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（第二次征求意见稿）

# 一、前言

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对注册申报资料的技术审评提供参考。

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。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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，随着法规和标准的不断完善，以及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。

二、范围

雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)和孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)是调节生殖系统及乳腺等器官细胞生长发育的重要分子，也是乳腺癌的重要生物标记物。ER和PR的表达情况与患者的内分泌治疗效果相关。目前ER、PR检测广泛应用于乳腺癌患者的预后判断与指导用药。ER有两种亚型, 分别是ERα和ERβ，两者结构相似，但在组织分布及生物学功能上不尽相同。其中ERβ于1996年首次发现，远晚于ERα，目前对于ERβ在组织中表达情况及调控作用尚不清晰。本指南所提及ER为ERα。

对ER和PR的准确检测，是乳腺癌患者接受恰当治疗的重要依据。我国相关乳腺癌诊治指南已将ER、PR的免疫组织化学检测列为乳腺癌患者的常规检测项目，并用于指导患者的内分泌治疗。但目前ER、PR检测在不同临床检测机构之间、不同检测试剂之间存在测定结果的差异。检测结果中存在一定比例的假阳性和假阴性结果。相关的生产企业必须充分意识到该类产品的潜在风险，根据本指导原则的要求对该类试剂的安全性和有效性进行科学合理的验证。

雌激素受体、孕激素受体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，用于乳腺癌患者的预后判断与指导用药及与其它肿瘤的鉴别诊断。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

内容应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）（以下简称《办法》）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》（国家食品药品监督管理总局2014年第44号）的相关要求，另外，建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1. 生物学特性，包括受体的基本结构和信号转导途径。
2. 组织分布与功能。

3.与疾病和治疗的关系。

4.国际和国内同类产品异同介绍，包括第一抗体克隆的选择、显色系统选择、试验方法和样本处理等。

（二）主要原材料研究资料

1.以文献的形式阐述ER/PR检测的临床意义。

2.第一抗体的详细研究资料：

2.1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（Enzyme Linked Immunosorbent Assay,ELISA）、免疫印迹法、凝胶电泳等方法进行研究。

2.2第一抗体的克隆选择、制备、纯化等详细试验资料,主要包括以下两方面：

2.2.1 企业自制抗体

2.2.1.1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；

2.2.1.2明确免疫源和抗原的性质。

2.2.2企业外购抗体

2.2.2.1 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）；

2.2.2.2明确免疫源、抗原的性质及外购方名称；

2.2.2.3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以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

3.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一般均为外购，应详述酶标第二抗体系统的确定依据，明确外购方名称，提交外购方出具的检验证书，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。

4.企业内部质控片及试剂盒配套质控片（如适用）的研究资料。详述内部质控片的组成，包括组织类型、例数和强度。应提供对内部质控片组织类型和强度的确定依据，建议采用临床上普遍认为质量较好的同类试剂进行确认。建议在试剂盒中设置弱阳性质控品（如适用），以更加灵敏的监控试验过程中可能出现的错误结果。

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。

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。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

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。

2.第一抗体制备的详细研究资料（如适用）。

3.产品基本反应原理介绍。

4.详述抗原修复方法的确定依据。

5.最适抗体滴度和抗体孵育时间的确定研究。

6.检测体系反应条件确定：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。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究。

1.免疫反应性

1.1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。

1.2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。

1.3ER抗体试剂或ER检测试剂应对ERβ的交叉反应进行评价。可利用ERα和ERβ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ERβ高表达、ERα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。

1.4 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。

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（胰岛与外分泌胰腺） |
| 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 |

表2：非正常组织列表

|  |
| --- |
| 乳腺导管癌 |
| 黑色素瘤 |
| 淋巴瘤 |
| 胰岛素瘤 |
| 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 |
| 子宫内膜癌 |
| 前列腺癌 |
| 乳腺纤维腺瘤 |
| 前列腺增生症 |
| 膀胱癌 |

2.精密度

2.1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。

2.2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，包括批次（不少于三个批次）、适用机型、操作方法（手工/自动）、检测时间和操作人员。

2.3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。

1. 灵敏度

建议申请人对不少于5例ER/PR弱阳性样本（1%-10%）进行灵敏度评价。

1. 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（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。

（五）阳性判断值或参考区间确定资料

提交最新的国际、国内诊疗指南等相关文献资料。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。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者应至少包括实时稳定性、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。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，应提供至少三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。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。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应分别在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】项中进行详细说明。

（七）临床试验

1.试验方法

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同品种产品，作为对比试剂。采用试验用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。

计算所有检测乳腺癌样本中ER或PR阳性比例，间接验证ER及PR的检测有效性。对于第一抗体选择未经充分临床验证克隆的PR检测试剂，还应对不少于200例乳腺癌同时进行ER、PR检测，分别计算阳性比例并对出现的ER(-)/PR(+)样本，用其他合理的方法进行复核并分析原因。

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用体外诊断试剂与对比试剂检测的一致性。

2.临床试验机构的选择

申请人应选定不少于3家(含3家) 临床试验机构开展临床试验。临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。尽量使各临床试验机构的临床样本有一定的区域代表性。临床试验机构应具有严格的质量管理体系，执行实验室内日常质量控制，参加国家病理以及国际病理质控机构的质控活动。

3.临床试验方案

3.1各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本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，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

3.2以图表的形式对试验总体设计及工作流程进行描述。图表中应包括连续切片的数量及用途分配等。

3.3试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准选择标准，任何已经入选的病例再被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。各临床试验机构选用的对比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

3.4试验方案中应明确阅片者、操作者的选择标准。阅片者应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。

3.5在试验操作过程中和判定检测结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。临床试验研究方案中应详述盲法的具体操作流程。

3.6临床试验前申请人应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。

3.7在整个实验中，试验用体外诊断试剂和对比试剂都应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明确内部质控的方法及配合阴性质控试剂的详细信息。

4.病例选择及样本类型

临床试验应选择经10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋乳腺癌组织样本或乳腺癌组织芯片。样本例数不低于1000例，阳性样本例数不应少于300例，其中阳性样本应包含不同阳性细胞百分比，弱阳性样本不少于10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，阳性样本例数不应少于60例，弱阳性样本不少于5例。

如试剂可用于鉴别诊断，临床试验还应选择乳腺癌、消化道肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌等组织样本。样本例数不少于500例，其中阳性样本例数不应少于150例。

若抗体试剂适用于不同检测体系，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）均需在一种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在不少于2家临床试验机构完成的至少200例临床样本，且选择的临床样本应包含一定比例的阳性样本。

如抗体试剂包含浓缩型与即用型两种剂型，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，需提交在不少于2家临床试验机构完成的至少200例临床样本，且选择的临床样本应包含一定比例的阳性样本。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应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，常选择配对2×2表的形式总结两种试剂的定性检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率，选择合适的统计学方法计算95%置信区间，同时对定性结果进行χ2检验或kappa检验以检验两种检测试剂检测结果的一致性。

鉴于检测结果的准确性对患者的诊治影响巨大，假阴性结果将直接导致患者失去接受相关激素药物治疗的机会，而假阳性结果则使得患者接受不必要的治疗，造成巨大的医疗资源浪费的同时患者还需承受药物所带来的严重不良反应。因此建议与比对试剂的阳性符合率和阴性符合率应分别不低于90%和95%。

用试验用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。

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，应采用其他合理的方法进行复核，同时对切片的染色特点及对差异产生原因进行分析。

1. 质量控制

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，各临床试验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。

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.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该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，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验总结报告中对以下内容进行详述。

9.1 临床试验总体设计及方案描述

9.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床主要试验人员的选择、人员简介等基本情况介绍。

9.1.2 病例纳入/排除标准、标本的选择例数及标准。

9.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

9.1.4 阴、阳性判读标准、统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

9.2 具体的临床试验情况

9.2.1 试验用体外诊断试剂和对比试剂的名称、批号、有效期等信息。

9.2.2 对各临床试验机构的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

9.2.3 质量控制，试验人员培训、质控品检测情况，对检测结果判读的抽查结果评估。

9.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的验证等。

9.3 临床试验结果及分析

9.3.1数据预处理、差异数据的重新检测或采用其他合理的方法进行复核以及无法评估样本的描述处理、试验过程中是否涉及对方案的修改。

9.3.2 结果的一致性分析

计算阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。采用适当的统计学方法，对定性检测试剂进行一致性评价，对半定量检测试剂进行线性相关性分析。

9.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床试验的特别说明（如有），最后得出临床试验结论。

## （八）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的相关规定。

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒的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、稳定性等。如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则产品技术要求不得低于上述标准要求。

（九）注册检验

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家参考品的项目，在注册检验时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应自行建立稳定的质控体系并提供相应的内部参考品。

（十）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检测方法及检测结果解释等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。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。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒（免疫组织化学法）说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1．【预期用途】 应至少包括以下几部分内容：

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。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。）

1.2 ER/PR阳性表达于细胞核内。

1.3 介绍特异性结合位点。

1.4简单介绍ER/PR的生物学特征，如基本结构和信号转导途径。

1.5简单介绍ER/PR在乳腺癌预后判断、用药指导和鉴别诊断中的作用。

1.6 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。

1.7明确说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。

1. 【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.【主要组成成份】

3.1说明试剂盒包含组份的名称、数量、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，包括抗体的性质（单克隆或多克隆）、抗体的类型（如IgG1)，抗体的动物源性、克隆号、抗体的来源（如细胞培养上清液）、免疫源。

3.3试剂盒中不包含但对该项检测必需的组份，企业应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

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等信息做详细介绍。

5.【样本要求】 重点明确以下内容：

5.1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。

5.2明确样本的稳定性（样本处理前、后的储存条件及有效期）。

6.【检测方法】详细说明操作的各个步骤：

6.1 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。

6.2 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。

6.3 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。

6.4 质量控制：明确每一批次检测样本均应同时进行内、外阳性/阴性质控染色及空白对照对比。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间值浓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。

7.【参考值（参考范围）】（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。

8.【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。

9.【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。

9.1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。

9.2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。

9.3 复染过度或不足都可能影响结果的判读。

9.4 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。

9.5 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。

9.6 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。

10.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

10.1 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。

10.2 精密度：

详述检测批内精密度及不同适用机型（如适用）、检测时间、检测人员、批间精密度。

10.3临床试验数据总结。

11.【注意事项】应至少包括以下内容：

11.1有关试剂盒内人源组份（如有）生物安全性的警告。

11.2有关实验操作中涉及试剂的安全性提示。包括对有毒有害物质的防护及危险物品的处理方法等。

四、参考文献

1.Merdol Ibrahim, Andrew Dodson, Sarah Barnett,et al,Potential for False-Positive Staining With a Rabbit Monoclonal Antibody to Progesterone Receptor (SP2)，Am J Clin Pathol， 2008;129:398-409

2.《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》，（国家食品药品监督管理总局2014年第16号），2014年9月11日

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国家食品药品监督管理总局2014年第17号），2014年9月11日

4.American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer,American Society of Clinical Oncology,2010

5.Patrick L. Fitzgibbons, Douglas A. Murphy,M. Elizabeth H. Hammond,et al,Recommendations for Validating Estrogen and

Progesterone Receptor Immunohistochemistry Assays,Arch Pathol Lab Med，2010；134:930-935

6.Guidance for submission of immunohistochemistry applications to the FDA, 1998年6月3日

7.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范( 2013版)，《中国癌症杂志》2013年第23卷第8期

8.《中国生物制品规程》（2000年版），化学工业出版社

五、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心