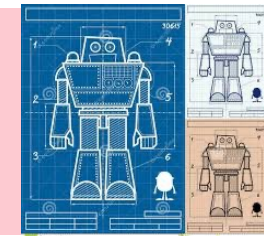
0 แนวคิดในการสร้างผลิตเครื่องมือแพทย์
(unproven concept)



TRL 1 – Basic Research

ข้อมูล - ความต้องการของผู้ใช้งาน*, กฎระเบียบที่เกี่ยวข้องหรือที่ควบคุม

TRL 2 – Technology Formulation
Blueprint



TRL 3 – Stakeholder validation*
Design Output-> Mock model



Medical Device Development Process



TRL 4

4.1 การพิสูจน์ผลิตภัณฑ์เชิงแนวคิด (Proof of concept) หมายถึง

กระบวนการวิจัยที่แสดงกลไกการทำงานหรือการออกฤทธิ์ของแนวคิดผลิตภัณฑ์

4.2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Prototype Design & Development)

4.3 การทดสอบเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ต้นแบบในระดับก่อนการทดสอบในมนุษย์ (Preclinical - Conformity Assessment)



Medical Device Development Process



MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?



Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL



www.cloudwatchhub.eu

CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

TRL 4

4.1 การพิสูจน์ผลิตภัณฑ์เชิงแนวคิด (Proof of concept)

4.2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Prototype Design & Development)

หมายถึง กระบวนการรวบรวม Design Inputs จากแหล่งต่างๆ เช่น Functional, Performance, Usability and Safety Requirements, Applicable regulatory requirements and standards, Output of Risk Management, ข้อมูลที่ได้มาจากการออกแบบผลิตภัณฑ์ก่อนหน้านี้ที่มีความคล้ายคลึงกัน (information derived from previous similar design) เป็นต้น เพื่อนำมาสร้างแนวคิดการออกแบบผลิตภัณฑ์ (Product Design Concept) และดำเนินการทำกระบวนการออกแบบ (design process) เพื่อให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Design Output)

4.3 การทดสอบเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ต้นแบบในระดับก่อนการทดสอบในมนุษย์ (Preclinical - Conformity

Medical Device Development Process



TRL 4

4.1 การพิสูจน์ผลิตภัณฑ์เชิงแนวคิด (Proof of concept)

4.2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Prototype Design & Development)

4.3 การทดสอบเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ต้นแบบในระดับก่อนการทดสอบในมนุษย์ (Preclinical - Conformity Assessment)

กระบวนการนี้สามารถเรียกได้อีกอย่างว่าเป็นการทำ Design Verification เพื่อทวนสอบว่าผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Design Output) สอดคล้องกับ Design Input ได้แก่ การทดสอบในห้องปฏิบัติการ (เช่น Performance, Functional, Usability and Safety tests), การทดสอบทางด้านความเข้ากันได้ทางชีวภาพในสัตว์ทดลอง (Biocompatibility tests), การวิเคราะห์และจัดการความเสี่ยง (Risks Analysis & Management) รวมถึงการทดสอบอื่นๆ ตามมาตรฐานอ้างอิง อ.ย. กำหนด

Medical Device Development Process



Design Verification = การทวนสอบ

- การยืนยันโดยการตรวจสอบและมีหลักฐานยืนยันว่าเครื่องมือนั้นมีคุณสมบัติตามวางแผนหรือไม่
- วิธีตรวจสอบคุณสมบัติเป็นตามมาตรฐานที่เกี่ยวข้องนั้นๆ
 - การตรวจทางกายภาพ (กว้าง ยาว สูง น้ำหนัก materials)
 - การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ (Performance, Function, Usability, Safety Test)
 - การตรวจสอบความถูกต้องของซอฟต์แวร์ที่เกี่ยวข้อง
 - การประเมินผลความปลอดภัยทางชีวภาพ (biocompatibility)
 - การทดสอบอื่นๆตามมาตรฐานที่ อย กำหนด (electromagnetic, radiation, sound, etc)
- วิธีตรวจสอบต้องหากเป็นวิธีการใหม่ที่กำหนดเอง ต้องเทียบเคียงกับวิธีมาตรฐาน และมีคู่มือวิธีปฏิบัติการและวิเคราะห์ -> เพื่อให้คนอื่นสามารถทำการทวนสอบได้

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?



Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?

0	IDEA Unproven concept, no testing has been performed	IDEA
1	BASIC RESEARCH You can now describe the need(s) but have no evidence	
2	TECHNOLOGY FORMULATION Concept and application have been formulated	
3	NEEDS VALIDATION You have an initial 'offering'; stakeholders like your slideware	PROTOTYPE
4	SMALL SCALE PROTOTYPE Built in a laboratory environment ("ugly" prototype)	
5	LARGE SCALE PROTOTYPE Tested in intended environment	
6	PROTOTYPE SYSTEM Tested in intended environment close to expected performance	VALIDATION
7	DEMONSTRATION SYSTEM Operating in operational environment at pre-commercial scale	
8	FIRST OF A KIND COMMERCIAL SYSTEM All technical processes and systems to support commercial activity in ready state	PRODUCTION
9	FULL COMMERCIAL APPLICATION Technology on 'general availability' for all consumers	

Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL

Cloud Watch
Think Cloud Services for Government, Business & Research

www.cloudwatchhub.eu
CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme
DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

Verification & Validation Process Chart

			INSPECTION	ANALYSIS	MEASUREMENT	DEMONSTRATION
DESIGN VERIFICATIONS	SYSTEMS ENGINEERING	VERIFICATION 1 (REQUIREMENTS)	●	□		
		VERIFICATION 2 (SPECIFICATION)	●	□	●	
		VERIFICATION 3 (VERSION)	●		●	
	RISK MANAGEMENT	VERIFICATION 4 (APPLICATION)	●		●	
		VERIFICATION 5 (RISK REDUCTION)		□	●	
DESIGN VALIDATION						●
			TRACE CHECKS, DESIGN REVIEWS, WALKTHROUGHS, & FORMAL INSPECTIONS	FORMAL OR MATHEMATICAL ANALYSES & SIMULATIONS	WHITE BOX TESTING IN LABORATORY SETTING	BLACK BOX TESTING WITH USERS IN USE ENVIRONMENT

Copyright © 2011-2012 GM Samaras. All Rights Reserved

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?



Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL



www.cloudwatchhub.eu

CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme
DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

Table A.1: Biocompatibility Evaluation Endpoints

Medical device categorization by		Biological effect														
Category	Contact	Contact Duration	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intracutaneous Reactivity	Acute Systemic Toxicity	Material-Mediated Pyrogenicity	Subacute/Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental Toxicity#	Degradation@	
																A – limited (<24 h)
Surface device	Intact skin	A	X	X	X											
		B	X	X	X											
		C	X	X	X											
	Mucosal membrane	A	X	X	X											
		B	X	X	X	O	O	O		O						
		C	X	X	X	O	O	X	X	O			O			
	Breached or compromised surface	A	X	X	X	O	O									
		B	X	X	X	O	O	O		O						
		C	X	X	X	O	O	X	X	O			O	O		
External communicating device	Blood path, indirect	A	X	X	X	X	O				X					
		B	X	X	X	X	O	O			X					
		C	X	X	O	X	O	X	X	O	X	O	O			

⁶³ Device categorization information can be obtained informally via email, or as a part of ODE's Pre-Submission process. Refer to FDA's guidance document "[Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff - Guidance for Industry and FDA Staff](#)" (February 18, 2014).



Medical Device Development Process

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?



Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL



www.cloudwatchhub.eu

CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme
DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

Medical device categorization by			Biological effect														
Nature of Body Contact	Contact Duration	Category	Contact	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intracutaneous Reactivity	Acute Systemic Toxicity	Material-Mediated Pyrogenicity	Subacute/Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental Toxicity#	Degradation@	
																	A - limited (<24 h)
Tissue ⁺ /bone/dentin	A	X	X	X	O	O											
	B	X	X	X	X	O	X	X	X								
	C	X	X	X	X	O	X	X	X				O	O			
	A	X	X	X	X	O		O [^]		X							
	B	X	X	X	X	O	X	X	X	X							
	C	X	X	X	X	O	X	X	X	X				O	O		
Implant device	Tissue ⁺ /bone	A	X	X	X	O	O										
		B	X	X	X	X	O	X	X	X							
		C	X	X	X	X	O	X	X	X				O	O		
	Blood	A	X	X	X	X	O		O	X	X						
		B	X	X	X	X	O	X	X	X	X						
		C	X	X	X	X	O	X	X	X	X				O	O	

X = ISO 10993-1:2009 recommended endpoints for consideration*

O = Additional FDA recommended endpoints for consideration*

Note * All X's and O's should be addressed in the biological safety evaluation, either through the use of existing data, additional endpoint-specific testing, or a rationale for why the endpoint does not require additional assessment.

Note ⁺ Tissue includes tissue fluids and subcutaneous spaces

Note [^] For all devices used in extracorporeal circuits

Note [#] Reproductive and developmental toxicity should be addressed for novel materials, materials with a known reproductive or developmental toxicity, devices with relevant target populations (e.g., pregnant women), and/or devices where there is the probability for local presence of device materials in the reproductive organs.

Note [@] Degradation information should be provided for any devices, device components, or materials remaining in contact with tissue that are intended to degrade.

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



เอกสารประกอบ TRL 4

1. ผลการวิจัยพื้นฐานซึ่งเป็นที่มาของการออกแบบแนวคิดการสร้างผลิตภัณฑ์ (สามารถใช้ข้อมูลอ้างอิงได้)
2. แนวคิดการออกแบบผลิตภัณฑ์ต้นแบบ Prototypes - Design Inputs Information / Design Concept
3. . แผนการทดสอบ วิธีการทดสอบ รวมถึงผลการทดสอบผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (Design Verification)
โดยอ้างอิงตามมาตรฐานสากลที่เกี่ยวข้อง (Prototype Verification / Pre-Clinical Testing)
4. ผลการวิเคราะห์และการจัดการความเสี่ยง (Risks Analysis & Management)
5. ระบบคุณภาพการผลิตเครื่องมือแพทย์ (QMS) ที่มีขอบข่าย Design & Development สำหรับผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์นั้นๆ

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



TRL 5: การทดสอบในมนุษย์เบื้องต้นหรือการทดสอบในมนุษย์ระยะที่ 1
ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่ผ่านการทดสอบในระดับก่อนการทดสอบในมนุษย์เพียงพอแล้ว
(Sufficient pre-clinical testing) ถูกผลิตในสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรอง
ตามมาตรฐาน ออย. ในหมวดเดียวกัน และนำไปทดสอบในมนุษย์ 3 ประเภท คือ

- 1. Early Feasibility Study (First in Human study)** หมายถึงการทดสอบผลิตภัณฑ์
ในมนุษย์จำนวนน้อย เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่เคยได้รับการทดสอบในมนุษย์มาก่อน
หรือ ออย.พิจารณาแล้วเห็นว่ามีความเสี่ยงน้อยสำคัญ ต้องการควบคุมกำกับใกล้ชิด
- 2. Clinical Observation Study** หมายถึง การทดสอบในมนุษย์จำนวนหนึ่งตามที่ อ.ย.
กำหนด สำหรับผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงปานกลางค่อนข้างสูงหรือความเสี่ยงแต่มีผลิตภัณฑ์
เทียบเคียงที่เคยได้รับอนุญาตแล้วจำหน่ายในตลาด
- 3. Clinical Trial / Investigation phase 1** หมายถึงการทดสอบในมนุษย์ ระยะที่ 1
สำหรับผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงสูง ตามที่ อ.ย. กำหนด



Medical Device Development Process

MEASURE YOUR TECHNOLOGY READINESS LEVELS - TRL

How technology ready is your service/product?



Technology Readiness Levels as adapted by the CloudWATCH2 project

Find out more about CloudWATCH2 TRL: http://bit.ly/TRL_MRL



www.cloudwatchhub.eu

CloudWATCH2 has received funding from the European Union's Horizon 2020 programme
DG CONNECT Software & Services, Cloud, Contract No. 644748

เอกสารประกอบ TRL 5

สำหรับเครื่องมือแพทย์ที่ต้องมีการศึกษาวิจัยในมนุษย์ (Clinical Investigation)

1. คำขอผลิต/นำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นตามมาตรา 27 (5) แห่งพรบ. เครื่องมือแพทย์ 2562 ที่ได้รับการอนุญาตจากอย.
2. ผลการทดสอบประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือสมรรถนะในระดับก่อนการทดสอบในมนุษย์ Pre-Clinical Conformity Assessment
3. Clinical Trial / Clinical Investigational Phase 1 - Full Proposal โดยอ้างอิงตาม ISO 14155
4. เอกสาร EC - Ethic Committee /CRO - Contracted Research Organization/Sponsor
5. เอกสาร Regulatory Consultation (ถ้ามี)

Medical Device Development Process



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



TRL 6 การทดสอบในมนุษย์เบื้องต้นหรือการทดสอบในมนุษย์ระยะที่ 2
เอกสารประกอบ TRL 6 เหมือน TRL 5 แต่แนบผลการศึกษาในระยะที่ 1 แทน
Pre-clinical Assessment

TRL 7 การทดสอบในมนุษย์เบื้องต้นหรือการทดสอบในมนุษย์ระยะที่ 3
เอกสารประกอบ TRL 6 เหมือน TRL 5 แต่แนบผลการศึกษาในระยะที่ 2 แทน

TRL 8 การเตรียมเอกสารทางเทคนิคสำหรับการยื่นขออนุญาตขึ้นทะเบียนแบบ
CDA - Common Drug Dossier หรือ CSDT - Common Submission
Dossier Template

TRL 9 การติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยหลังออกสู่ตลาด

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



Table I.1 — Synopsis of clinical development stages (terminology can vary across geographies)

Regulatory status	Pre-market		Post-market	
Clinical development stage	Pilot stage (I.3.2)	Pivotal stage (I.3.3)	Post-market stage (I.3.4)	
Type of design	Exploratory or confirmatory (I.4.2)	Confirmatory (I.4.3)		Observational (I.4.4)
Descriptors of clinical investigations	First in human clinical investigation (I.5.2) Early feasibility clinical investigation (I.5.3) Traditional feasibility clinical investigation (I.5.4)	Pivotal clinical investigation (I.5.5)	Post-market clinical investigation (I.2.3)	Registry ^a (I.5.6) Post-market clinical investigation ^a (I.2.3)
Burden to subject	Interventional (I.6.2)			Non-interventional (I.6.3)

^a Registry data may be used for pre-market regulatory purposes (see [I.5.6](#)), this can also apply to the post-market clinical investigation data.

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



- If marketed products are being investigated for new indications, other than described in the approved labelling, normative directions for pre-market clinical investigations apply.
- **Pilot stage**
- If a pilot stage is necessary, (an) exploratory clinical investigation(s) will evaluate the limitations and advantages of the medical device
- Pilot stage is commonly used to capture preliminary information on a medical device (at an early stage of product design, development, and validation) to adequately plan further steps of device development, including needs for design modifications or parameters for a pivotal clinical investigation.
- This stage includes first in human and feasibility clinical investigations.
- Exploratory clinical investigations might not require pre-specified statistical hypotheses, although the design of the clinical investigation and the interpretation of the outcome can be more straightforward if statistical considerations are provided in the CIP.

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



- **First in human clinical investigation**
 - A clinical investigation in which a medical device for a specific indication is evaluated for the first time in human subjects.
- **Early feasibility clinical investigation**
 - Early feasibility clinical investigation can also be called proof of concept clinical investigation.
 - A limited clinical investigation of a device early in development, typically before the device design has been finalized, for a specific indication (e.g. innovative device for a new or established intended use, marketed device for a novel clinical application).
 - It can be used to evaluate the device design concept with respect to initial clinical safety and device clinical performance or effectiveness (if appropriate) as per intended use in a small number of subjects.
 - Information obtained from an early feasibility clinical investigation can guide device modifications. An early feasibility clinical investigation does not necessarily involve the first clinical use of a device.

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



- **Traditional feasibility clinical investigation**

- A clinical investigation that is commonly used to capture preliminary clinical performance, effectiveness or safety information of a near-final or final device design to adequately plan an appropriate pivotal clinical investigation.
- Because the clinical investigation of a near-final or final device design takes place later in development than an early feasibility clinical investigation, more non-clinical or prior clinical data are expected than in an early feasibility clinical investigation.
- A traditional feasibility clinical investigation does not necessarily need to be preceded by an early feasibility clinical investigation.

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



- **Pivotal clinical investigation**

- A confirmatory clinical investigation designed to collect data on the clinical performance, effectiveness or safety of a device for a specified intended use, typically in a statistically justified number of human subjects. It can or cannot be preceded by an early and/or a traditional feasibility clinical investigation.

- **Registry**

- The term “registry study” is synonymous with “device registry” or “registry”.
- An organized system that uses observational methods to collect defined clinical data under normal conditions of use relating to one or more medical devices to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure and that serves predetermined scientific, clinical or policy purpose(s).

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

- **Pivotal clinical investigation**

- A confirmatory clinical investigation designed to collect data on the clinical performance, effectiveness or safety of a device for a specified intended use, typically in a statistically justified number of human subjects. It can or cannot be preceded by an early and/or a traditional feasibility clinical investigation.

6.3 Justification for the design of the clinical investigation



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

- **Pivotal stage**

- In the pivotal stage, one or more confirmatory clinical investigations can be conducted to provide the information necessary to evaluate the clinical performance, effectiveness or safety of the investigational device.
- A confirmatory clinical investigation should be adequately designed with a pre-defined hypothesis for the primary endpoint(s) and a pre-specified sound statistical method for the analysis laid out in the CIP.

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

1.1 บทนำ

- แผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก คือ เอกสารที่ประกอบด้วยความเป็นมา วัตถุประสงค์ การออกแบบและวิธีการวิเคราะห์ ระเบียบวิธีวิจัย การติดตาม การดำเนินการ และการเก็บบันทึกข้อมูลของการศึกษาวิจัยทางคลินิก
- หากข้อมูลแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่จำเป็นมีอยู่ในเอกสารอื่น เช่น คู่มือผู้วิจัย เอกสารดังกล่าวจะต้องมีการอ้างอิงถึงแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก และจะต้องเข้าถึงได้เมื่อมีการเรียกใช้
- เนื้อหาของแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิกรวมทั้งการแก้ไขเพิ่มเติมควรประกอบไปด้วยหัวข้อทั้งหมดที่จะกล่าวต่อไปนี้ และควรมีการให้เหตุผลอธิบายในทุกหัวข้อที่กำหนด ยกเว้นในกรณีที่หัวข้อนั้นไม่สามารถให้เหตุผลได้

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

1.2 การระบุแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ก. หัวข้อการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ข. หมายเลขอ้างอิงการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ถ้ามี)

ค. เวอร์ชัน หรือวันที่ของแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ง. บทสรุปประวัติการแก้ไข ในกรณีที่มีการแก้ไขเพิ่มเติม

จ. เวอร์ชัน และหมายเลขอ้างอิงการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ถ้ามี) หมายเลขหน้า และจำนวนหน้าทั้งหมดในแต่ละหน้าของแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก

1.3 ผู้สนับสนุน (sponsor)

ระบุชื่อ และที่อยู่ของผู้สนับสนุน

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

การระบุและลักษณะของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย (investigational device)

- ก. สรุปลักษณะของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยและวัตถุประสงค์การใช้ (intended use)
- ข. รายละเอียดที่เกี่ยวกับผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย
- ค. ชื่อและเลขที่โมเดล/ประเภท รวมถึงเวอร์ชันของซอฟต์แวร์และอุปกรณ์เสริมอื่น (ถ้ามี) เพื่ออนุมัติลักษณะเครื่องมือแพทย์โดยรวม
- ง. คำอธิบายในการสอบกลับแหล่งที่มาในขณะที่ทำวิจัย และหลังจากการทำวิจัย เช่น การให้ lot number หรือ serial number
- จ. วัตถุประสงค์ในการใช้เครื่องมือแพทย์ในการวิจัยที่เสนอ
- ฉ. กลุ่มประชากรและข้อบ่งใช้ของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย
- ช. คำอธิบายของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย รวมถึงอุปกรณ์ที่จะต้องสัมผัสกับเนื้อเยื่อหรือของเหลวในร่างกาย ควรรวมถึงรายละเอียดของอุปกรณ์ทางการแพทย์ เนื้อเยื่อของมนุษย์ สัตว์ สารอนุพันธ์หรือสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ
- ซ. สรุปเกี่ยวกับการอบรมและประสบการณ์ที่จำเป็นในการใช้เครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย
- ณ. คำอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนทางการแพทย์และขั้นตอนเกี่ยวกับการผ่าตัดซึ่งจำเพาะในการใช้เครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

3. การวางรูปแบบการศึกษาวิจัยทางคลินิก
4. ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย และการศึกษาวิจัยทางคลินิก
5. วัตถุประสงค์และสมมติฐานการศึกษาวิจัยทางคลินิก
6. รูปแบบการศึกษาวิจัยทางคลินิก
7. สถิติ
8. การบริหารจัดการข้อมูล (data management)
9. การแก้ไขเพิ่มเติมแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก
10. การเบี่ยงเบนจากแผนการศึกษาวิจัยทางคลินิก
11. ความรับผิดชอบต่อเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก (device accountability)

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

12. การกล่าวระบุมাত্রฐานที่ใช้ในการศึกษาวิจัย (statement compliance)

ก. ระบุนอย่างชัดเจนว่าการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิกเป็นไปอย่างมีจริยธรรม ตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki)

ข. ระบุนอย่างชัดเจนว่าการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิกเป็นไปตามมาตรฐานองค์กรระหว่างประเทศว่าด้วยการมาตรฐาน ISO14155:2020 และข้อบังคับตามกฎหมายของประเทศไทย

ค. ระบุนอย่างชัดเจนว่าการศึกษาวิจัยทางคลินิกจะดำเนินการภายหลังจากการได้รับคำอนุมัติและ/หรือความเห็นชอบจากกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน หรือหน่วยงานที่มีหน้าที่กำกับดูแลเครื่องมือแพทย์

ง. ระบุนอย่างชัดเจนว่าการศึกษาวิจัยทางคลินิกจะดำเนินการตามข้อกำหนดต่างๆที่เพิ่มเติมจากกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน หรือหน่วยงานที่มีหน้าที่กำกับดูแลเครื่องมือแพทย์ (พิจารณาตามความเหมาะสม)

จ. ระบุนประเภทของการประกันที่ผู้ร่วมวิจัยได้รับอย่างชัดเจน (พิจารณาตามความเหมาะสม)

Annex A: Clinical Investigational Plan (CIP)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

13. กระบวนการขอความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย

ก. อธิบายกระบวนการขอความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย รวมไปถึงกระบวนการในการแจ้งข้อมูลใหม่ให้แก่อาสาสมัคร

ข. อธิบายกระบวนการขอความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัยในกรณีที่อาสาสมัครไม่อยู่ในสถานะที่สามารถให้ความยินยอมได้

14. เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ (adverse events, adverse device effects, device deficiencies)

15. อาสาสมัครที่อ่อนด้อย (vulnerable population)

16. การยุติการศึกษาวิจัยทางคลินิกก่อนกำหนด หรือระงับการศึกษาวิจัยทางคลินิกชั่วคราว

17. นโยบายการตีพิมพ์ผลการศึกษาวิจัยทางคลินิก

18. บรรณานุกรม

Annex B: Investigator's Brochure (IB)



1. ข้อมูลทั่วไป

1.1 บทนำ

1.2 การระบุคู่มือผู้วิจัย

1.3 ผู้สนับสนุน/ผู้ผลิต (sponsor/manufacture)

2. ข้อมูลเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย (investigational device information)

ก. สรุปงานวิจัยและการประเมินผลซึ่งสนับสนุนเหตุผลในการออกแบบและการนำเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยไปใช้

ข. การกล่าวถึงการจัดประเภทของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย (พิจารณาตามความเหมาะสม)

ค. คำอธิบายโดยทั่วไปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยและส่วนประกอบ รวมถึงวัสดุที่ใช้ทำ

ง. สรุปเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและขั้นตอนการตรวจสอบความถูกต้องที่เกี่ยวข้อง

จ. อธิบายถึงกลไกการทำงานของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย ร่วมกับข้อมูลงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์

Annex B: Investigator's Brochure (IB)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ฉ. คู่มือจากผู้ผลิตในการติดตั้งและการใช้เครื่องมือแพทย์ รวมถึงการเก็บ การจัดการ การเตรียมใช้และการใช้ซ้ำ เช่น การทำให้ปราศจากเชื้อ ความปลอดภัยก่อนใช้หรือการตรวจสอบสมรรถนะการทำงาน และข้อควรระวังใดๆ หลังจากการใช้ เช่น การทิ้ง (พิจารณาตามความเหมาะสม)

ช. คำอธิบายถึงสมรรถนะการทำงานทางคลินิก

3. การศึกษาก่อนการทดลองทางคลินิก (pre-clinical study)

ก. การออกแบบการคำนวณ

ข. การทดสอบภายนอกร่างกาย (*in vitro*)

ค. การทดสอบเชิงกลและเชิงไฟฟ้า

ง. การตรวจสอบความถูกต้องของซอฟต์แวร์ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเครื่องมือแพทย์

จ. การทดสอบสมรรถนะการทำงานใดๆ

Annex B: Investigator's Brochure (IB)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

- ฉ. การทดสอบเก็บตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ภายนอกร่างกาย (*ex vivo*) และ
- ช. การประเมินผลความปลอดภัยทางชีวภาพ

4. ข้อมูลทางคลินิกที่มี

- ก. สรุปเกี่ยวกับข้อมูลทางคลินิกก่อนหน้านี้ของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยและเครื่องมือแพทย์ที่มีลักษณะคล้ายกัน รวมถึงคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้อื่นของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย
- ข. ผลการวิเคราะห์ผลอันไม่พึงประสงค์ของเครื่องมือแพทย์และประวัติการดัดแปลงหรือการเรียกคืนใดๆ

5. การจัดการความเสี่ยง

- ก. สรุปการวิเคราะห์ความเสี่ยง รวมถึงการบ่งชี้ผลกระทบคงเหลือ (Residual risks) ที่มี
- ข. ผลของการประเมินความเสี่ยง
- ค. ความเสี่ยงที่คาดการณ์ไว้ ข้อห้ามใช้ ข้อระวัง และอื่นๆ ของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย

6. มาตรฐานและกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ก. รายการมาตรฐานสากล (international standards) (ถ้ามี) อาจนำมาบางส่วนหรือทั้งหมด


ข. มีการกล่าวถึงการปรับให้เหมาะสมกับข้อบังคับของประเทศ หากเหมาะสม

ค. รายการอ้างอิง หากจำเป็น

คำถาม

ใครเป็นคนที่ควรรู้มาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์วิจัยมากที่สุด
มาตรฐานหาได้จากไหน

ตัวอย่าง Investigator's Brochure

	Investigators Brochure: PASS-PRO, Version 2.0
	Short protocol title: PASS-PRO Clinical Validity
	Confidential, Date: 6 November 2020, Page 1 of 40

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Protocol:	Clinical Validity test for PASS- PRO
Investigational device	Preschool Audiometry Screening System (PASS)-PRO
Version	2.0
Approval Date	6 November 2020
Replace Previous Version	Draft 1.0, Date 28 September 2020.


Study Sponsor	National Science and Technology Development Agency (NSTDA)
Contact detail	111 National Science Park, Phahoyothin Road, Tambon Klong Nueng, Amphur Klong Lueng, Prathumthani Province, 12120. THAILAND Tel: +66-2-564-7000 FAX: +66-2-564-7001-5 Call Center: +66-2-564-8000 Email: info@nstda.or.th

Product Owners	NECTEC
Contact details	111 National Science Park, Phahoyothin Road, Tambon Klong Nueng, Amphur Klong Lueng, Prathumthani Province, 12120. THAILAND Tel: +66-2-564-7000, Email: info@nstda.or.th
Product Owners	KKU
Contact details	123 Matraparp Road, Moo 16, Tambon Nai-Muang, Amphur Muang, Khon Kaen, 40002. THAILAND.

Confidentiality Statement



The data contained in this document are confidential and may only be shown to persons (including relevant Ethics Committees/Institutional Review Boards) having a direct involvement with the clinical trials conducted with this product. No part of the document will be reproduced without the prior agreement of NECTEC & KKU (from whom further copies may be obtained). This document remains the property of NECTEC & KKU.

Confidentiality

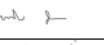
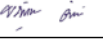
	Investigators Brochure: PASS-PRO, Version 2.0
	Short protocol title: PASS-PRO Clinical Validity
	Confidential, Date: 6 November 2020, Page 2 of 40

INVESTIGATOR'S BROCHURE REVIEW AND APPROVAL

Prepared by:

Name	Job Title	Signature	Date
Kwanchanok Yimtae, MD.	Head of Khon Kaen Ear, Hearing, and Balance Research Group, KKU		6/11/2020
Apit Hemsakom, PhD	Researcher, NECTEC		6/11/2020

Reviewed and approved by:

Name	Job Title	Signature	Date
Pasin Iprasena, PhD.	Principle Researcher, NECTEC		6/11/2020
Kwanchanok Yimtae, MD.	Head of Khon Kaen Ear, Hearing, and Balance Research Group, KKU		6/11/2020

Confidentiality


	Investigators Brochure: PASS-PRO, Version 2.0
	Short protocol title: PASS-PRO Clinical Validity
	Confidential, Date: 6 November 2020, Page 3 of 40

TABLE OF CONTENTS

Topic	Page
TABLE OF CONTENTS	3
LIST OF TABLES	4
LIST OF FIGURES	5
LIST OF ABBREVIATION	6
1 SUMMARY	6
2 INTRODUCTION	7
2.1 Background	7
2.2 Medical need	7
2.3 Screening Audiometer	8
2.4 Rationale for PASS-Pro	9
3 INVESTIGATIONAL DEVICE DESCRIPTION	8
3.1 Therapeutic indication/intended purpose	9
3.2 Rationale for the device design	10
3.3 Regulatory Classification	11
3.4 Device description(s) & Materials	11
3.5 Mechanism of action	12
3.6 Investigational product usage instructions	13
3.6.1 Product storage and handling	13
3.6.2 Stability data	13
3.7 Intended Clinical Performance	13
4 PRECLINICAL TESTING	14
4.1 Design Calculations	14
4.2 In vitro tests	16
4.3 Mechanical and electrical tests	16
4.4 Reliability tests	20
4.5 Validation of software related to the function of the device	25
4.6 Biological safety assessment	25
5. EXISTING CLINICAL DATA	25
5.1 Literature review- PASS studies	25
5.2 Literature Review- other applications	29
5.3 Marketing experience	30
6. RISK MANAGEMENT	31
6.1 Risk analysis	31
6.2 Result of risk assessment	33
6.3 Anticipated risks, contraindication, warnings, etc.	33
7. REGULATORY AND OTHER REFERENCES	34
7.1 List of international Standards	34
7.2 Statement of conformity with national regulation	34
7.3 List of references	34

Confidentiality

ตัวอย่าง Conformity Assessment

OMEGA

ÖLÇME KONTROL SİSTEMLERİ KALİBRASYON
LABORATUVAR CİHAZLARI SAN. TİC. LTD. ŞTİ.

DOĞRULAMA SERTİFİKASI VERIFICATION CERTIFICATE

Cihazın Sahibi / Adres
Customer / Address : ELMASLAR İMALAT TIBBİ CİHAZ A.Ş.
ASO 1. ORGANİZE SANAYİ BÖLGESİ BABUŞAH CADDESİ NO:17
SİNCAN / ANKARA

İstek Numarası
Order No : 20772

Makine / Cihaz
Instrument / Device : HFNO

İmalatçı
Manufacturer : ELMASLAR İMALAT TIBBİ CİHAZ A.Ş.

Tip
Type : HF60L

Seri No
Serial Number : 000002

Doğrulama Tarihi
Date of Verification : 04.04.2020

Sertifika Sayfa Sayısı
Number Of Pages Of The Certificate : 2

Bu cihaz Omka-Omega Kalibrasyon Kalite Güvence kılavuzuna uygun olarak işlenmiş ve doğrulanmıştır ve Ulusal Metroloji Enstitüsü'ne (UME) kadar izlenebilir.
This instrument has been processed and verified in accordance with the Omka-Omega Calibration Quality Assurance manual and is traceable to the National Metrology Institute (UME).

Ölçüm sonuçları, genişletilmiş ölçüm belirsizlikleri ve doğrulama metodları bu sertifikamın tamamlayıcı kısmı olan takip eden sayfalarda verilmiştir.
The measurements, the uncertainties with confidence probability and verification methods are given on the following pages which are part of this certificate

Bu sertifika laboratuvarın izni olmadan kısmen veya tamamen kopyalanıp çoğaltılamaz. Mühürsüz ve karekodsuz sertifikalar geçersizdir.
Bu sertifikamın güncelliğini karekod doğrulanmasıyla kontrol edebilirsiniz.
This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Verification certificates without seal and qr code are not valid. Whether certificate's is out of date. You can check by verification of square barcode.

Etiket
Tag

OMKA
#46429CK01
04.04.2020

Kontrol Kodu
QR Code



Doğrulama Yapan
Verified By

e-İmzalıdır!

Gürcan KAPTANOĞLU

Teknik Müdür
Technical Manager

e-İmzalıdır!

Gürcan KAPTANOĞLU

1348 Sokak No:5/401 Yenisehir - İZMİR / TÜRKİYE
Tel & Fax : +90 232 459 62 63 - 458 89 88, - <http://www.kalibrasyon.net>, izmiz@kalibrasyon.net

Report on the Radio Testing of:

Wearable Device

Model(s): ZSWW

In accordance with
FCC 47 CFR Part 15C

Prepared for:
Nitto Denko Asia Technical Centre Pte Ltd
3 Biopolis Drive, #03-17/18 Synapse
Singapore 138623

COMMERCIAL-IN-CONFIDENCE

Document Number: 7191192200-EEC18/01 | Issue: 01
FCC ID: 2ASICZS



PSB Singapore

Add value.
Inspire trust.

RESPONSIBLE FOR	NAME	DATE	SIGNATURE
Project Management	Song Zhi Qun	23 Oct 2018	
Authorised Signatory	Quek Keng Huat	22 Oct 2018	

*Signatures in this approval box have checked this document in line with the requirements of TUV SUD PSB document control rules.

EXECUTIVE SUMMARY

A sample of this product was tested and found to be compliant with the mentioned standard(s).



LA-2017-0281-A
LA-2017-0281-F
LA-2017-0281-B
LA-2017-0281-G

LA-2017-0281-A
LA-2017-0281-E
LA-2017-0281-C
LA-2017-0281-D

The results reported herein have been performed in accordance with the terms of accreditation under the Singapore Accreditation Council Inspection of Calibration of Test and Measurement (SAC-SINGLAS Accredited) in this Report are not included in the SAC-SINGLAS Accredited Schedule for our inspection body/laboratory.

Laboratory:
TUV SUD PSB Pte. Ltd.
No.1 Science Park Drive
Singapore 118221

Phone : +65-6885 1333
Fax : +65-6776 9670
E-mail: enquiries@tuv-sud-psb.sg
www.tuv-sud-psb.sg
Co. Reg : 1990X0267R

Regional Head Office:
TUV SUD Asia Pacific Pte. Ltd.
1 Science Park Drive, #02-01
Singapore 118221
TUV

Page 1 of 71

TUV SUD PSB PTE LTD

TUV®

Annex B: Investigator's Brochure (IB)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ฉ. การทดสอบเก็บตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ภายนอกร่างกาย (*ex vivo*) และ

ช. การประเมินผลความปลอดภัยทางชีวภาพ

4. ข้อมูลทางคลินิกที่มี

ก. สรุปเกี่ยวกับข้อมูลทางคลินิกก่อนหน้านี้ของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยและเครื่องมือแพทย์ที่มีลักษณะคล้ายกัน รวมถึงคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้อื่นของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย

ข. ผลการวิเคราะห์ผลอันไม่พึงประสงค์ของเครื่องมือแพทย์และประวัติการดัดแปลงหรือการเรียกคืนใดๆ

5. การจัดการความเสี่ยง

ก. สรุปการวิเคราะห์ความเสี่ยง รวมถึงการบ่งชี้ผลกระทบคงเหลือ (Residual risks) ที่มี

ข. ผลของการประเมินความเสี่ยง

ค. ความเสี่ยงที่คาดการณ์ไว้ ข้อห้ามใช้ ข้อระวัง และอื่นๆ ของเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ในการวิจัย



Annex C– Case Report Forms (CRF)

1. General – can be printed, optical, or electronic documents
2. Content and Format
 - 2.1 Overall considerations
 - 2.2 Cover page/login screen
 - 2.3 Header or footer/e-CRF identifier
 - 2.4 Types of CRF
 - a) Screening,
 - b) documentation of ICF,
 - c) Inclusion/Exclusion,
 - d) Baseline visit,
 - e) Intervention(s) or treatment(s),



Annex C– Case Report Forms (CRF)

- f) Follow-up visit(s),
- g) Clinical Investigation Procedure(s),
- h) Adverse Event(s),
- i) Device deficiencies,
- j) Concomitant illness(es)/medication(s)/treatment(s),
- k) Unscheduled visit(s),
- l) Subject diary,
- m) Subject withdrawal or lost to follow-up,
- n) Form signifying the completion of clinical investigation signed by PI or subjects,
- o) CIP deviation(s)



Annex C– Case Report Forms (CRF)

3. Procedural issues-

- A system should be established to enable cross-referencing of CRFs and CIP versions.
- Supplemental CRFs may be developed for collecting additional data at individual investigation sites in multicentre investigations.

6.7 Monitor Plan



- **The purpose of clinical investigation monitoring is to verify that**
 - a) the rights, safety, and well-being of the human subjects are protected,
 - b) the reported data are accurate, complete, and verifiable from source documents, and
 - c) the conduct of the clinical investigation complies with the approved CIP, subsequent amendment(s), this document, and the applicable regulatory requirement(s) and applicable requirements of the EC.
- **Qualifications of the monitor**
- **Assessment of the investigation site**
- **Initiation of the investigation site**
- **Routine monitoring visits**
- **Close-out activities**
- **Monitoring reports**

6.7 Investigation site selection



- The sponsor shall identify criteria necessary for the successful conduct of the clinical investigation prior to start of the site qualification process,
 - the facilities required at the clinical investigation site,
 - principal investigator's qualification and
 - the type of environment (e.g. hospital versus home-based).
- The investigation site's facilities should be similar to the facilities required for the intended use of the investigational device(s), although additional equipment and capabilities may be needed at investigation sites during the clinical investigation to ensure that the necessary safety precautions are available.

6.7 Investigation site selection



- Prior to the initiation of the clinical investigation, the qualifications of the principal investigator(s) and adequacy of the investigation site(s) shall be verified and documented in an investigation site selection report. ‘
- The rationale for selecting an investigation site shall be documented.
- Investigation site selection rationale can be based on prior experience of the sponsor with the principal investigator or the investigation site.

6.8 Agreement



- There shall be an agreement between the sponsor and the principal investigator(s)/investigation site(s) and any other relevant parties (e.g. investigators, CRO(s), and core laboratories),
- CTA defines the responsibilities of each party in the clinical investigation.
- All agreements shall be recorded in writing, signed, and dated by all parties involved.
- The agreement shall identify instances where, by participating in a clinical investigation, the parties share regulatory responsibilities with the sponsor.

6.9 Labelling



- The investigational device, the instructions for use, or the packaging shall indicate that the investigational device is exclusively for use in a clinical investigation, unless this is not required.

6.10 Data Monitoring Committee



- The sponsor shall consider establishing a DMC prior to starting the clinical investigation.
- The decision to establish a DMC shall be guided by the risk assessment, taking into account both the risks associated with the use of the investigational device and the risks associated with subject's participation in the clinical investigation.
- The primary function of the DMC shall be described in the CIP.
- The sponsor or DMC shall establish a Charter to document the following but not limited to:
 - a) the responsibilities and scope of activities of the DMC;
 - b) the frequency, format, and documentation of meetings;
 - c) arrangements for handling emergency situations.

การขึ้นทะเบียนและการติดตามผลแทรกซ้อนหลังออกสู่ตลาด



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



Non-IVD

IVD



แนวทางการจัดเตรียมเอกสาร
สำหรับยื่นคำขออนุญาตผลิต
หรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์
เพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก
สำหรับเครื่องมือแพทย์ Non-IVD



งานเครื่องมือแพทย์วิจัยทางคลินิก
กลุ่มกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ก่อนออกสู่ตลาด
กองควบคุมเครื่องมือแพทย์
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
มกราคม 2567

ขอบคุณค่ะ

