**《雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒技术审查指导原则》**

**修改说明**

　结合《雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒技术审查指导原则》第一次网上公开征求意见反馈和2014年12月召开的相关行业专家及企业人员研讨会讨论结果，同时根据新颁布法规要求对本指导原则进行了修改并形成第二次征求意见稿，现将主要修改内容总结如下：

1. 规范样本固定剂的表述，将“福尔马林”修改为“10%中性缓冲福尔马林”。

【修改理由】：使表述更加准确。

1. “（二）主要原材料研究资料”：

2.1 对抗体鉴定研究资料的要求（除抗体识别位点的验证外），不再局限于仅适用于企业自制抗体。

【修改理由】：第一抗体是免疫组织化学方法试剂盒的核心组份，抗体的性质直接影响试剂盒的性能，作为外购抗体的生产企业对抗体进行包括：抗体的特异性、亲和常数及效价、抗体的类型及亚型、抗体蛋白纯度的验证，是非常必要且具有可行性。鉴于抗原的片段可能无法获得，此种情况下外购抗体的生产企业无法进行抗体识别位点的验证，因此对于外购抗体的生产企业此项验证不做要求。

* 1. 【原稿】：其他主要原辅料的选择及验证资料，如培养基、牛血清白蛋白、抗原修复液、抗菌剂等。该类原辅料一般均为外购，应说明每一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及选择依据。

【修改后】：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。该类主要原辅料一般均为外购，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。

【修改理由】：由于培养基不是试剂盒的组成成分，故删除；其他纯化学制剂对于外购方无需进行限制，故删除。

1. “分析性能评估资料-1.2”：

“表二”将“结肠癌”与“直肠癌”合并为“结直肠癌”。

【修改理由】：符合病理诊断的一般说法。

1. “分析性能评估资料-2”：

增加精密度项目中对染色强度的评价要求。

【修改理由】：符合ER、PR项目报告中包含染色强度和阳性细胞百分比两个指标的情况。

1. “（七）临床试验”：

5.1按新法规要求进行系列修改。如“考核试剂”修改为“试验用体外诊断试剂”等。

5.2在临床试验中增加对染色强度的一致性评价。“5. 统计学分析”项下，增加“对于本类检测试剂与对比试剂染色强度的一致性研究，结果应采用R×C列联表的形式给出，并计算不同染色强度的符合率及总符合率，给出总符合率的95%可信区间，采用Kappa检验以检验两种检测试剂染色强度的一致性，并给出Kappa统计量值及P值。”

1. 文字性修改。
2. 其他修改：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **修改项目** | **修改前** | **修改后** | **原因** |
| 1．“（十）产品说明书-1.1” | 试剂盒用于体外检测经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。用于乳腺癌的预后判断与指导用药及与其它肿瘤的鉴别诊断。（注：与乳腺癌预后判断及指导用药相关的ER/PR检测试剂，建议采用分级报告的形式出具报告。） | 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。用于乳腺癌的预后判断与指导用药及与其它肿瘤的鉴别诊断。（注：与乳腺癌预后判断及指导用药相关的ER/PR检测试剂，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。） | 增加对染色强度报告的要求，并进行文字性修改。 |
| 2.“（七）分析性能评估资料-4” | 建议企业积极参加国内（卫生部病理质控评价中心、各省直辖市临床病理质控中心等）、国际（NordiQC、UK NEQUAS、CAP等）质控机构的质控活动，并提交质控结果报告。（如有） | 建议企业积极参加国内（卫生部病理质控评价中心、各省直辖市临床病理质控中心等）、国际（NordiQC、UK NEQUAS、CAP等）质控机构的质控活动，并提交质控结果报告。 | 建议企业参加质评活动 |
| 3．“（七）分析性能评估资料-1.4” | 可选择经充分验证的组织芯片或经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并提供商业化组织芯片的相关信息。 | 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，商业化组织芯片应提供相关信息。 | 根据商业化组织芯片的现状修改。 |
| 4．“（七）临床试验-4” | 以上两种情况的临床试验需在不少于3家临床试验机构完成，且选择的临床样本应包含一定比例的阳性样本。 | 将此段内容融入到“上述两种情况”内分别描述，且修改3家为2家。 | 与法规要求一致；修改顺序使表述清晰。 |
| 5．“（七）临床试验-4” | 如抗体试剂包含浓缩型（手工操作）与即用型（上机型）两种剂型， | 如抗体试剂包含浓缩型与即用型两种剂型， | 鉴于上机和手工都有浓缩型与即用型两种剂型，删除手工操作和上机型的说法。 |
| 6．“（七）临床试验-8” | 8.1提交病例报告表（Case Report Form, CRF），内容应至少包括：性别、年龄、试验用体外诊断试剂检测评分、对比试剂检测评分、病理诊断结果。阳性细胞百分比可取整到每10%为一个等级，<10%的应尽量细化。 | 8.1提交病例报告表（Case Report Form, CRF），内容应至少包括：性别、年龄、病理诊断结果、试验用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%的应尽量细化。 | 与CRF表书写习惯保持一致，增加染色强度项。 |
| 7.“（六）稳定性研究资料” | 样本稳定性研究包括蜡块、切片在不同储存条件下的稳定性研究。 | 样本稳定性研究至少包括切片在不同储存条件下的稳定性研究。 | 蜡块适宜长时间保存，故删除。 |