

附件 4

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂 及检测试剂盒注册审查指导原则 (2025 年修订版)

本指导原则旨在指导注册申请人对雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料的准备及撰写,同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒的一般要求,申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用,若不适用,需具体阐述理由及相应的科学依据,并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件,但不包括审评审批所涉及的行政事项,亦不作为法规强制执行,应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的,随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

雌激素受体 (Estrogen Receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone Receptor, PR) 抗体试剂及检测试剂盒是指利用免疫组织化学法,对病理组织学或细胞学样本切片中雌激素受体或孕激素受体进行检测的试剂。此类试剂为特异性单克隆或多克

隆抗体，或抗体与显色系统、对照试剂、质控片（如有）及其它辅助试剂一同包装成试剂盒形式的检测试剂，主要用于乳腺癌患者的预后判断和指导用药。ER有两种亚型，分别是ER α 和ER β ，两者结构相似，但在组织分布及生物学功能上不尽相同。本指导原则所提及ER为ER α 。为更好区分不同阳性肿瘤细胞百分比及不同染色强度，本指导原则采用表达水平表示不同ER α 阳性肿瘤细胞百分比（如1-10%阳性肿瘤细胞为低表达），用强中弱等表示不同染色强度（如1-10%阳性细胞可以是弱染色强度，也可以是强染色强度）。

本指导原则仅包括雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料中部分项目的要求，适用于进行产品注册和相关变更注册的产品。其他未尽事宜（包括产品风险分析资料等），应当符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（以下简称《办法》）、《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》等相关法规要求，同时建议参考其他适用的技术文件。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1. 产品名称及分类编码

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》及相关法规的要求，单独的第一抗体试剂通用名称建议采用以下命名方式：待测抗原特异性抗体+试剂（免疫组织化学法），如：雌激素受体抗体试剂（免疫组织化学法）。抗体与显色系统、对照试剂、质控片及其它辅助试剂一同包装的检测试剂盒通用名称建议采用以下命名方式：待测抗原+检测试剂盒（免疫组织化学法），如：孕激素受体检测试剂盒（免疫组织化学法）。按照《体外诊

断试剂分类规则》，该产品按照第三类体外诊断试剂管理，分类编码为 6840。

2.注册申请人还需提交产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录及符合性声明等文件。

（二）综述资料

内容应符合《医疗器械监督管理条例》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》的相关要求，主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史及其他需说明的内容。建议申请人着重介绍以下几方面内容：

1.产品描述中应详述检测原理、雌激素/孕激素受体生物学特性，包括受体的基本结构和信号转导途径，组织分布与功能；产品主要研究结果的总结和评价、与同类和/或前代产品的比较等。

2.描述产品与疾病和治疗的关系，以文献的形式阐述 ER/PR 检测的临床意义。

3.建议以列表的方式进行与同类和/或前代产品的比较分析，比较境内外已批准上市试剂和注册申报产品的抗体克隆号、抗体性质（如单克隆抗体，IgG1 型）、适用的肿瘤组织类型、预期用途、显色系统选择、试验方法和样本处理、判读方式、产品主要性能等方面的主要区别。

4.明确与申报产品配套使用的试剂、仪器、软件等信息，包括生产企业名称、产品名称、仪器型号、软件名称及完整版本号，在检测中发挥的作用，必要时可提交相应说明书。如已获批准，提交注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

（三）非临床资料

1.产品技术要求及检验报告

产品技术要求应主要包括以下性能指标：外观、符合性、批

内重复性、批间重复性等。其中“符合性”和“重复性”指标，应明确采用包含不同表达水平（至少包括阴性、1%-10%低表达、以及大于10%的不同表达程度阳性样本）的乳腺癌组织类型组织片进行检测。申报试剂如有适用的国家标准、行业标准，则产品技术要求不得低于上述标准要求。另外，产品技术要求中应以附录形式明确主要原材料及生产工艺的要求。

按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编写产品技术要求，并提交三个不同批次符合产品技术要求的全项目检验报告，检验可以委托有资质的医疗器械检测机构进行或自检。提交资料应符合《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告（2021年第122号）》《医疗器械自检管理规定》（如适用）等相关文件的要求。

2.分析性能研究

注册申请人应当在原材料和生产工艺经过选择和确认、质量管理体系得到有效控制并且保证产品质量稳定的基础上，采用完整、确定的检测系统进行分析性能评估，包括具体研究方法、试验方案、质控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于适用多个机型的产品，应提供所有适用机型的性能评估资料。若试剂盒适用多种样本类型，则需对所有样本类型的适用性进行评估，并提交研究资料。如申报产品适用于手动和自动过程，需分别对手动和自动操作的性能进行研究。

分析性能评估所用样本的基本信息均需明确，例如样本类型、组织类型、组织/细胞片的制备与稀释方式（如适用）、表达水平及确定方法等。分析性能评估用样本应为组织切片、组织芯片或细胞系切片，应提供商业化组织芯片相关信息。

对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究：

2.1 样本稳定性

样本稳定性研究至少包括适用的组织类型、组织/细胞切片在不同储存条件下的实时稳定性研究。研究样本应包含阴性样本及不同染色强度（染色强、中、弱）和阳性肿瘤细胞百分比的阳性样本（至少包括 1%-10% 阳性样本及大于 10% 的阳性样本）。研究用切片的制备应采用与说明书一致的方法，如切片的保存温度范围覆盖冷藏和室温，应分别进行稳定性研究，明确具体温度条件，其中室温研究应在声称的最高温度条件下进行。如切片可在染色前或染色后储存，需分别对染色前和染色后的稳定性进行研究。

申请人可通过提交文献或进行实时稳定性研究的方式，支持说明书中蜡块稳定性的声称。

2.2 适用的样本类型

明确适用的病理组织学或细胞学样本要求。

2.3 准确度：采用申报试剂与诊断准确度标准或已上市产品，同时检测临床样本，比较检测结果（包括染色强度和阳性肿瘤百分比）之间的一致性程度，进行申报试剂的准确度评价。

2.4 免疫反应性

2.4.1 正常组织：对 30 种正常人体组织（见表 1），每种组织类型不少于 3 例，进行特异性评价，同时对着色位置及染色特点进行描述。

表 1 正常组织列表（括号内可选择部分进行研究）

中枢神经系统	脑、大脑（灰质与白质神经元、胶质等）
	脑、小脑
内分泌系统	肾上腺（皮质与髓质）

	卵巢
	胰腺（胰岛与外分泌胰腺）
内分泌系统	甲状旁腺
	垂体（腺垂体与神经垂体）
	睾丸
	甲状腺（滤泡上皮、滤泡旁细胞、胶体等）
乳腺	乳腺（乳腺小叶、乳腺导管、肌上皮细胞等）
免疫系统及造血组织	脾
	扁桃体
	胸腺（婴幼儿）
	骨髓（淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、粒细胞、红系祖细胞、巨核细胞、肥大细胞、破骨细胞、成骨细胞）
呼吸系统	肺（支气管、细支气管、肺泡等）
心血管	心脏
消化系统	食管
	胃
	小肠（回肠、空肠或十二指肠）
	结直肠
	肝脏（门静脉、肝细胞等）
	唾液腺
泌尿生殖系统	肾
	前列腺
	子宫（宫体、宫颈）
	膀胱
骨骼肌肉	骨骼肌
皮肤	皮肤（表皮、附件、真皮）

外周神经系统	外周神经
间皮细胞	胸壁、腹壁、心包膜或胃肠、心脏与/或肺样本表面内层细胞

2.4.2 非正常组织：对相关良性、恶性病变组织（见表 2）进行特异性评价，每种组织类型不少于 3 例。如有采用申报产品为试验材料进行研究的相关文献资料，也可提交文献资料验证抗体试剂或检测试剂盒与非正常组织的免疫反应性。

表 2 非正常组织列表

乳腺导管癌
黑色素瘤
淋巴瘤
胰腺神经内分泌肿瘤
卵巢癌
子宫颈鳞状细胞癌
胃腺癌
肺鳞癌
肺腺癌
结直肠腺癌
食管鳞癌
肝细胞肝癌
胰腺导管癌
肾透明细胞癌
子宫内膜癌
前列腺癌
乳腺纤维腺瘤
前列腺增生症
膀胱癌

可选择经充分验证的组织芯片或经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋的组织切片进行免疫反应性研究。应明确样本组织类型的确定方法，应提供商业化组织芯片相关信息。

2.5 特异性

ER 抗体试剂或 ER 抗体检测试剂盒应对 ER β 的交叉反应进行评价。可利用 ER α 和 ER β 的分子量差异，采用免疫印记法或利用免疫组织化学方法对 ER β 高表达、ER α 不表达的组织样本进行免疫反应性研究，验证抗体的特异性。也可利用其它合理的方法进行交叉反应研究。提交其他结构类似物的交叉反应研究资料。

2.6 精密度

2.6.1 检测内精密度：对连续切片的乳腺癌样本，进行检测重复性研究。包括染色强度、阳性细胞百分比及着色位置。

2.6.2 检测间精密度：对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，包括不同批次间（不少于 3 批次）、不同仪器间、日间、操作者间和阅片者间。两次阅片者之间应设置合理的遗忘期。

2.6.3 建议对不同染色强度、不同阳性细胞百分比及 ER/PR 阴性的乳腺癌样本进行包含染色位置、染色强度和阳性细胞百分比数的精密度研究，至少包括 ER/PR 阴性样本、1%-10%阳性肿瘤细胞百分比的低表达阳性样本和大于 10%阳性肿瘤细胞百分比的阳性样本。研究数据应采用合理的统计方法和 95%双侧置信区间，制定适当的接受标准。

2.7 灵敏度

建议申请人对不少于 5 例 ER/PR 低表达样本（1%~10%阳性肿瘤细胞）进行灵敏度评价。

2.8 企业参考品（阴阳性对照组织/细胞）验证

提供企业参考品验证资料，根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的试验数据。

2.9 参加国内外质控机构的质控活动情况

建议企业积极参加国内（国家病理质控评价中心 PQCC）、国际质控机构（如：北欧免疫组化学质量控制机构（Nordi immunohistochemical QualityControl, NordiQC）、英国国家外部质量评估计划（UK National External Quality Assessment Schemes, UK NEQUAS）、美国病理学会（College of American Pathologists, CAP）等）的质控活动，并提交质控结果报告。

2.10 反应体系

2.10.1 产品基本反应原理介绍。

2.10.2 样本采集和处理

明确样本的取材、固定、包埋、切片的具体要求，包括但不限于可检测标本的类型、固定液的选择、组织块的厚度要求、样本离体后开始固定的时间，样本固定时间、温度要求、包埋条件等。提供样本处理的方法、步骤及参考文献。上述条件要求可引用规范性操作手册，也可通过研究确定。建议申请人对切片厚度、载玻片的要求进行研究，确定适用的切片厚度范围和载玻片类型。

2.10.3 详述抗原修复方法的确定依据。

详述抗原修复方法和参数条件，包括方法、时间、温度、pH值的确定依据。如抗原修复液可重复使用，应提交重复使用次数限定的研究资料。

2.10.4 最适抗体滴度和抗体孵育时间确定的研究。

2.10.5 检测体系反应条件的确定

申请人应考虑脱蜡水化、酶阻断、抗体孵育、显色、复染等

各个步骤对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。常规免疫组织化学检测步骤的确定，可引用行业和企业内部规范性操作手册或文献，但应对确定后的检测步骤进行性能验证。

2.10.6 质量控制

申报产品应建立完整有效的质控方法。提供内、外对照阳性阴性质控染色及待测样本的阴性对照试剂的染色要求，外对照明确推荐质控片的细胞/组织类型和制备方法、提交染色结果可接受的标准及其确定的研究资料。提供内对照的细胞类型、染色结果可接受标准及其确定资料。

3.稳定性研究资料

申报试剂的稳定性主要包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、机载稳定性（如适用）和稀释稳定性（如适用）研究。申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。对于开瓶稳定性研究应模拟真实使用情形，包括开瓶稳定性的开瓶频次和开瓶时间等。

4.阳性判断值研究资料

提交最新的国际、国内诊疗指南等相关文献资料，根据指南明确阳性判断值并提交验证资料。提交染色特点的研究资料，包括阳性样本着色颜色、染色部位、背景信息及不同强度阳性组织的染色特点，并附典型免疫组化图。

5.其他资料

5.1 主要原材料研究资料

此产品的主要原材料主要包括第一抗体、显色系统、封闭液、

同型对照抗体、质控片、企业内部参考品等，应提供主要原材料的选择与来源、制备过程、质量控制标准等相关研究资料。注册人应根据产品注册单元的实际情况，递交相应原材料资料。如主要原材料为企业自制，应提供其详细制备过程；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：选择该原材料的依据及对比筛选试验资料、 供应商提供的质量标准、出厂检验报告，以及该原材料到货后的质量检验资料，供应商应固定，不得随意更换。

5.1.1 第一抗体的详细研究资料。

5.1.1.1 详细的抗体性质鉴定资料，包括：抗体的特异性、亲和常数及效价、抗体的类型及亚型、抗体蛋白浓度、纯度的验证。对于企业自制抗体，还应提供抗体识别位点的验证。申请人可通过放射性免疫分析法、双向琼脂扩散法、酶联免疫吸附法、免疫印迹法、凝胶电泳等方法进行研究。明确抗体的克隆号、种属来源、抗体制备形式等信息。

5.1.1.2 第一抗体的克隆选择、制备、纯化等详细试验资料，包括以下两种情况：

5.1.1.2.1 企业自制抗体

5.1.1.2.1.1 详述抗体克隆的选择依据，可提交文献资料或克隆选择的试验研究资料；

5.1.1.2.1.2 明确免疫原和抗原的性质。

5.1.1.2.2 企业外购抗体

5.1.1.2.2.1 详述抗体克隆的选择依据，可提交文献资料或克隆选择的试验研究资料（建议企业选择已经临床充分验证的克隆作为第一抗体）；

5.1.1.2.2.2 明确免疫原、抗原的性质及外购方名称；

5.1.1.2.2.3 提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详

述申请人对该抗体技术指标的要求和申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

5.1.2 酶标第二抗体系统（如适用）的选择及验证资料。

检测试剂盒中的第二抗体系统如为外购，应详述酶标第二抗体系统的确定依据，明确外购方名称，提交外购方出具的质量检验报告以及申请人出具的入厂检验报告，详述申请人对酶标第二抗体系统相关主要原材料的技术指标；如为自制，详述自制所需原料、自制过程及工艺稳定性验证报告以及质量标准。

5.1.3 阴性对照试剂。

详述为评估非特异性染色而采用的用于取代一抗的阴性对照试剂的组成成分、稀释液成分等，如为外购，需明确生产企业名称、产品名称、注册证号或备案编号、货号。建议使用同型对照抗体，需明确种属来源、抗体亚型、浓度、纯度等信息。

5.1.4 染色对照的研究资料。

每批 ER、PR 免疫组织化学染色都应当设立阳性对照和阴性对照。外对照可以选择已知明确的呈现阴性和阳性表达的细胞株、子宫内膜组织或已知阴性和阳性的乳腺癌组织。详述阴、阳性对照的组成，包括组织类型、例数、强度和阳性细胞百分比。应提供对质控片组织或细胞类型和 ER/PR 表达情况（包括阳性细胞百分比和染色强度）的确定依据及染色接受标准确定资料。建议采用临床上普遍认为质量较好的同类试剂进行确认。建议设置低表达质控品（肿瘤细胞比例在 1%-10%，如适用），以便更加灵敏的监控试验过程中可能出现的错误结果。

5.1.5 封闭液的研究资料。

封闭液应能够封闭非特异结合、内源性酶活性或内源性生物素等。如不包含封闭液，需说明解决非特异结合及干扰的措施、

原理、方法，并提交验证资料。

5.1.6 其他主要原辅料的选择及验证资料，如牛血清白蛋白、抗原修复液、抗菌剂等。

该类主要原辅料如为外购，应说明有生物活性的原辅料的外购方名称，提交外购方出具的检验证书，详述申请人对每一原辅料的质量要求；如为自制，详述自制过程。

5.1.7 企业内部参考品

详述企业内部参考品（内部质控片）的组成，包括组织类型、例数、染色特征和染色强度。应提供对内部质控片组织类型、染色特征和染色强度的确定依据，建议采用临床上普遍认为质量较好的同类试剂进行确认。

5.2 生产工艺研究资料

5.2.1 主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

5.2.2 第一抗体制备的详细研究资料（如适用）。

5.2.3 如包括其他酶标二抗、显色系统、对照试剂、质控片（如有）及其它辅助试剂，则详述其生产工艺确定的研究资料。

（四）临床试验

1. 临床试验机构的选择

申请人应当选定不少于 3 家（含 3 家）临床试验机构开展临床试验。临床试验机构应当具备相应条件，且已按照规定进行医疗器械临床试验机构备案。尽量使各临床试验机构的临床样本有一定的区域代表性。临床试验机构应当具有严格的质量管理体系，执行实验室内部日常质量控制，参加国内病理以及国际病理质控机构的质控活动。

2. 病例选择和样本类型

临床试验应当选择已确诊为乳腺癌的患者。应当以浸润性乳腺癌为主，包括临床常见的乳腺癌病例组织类型。

临床常用样本类型为经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋乳腺癌组织样本。

3. 试验方法

3.1 选择已批准上市，临床普遍认为质量较好，如该抗体克隆经过国际权威机构（如 NordiQC 等）年度评分成绩较好的已上市同类产品，作为对比试剂。采用试验体外诊断试剂与之进行比较研究，证明本品与已上市产品等效。

3.2 产品设计包括多种适用情形时，如适用于不同的样本类型（如：冰冻样本）、不同检测体系（如：配合适用的第二抗体、显色剂）、或包括不同的抗体试剂类型（如：浓缩型与即用型）等，临床试验应当以一种适用情形为主，同时对其他适用情形进行一定数量与对比方法的对比试验或同源对比试验，应当满足统计学要求。

3.3 对于预期用途中已明确配合具体治疗药物名称的 ER、PR 检测试剂，应当采用联合药物评价临床试验的形式，同时评价检测结果与接受治疗后临床预后的相关性和试验体外诊断试剂与对比试剂检测的一致性。

4. 临床评价指标和样本量考虑

4.1 临床评价指标

对于半定量产品的临床评价指标包括：各等级符合率、阴/阳性符合率及 **Kappa** 值等。此外，用试验体外诊断试剂及对比试剂阳性细胞百分比做散点图的方法，配合适当的统计分析方法，如 **Pearson** 相关分析等，计算相关系数，评价试验用体外诊断试剂与对比试剂在阳性细胞百分比上的检测一致性。

此外，应当评价试验体外诊断试剂与对比试剂染色强度的一致性。

4.2 样本量考虑

临床试验入组样本应当覆盖产品检测范围，各个等级均应当有一定例数，特别对于阳性百分比 1%-10%弱阳性样本，应当入组一定例数的样本。阳性符合率和阴性符合率计算时 P_0 建议分别不低于 90%和 95%。

临床试验样本量应当以临床性能得到充分评价为目标，保证目标人群的各种特征均有充分数量的代表性受试者入组，应当结合产品的具体特点、统计学分析模型等因素选择适当的样本量估算方法，并在方案中明确样本量确定的依据。同时应当充分考虑可能的脱落剔除率等情况，合理设定样本量要求。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应当选择合适的统计方法，对于本类检测试剂比较研究试验的一致性研究，常选择 $R \times C$ 表的形式总结两种试剂的半定量检测结果，计算各等级符合率、阴性符合率、总符合率和 **Kappa** 值等指标，并选择合适的统计学方法计算 95% 置信区间。

用试验体外诊断试剂及对比试剂阳性细胞百分比做散点图的方法，配合适当的统计分析方法，如 **Pearson** 相关分析等，计算相关系数，评价试验用体外诊断试剂与对比试剂在阳性细胞百分比上的检测一致性。

对于本类检测试剂与对比试剂染色强度的一致性研究，结果应当采用 $R \times C$ 列联表的形式给出，并计算不同染色强度的符合率、总符合率、**Kappa** 值等指标，并选择合适的统计学方法计算 95%可信区间。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对两种试剂检测结果不一致的样本，建议采用其他合理的方法进行复核，同时对切片的染色特点及差异产生原因进行分析。

7.质量控制

由于免疫组化试验前处理步骤较多，导致判读结果可能会在试验人员间、实验室间产生差异。为了客观单一评价试剂性能，尽量减少这种人为差异对最终结果造成的影响，临床试验开始前，各临床试验机构应当进行判读一致性试验及统一的质量控制，统一操作步骤，确保同样的染色片在不同医院的判读结果保持一致。该预评估内容、实现方法、结果等应当在临床试验报告中体现。

8.原始数据

8.1 提交病例报告表（Case Report Form, CRF），内容应当至少包括：性别、年龄、病理诊断结果、试验体外诊断试剂检测阳性细胞百分比和染色强度、对比试剂检测阳性细胞百分比和染色强度。阳性细胞百分比可取整到每 10%为一个等级，<10%的应当尽量细化。

8.2 提交入选样本染色代表性彩色图片，并对染色特点包括组织形态、染色强度和背景染色特点进行简要评述。

9.临床试验方案

体外诊断试剂临床试验应当按照同一临床试验方案在多家临床试验机构开展，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案，不可随意改动。整个试验过程应当在临床试验机构的实验室内并由该实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程。

试验方案应当确定严格的入选/排除标准，任何已入选的样

本被排除出临床试验都应当记录在案并明确说明原因。在试验操作过程和结果判定时，应当采用盲法以保证试验结果的客观性。各临床试验机构选用的对比方法应当保持一致，以便进行合理的统计学分析。

应当以图表的形式对试验总体设计及工作流程进行描述。图表中应当包括连续切片的数量及用途分配等。

试验方案中应当明确阅片者、操作者的选择标准。阅片者应当选择在免疫组织化学和乳腺癌病理诊断中有丰富经验的病理科医生。

临床试验前申请人应当对临床试验机构参与人员进行相关技术培训，并采用统一判读标准等手段，保持各临床试验机构的判读一致性。

在整个试验中，试验用体外诊断试剂和对比试剂都应当处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。临床试验研究方案中应当明确内部质控的方法及配合用阴性质控试剂的详细信息。

10. 临床试验小结和报告

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应当对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应当对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应当包括必要的基础数据和统计分析方法。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。产品说明书中相关技术内容应与注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒（免疫组织化学法）说明书编写应重点关注以下内容。

1. 【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1 试剂盒用于体外半定量和/或定性检测经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋和/或冰冻组织切片中雌激素受体/孕激素受体。

1.2 用于乳腺癌的预后判断与指导用药（注：建议采用阳性细胞百分比数和染色强度的半定量形式出具报告。）

1.3 ER/PR 阳性表达于细胞核内。

1.4 介绍特异性结合位点。

1.5 简单介绍 ER/PR 的生物学特征，如基本结构和信号转导途径。

1.6 简单介绍 ER/PR 在乳腺癌预后判断、用药指导中的作用。

1.7 如未进行与药物联合评价临床试验，则不应涉及具体药物产品（商品）名称、生产企业信息等，并注明该产品未与具体药物联合进行临床评价。

1.8 明确说明对任何阳性或阴性结果的解读，应由病理科医生结合病理形态学、临床表现及其它检测方法进行，不作为单独的诊断指标。

2. 【检测原理】

简述免疫组织化学的基本原理，并对申报试剂的抗原修复方法、第一抗体、放大系统、显色系统及结果观察等进行简要介绍。

3. 【主要组成成分】

3.1 说明试剂盒包含组分的名称、数量、装量、比例或浓度等信息；质控片（如有）的组织名称。

3.2 对检测中使用的抗体信息进行简单介绍，包括抗体的克隆性质（单克隆或多克隆）、抗体的类型（如 IgG1）、抗体的种属性、克隆号、抗体制备形式（如细胞培养上清液）、免疫原。

3.3 试剂盒中不包含但对该项检测必需的组份，如单独注册的质控片、放大系统、显色系统等，企业应列出相关试剂的产品名称、注册人（备案人）、货号及其注册证编号（备案编号）等其他相关信息。

3.4 需要但未提供的软件

若有配合使用的单独注册的软件，列明软件名称、发布版本号、注册人、注册证号等信息。如配合使用试剂或软件正在进行注册（备案），注册证编号（备案编号）可先留空，在完成注册（备案）后由注册人（备案人）自行添加相应文号。

4. 【储存条件及有效期】

对试剂的储存条件、有效期、开封稳定性、机载稳定性、运输稳定性和冻融次数限制（如适用）等信息做详细介绍。

5. 【适用仪器】

说明适用的仪器及其型号，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用。

6. 【样本要求】

重点明确以下内容：

6.1 应明确对适用样本的取材、固定、包埋的具体要求。此部分内容可参考《美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会乳腺癌雌激素/孕激素受体免疫组化检测指南》或国内相关标准操作性文件内容进行编写或引用。

6.2 明确样本的稳定性。

7. 【检测方法】

详细说明操作的各个步骤：

7.1 明确检测需要的仪器、设备。如预处理仪、染色仪等。注明货号及生产商。

7.2 试剂配制方法、注意事项，试剂开封、配制后使用方法及注意事项等。

7.3 手工操作应详述脱蜡和水化、组织抗原修复、第一抗体孵育、显色等各操作步骤。描述应尽量细化，需明确各步骤处理时间及 pH 值等内容。如第一抗体为浓缩型抗体，还需明确抗体工作液的浓度及稀释液的详细信息。

7.4 质量控制：明确每一批次检测样本均应同时进行内、外阳性/阴性质控染色及阴性对照试剂染色的要求。质控应包含从强阳性到阴性不同 ER/PR 浓度水平的细胞系细胞或不同 ER/PR 表达水平（染色强度）的乳腺癌组织切片，其中应包括至少一个中等阳性强度质控或弱阳性乳腺癌组织切片。为用户提供可作为阳性和阴性，内、外对照的细胞/组织名称。详述质控片制备的要求及质控结果的要求（试验有效性的判断），以及质控结果不符合要求的处理方式。

8. 【阳性判断值】（如适用）

根据相关指南及规范性文件，以阳性百分比的形式明确判读参考值并附典型免疫组化图。

明确需要重复检测的情况及参考指南。

9. 【检验结果的解释】

配合彩色图片对结果判读进行说明，彩色图片应至少包含不同级别阳性及阴性质控片（如适用）的结果图例。

明确阳性为细胞核着色，其它部位着色为非特异染色。明确显色剂名称及显示颜色。

对可能出现的假阴性、假阳性情况进行说明，并明确提出出现该情况后的处理方法。

对无法判读的情形进行详细说明。

10. 【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，主要包括以下描述，请申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

10.1 免疫组织化学检测是一种需通过多个检测步骤完成的诊断过程。在试剂的选择、取材、固定、处理、切片的制备和染色结果的解释上需要进行专门的培训。

10.2 任何阳性或阴性结果的解读，应由病理科医生结合病理形态学、临床表现及其它检测方法进行，不作为单独的诊断指标。

10.3 复染过度或不足都可能影响结果的判读。

10.4 不恰当的染色前组织的处理过程直接影响染色效果，造成假阳性、抗体定位不准确或假阴性结果。结果不一致可能是由样本固定和包埋方法不同或组织样本内固有差异造成的。

10.5 阴性结果表示未检出抗原，不一定表示样本中无该抗原存在。待测抗原编码基因变异、抗原低表达或抗原修复不当等，都会造成抗原无法检出。

10.6 本试剂仅对经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋的组织进行了验证（如适用），不得用于其它样本类型或流式细胞检测等其它用途。

11. 【产品性能指标】

详述免疫反应性、精密度、特异性、灵敏度等各项性能指标和临床试验数据总结，列明研究方法和研究结果。详述以下性能指标：

11.1 免疫反应性：详述正常组织，相关良、恶性病变组织中的免疫反应性。包括染色位置及染色特点。

11.2 精密度：详述检测内精密度及不同批次间（不少于 3 批次）、不同仪器间、日间、操作者间和阅片者间的检测间精密度。简述不同机型、不同样本类型的精密度评价方法和结果。（包括重复性、中间精密度和再现性评价结果）

11.3 特异性：详述特异性结果。

11.4 灵敏度：详述染色强度及阳性肿瘤细胞百分比灵敏度结果。

11.5 临床试验数据总结。

12. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1 有关试剂盒内人源组份（如有）生物安全性的警告。

12.2 有关试验操作中涉及试剂的安全性提示，包括对有毒有害物质防护及危险物品的处理方法等。

（六）质量管理体系文件

按照《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》提交相应的质量管理体系文件，列出申报产品关键成分或原材料的生产、关键工艺过程、灭菌等资料的要求。

三、参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂分类子目录:食品药品监管总局通知 242 号[Z].

[2]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令 739 号[Z].

[4]国家市场监督管理总局.体外诊断试剂注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令 48 号[Z].

[5]国家药品监督管理局.关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告:国家药监局公告 2021 年第 122 号[Z].

[6]国家药品监督管理局.医疗器械注册自检管理规定:国家药监局公告 2021 年第 126 号[Z].

[7]国家药监局 国家卫生健康委关于发布《医疗器械临床试验质量管理规范》的公告（2022 年第 28 号）[Z].

[8]国家药品监督管理局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则:国家药监局通告 2021 年第 72 号[Z].

[9]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂说明书编写指导原则:食品药品监管总局通告第 17 号[Z].

[10]原国家食品药品监督管理局.医疗器械说明书和标签管理规定:国家食品药品监督管理局令第 6 号[Z].

[11]国家药品监督管理局.体外诊断试剂分类规则:国家药监局公告 2021 年第 129 号[Z].

[12]原国家食品药品监督管理局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则:食品药品监管总局通告 2018 年第 13 号[Z].

[13]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[14]乳腺癌内分泌治疗专家共识（2023 版）[Z].

[15]乳腺癌诊疗指南（2022 年版）[Z].

[16]乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南（2015 年）[Z].

[17]NCCN 临床实践指南：乳腺癌筛查与诊断（2023.V3）[Z].

[18]国家癌症中心,中国药师协会肿瘤专科药师分会.乳腺癌内分泌治疗药物药学服务指南（2023 版）[Z].

[19]ASCO: Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. Journal of Clinical Oncology [Z].

[20]YY/T 1181-2021 免疫组织化学试剂盒[S].