

证明书

CERTIFICATE



中国国际贸易促进委员会暨中国国际商会

China Council for the Promotion of International Trade is China Chamber of International Commerce

ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

00014072

中国国际贸易促进委员会



China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE



204403A0/073390

号码 No.

兹证明：在所附声明上的深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司的印章属实。

THIS IS TO CERTIFY THAT: the seal of SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD. on the annexed DECLARATION is genuine.

China Council for the Promotion
of International Trade)

授权签字:

Authorized
Signature: LIU JUN

日期: 2020年12月16日
(Date: Dec. 16, 2020)

证明书查询网址 Website for verifying the certificate: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

17.11.2020

To whom it may concern,

Declaration

We, **Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.**, ("Mindray"), the manufacturer of the following medical devices:

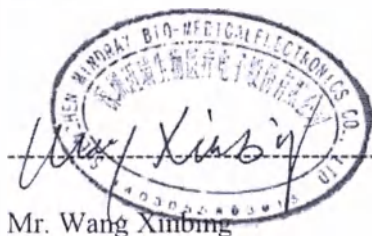
Cassette with reagents for quantitative determination of human epididymis secretory protein 4 (Human Epididymis Protein 4 (CLIA) / (HE4)) by immunochemiluminescence in a clinical specimen on CL series analyzers for in vitro diagnostic

hereby declare that,

the attached contents is <Instruction for use Cassette with Cassette with reagents for quantitative determination of human epididymis secretory protein 4 (Human Epididymis Protein 4 (CLIA) / (HE4)) by immunochemiluminescence in a clinical specimen on CL series analyzers for in vitro diagnostic> used for Russian medical device registration; this file introduces the instructions for use of the medical device.

1. the attached contents is used only for the medical device registration in Russia, and is required notarizing according to Russian official regulations.

Very truly yours,



Mr. Wang Xinbing

Manager of Regulatory Affairs Department

Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China.
Tel. +86 755 26582888.
факс: +86 755 26582680
<http://www.mindray.com>

mindray

Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China.
Tel. +86 755 26582888,
факс: +86 755 26582680
<http://www.mindray.com>

2020
Mr. Wang Xinbing

Manager of the Technical Regulation Dept.
Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

INSTRUCTION FOR USE

Cassette with reagents for quantitative determination of human epididymis secretory protein 4 (Human Epididymis Protein 4 (CLIA) / (HE4)) by immunochemiluminescence in a clinical specimen on CL series analyzers for in vitro diagnostic

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro.

Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China.
Tel. +86 755 26582888,
факс: +86 755 26582680
<http://www.mindray.com>

Дата утверждения инструкции по применению: 17.11.2020 г.

1 Наименование изделия

Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro, в вариантах исполнения:

1) Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro, в варианте исполнения 2 x 50 тестов, в составе:

- Кассета с реагентами HE4- 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

2) Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro, в варианте исполнения 2 x 100 тестов, в составе:

- Кассета с реагентами HE4 - 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

Примечание – Далее по тексту наименование изделия сокращенно – реагенты или изделие.

2 Назначение изделия

Изделие предназначено для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке или плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL для диагностики in vitro.

Область применения

Клиническая лабораторная диагностика.

Противопоказания

Не применимо для данного МИ.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного МИ.

Требования к оператору (пользователю)

Медицинское изделие предназначено для профессионального применения и может использоваться только квалифицированным персоналом в области клинической лабораторной диагностики (медицинским лабораторным техником или врачом клинической лабораторной диагностики).

3 Теоретическое обоснование

Секреторный белок 4 эпидидимиса человека, кодируемый WFDC2, представляет собой кислый секретируемый белок, богатый цистеином, который принадлежит к семейству кислых четырех дисульфидных коровых белков молочной сыворотки (WFDC). WFDC2 кодирует белок 13 кДа, однако зрелый белок гликозилированной формы имеет молекулярную массу приблизительно 25 кДа. HE4 был впервые обнаружен в эпителии дистального отдела придатка яичка и семявыносящего протока

и, предположительно, играет важную роль в процессе созревания сперматозоидов. Углубленные исследования свидетельствуют о том, что HE4 демонстрирует высокую экспрессию в эпителии женской репродуктивной системы и проксимальных отделах трахеи, околоушной железы, проксимальных и дистальных извитых канальцах, переднем гипофизе, протоке молочных желез, а также в эпителии толстой кишки. Кроме того, он встречается в щитовидной железе, простате, слезной железе, экзокринной железе и поджелудочной железе. Однако он не экспрессируется в ткани яичников, ткани желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, лимфатических узлов, мускулатуры, ткани мозга, лимфатической системы, кроветворной системы и нервной системы. Высокие уровни секреции могут быть обнаружены при раке яичников и карциноме эндометрия.

4 Описание изделия, компоненты состава

Изделие представляет собой кассету, которая состоит из двух герметично запечатанных флаконов. Во флаконах находятся реагенты Ra, и Rb. Расположение реагентов во флаконах кассеты представлено на Рис. 4.1.

Реагент Ra представляет собой коричневую жидкость, не содержащую скопления твёрдых частиц и хлопьев после ресуспендирования микрочастиц, реагент Rb—представляет собой прозрачную жидкость, не содержащую твердых частиц и хлопьев.

Таблица 4.1 Компоненты состава

Компоненты реагента	Концентрация	Cas номер
Реагент Ra (парамагнитные микрочастицы, покрытые мышинными моноклональными антителами к HE4 в TRIS буфере с консервантом)		
Парамагнитные микрочастицы, покрытые мышинными моноклональными антителами к HE4.	0.02%	/
TRIS-буфер (1,3-бис-(трис-(гидроксиметил) метиламино пропан)	0.61%	77-86-1
Проклин 300 (Proclin 300)	0.05%	96118-96-6
БНД-10 (5-бром-5-нитро-1,3-диоксан)	0.022%	30007-47-7
Дистиллированная вода	99.298%	/
Реагент Rb (Конъюгат моноклональных мышинных антител к HE4 с щелочной фосфатазой в MES буфере с консервантами)		
Конъюгат моноклональных мышинных антител к HE4 с щелочной фосфатазой	0.01%	/
MES-буфер (2-(N-морфолино) этансульфоновая кислота)	0.98%	4432-31-9
Проклин 300 (Proclin 300)	0.05%	96118-96-6
БНД-10 (5-бром-5-нитро-1,3-диоксан)	0.022%	30007-47-7
Хлорид натрия (NaCl)	2%	7647-14-5
Гексагидрат хлорида магния (MgCl ₂ ·6H ₂ O)	0,01 %	7791-18-6
Хлорид цинка (ZnCl ₂)	0,001 %	7646-85-7
Дистиллированная вода	96,927 %	/

Примечания:

1. Концентрации компонентов состава для изделия являются лотоспецифичными.

2. Изделие содержит в своём составе материалы животного происхождения. Материалы животного происхождения получены от животных, прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Кассета оснащена механизмом перемешивания реагента Ra, который состоит из шестерни механизма перемешивания, механически связанного с лопатками, находящимися внутри флакона реагента Ra (См. Рис. 4.1). Данный механизм необходим для ресуспендирования микрочастиц реагента Ra.

При загрузке кассеты в анализатор, с помощью поворотного механизма осуществляется автоматическое перемешивание компонента Ra.

Расположение каждого реагента во флаконах кассеты показано на рисунке ниже:



Рис. 4.1 Расположение реагентов в кассете

5 Принцип действия

Анализ на HE4 представляет собой двухэтапный сэндвич-анализ.

На первом этапе в реакционную кювету добавляется проба, парамагнитные микрочастицы, покрытые мышиными моноклональными антителами к HE4 в TRIS буфере с консервантом, и конъюгат моноклональных мышиных антител к HE4 с щелочной фосфатазой в MES буфере с консервантом. После инкубации HE4, присутствующий в пробе, связывается с микрочастицами, покрытыми антителами к HE4, и с конъюгатом моноклональных мышиных антител к HE4 с щелочной фосфатазой, образуя сэндвич-комплекс. Микрочастицы захватываются магнитом, в то время как остальные несвязанные вещества удаляются промыванием.

На втором этапе в реакционную кювету добавляется раствор субстрата. Он катализируется конъюгатом моноклональных мышиных антител к HE4 с щелочной фосфатазой в иммунном комплексе, находящемся на микрочастицах. Полученная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ) при помощи встроенного в систему фотоумножителя. Количество HE4 в пробе пропорционально количеству световых единиц (ОСЕ), образованных в ходе реакции. Концентрацию HE4 можно определить по калибровочной кривой.

6 Условия транспортирования, хранения, эксплуатации, стабильность Заявленный срок годности – 18 месяцев.

После истечения срока годности изделие использовать запрещено.

Изделие стабильно до истечения срока годности, указанного на этикетке, при хранении невскрытой кассеты в прохладном сухом месте, вдали от прямого солнечного света в вертикальном положении при температуре 2-8 °С в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.

После вскрытия кассеты, изделие может храниться на борту анализатора, в холодильных камерах или в холодильниках при температуре 2-8 °С и использоваться в течении 56 дней.

Изделия, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

Условия транспортирования

Изделие может транспортироваться всеми видами крытого транспорта при обеспечении температуры транспортирования от 2 до 8 °С.

Изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

7 Необходимые материалы для проведения анализа

- Анализатор автоматический иммунохемилюминесцентный для диагностики *in vitro* серии CL с принадлежностями (номер регистрационного удостоверения РЗН 2020/10238 от 04.05.2020 г.);

- Анализатор автоматический иммунохемилюминесцентный CL-6000i для диагностики *in vitro*;

- Набор калибраторов для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (HE4 Calibrators) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*.

- Материал контрольный для контроля качества количественного определения опухолевых маркеров (Tumor Marker Multi Control II) в клиническом образце иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*.

- Раствор буферный промывочный (Wash Buffer) для автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов серии CL для диагностики *in vitro* (номер регистрационного удостоверения РЗН 2020/10293 от 08.05.2020 г.);

- Раствор субстратный (Substrate Solution) для автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов серии CL для диагностики *in vitro* (номер регистрационного удостоверения РЗН 2020/10296 от 08.05.2020 г.);

- Общелабораторное оборудование.

Примечание – Для более подробной информации касательно дополнительных необходимых материалов обращайтесь к соответствующим инструкциям и руководствам по эксплуатации изделий, используемых в работе.

8 Сбор и подготовка материалов для исследования

Для данного теста рекомендуется использовать образцы сыворотки или плазмы крови, собранные в пробирки с ЭДТА, гепарином натрия или гепарином лития. Разрешается использовать пробирки для сыворотки с разделительным гелем или без него.

При сборе образцов крови необходимо соблюдать обычные меры предосторожности при венепункции. При центрифугировании необходимо следовать

рекомендациям производителя пробирок для отбора проб крови. Образцы, отобранные у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, могут демонстрировать повышенное время свертывания. Убедитесь, что перед анализом были удалены остаточный фибрин и внутриклеточное вещество. Для достижения оптимального результата проверьте все пробы на предмет наличия пузырьков. Перед анализом удалите пузырьки с помощью пипетки.

Анализ необходимо провести как можно скорее, после подготовки материала. Если анализ не проведен в течение 24 часов, образцы сыворотки должны быть плотно закупорены и храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С. Образцы могут храниться в течение 7 дней при температуре 2-8 °С или в течение 90 дней при температуре -20 °С или ниже.

Максимально допустимое число циклов заморозки и разморозки образцов составляет 3 цикла. После оттаивания, образцы необходимо осторожно перемешать и центрифугировать при 10000 оборотов/минуту в течение 10 минут. Если после центрифугирования проба покрывается липидным слоем, перед началом исследования ее необходимо перенести в чистую пробирку. Не переносите липидный слой.

Нельзя использовать гемолизированные образцы, образцы после термической обработки и при очевидной микробиологической контаминации, а также при выпадении фибрина или иного осадка.

Для проведения анализа требуется 5 мкл образца (не включая мёртвый объём пробирок).

9 Последовательность этапов проведения исследования

- Перед началом работы с изделием внимательно ознакомьтесь с соответствующими инструкциями и руководствами по эксплуатации изделий, используемых в работе.

- Перед загрузкой кассеты с реагентами на борт анализатора впервые, кассету необходимо осторожно перевернуть около 30 раз для перемешивания парамагнитных микрочастиц, осевших на дне флакона. Необходимо осмотреть кассету и убедиться, что микрочастицы хорошо перемешались. Если микрочастицы все еще остаются на дне или стенках флакона, необходимо продолжить перемешивание, поворачивая кассету, до полного ресуспендирования микрочастиц. В случае невозможности полного перемешивания парамагнитных микрочастиц, рекомендуется не использовать изделие и обратиться к производителю. Не переворачивайте открытую кассету с реагентами.

- После полного перемешивания микрочастиц, снимите защитную пленку с верхней части кассеты и поместите кассету с реагентами на борт анализатора.

- При необходимости проведите процедуру калибровки и контроля качества.

- Запрограммируйте пробы в программном обеспечении анализатора.

- Установите пробирки с образцами в штативе. Убедитесь, что пробирки с образцами установлены в запрограммированных позициях.

- Установите штатив в блок подачи штативов анализатора.

- Запустите анализ в программном обеспечении анализатора.

Перед повторной загрузкой изделия на борт анализатора, необходимо вручную повернуть шестерню механизма перемешивания, расположенную внизу флакона с микрочастицами, до полного перемешивания парамагнитных микрочастиц.

Изделие не рекомендуется использовать после хранения более 56 дней после снятия защитной пленки.

Расходуемый объем образца для проведения одного анализа составляет 5 мкл (не включая мёртвый объём пробирок).

10 Калибровка

Калибровку проводить с помощью изделия «Набор калибраторов для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (HE4 Calibrators) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*» производства компании Mindray.

Измеряемая величина в калибраторе прослеживается к выбранной методике производителя.

На упаковке изделия находится двухмерный штрих-код с калибровочной кривой Мастер калибраторов. Его используют совместно с калибраторами для калибровки конкретной партии изделия. При выполнении калибровки сначала отсканируйте информацию покалибровочной кривой Мастер калибраторов, а затем используйте калибраторы на трех уровнях. Калибровку рекомендуется проводить при смене партии реагента, повторную калибровку производить каждые 56 дней, а также, если результат контроля качества находится вне допустимого диапазона.

Для проведения калибровки следует ознакомиться с инструкцией на калибраторы и с руководством по эксплуатации анализаторов Mindray.

11 Контроль качества

Контроль качества проводить с помощью изделия «Материал контрольный для контроля качества количественного определения опухолевых маркеров (Tumor Marker Multi Control II) в клиническом образце иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*» производства компании Mindray.

Рекомендовано проводить контроль качества один раз в сутки при использовании анализов или после каждой калибровки. Частоту контроля качества следует адаптировать к индивидуальным требованиям каждой лаборатории. Результат анализа контрольного материала должен находиться в пределах диапазона концентраций, указанного в таблице результатов для системы CL компании Mindray. Если результаты анализа контрольного материала выходят за предел указанного диапазона, следует проверить анализатор и реагенты, например, даты окончания срока годности или условия хранения калибраторов, реагентов и контрольных материалов; возможное загрязнение реагента; положение образца в анализаторе; настройки параметров программного обеспечения или работу анализатора. При необходимости повторить процедуру калибровки. Если результаты анализа контрольного материала по-прежнему выходят за предел указанного диапазона, обратитесь за помощью к производителю.

Для проведения процедуры контроля качества следует ознакомиться с инструкцией на контрольный материал и с руководством по эксплуатации анализаторов Mindray.

12 Вычисление результатов

Анализатор автоматически вычисляет концентрацию аналита в каждом образце на основании заводской калибровки, считанной с штрих-кода, и 4-параметровой логистической кривой со значениями относительных световых единиц, полученными для трех уровней калибраторов с установленными значениями концентрации. Единицей измерения является пмоль/л.

13 Ожидаемые значения

В результате исследования образцов, полученных от 696 здоровых женщин, был определен референтный диапазон для анализа на HE4.

Возраст (лет)	Кол-во	HE4 (пмоль/л)	
		Медиана	95-й перцентиль
< 40	205	42,11	60,53
40–49	123	44,47	76,33
50–59	125	47,65	74,31
60–69	122	56,12	83,26
> 70	121	61,52	105,69

Рекомендуется определять диапазон нормальных значений индивидуально для каждой лаборатории, учитывая географическое местоположение, личные данные и режим питания пациентов, а также воздействие окружающей среды.

14 Ограничение метода

Диапазон измерений для данной системы составляет 15–1500 пмоль/л. Образцы с концентрацией HE4 ниже верхнего предела определяются количественно, образцы с концентрацией выше верхнего предела определяются как > 1500 пмоль/л.

Пробы с концентрацией HE4 выше верхнего предела можно развести с помощью разбавителя проб компании Mindray. Рекомендуемая пропорция разведения — 1:20 (разводится вручную или автоматически в анализаторе). Концентрация разбавленной пробы должна составлять более 30 пмоль/л. После разведения вручную нужно умножить результат на коэффициент разведения. После автоматического разведения в анализаторе результат будет автоматически умножен системой на коэффициент разведения при расчете концентрации пробы.

Значения концентрации HE4 в образце, определенные с помощью методик различных производителей, могут не совпадать вследствие различий методик, калибровки и специфичности реактивов. Результаты измерений должны сопоставляться с другими данными, такими как симптомы, результаты других исследований, анамнез.

Гетерофильные антитела в сыворотке крови или плазме могут взаимодействовать с иммуноглобулином в компонентах реактива, что может повлиять на результаты анализа. Образцы, взятые у пациентов, которые получали препараты на основе мышиных моноклональных антител, могут содержать человеческие антимышинные антитела (НАМА). В таких образцах могут обнаруживаться ложно повышенные или ложно сниженные уровни, если используются наборы реактивов, содержащие мышиные моноклональные антитела. Однако в ходе данного анализа не было обнаружено видимой интерференции со стороны человеческих антимышинных антител (НАМА).

15 Характеристики изделия

15.1 Технические характеристики изделия

Характеристика	Вариант исполнения изделия			
	2 x 50 тестов		2 x 100 тестов	
	Ra	Rb	Ra	Rb

Объем реагента, мл	≤ 3,8	≤ 3,5	≤ 6,6	≤ 6,3
Кол-во анализов	50		100	
Масса кассеты с реагентами, г (±5 %)	40,2		45,8	
Масса кассеты без реагентов, г (±5 %)	32,8			
Размеры кассеты, мм (±5 %)	Длина: 100,2 Высота: 60,45 Ширина: 28,00			
pH	Ra: pH 7,3–7,5 Rb: pH 5,9–6,1			
Герметичность кассеты	Герметичная			
Внешний вид	Этикетка с четкими и разборчивыми надписями. Rb: прозрачная жидкость, не содержащая твердых частиц и хлопьев Ra: коричневая жидкость, не содержащая скопления твёрдых частиц и хлопьев после ресуспендирования микрочастиц			

15.2 Функциональные характеристики изделия

15.2.1 Аналитическая чувствительность

Изделие имеет предел холостой пробы (LoB) ≤ 5 пмоль/л, предел обнаружения (LoD) ≤ 15 пмоль/л и предел количественного определения (LoQ) ≤ 20 пмоль/л (с общей допустимой относительной погрешностью ≤ 30 %).

15.2.2 Регистрируемый диапазон измерений

Диапазон измерения составляет 15–1500 пмоль/л.

15.2.3 Аналитическая интерференция

Не было выявлено значимой интерференции от гемоглобина до 1000 мг/дл, билирубина до 70 мг/дл, триглицеридов до 3000 мг/дл, общего белка до 12 г/дл. Относительное отклонение составляет менее ±10%.

Не было выявлено значимой интерференции при концентрации ревматоидного фактора (RF) до 1500 МЕ/мл. Относительное отклонение составляет менее ±15%. Также не было выявлено значимой интерференции антинуклеарных антител (ANA) и человеческих антимышинных антител (НАМА). Относительное отклонение составляет менее ±10%.

Не выявлено значимой интерференции от 10 широко используемых фармацевтических препаратов. Относительное отклонение составляет менее ±10%.

Тестируемое соединение	Концентрация интерферирующего вещества
Карбоплатин	500 мкг/мл
Цисплатин	165 мкг/мл
Клотримазол	0,3 мкг/мл
Циклофосфамид	500 мкг/мл
Доксорубин	1,16 мкг/мл
Метотрексат	45 мкг/мл
Паклитаксел	0,0035 мкг/мл

Дексаметазон	10 мкг/мл
Фолинат	2,68 мкг/мл
Мелфалан	2,8 мкг/мл

15.2.4 Аналитическая специфичность

В калибратор С0 HE4 Mindray были добавлены вещества с потенциальной перекрестной реактивностью, такие как альфа-фетопrotein (AFP), раковый антиген 125 (CA125), раковый антиген 15-3 (CA15-3), углеводный антиген 19-9 (CA19-9), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген 72-4 (CA72-4), нейроспецифическая энолаза (NSE), фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1), ферритин (FERR), углеводный антиген 50 (CA50), углеводный антиген 242 (CA242), ProGRP и антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA). Затем измерялась концентрация HE4. При концентрациях этих веществ, указанных в таблице ниже, перекрестной реакции не отмечалось.

Вещество	Концентрация вещества с потенциальной перекрёстной реактивностью	Измеренная концентрация HE4 (пмоль/л)	Критерий приемлемости
AFP	1000 нг/мл	8,87	Измеренная Концентрация HE4 ≤ 50,0 пмоль/л
CA125	1000 ед/мл	2,39	
CA15-3	100 ед/мл	40,34	
CA19-9	1000 ед/мл	0,24	
CEA	1000 нг/мл	5,10	
CA72-4	300 ед/мл	18,50	
NSE	350 нг/мл	2,21	
CYFA21-1	500 нг/мл	11,67	
PSA	100 нг/мл	11,67	
FERR	1000 нг/мл	29,84	
CA50	500 ед/мл	4,88	
CA242	200 ед/мл	2,93	
ProGRP	5000 пг/мл	2,02	
SCCA	70 нг/мл	8,87	

15.2.5 Точность

Степень извлечения от 85% до 115%.

Для проверки точности данного анализа был проведен тест результатов по разведенным пробам 2–3 раза. Проба с высоким уровнем HE4 была добавлена в базовую пробу с низким уровнем HE4 в объемном соотношении 1 : 9. Результаты степени извлечения находились в диапазоне от 85% до 115 %. Результаты приведены в таблице ниже.

Неразбавленный HE4 (пмоль/л)	HE4 с добавкой (пмоль/л)	Среднее извлечение
Низкий уровень: 40,55	151,88	98,23 %
Высокий уровень: 1174,70		

15.2.6 Прецизионность

Прецизионность определялась в соответствии с протоколом EP5-A2 Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLC). Два уровня образца были протестированы в двух параллельных анализах по два отдельных цикла в день в течение 20 дней в общей сложности с использованием одной партии реагентов и одной калибровочной кривой. Коэффициент вариации $\leq 8\%$. Значения приведены в таблице ниже.

Про-ба	Средняя измеренная концентрация HE4 (пмоль/л)	Внутрисерийный коэффициент вариации	Межсерийный коэффициент вариации	Коэффициента вариации устройства
1	37.85	2.74%	3.02%	3.78%
2	292.76	3.15%	1.44%	1.82%

15.2.7 Линейность

При диапазоне концентраций аналита от 15 пмоль/л до 1500 пмоль/л линейность: от 90% до 110% или коэффициент корреляции $r \geq 0,990$.

Образец с высокой концентрацией HE4 (примерно 1500 пмоль/л) смешивался с образцом с низкой концентрацией HE4 (<15 пмоль/л) в различных соотношениях. Затем производились измерения. Результаты приведены в таблице ниже.

Концентрация	1	2	3	4	5	6
Теоретическая концентрация HE4 (пмоль/л)	14,39	333,69	663,85	994,01	1324,17	1604,33
Измеренная концентрация HE4 (пмоль/л)	14,39	339,43	626,41	947,92	1354,71	1604,33

15.2.8 Внутрисерийная воспроизводимость

Коэффициент вариации $\leq 5\%$.

Калибровалась одна партия реагентов HE4 и проводили измерения образца двух уровней концентрации HE4. Результаты представлены в таблице ниже.

Уровень	Среднее значение концентрации HE4 в образце (пмоль/л)	Коэффициент вариации
Уровень 1	65,17	3,51%
Уровень 2	401,12	1,40%

15.2.9 Межсерийная воспроизводимость

Коэффициент вариации $\leq 8\%$.

Три партии реагентов HE4 калибровались с одной партией калибраторов. Затем проводили измерения образцов с двумя уровнями концентрации HE4.

Результаты приведены в таблице ниже:

Уровень	Средняя измеренная концентрация HE4 в образце (пмоль/л)	Коэффициент вариации
Уровень 1	61,37	1,2 %
Уровень 2	431,29	1,3 %

15.2.10 Тест на «открытие»

Значение ОТ находится в пределах от 90% до 110%.

Смешивали в равных объемах контрольную сыворотку и калибратор HE4 C1. Затем последовательно проводили 10 измерений исследуемой пробы. Значение ОТ находилось в пределах от 90% до 110%.

15.2.11 Сигнал хемилюминесценции

Максимальный сигнал хемилюминесценции калибратора HE4 C0, OCE	18025
Сигнал хемилюминесценции калибратора HE4 C1, OCE	37433-336931
Сигнал хемилюминесценции калибратора HE4 C2, OCE	584932-5264913
Соотношение сигнала хемилюминесценции калибратора HE4 C1/C0*100 % (минимальное)	12,46
Соотношение сигнала хемилюминесценции калибратора HE4 C2/C0*100 % (минимальное)	194,72
Соотношение сигналов хемилюминесценции калибраторов	OCEC0<OCEC1<OCEC2

15.2.12 Интерсепт

Интерсепт	Значение концентрации, пмоль/л
20%	100.80~102.87
50%	251.99~257.17
80%	403.18~411.47

15.2.13 Хук-эффект

Хук-эффект отсутствует при концентрации HE4 до 40000 пмоль/л.

16 Сведения об утилизации изделия

Чтобы избежать возможного загрязнения окружающей среды, изделие с истекшим сроком годности, отходы использованных реагентов, а также в случае видимых повреждений индивидуальной упаковки, изделие должно утилизироваться в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 для отходов класса Б (эпидемиологически опасные отходы).

17 Предупреждения и меры предосторожности

1. Использовать изделие только для диагностики in vitro.
2. Необходимо соблюдать правила обращения с реагентами и правила техники безопасности.
3. Не использовать изделие после окончания срока годности.
4. Не смешивайте реагенты из разных партий.
5. Изделие должно храниться в вертикальном положении.
6. Не рекомендуется использовать изделие, вскрытое более 56 суток.
7. Не гарантируется точность результатов при несоблюдении инструкции по применению.

8. Обращаться с изделием, образцами и отходами при реакциях как с материалами, представляющими потенциальную биологическую опасность.

9. Избегать попадания реагентов внутрь или на себя, как с любыми химикатами. После работы с изделием тщательно вымыть руки. Применять в помещении с хорошей вентиляцией. Незамедлительно снимать загрязненную реагентом одежду.

Меры индивидуальной защиты

Защита кожи	Во избежание попадания на кожу используются непроницаемые перчатки из нитрила или аналогичного материала.
Защита глаз	Во избежание попадания в глаза используются защитные или лабораторные очки.
Защита органов дыхания	В обычных условиях при использовании изделия защита органов дыхания не требуется. В случае плохой вентиляции помещения и длительной работы с изделием вопрос о респираторной защите решается квалифицированным специалистом.
Меры защиты окружающей среды	Не допускается попадание реагентов изделия в канализацию и водоемы.

18 Соответствие стандартам Российской Федерации

ГОСТ Р 51088–2013 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации»;

ГОСТ Р ИСО 18113-1–2015 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования»;

ГОСТ Р ИСО 18113-2–2015 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики *in vitro* для профессионального применения»;

ГОСТ Р ЕН 13612–2010 «Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*»;

ГОСТ Р ИСО 15223-1–2014 «Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования»;

ГОСТ Р ИСО 23640–2015 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*».

ГОСТ Р ЕН 13641-2010 «Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики *in vitro*»;

ГОСТ ISO 14971-2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»;

ГОСТ Р 51352–2013 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Методы испытаний».

19 Маркировка и упаковка изделия

19.1 Упаковка изделия

Две кассеты и инструкция по применению упаковываются в потребительскую упаковку, которая представляет собой картонную коробку.

Для транспортировки производитель упаковывает потребительские упаковки в термоконтейнеры вместе с хладоэлементами для обеспечения температуры транспортирования от 2 до 8 °С в количестве, определяемым договором поставки. Термоконтейнеры упаковываются в коробки из гофрированного картона.

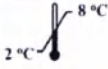
19.2 Маркировка изделия

Оригинальная маркировка кассеты

Маркировка кассеты содержит следующую информацию:

- Логотип изготовителя;
- Сокращённое наименование изделия;
- Наименование компонента;
- Объём реагентов в мл (mL);
- Информацию о количестве тестов (tests);
- Штрих-код (с зашифрованной информацией о химическом анализе, сроке годности, номере партии, нумерации флаконов, номере по каталогу);

А также следующие символы:

Символ	Описание
	Использовать до
	Код партии
	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон

Маркировка потребительской упаковки изделия

На маркировку потребительской упаковки наклеен стикер, который содержит следующую информацию:

- Формулировку «Информацию на стикере считать приоритетной»;
- Полное и сокращённое наименование изделия;
- Сведения о варианте исполнения изделия;
- Состав изделия;
- Формулировку «Для профессионального применения»;
- Формулировку «только для диагностики invitro»;
- Формулировку «Код партии, срок годности, условия хранения и остальные графические символы указаны на оригинальной маркировке»;
- Номер регистрационного удостоверения;
- Наименование и адрес уполномоченного представителя производителя;
- Номер P/N.

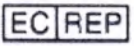
А также следующие символы:

Символ	Описание
	Обратитесь к инструкции по применению
	Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель

Маркировка оригинальной потребительской упаковки содержит следующую информацию:

- Логотип изготовителя;
- Сокращённое наименование изделия;
- Количество тестов, на которое рассчитано изделие (tests);
- Номер P/N;
- информацию о содержимом (contents);
- Объём реагентов в мл (mL);
- Двухмерный штрих-код с калибровочной кривой Мастер калибраторов (Two-dimensional Barcode of Master Calibration Curve).

А также следующие символы:

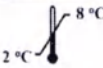
Символ	Описание
	Использовать до
	Номер по каталогу
	Код партии
	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон
	Изготовитель
	Вверх
	Маркировка знаком CE
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе

Маркировка транспортной упаковки изделия

На транспортную упаковку наклеен стикер, который содержит следующую информацию:

- полное и сокращённое наименование изделия;
- сведения о варианте исполнения изделия;
- информация о массе нетто и брутто;
- информация о массе нетто потребительской упаковки;
- информацию о числе единиц потребительских упаковок в транспортной упаковке;
- информацию о габаритных размерах транспортной упаковки (длина, ширина, высота);
- предупреждения и меры предосторожности;

Символ	Описание
	Использовать до
	Код партии

	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон
	Изготовитель
	Дата изготовления
	Вверх
	Знак вторичной переработки
	Беречь от влаги
	Хрупкое, обращаться осторожно
	Предел по количеству ярусов в штабеле

20 Комплект поставки

Изделие поставляется в следующей комплектации:

1. Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилуминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro, в варианте исполнения 2 x 50 тестов, в составе:

- Кассета с реагентами HE4- 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилуминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro, в варианте исполнения 2 x 100 тестов, в составе:

- Кассета с реагентами HE4 - 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

21 Претензии по качеству

Адрес для приема рекламаций:

Общество с ограниченной ответственностью «Миндрей Медикал Рус» (ООО «Миндрей Медикал Рус»).

Адрес: 129090, г. Москва, Олимпийский проспект, д. 16, стр. 5, антресоль 4, помещение I, ком. 7, 11А.

Тел.: (499) 553-60-36, факс: (499) 553-60-39

Адрес электронной почты: info.ru@mindray.com

22 Сведения о производителе изделия

Производитель:	Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд. (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.), Китай
Адрес производителя:	Mindray Building, Keji 12th Road South, High-Tech Industrial Park, Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China
Место производства:	Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., 1203 Nanhuan Avenue, Guangming District, 518106 Shenzhen, People's Republic of China

23 Список литературы:

1. Anastasi, E., et al., HE4 in the differential diagnosis of a pelvi mass: a case report. International journal of molecular sciences 2011; 12:627-632.
2. Anastasi, E., et al., Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. Tumor Biology 2010; 31:411-415.
3. Anastasi, E., et al., HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. Tumor Biology 2010; 31:113-119.
4. Hellström, I., et al., The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer research 2003; 63:3695-3700.
5. Bingle, L., V. Singleton, and C.D. Bingle, The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes alternative splicing to yield multiple protein isoforms. Oncogene 2002; 21:2768-2773.
6. Hellström, I., et al., Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. Cancer letters 2010; 296: 43-48.
7. Hellström, I., and K.E. Hellstrom, Two new biomarkers, mesothelin and HE4, for diagnosis of ovarian carcinoma. Expert opinion on medical diagnostics 2011; 5:227-240.
8. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecol Oncol 2008; 110:196-201.
9. Boscatto Lm, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988; 34:27-33.
10. Kricka L. Interferences in immunoassays- still a threat. Clin Chem 2000; 46:1037-1038.
11. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48:613-621.
12. CLSI. EP5-A2: Vol. 24, No. 25, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Method; Approved Guideline-Second Edition.

/Перевод с английского языка на русский язык/

СЕРТИФИКАТ

/Логотип/

Китайский Совет по содействию международной торговле

Торгово-промышленная палата Китая

**Китайский Совет по содействию международной торговле
Торгово-промышленная палата Китая**

СЕРТИФИКАТ

QR-код

№ 204403A0/073390

Настоящим удостоверяется, что печать компании «Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.» проставленная на приложенной ДЕКЛАРАЦИИ, является подлинной.

Тисненая печать:

Китайский Совет по содействию международной торговле// СЕРТИФИКАЦИЯ

Китайский Совет по содействию международной торговле

Подпись уполномоченного лица: *подписано*

Лю Цзюнь

Печать:

Китайский Совет по содействию международной торговле // СЕРТИФИКАЦИЯ

(Дата: 16 декабря 2020 г.)

Веб-сайт для проверки подлинности сертификата: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

17.11.2020

Для предоставления по месту требования,

Декларация

Мы, компания Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд. («Майндрэй»), производитель медицинского изделия

Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro

настоящим заявляем, что:

Приложенное содержание - это «Инструкция по применению Кассета с реагентами для количественного определения секреторного белка 4 эпидидимиса человека (Human Epididymal Protein 4 (CLIA) / (HE4)) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики in vitro» использовавшегося для регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации; в данном файле приведена инструкция по применению изделия.

1. Приложенный документ используется только для регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации, и в соответствии с законами Российской Федерации для использования документов требует нотариального заверения.

С уважением,

/Подпись/

Ван Синьбин

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

Печать: Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд. 4403055003015

Китайская Народная Республика, 518057, Шэньчжэнь, Наньшань,
Промышленный парк высоких технологий,
Здание «Миндрэй», Кеджи, 12 Роуд Саут
Тел.: +86 755 26582888
Факс: +86 755 26582680
Сайт: www.mindray.com

Китайская Народная Республика, 518057, Шэньчжэнь, Наньшань,
Промышленный парк высоких технологий,
Здание «Миндрэй», Кеджи, 12 Роуд Саут
Тел.: +86 755 26582888
Факс: +86 755 26582680
Сайт: www.mindray.com

17.11.2020

/подпись/

Ван Синьбин

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования
Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

Печать: Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.
4403055003015

Китайская Народная Республика, 518057, Шэньчжэнь, Наньшань,
Промышленный парк высоких технологий,
Здание «Миндрэй», Кеджи, 12 Роуд Саут
Тел.: +86 755 26582888
Факс: +86 755 26582680
Сайт: www.mindray.com

