

## 免疫组织化学抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料的基本要求

发布时间：2013-01-04

免疫组织化学抗体试剂及检测试剂是指一类利用免疫学原理结合酶催化底物显色的化学方法，检测组织标本中抗原的检测试剂。此类试剂为待测抗原特异性单克隆或多克隆抗体，或抗体与显色系统、对照试剂、质控片及其它辅助试剂一同包装成试剂盒形式的检测试剂盒。该产品检测项目繁多，应用广泛，检测过程为多步骤检测，影响因素多，在临床上主要用于检测细胞的特异性抗原以确定细胞的表型。该产品的预期用途与诊断、鉴别诊断、预后判断、指导用药相关，按照三类体外诊断试剂管理。

基于该产品临床应用的重要性及特殊性，根据目前注册申报工作的需要、依据《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》、《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》以及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关规定，结合临床及病理检测中的应用实践、临床病理专家和企业的建议，现对免疫组织化学抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料提出以下基本要求（对于本要求未提及的部分，申请人均应依据相关法规要求提交注册申报资料）。

本《要求》是在目前科学技术认识水平及现阶段免疫组化类产品技术审评基础上形成的，审评人员会密切关注相关技术的最新进展，随着认识的提高将适时调整。由于该产品种类繁多，《基本要求》不能涵盖所有该产品的特殊情况，如某些要求不适用，申请人也可采用其他方式证明产品的技术性能，建议申请人对此进行详细说明，并提交相应的性能验证资料。

### 依据免疫组化不同标志物的临床应用情况，将其分为二个大类：

A类：Her2/Neu、ER、PR、ALK、CD117、c-met、CD20、EGFR等与临床治疗、用药密切相关的标志物；其他全新标记物，具有新的临床意义。

B类：临床使用多个指标综合诊治的标志物之一，与辅助诊断、鉴别诊断、病情监测、预后相关标志物：如：Ki67、CK5/6等。

### 一、产品说明书

1. 【产品名称】：单独的第一抗体试剂通用名称建议采取以下命名方式：待测抗原特异性抗体+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成试剂盒形式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：雌激素受体抗体试剂（免疫组织化学法）、孕酮受体检测试剂盒（免疫组织化学法）。

2. 【预期用途】：应明确检测的样本类型（冰冻和/或石蜡包埋等）；明确抗体的类型、克隆号、阳性着色特点；明确临床用途（诊断、鉴别诊断、预后判断、指导用药）；指明“对任何阳性或阴性结果的解读，应由病理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。”

3. 【样本要求】：应明确对适用样本的取材、固定、包埋及稳定性（样本处理前、后的储存条件及有效期）的具体要求；对于骨组织进行脱钙处理等要求。此部分内容可参考国内、外相关标准操作性文件内容进行编写。

4. 【检测方法】：应注明标准操作程序（手工和/或自动化），明确推荐的染色前处理步骤、抗原修复方式、各步骤处理时间、所用缓冲液的配制及pH等内容；如果申报产品只包含第一抗体，应注明配套使用的第二抗体及显色系统的详细信息；如果抗体为浓缩型抗体，还须明确推荐抗体工作液的浓度、稀释液的详细信息；应明确详细的“质量控制”方法，为用户提供可作为（内部）阳性和阴性对照的组织名称。

5. 【检测结果的解释】：配合彩色图片对结果判读进行说明，明确阳性着色特点，包括颜色及着色部位。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。

彩色图片应至少包含，阳性及阴性质控片结果图例；对于A类产品，应包含不同级别（如适用）阳性及阴性质控片的结果图例。

6. 【参考值（参考范围）】：企业可根据适用情况进行编写；如不适用，无需编写。

另：由于病理产品不存在“检验”说法，建议申请人，将说明书各项标题中，所有【“检验”】修改为【“检测”】。

### 二、主要原材料研究资料

应包含以下内容：

1. 抗体的免疫源资料。
2. 抗原的特性。
3. 详细的抗体制备资料，包括抗体的克隆选择、抗体的纯化。
4. 抗体性质鉴定资料，资料应包含对抗体类型、特异性、抗体识别表位、亲和力及效价的测定。申请人可通过双向琼脂扩散法、ELISA、western blot等方法进行研究。
5. 企业内部质控片及试剂盒配套质控片（如适用）的研究资料。建议在试剂盒中，设置弱阳性质控品（如适用），可更加灵敏的监控试验过程中可能出现的错误结果。
6. 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。

### 三、反应体系研究资料

由于染色温度、时间、抗原修复与否、修复方式等实验条件对于染色结果有较大影响，对于检测过程各步骤的实验条件，均应有充分的试验验证资料支持。

#### 四、分析性能评估资料

1. 应至少包含免疫反应性及精密度研究资料。

(1) 免疫反应性：

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。

非正常组织：对相关良性、恶性病变组织进行特异性评价，每种组织类型不少于3例。

(2) 精密度：

在进行精密度评价时，除申报试剂本身的影响外，还应对检测时间（日内/日间）、批次（三个批次）、适用机型（如适用）等要素进行相关的验证。

2. 对于半定量的免疫组化检测试剂，应对不同强度分别进行研究。如有手工和自动两种修复、染色方式，还应对两种方式之间的精密度进行评价。

3. 对于已广泛应用的与治疗用药及预后相关的病理产品，应提供充分的文献支持资料，论证标记物与疗效、生存率之间的关系。支持资料可以为文献资料或实验室/多中心临床试验资料。对于新病理产品且预期用途与治疗用药及预后相关，支持资料应包括文献资料及实验室/多中心临床试验资料。

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）。

#### 五、稳定性研究资料

由于抗体开瓶/稀释后的稳定性根据不同的贮存条件有较大变化，且开瓶使用后效价变化较快，直接影响实验结果，因此，申请人除货架稳定性外，还应提交开瓶、机载稳定性研究资料。对于浓缩型的抗体，还应提交稀释后抗体工作液的稳定性研究资料。

#### 六、参考值（范围）确定资料

对于上述A类产品中部分阳性级别与治疗用药相关的标记物，应提交染色特点的研究资料及参考值确定资料。由于此类免疫组化诊断标物的参考值，随研究/应用的进展不断变化，参考值确定资料可提交参考文献资料。

对于上述其它A类及B类产品，仅需提交染色特点的研究资料。

#### 七、临床试验资料

1. 临床试验机构：该产品临床试验应在不少于三家省级医疗卫生机构中完成，应在通过病理权威机构认证的实验室进行（如有）。

2. 临床样本：

(1) 样本选取：

因免疫组化实验在临床上作为HE染色的后续步骤，应选择已有HE染色病理诊断的石蜡包埋组织和/或冰冻样本作为入选样本，该诊断应在原始数据记录表中予以体现，必要时，其结果应在临床总报告中列表进行总结。

(2) 样本例数：

对于上述分类A类产品，临床总样本数至少应满足1000例，阳性样本例数不应少于300例；上述B类产品，临床总样本数至少应满足500例，阳性样本例数不应少于150例。如适用冰冻样本，也需进行临床试验，且至少满足冰冻样本总例数不少于200例，其中应包含不少于60例阳性样本。对于发病率低的病种，临床试验阳性样本可适当减少。

(3) 样本类型：

应包括说明书预期用途声称的阳性样本。对于上述A类标记物，不同临床适应症均应涉及，每种适应症阳性样本不应少于100例，总阳性样本例数不应少于300例；对于B类标记物，要求阳性病例在说明书预期用途声称的表达组织中均有所涉及，每种组织类型阳性样本不应少于30例。

阴性样本除了癌旁正常对照外，还应包括易混淆的良、恶性疾病病例等。

注：对于适用样本类型为石蜡包埋切片的检测试剂，临床试验样本也可使用组织芯片进行。

3. 对照试剂的选择：由于该类试剂目前在境内注册较少，建议临床试验选择公认较好的试剂进行比对，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。与对照试剂不符的样本应使用最终临床诊断结果进行确认。

4. 结果报告：

(1) 原始数据：1) 应提交CRF汇总表，内容应包括：性别、年龄、被考核试剂检测结果、对照试剂检测结果、HE染色结果等。2) 应提交入选样本染色代表性彩色图片。

(2) 统计：大多数免疫组化标记物的临床应用为定性类产品，一般应使用四格表进行统计，报告敏感性、特异性或阳性符合率、阴性符合率等；对于指导用药的定量、半定量产品而言，除了进行整体数据线性相关分析外，还应依据结果判定方法进行分级统计。各结果应报告95%置信区间并进行统计检验。

5. 质控：由于免疫组化实验前处理步骤较多，导致判读结果可能会在实验人员间、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，各临床机构应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、结果等应在临床报告中体现。

6. 其他：

除上述要求外：

(1) 如该抗体试剂适用不同检测体系，如配合使用的第二抗体、显色剂等，则不同检测体系（包括不同组合）均需在一个检测体系满足临床试验最低例数要求的前提下，增加的另外检测体系应再提交临床样本至少各200例。

(2) 如抗体试剂包含浓缩型与即用型、手工操作与上机操作等不同剂型，在一种剂型满足临床试验最低例数要求的前提下，另一种剂型，需提交临床样本至少200例。

以上（1）、（2）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。

表1：正常组织列表

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（胰岛与外分泌腺）
	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、乳腺管、肌上皮细胞等）
造血组织	脾
	扁桃体
	胸腺（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

(审评三)

处供稿)

地址：北京市海淀区气象路50号院1号楼 邮编：100081 电话：010-86452722

本站由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心主办 版权所有 未经许可禁止转载或建立镜像

Copyright © CMDE All Rights Reserved

备案序号：京ICP备08100530号 京公网安备11010802032264号



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE