



gp

SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift
beglaube ich.

Mannheim, den **06. DEZ. 2023**

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim





ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A) для качественного иммуногистохимического обнаружения белка Клаудина 18 (CLDN18) для диагностики in vitro на иммуностейнерах автоматических серии BenchMark (VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: December 5, 2023

Dr. Heike Zimmermann
Project Manager Regulatory
Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

1/1

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116; 68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Dr. Claudia Fleischer;

Clemens Schmid - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

REF 790-7027
08504148001

IVD  50



Рис. 1. VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay для оценки экспрессии в тканях при аденокарциноме желудка.

НАЗНАЧЕНИЕ

Реагент VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay предназначен для иммуногистохимической детекции белка Клаудина 18 (CLDN18) в фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) опухолевых тканях, окрашенных на приборах BenchMark IHC/ISH.

Интерпретация результатов анализа должна осуществляться квалифицированным врачом-патологоанатомом с учетом результатов гистологического

исследования и необходимых клинических данных после сравнения с соответствующими контролями.

Данное антитело предназначено для диагностики in vitro (IVD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay — это мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A), продуцируемое против белков Клаудина 18, которое обладает способностью к детекции обеих изоформ: Клаудин 18.1 и Клаудин 18.2. Окрашивание этим реагентом имеет мембранный характер.

Трансмембранные белки Клаудина 18 являются основным компонентом плотных контактов, регулирующих проницаемость парациеллюлярного барьера и полярность мембраны. CLDN контролирует селективную транспортировку ионов в клетках и поддерживает целостность эпителиального и эндотелиального слоев.^{1,2} У млекопитающих выявлено 27 членов семейства Клаудина.³ Предполагаемая структура белка CLDN включает четыре трансмембранных сегмента⁴, две внеклеточные петли, а также N- и C-концы, локализованные в цитоплазме. Ген Клаудина 18 представляет собой последовательность кДНК длиной 785 пар оснований для 261 белка аминокислот с молекулярной массой ~27,7 кДа. Клаудин 18 имеет две изоформы (CLDN18.1 и 18.2). CLDN18.2 отличается от CLDN18.1 в N-концевой последовательности 69 аминокислот, включая первую внеклеточную петлю.⁵

В отличие от большинства членов семейства CLDN, белок CLDN18 проявляет экспрессию в небольшом количестве тканей. Неустойчивые изоформы CLDN18 могут обнаруживаться в дифференцированных эпителиальных клетках здоровых тканей слизистой оболочки желудка и пневмоцитах здоровой ткани легкого, при различных прогрессирующих и метастатических онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая рак желудка, пищевода, поджелудочной железы, желчевыводящих протоков, а также при немелкоклеточном раке легкого.⁶⁻¹²

ПРИНЦИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay — это мышиное моноклональное первичное антитело, которое связывается с белком CLDN18 в срезах залитой в парафин ткани. Визуализация антитела может быть проведена с помощью набора для детекции OpView DAB IHC Detection Kit (кат. номер № 760-700 / 06396500001).

Дополнительная информация представлена в инструкции по применению набора для детекции OpView DAB IHC Detection Kit.

МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay содержит количество реагента, достаточное для проведения 50 тестов.

Один диспенсер с VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay объемом 5 мл содержит приблизительно 15 мкг мышиного моноклонального антитела.

Антитела разведены в 0.05 M Tris-буферизованном физиологическом растворе, содержащем EDTA, Brij-35 и 0.05 % азида натрия, используемого в качестве консерванта. В нем также присутствует незначительное количество бычьего сывороточного альбумина, белка-носителя.

Концентрация специфического антитела составляет приблизительно 3 мкг/мл.

Реагент VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay — это мышиные моноклональные антитела IgG2b, полученные в качестве супернатанта клеточной культуры. См. инструкцию по применению, прилагаемую к набору для детекции VENTANA, для получения подробной информации о следующем: принцип использования; материалы и методы; отбор образцов и подготовка к анализу; процедуры контроля качества; поиск и устранения неисправностей; интерпретация результатов; общие ограничения.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

В комплект поставки не входят реагенты для окрашивания, в частности наборы для детекции VENTANA и вспомогательные материалы, включая предметные стекла с отрицательным и положительным тканевыми контролями.

Продукты, перечисленные в инструкции по применению, могут быть недоступны в некоторых странах. Проконсультируйтесь с представителем региональной службы поддержки.

Для окрашивания могут потребоваться следующие реагенты и материалы, не входящие в комплект поставки:

1. рекомендованная контрольная ткань;
2. предметные стекла для микроскопа с положительным зарядом;
3. сушилка, способная поддерживать температуру 60 °C ± 5 °C;
4. этикетки со штрих-кодом;
5. ксилол (для гистологического применения);
6. этанол или спиртосодержащий реагент (для гистологического применения);
 - 100 % раствор: неразведенный этанол или спиртосодержащий реагент;
 - 95 % раствор: смесь 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды;
 - 80 % раствор: смесь 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды;
7. деионизированная или дистиллированная вода;
8. Negative Control (Monoclonal) (кат. номер № 760-2014 / 05266670001);
9. OpView DAB IHC Detection Kit (кат. номер № 760-700 / 06396500001);
10. EZ Prep Concentrate (10X) (кат. номер № 950-102 / 05279771001);
11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (кат. номер № 950-300 / 05353955001);
12. LCS (Predilute) (кат. номер № 650-010 / 05264839001);
13. ULTRA LCS (Predilute) (кат. номер № 650-210 / 05424534001);
14. Cell Conditioning Solution (CC1) (кат. номер № 950-124 / 05279801001);
15. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (кат. номер № 950-224 / 05424569001);
16. Hematoxylin II (кат. номер № 790-2208 / 05277965001);
17. Bluing Reagent (кат. номер № 760-2037 / 05266769001);
18. постоянная среда для заливки гистологического образца (Permount Fisher кат. номер № SP15-500 или аналог);
19. покровное стекло (достаточное для покрытия ткани, например VWR, кат. номер № 48393-060);
20. автоматический аппарат для заключения гистологических образцов под покровное стекло (например, Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper);
21. световой микроскоп;
22. абсорбирующие салфетки.

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

После получения реагента и пока он не используется, его следует хранить при температуре 2-8 °C. Не замораживать.

Чтобы обеспечить надлежащую доставку реагента и стабильность антитела, после каждого использования необходимо заменять колпачок диспенсера. Диспенсер следует немедленно ставить в холодильник в вертикальном положении.

Каждый диспенсер антител имеет срок годности. При соблюдении условий хранения реагент остается стабильным до даты, указанной на этикетке. Не использовать реагент после истечения срока годности.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

При использовании наборов для детекции VENTANA и приборов BenchMark IHC/ISH данное первичное антитело можно использовать со стандартно обработанными FFPE тканями.

В качестве фиксатора ткани рекомендуется использовать 10 % нейтральный забуференный формалин¹³ с продолжительностью фиксации от 6 до 48 часов. Необходимо получить срезы ткани толщиной примерно 4 мкм и перенести их на положительно заряженные предметные стекла. Для проведения анализа срезы тканей должны быть микротомированы с толщиной 3–6 мкм.

Перед окрашиванием предметные стекла со срезами необходимо полностью высушить при комнатной температуре (на воздухе) или прогреть их (в сушилке) при температуре 60 °C в течение 60 минут.

Предметные стекла следует быстро окрашивать, так как антигенность срезов тканей со временем уменьшается и снижается под воздействием факторов окружающей среды при длительном хранении.^{17–20} С рекомендациями по длительному хранению неокрашенных предметных стекол можно ознакомиться в разделе «Особые ограничения».

Одновременно с исследованием неизвестных образцов рекомендуется провести исследование на положительном и отрицательном контролях.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики *in vitro* (IVD).
2. **ВНИМАНИЕ!** Федеральный закон США разрешает продажу этого изделия только врачам или по предписанию врача. (Rx Only)
3. Только для профессионального использования.
4. Положительно заряженные предметные стекла могут быть подвержены неблагоприятным воздействиям со стороны окружающей среды, вследствие чего окрашивание любыми IHC-методами приведет к неудовлетворительным результатам (например, по причине отсутствия первичного антитела или контрастного окрашивания в тканях). Запросите у своего представителя компании Roche копию документа Влияние окружающей среды на положительно заряженные стекла для IHC («Impacts of Environmental Stresses on IHC Positively Charged Slides»), чтобы лучше понять принцип использования стекол такого типа.
5. Материалы человеческого или животного происхождения следует считать биологически опасными материалами и утилизировать, соблюдая все необходимые меры предосторожности.
6. Не допускайте контакта реагентов с глазами и слизистыми оболочками. При попадании реагентов на чувствительные участки промойте пораженные участки достаточным количеством воды.
7. Не допускайте микробного загрязнения реагентов, поскольку это может привести к получению ошибочных результатов.
8. Более подробную информацию по использованию реагента см. в руководстве пользователя прибора BenchMark IHC/ISH и инструкциях по применению всех необходимых материалов на веб-сайте dialog.roche.com.
9. Проконсультируйтесь с местными и (или) государственными компетентными органами в отношении рекомендуемого способа утилизации.
10. Маркировка о безопасности продукта в первую очередь соответствует руководству EU GHS. Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.
11. Чтобы сообщить о подозрениях на серьезные происшествя, связанные с данным реагентом, обращайтесь в местное представительство компании Roche и в уполномоченные органы государства-участника или страны местонахождения пользователя.

ПРОЦЕДУРА ОКРАШИВАНИЯ

Первичные антитела VENTANA разработаны для использования в приборах BenchMark IHC/ISH в сочетании с наборами для детекции и вспомогательными принадлежностями VENTANA. Рекомендуемые протоколы окрашивания см. в Табл. 1.

Данное антитело оптимизировано для инкубации в течение конкретного времени, однако пользователю необходимо провести валидацию результатов, полученных с использованием данного реагента.

Параметры автоматических процедур могут быть отображены на экране, напечатаны и отредактированы согласно процедуре, описанной в руководстве оператора прибора. Подробнее о методиках иммуногистохимического окрашивания

см. в инструкции по применению, прилагаемой к соответствующему набору для детекции VENTANA.

Табл. 1. Рекомендованный протокол окрашивания с использованием реагента VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay, набора для детекции OptiView DAB Detection Kit и приборов BenchMark IHC/ISH.

Тип процедуры	Метод		
	GX	XT	ULTRA
Прогрев	Не выбрано	Не выбрано	Не выбрано
Депарафинизация	Выбрано	Выбрано	Выбрано
Кондиционирование клеток (демаскирование антигена)	CC1, 64 мин	CC1, 64 мин	ULTRA CC1 64 мин, 100 °C
Ингибитор пероксидазы, используемый до антител	Выбрано	Выбрано	Выбрано
Антитело (первичное) или Negative Control (Monoclonal)	16 минут, 37 °C	32 минуты, 37 °C	16 минут, 37 °C
OptiView HQ Linker	8 мин (по умолчанию)	8 мин (по умолчанию)	8 мин (по умолчанию)
OptiView HRP Multimer	8 мин (по умолчанию)	8 мин (по умолчанию)	8 мин (по умолчанию)
OptiView Amplification	Не выбрано		
Контрастное окрашивание	Hematoxylin II, 8 мин		
Обработка после контрастного окрашивания	Bluing, 4 мин		

В связи с различиями в фиксации и обработке ткани, а также в лабораторных приборах общего назначения и условиях окружающей среды может потребоваться увеличить или уменьшить время инкубации с первичным антителом, кондиционирования клеток или предварительной обработки протеазой в зависимости от конкретных образцов, методов детекции, а также от предпочтений экспертов. Дополнительную информацию о различиях в методиках фиксации см. в руководстве Immunohistochemistry Principles and Advances (Принципы и достижения иммуногистохимии).¹⁴

Помимо окрашивания VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay, следует окрасить еще одно предметное стекло реагентом для отрицательного контроля Negative Control (Monoclonal) (кат. номер № 760- 2014/ 05266670001).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТКАНЕВЫЙ КОНТРОЛЬ

Оптимальная лабораторная практика — помещение среза для положительного контроля на одно предметное стекло с образцом исследуемой ткани. Это позволяет распознать случаи, когда реагенты нанесены на предметное стекло неправильно. Для контроля качества лучше всего подойдет образец ткани, в норме показывающий слабое положительное окрашивание. Контрольная ткань может содержать как положительные, так и отрицательные элементы окрашивания и служить как в качестве положительного, так и отрицательного контроля. В качестве контрольной ткани следует использовать свежие образцы тканей, полученные при вскрытии, биопсии или хирургических операций. Образцы следует как можно скорее подготовить или зафиксировать по точно такой же процедуре, что используется для исследуемых образцов.

Заведомо положительные тканевые контроли следует использовать только для контроля работы с реагентами и приборами, а не в качестве вспомогательного средства при постановке конкретного диагноза на основании тестовых образцов. Если не наблюдается положительного окрашивания положительных тканевых контролей, результаты окрашивания исследуемого образца следует считать недействительными.

Примером тканевых контролей для этого антитела является желудочно-кишечная метоплазия, которая демонстрирует сильное мембранное окрашивание в здоровых эпителиальных клетках желудка и мембранное окрашивание эпителиальных клеток от слабой до умеренной степени в области метоплазии. В метоплазированных тканях желудочно-кишечного тракта отсутствует окрашивание CLDN18 в собственных пластинках, лимфоцитах, гладкой мускулатуре, кровеносных сосудах и периферическом нерве, что можно использовать в качестве элементов отрицательного контроля.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ / ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении автоматизированной процедуры иммуноокрашивания VENTANA происходит выпадение коричневого продукта реакции (DAB) в осадок в местах локализации антигена, выявленных с помощью VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay. Характер окрашивания клеток VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay — мембранное окрашивание. Возможно также цитоплазматическое окрашивание. Перед интерпретацией результатов контроля системного уровня и качество окрашенных предметных стекол должны оцениваться квалифицированным врачом-патологоанатомом, имеющим опыт проведения иммуногистохимических исследований.

ОСОБЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay обнаруживает белки CLDN18.1 и 18.2 и может производить окрашивание ИHC в эпителиальных клетках здоровой ткани желудка^{6,7}, пневмоцитов в здоровой ткани легкого^{6,7,12,15} и клетках Панета здоровой ткани тонкого кишечника.⁵ Экспрессия CLDN18 внутри этих клеток или в связи с ними упоминается в опубликованной литературе.^{6,7,9-12,15,16}

Данное антитело оптимизировано для определенного времени инкубации (см. Таблицу 1) на приборе BenchMark IHC/ISH в комбинации с OpView DAB IHC Detection Kit, однако пользователь должен провести валидацию результатов, полученных с использованием этого реагента.

Согласно результатам исследований, антиген сохраняет стабильность на неокрашенных предметных стеклах минимум в течение 45 дней. Предметные стекла необходимо высушить и хранить при комнатной температуре. Поскольку известно, что факторы окружающей среды влияют на стабильность антигена на предметных стеклах, лаборатории должны проверять и утверждать дату истечения срока годности в своих условиях, если необходимо, чтобы такой срок превышал 45 дней. Анализы могут регистрироваться не на каждом приборе. Для получения дополнительной информации обратитесь в местное представительство компании Roche.

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Проведены исследования специфичности, чувствительности и повторяемости окрашивания. Результаты представлены в Табл. 2 и Табл. 3, а также в разделе «Воспроизводимость».

Чувствительность и специфичность

Табл. 2. Чувствительность/специфичность реагента VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay определялась путем тестирования здоровых FFPE тканей.

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Надпочечник	0/3	Яичник (строма)	0/3
Мочевой пузырь	0/3	Паращитовидная железа	0/3
Костный мозг	0/3	Поджелудочная железа	0/3
Молочная железа	0/3	Периферический нерв	0/3
Мозжечок	0/3	Предстательная железа	0/3
Головной мозг	0/3	Слюнная железа	0/3
Толстая кишка	0/3	Скелетная мускулатура	0/3

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Эндометрий	0/3	Кожа	0/3
Пищевод	0/3	Тонкий кишечник	2/3**
Сердце	0/3	Селезенка	0/3
Гипофиз	0/3	Желудок	12/12***
Почка	0/3	Яичко	0/3
Печень	0/3	Тимус	0/3
Легкое	2/4*	Щитовидная железа	0/3
Лимфоузел	0/3	Миндалины	0/3
Мезотелий	0/2	Шейка матки	0/3

* Мембранное окрашивание CLDN18 наблюдалось в пневмоцитах 2/4 образцов.

** Мембранное и цитоплазматическое окрашивание CLDN18 наблюдалось в разновидности клеток Панета.

*** Мембранное и цитоплазматическое окрашивание CLDN18 в эпителии желудка.

Табл. 3. Чувствительность/специфичность реагента VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay определялась путем тестирования различных опухолевых FFPE тканей.

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Глиобластома (головной мозг)	0/1
Менингиома (головной мозг)	0/1
Эпендимома (головной мозг)	0/1
Олигодендроглиома (головной мозг)	0/1
Серозная аденокарцинома (яичники)	0/1
Аденокарцинома (яичники)	0/1
Нейроэндокринное новообразование поджелудочной железы (поджелудочная железа)	0/1
Аденокарцинома (поджелудочная железа)	0/1
Семинома (яички)	0/1
Эмбриональная карцинома (яички)	0/1
Медуллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Папиллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Микроинвазивная протоковая карцинома (молочная железа)	0/1
Инвазивная протоковая карцинома (молочная железа)	0/2
В-клеточная лимфома; неутонченная (селезенка)	0/1
Мелкоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Аденокарцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (пищевод)	0/1
Аденокарцинома (пищевод)	0/1
Муцинозная аденокарцинома (желудок)	0/1
Аденокарцинома (тонкая кишка)	0/1
Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST) (тонкая кишка)	0/1
Аденокарцинома (толстая кишка)	0/1
Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST) (толстая кишка)	0/1

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Аденокарцинома (прямая кишка)	0/1
Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST) (прямая кишка)	0/1
Гепатоцеллюлярная карцинома (печень)	0/1
Гепатобластома (печень)	0/1
Светлоклеточная карцинома (почки)	0/1
Аденокарцинома (предстательная железа)	0/2
Лейомиома (матка)	0/1
Аденокарцинома (матка)	0/1
Светлоклеточная карцинома (матка)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (шейка матки)	0/2
Эмбриональная рабдомиосаркома (поперечно-полосатая мускулатура)	0/1
Меланома (прямая кишка)	0/1
Базальноклеточная карцинома (кожа)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (кожа)	0/1
Нейрофиброма (поясничный отдел позвоночника)	0/1
Нейробластома (забрюшинное пространство)	0/1
Мезотелиома (брюшина)	1/1*
В-клеточная лимфома; неутонченная (лимфоузел)	0/2
Лимфома Ходжкина (лимфоузел)	0/1
Анапластическая крупноклеточная лимфома (лимфоузел)	0/1
Уротелиальная карцинома (мочевой пузырь)	0/1
Лейомиосаркома (мочевой пузырь)	0/1
Рабдомиосаркома (брюшина)	0/1
Лейомиосаркома (гладкая мускулатура)	0/1

* Окрашивание CLDN18 наблюдается приблизительно в 3 % злокачественных клеток

Воспроизводимость

Проверка воспроизводимости VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay была проведена для подтверждения следующего.

- Воспроизводимость результатов разными партиями антитела.
- Воспроизводимость в пределах одного подхода и между подходами на одном приборе BenchMark ULTRA.
- Воспроизводимость в пределах одной платформы на приборе BenchMark GX, приборах BenchMark XT и BenchMark ULTRA.
- Воспроизводимость в пределах одной платформы между приборами BenchMark XT, BenchMark GX и BenchMark ULTRA.

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

Сравнение методик

Сравнительные исследования методик, используемых для реагента VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay, выполнены на приборах BenchMark XT, BenchMark GX и BenchMark ULTRA.

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and Function of the Tight Junction. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2009;1(2):a002584
2. Martin TA. The role of tight junctions in cancer metastasis. Semin Cell Dev Biol. 2014;36:224-31.
3. Gunzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev. 2013;93:525-69.

4. Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2:285-93.
5. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. Mol Cell Biol. 2001;21:7380-90.
6. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14:7624-34.
7. Tureci O, Koslowski M, Helftenbein G, et al. Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionary conserved in mammals. Gene. 2011;481:83-92.
8. Woll S, Schlitter AM, Dhaene K, et al. Claudin 18.2 is a target for IMAB362 antibody in pancreatic neoplasms. Int J Cancer. 2014;134:731-9.
9. Karanjawala ZE, Illei PB, Ashfaq R, et al. New markers of pancreatic cancer identified through differential gene expression analyses: claudin 18 and annexin A8. Am J Surg Pathol. 2008;32:188-96.
10. Shinozaki A, Shibahara J, Noda N, et al. Claudin-18 in biliary neoplasms. Its significance in the classification of intrahepatic cholangiocarcinoma. Virchows Arch. 2011;459:73-80.
11. Tanaka M, Shibahara J, Fukushima N, et al. Claudin-18 is an early-stage marker of pancreatic carcinogenesis. J Histochem Cytochem. 2011;59:942-52.
12. Micke P, Mattsson JS, Edlund K, et al. Aberrantly activated claudin 6 and 18.2 as potential therapy targets in non-small-cell lung cancer. Int J Cancer. 2014;135:2206-14.
13. Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
14. Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
15. Merikallio H, Pääkkö P, Harju T, Soini Y. Claudins 10 and 18 are Predominantly Expressed in Lung Adenocarcinomas and in Tumors of Nonsmokers. Int J Clin Exp Pathol. 4(7):667-673. 2011.
16. Sanada Y, Oue N, Mitani Y et al. Down-regulation of the Claudin-18 Gene, Identified through Serial Analysis of Gene Expression Data Analysis, in Gastric Cancer with an Intestinal Phenotype. J Pathol. 208:633-642. 2006.
17. Economou M., Schoni L, Hammer C et al. Proper paraffin slide storage is crucial for translational research projects involving immunohistochemistry Clin Transl Med 2014;3:4. Published online 2014 Mar 17.
18. Xie R, Chung JY, Ylaja K, et al. Factors influencing the degradation of archival formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. J Histochem Cytochem. 2011;3:356-365.
19. Bertheau P, Cazals-Hatem D, Meignin V, et al. Variability of immunohistochemical reactivity on stored paraffin slides. J Clin Pathol. 1998;3:370-374.
20. Ramos-Vara JA, Webster JD, Dusold D, Miller MA. Immunohistochemical evaluation of the effects of paraffin section storage on biomarker stability. Vet Pathol. 2014;3:102-109.

Символы

Компания Ventana использует следующие символы и знаки в дополнение к указанным в стандарте ISO 15223-1 (определение символов для США см. на веб-сайте: dialog.roche.com):



Глобальный номер товара



Уникальный идентификатор устройства



Указывает на юридическое лицо, осуществляющее импорт медицинского изделия в страны Европейского союза.

ИСТОРИЯ РЕДАКЦИЙ

Ред.	Обновления
С	Количество тестов исправлено на 50
В	Обновлены разделы «Материалы, входящие в комплект поставки», «Необходимые материалы, не входящие в комплект», «Предупреждения и меры предосторожности», «Символы», «Интеллектуальная собственность» и «Контактная информация»



ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

VENTANA, BENCHMARK, OPTIVIEW и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche. Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© 2023 Ventana Medical Systems, Inc.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606
www.roche.com



VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Показания

Реагент VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay предназначен для иммуногистохимической детекции белка Клаудина 18 (CLDN18) в фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) опухолевых тканях, окрашенных на приборах BenchMark IHC/ISH.

Интерпретация результатов анализа должна осуществляться квалифицированным врачом-патологоанатомом с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных после сравнения с соответствующими контролями.

Данное антитело предназначено для диагностики in vitro (IVD).

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Область применения

Для профессионального использования медицинским персоналом клинко-диагностических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики in vitro (IVD).

Комплект поставки

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay содержит количество реагента, достаточное для проведения 50 тестов.

На каждой картонной коробке находится Штрих-код («кнопка памяти»), который содержит всю необходимую информацию о реагенте. Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммунотейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош

Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Состав (дополнение)

Мышьец моноклональное антитело (клон 43-14A) содержит следующие материалы животного происхождения:

Наименование материала	Характер	Тип	Источник
Козья глобулин	Потенциально й возбудитель инфекции*	В основном гамма-глобулин	Фракция II-III по Cohn
Казеин	Потенциально й возбудитель инфекции*	Очищенный порошок	Коровье молоко
Мышьец моноклональное антитело CLDN18 (43-14A)	Потенциально й возбудитель инфекции*	Супернатант клеточной культуры моноклональн ых антител	Клеточная линия мышьец моноклональн ых гибридом

* Потенциально инфекционные материалы могут содержать инфекционные жизнеспособные трансмиссивные агенты, хотя и с низкой вероятностью, и включать материалы человеческого и животного происхождения. Для определения инфекционного характера этих материалов были проведены соответствующие испытания. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Принцип метода определения (дополнение)

В дополнение к окрашиванию VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay второе предметное стекло должно быть окрашено реагентом для отрицательного контроля Negative Control Mouse IG для оценки фонового окрашивания.

Каждый этап инкубируется в течение точно определенного времени и при определенной температуре. В конце каждого этапа инкубации иммунотейнер автоматический серии BenchMark промывает срезы, чтобы остановить реакцию и удалить несвязанный материал, который будет препятствовать желаемой реакции на последующих этапах.

Также применяется раствор для защиты препаратов от высыхания, который минимизирует испарение водных реагентов с предметного стекла.

В дополнение к окраске с помощью антитела второе стекло должно быть окрашено реагентом для

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

отрицательного контроля Negative Control Mouse IG для оценки фоновой окраски.

Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным патоморфологом с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

Срок годности

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay стабилен максимально 24 месяца с даты производства. Дату производства см. на упаковке.

Стабильность

Стабильность при хранении во вскрытом флаконе аналогична его стабильности при хранении в нераспечатанном флаконе-дозаторе (благодаря физическим свойствам дозатора) и сохраняется максимально 24 месяца.

Также было подтверждено сохранение стабильности антитела, установленного в прибор, в течение 8 дней при температуре 35°C.

Контроль качества

Реагент для отрицательного контроля (дополнение)

Для облегчения интерпретации результатов необходимо использовать соответствующий реагент для отрицательного контроля с каждым образцом. Помимо окрашивания антителом VENTANA CLDN18 (43-14A), второе предметное стекло следует окрасить соответствующим реагентом для отрицательного контроля. Реагент для отрицательного контроля Negative Control Mouse IG является соответствующим антителом для реагента для отрицательного контроля в данном анализе и используется вместо первичного антитела для оценки неспецифического окрашивания. Процедура окрашивания препарата с реагентом для отрицательного контроля должна соответствовать процедуре окрашивания с первичным антителом. Использование другого реагента для отрицательного контроля или неиспользование рекомендованного реагента для отрицательного контроля может привести к неверной интерпретации окрашенного для анализа препарата.

Интерпретация окрашивания / ожидаемые результаты (дополнение)

Ткань пациента

Для теста VENTANA CLDN18 (43-14A) каждый образец окрашивали первичным антителом CLDN18 (43-14A) и реагентом для отрицательного контроля. Опухолевые клетки, меченные с помощью ИГХ-анализа CLDN18, оценивали на наличие или отсутствие мембранного окрашивания DAB от умеренного до сильного для определения процента положительности. Соответствующее стекло с отрицательным контролем используется для оценки неспецифического фоновой окрашивания и степени фоновой окрашивания, которое может возникать из-за определенных тканевых элементов.

Алгоритм оценки для анализа VENTANA CLDN18 (43-14A):

Образцы оцениваются с использованием одного алгоритма оценки CLDN18 ИГХ с пороговым значением для теста VENTANA CLDN18 (43-14A) - пороговое значение 75%. Алгоритм требует от квалифицированного специалиста оценить аденокарциному желудка, включая случаи желудочно-пищеводного перехода, оценить процент умеренного или сильного окрашивания мембран CLDN18 и присвоить положительный или отрицательный статус CLDN18. Обратитесь к Таблице ниже для описания алгоритма оценки аденокарциномы желудка, включая случаи желудочно-пищеводного перехода. Для дополнительной информации окрашивание опухолевых клеток CLDN18 процентов регистрировали по шкале от 0 до 100% с шагом 5%.

Таблица: Алгоритм оценки VENTANA CLDN18 (43-14A) для аденокарциномы желудка, включая желудочно-пищеводный переход (75% пороговое значение)

Интерпретация ИГХ	Описание окрашивания
Положительно для CLDN18	≥ 75% опухолевых клеток, демонстрирующих умеренное или сильное окрашивание мембран
Отрицательно для CLDN18	<75% опухолевых клеток, демонстрирующих умеренное или сильное окрашивание мембран

Интерпретация результатов анализа ткани желудка с кишечной метаплазией

Критерии оценки ткани желудка с кишечной метаплазией, окрашенной с помощью теста VENTANA CLDN18 (43-14A):

Контроли:

Положительный контроль — это контрольный образец, который обрабатывается так же, как и образец пациента, и используется для контроля правильного функционирования реагентов и инструмента в процессе окрашивания. Положительный контроль проверяется на обнаружение потенциальных сбоев реагентов и инструментов, а также проверяет все окрашенные предметные стекла в соответствующем цикле. Положительным контролем ткани является ткань, которая демонстрирует положительное окрашивание с помощью теста VENTANA CLDN18 (43-14A), а также может содержать как положительные, так и отрицательные окрашивающие элементы.

Ткань желудка с тканью кишечной метаплазии, отличная от тестовых образцов, используется в качестве положительного контроля для теста VENTANA CLDN18 (43-14A), поскольку она демонстрирует как положительные, так и отрицательные окрашивающие элементы. Подробности см. в Таблице ниже.

Таблица Критерии оценки для оценки окрашивания CLDN18 (43-14A) в тканях желудка с кишечной метаплазией

	Приемлемое	Неприемлемое
Элементы положительного	Наличие сильного	Отсутствие сильного

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay
Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
V1.0

окрашивания для CLDN18	мембранозного окрашивания в нормальных эпителиальных клетках желудка (интенсивность окраски – 3+). Наличие слабой или умеренной мембранной окраски эпителиальных клеток в зонах метоплазии (интенсивность окраски – 1+2+)	мембранозного окрашивания в нормальных эпителиальных клетках желудка. Отсутствие слабой или умеренной мембранной окраски эпителиальных клеток в зонах метоплазии.
Элементы отрицательного окрашивания для CLDN18	Отсутствие окрашивания CLDN18 в собственной пластинке слизистой оболочки, лимфоцитах, гладких мышцах, кровеносных сосудах и периферических нервах (интенсивность окраски – 0 – 0,5)	Чрезмерное неспецифическое фоновое окрашивание собственной пластинки слизистой оболочки, лимфоцитов, гладких мышц, кровеносных сосудов и периферических нервов, затрудняющее подсчет клеток, окрашенных CLDN18.

Помимо этого, квалифицированный специалист оценивает образцы ткани по степени интенсивности специфического окрашивания по шкале от 0 до 3+. Интенсивность окрашивания реагентом CLDN18 указывается по шкале от 0 до 3+ исключительно в справочных целях на основе критериев, представленных ниже.

0 – отсутствие окрашивания;

1+ – слабая интенсивность окрашивания;

2+ – средняя интенсивность окрашивания;

3+ – сильная интенсивность окрашивания.

Без оценки (б/о) - Интерпретация невозможна, например, по причине отсутствия ткани/опухоли, наличия шумов или артефактов по краю.

Отрицательный контроль:

Отрицательный контроль представляет собой тестовый образец, окрашенный отрицательным контролем (моноклональным) и служащий в качестве контроля тестируемого образца для оценки неспецифического окрашивания и обеспечения лучшей интерпретации специфического окрашивания CLDN18 на соответствующем VENTANA CLDN18 (43-14A). Окрашенные анализом предметные стекла.

Одно предметное стекло для каждой постановки окрашивают отрицательным контролем (моноклональным) в качестве отрицательного контроля.

Образцы положительного контроля не окрашивались отрицательным контролем (моноклональным) в соответствии с запланированной модификацией.

Приемлемость неспецифического фонового окрашивания CLDN18 (43-14A):

Приемлемое неспецифическое фоновое окрашивание CLDN18 (43-14A) ткани аденокарциномы желудка, включая образцы ткани желудочно-пищеводного перехода и ткани желудка с

кишечной метоплазией определялось как «окрашивание, которое не мешает интерпретации специфического окрашивания». квалифицированного специалиста оценивал приемлемость фонового окрашивания для всех образцов, окрашенных CLDN18 (43-14A).

Критерии оценки интенсивности сигнала и неспецифической фоновой интенсивности CLDN18 (43-14A):

Интенсивность сигнала и интенсивность фонового окрашивания регистрировали по шкале от 0 до 3 баллов для каждого предметного стекла, где «0» означает отсутствие окрашивания, а «3» — сильное положительное мембранозное окрашивание. Эта полуколичественная оценка была получена, поскольку она помогает оценить колебания интенсивности сигнала и интенсивности фона, которые в противном случае не были бы учтены с помощью алгоритма оценки.

«Не подлежит оценке» (N/E) фиксируется патологоанатомом, если интерпретация образца невозможна, например, отсутствие опухоли/ткани, наличие артефактов и т. д.

Таблица Критерии приемлемости фона при окрашивании реагентом VENTANA CLDN18 (43-14A)

Оценка	Результаты микроскопии	Показатель
Приемлемо	Отсутствие окрашивания фона	0
	Слегка заметное неспецифическое окрашивание, не влияющее на интерпретацию специфического окрашивания	0,25
	Различимое неспецифическое окрашивание, не влияющее на интерпретацию специфического окрашивания	0,5
Неприемлемо	Различимое неспецифическое окрашивание, несколько мешающее интерпретации специфического окрашивания	0,75
	Неспецифическое окрашивание, мешающее интерпретации специфического окрашивания	1
	Неспецифическое окрашивание, сильно мешающее интерпретации специфического окрашивания	1,5
	Неспецифическое окрашивание, очень сильно мешающее интерпретации специфического окрашивания, хотя и не столь интенсивное	2
	Интенсивность неспецифического окрашивания практически совпадает с интенсивностью специфического окрашивания	2,5

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay
Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
V1.0

	Неспецифическое окрашивание невозможно отличить от специфического окрашивания	3
--	---	---

Эксплуатационные характеристики – чувствительность и специфичность (дополнение)
Чувствительность / Специфичность:

Аналитическая чувствительность или наименьшее количество аналита в образце, которое может быть точно измерено посредством теста, не является подходящей проверкой аналитической эффективности качественного ИГХ-теста, так как значения не рассчитываются и не измеряются, а являются описательными.

Для ИГХ-тестов наиболее подходящим способом определения аналитической чувствительности и специфичности является идентификация опухолей и нормальных клеточных структур, которые экспрессируют биомаркер, как определено в доступной литературе, и отсутствие фонового окрашивания и перекрестной реактивности или специфического нецелевого окрашивания.

Тест VENTANA CLDN18 (43-14) продемонстрировал приемлемое неспецифическое фоновое окрашивание, которое не мешало интерпретации образцов в 100% случаев. Антитело CLDN18 (43-14A) позволяет обнаруживать специфический белок CLDN18 при использовании на соответствующей ткани.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) (дополнение)
Прецизионность (в условиях воспроизводимости) антитела между партиями (межпартийная воспроизводимости)

Окрашивание ткани аденокарциномы желудка, включая желудочно-пищеводный переход, с помощью теста VENTANA CLDN18 (43-14A) соответствует требованиям к внутрилабораторной прецизионности между приборами (на разных приборах BenchMark ULTRA, BenchMark XT и BenchMark GX) и на разных платформах. Для каждого условия испытания внутрилабораторной прецизионности (на разных приборах BenchMark ULTRA, на разных приборах BenchMark XT, на разных приборах BenchMark GX и на разных платформах) была достигнута 100% процентная согласованность для порогового значения 75%. Кроме того, фоновое окрашивание CLDN18 (43-14A) считалось приемлемым для всех тканей аденокарциномы желудка, включая испытываемые препараты ГЖС, окрашенные для исследования (100,0%). Основываясь на результатах исследования, тест VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx может воспроизводимо окрашивать ткани аденокарциномы желудка, включая желудочно-пищеводный переход, на нескольких приборах BenchMark IHC/ISH (BenchMark ULTRA, BenchMark XT и BenchMark GX).

Физико-химические свойства

pH (20 °C) 6,8 – 8,3

Плотность 0,914 – 1,118 г/см³ (20-25 °C, 990 – 1,030 гПа)

Упаковка

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay поставляется в пластиковом дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит количество реагента, достаточное для выполнения 50 тестов.

На каждой упаковочной коробке находится Штрих-код («кнопка памяти»), который содержит всю необходимую информацию о реагенте.

Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммунотейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Первичная упаковка - дозатор.

Материал: полипропилен

Вес: 31,3 ± 10%

Объем: 34,1 мл (± 0,2 мл)

Размеры дозатора:

Высота: 136,12 ± 10%

Длина: 63,7 ± 10%

Ширина: 38,13 ± 10%

Толщина стенок: 0,98 мм (± 0,03 мм)

Вторичная упаковка: коробка из мелованной бумаги (размеры (длина x ширина x высота)

55 мм ± 10% x 68 мм ± 10% x 151 мм ± 10%, Штрих-код («кнопка памяти») размеры (длина x высота) 17 мм ± 10% x 17 мм ± 10%.

Общий вес: 66 г ± 10%.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

В соответствии с директивой EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Номер по каталогу		Код партии
	Изготовитель		Использовать до
	Знак CE		Запрет на повторное применение
	Дата изготовления		Предел температуры
	Глобальный номер предмета торговли		QR-код
	Продается только по рецепту		Содержимого достаточно для проведения в тестов
	Пригоден для вторичной переработки		

Маркировка картонной упаковки

Логотип «Ventana Medical Systems Inc.»

Наименование

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Номер по каталогу по реестру компании «Ventana Medical Systems Inc.»

Глобальный номер предмета торговли

Код партии

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Дата изготовления
Использовать до
Номер по каталогу по реестру компании «Roche Diagnostics GmbH»
Знак CE
Медицинское изделие для диагностики in vitro
QR-код
Продается только по рецепту
Содержимого достаточно для проведения n тестов (50)
Запрет на повторное применение
Предел температуры
Штрих-код
Изготовитель
Название и адрес изготовителя
Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
Страна происхождения
Пригоден для вторичной переработки

Маркировка дозатора

Изготовитель
Название и адрес изготовителя
QR-код
Запрет на повторное применение
Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
Знак CE
Медицинское изделие для диагностики in vitro
Глобальный номер предмета торговли
Логотип «Ventana Medical Systems Inc.»
Наименование
Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)
Номер по каталогу по реестру компании «Ventana Medical Systems Inc.»
Код партии
Использовать до
Содержимого достаточно для проведения n тестов (50)
Предел температуры
Штрих-код

Маркировка на русском языке



Мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A) для качественного иммуногистохимического обнаружения белка Клаудина 18 (CLDN18) для диагностики in vitro на иммунофлуоресценции автоматических серий BenchMark (VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 08504148001 (790-7027)

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:



Осторожно!

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем
Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общими нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность

медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Примечание:

Мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A) предназначено для использования со следующими иммуноштейнерами автоматическими серии VENTANA BenchMark:

- BenchMark GX (Иммуногистостейнер автоматический BenchMark GX с принадлежностями) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/08976);

- BenchMark ULTRA (Иммуноштейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05250);

- BenchMark XT (Иммуноштейнер автоматический Ventana BenchMark XT с принадлежностями) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05251).

VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Рекомендуемые материалы для использования:

1. рекомендованная контрольная ткань;
2. предметные стекла для микроскопа с положительным зарядом;
3. сушилка, способная поддерживать температуру $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$;
4. этикетки со штрих-кодом;
5. ксилол (для гистологического применения);
6. этанол или спиртосодержащий реагент (для гистологического применения);
 - 100 % раствор: неразведенный этанол или спиртосодержащий реагент;
 - 95 % раствор: смесь 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды;
 - 80 % раствор: смесь 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды;
7. деионизированная или дистиллированная вода;
8. 05266670001, Наборы реагентов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к иммуноштейнерам автоматическим Ventana BenchMark XT, Ventana BenchMark Ultra: 31 Отрицательный контроль Mouse IG в составе: антигено, не реагирующее ни с одним известным антигеном человека, в растворе солевого фосфатного буфера (Negative Control Mouse IG). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/11166.
9. 06396500001, Набор для детекции OptiView DAB IHC Detection Kit для обнаружения клеток-мишеней иммуногистохимическим методом для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark (OptiView DAB IHC Detection Kit). Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/15821.
10. 05279771001, Раствор для проведения депарафинизации, концентрированный (EZ Prep Concentrate (10X)). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05437.
11. 05353955001, Реакционный буфер (концентрат - 10X) (Reaction Buffer Concentrate (10X)). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
12. 05264839001, Жидкое покровное стекло высокотемпературное, разведенное (LCS (Pre-dilute)). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
13. 05424534001, Жидкое покровное стекло высокотемпературное, разведенное (ULTRA LCS). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
14. 05279801001, TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный (CC1 (Pre-dilute)). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
15. 05424569001, TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный (ULTRA CC1)). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
16. 05277965001, Гистологический краситель Гематоксилин II $\leq 60\%$ (Hematoxylin II). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
17. 05266769001, Реагент для придания окраске синего цвета (Bluing Reagent). Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/05437.
18. постоянная гистологическая среда для заливки образцов (PermMount Fisher кат. номер № SP15-500 или аналог).
19. покровное стекло (достаточное для покрытия ткани, например VWR, кат. номер № 48393-060);.
20. автоматический аппарат для заключения гистологических образцов под покровное стекло (например, Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper).
21. световой микроскоп.
22. абсорбирующие салфетки.

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)
Нотариальная контора
Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 06 декабря 2023 г.]

[Подпись]
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Мышиное моноклональное антитело (клон 43-14A) для качественного иммуногистохимического обнаружения белка Клаудина 18 (CLDN18) для диагностики in vitro на иммуногистохимических автоматических серии BenchMark (VENTANA CLDN18 (43-14A) Assay)»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 5 декабря 2023 года

От имени

[подпись]

Д-р Хайке Циммерманн (Dr. Heike Zimmermann)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

1/1

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

ЛИТЕРАТУРА

1. Андерсон Д.М., Ван Итали К.М. (Anderson JM, Van Itallie CM). "Физиология и функция плотного соединения". Журнал "Перспективы в биологии Колд Спринг Харбор" (Cold Spring Harb Perspectives in Biology) 2009;1(2):a002584.
2. Мартин Т.А. (Martin TA). "Роль плотных соединений в метастазировании рака". Журнал "Семинары по клеточной биологии и биологии развития" 2014;36:224-31.
3. Ганзел Д., Ию А.С. (Gunzel D, Yu AS). "Клаудины и модуляция проницаемости плотных соединений". Журнал "Физиологические обзоры" 2013;93:525-69.
4. Тсукиита С., Фурузе М., Айто М. (Tsukita S, Furuse M, Itoh M). "Многофункциональные нити в плотных соединениях". Журнал "Природа. Обзоры. Молекулярная клеточная биология" 2001;2:285-93.
5. Ниими Т., Нагашима К., Вард Д.М. (Niimi T, Nagashima K, Ward JM) и др. "Клаудин-18, новый ген-мишень для транскрипционного фактора гомеодомена T/EBP/NKX2.1, кодирует изоформы, специфичные для легких и желудка, посредством альтернативного сплайсинга". Журнал "Молекулярная клеточная биология" 2001;21:7380-90.
6. Сахин У., Козловски М., Даен К. (Sahin U, Koslowski M, Dhaene K) и др. "Клаудин-18 сплайс Вариант 2 является панраковой мишенью, подходящей для разработки терапевтических антител". Журнал "Клиническое исследование рака" 2008;14:7624-34.
7. Туреси О., Козловски М., Хелфтенбейн Д. (Tureci O, Koslowski M, Helftenbein G) и др. "Структура, регуляция и экспрессия гена Клаудина-18 эволюционно сохраняются у млекопитающих". Журнал "Ген" 2011;481:83-92.
8. Волл С., Шлиттер А.М., Даен К. (Woll S, Schlitter AM, Dhaene K) и др. "Клаудин 18.2 является мишенью для антитела IMAV362 при новообразованиях поджелудочной железы". "Международный журнал рака" 2014;134:731-9.
9. Караньявала З.Е., Иллей П.Б., Ашфак Р. (Karanjawala ZE, Illei PB, Ashfaq R) и др. "Новые маркеры рака поджелудочной железы, выявленные с помощью анализа дифференциальной экспрессии генов: клаудин 18 и аннексин А8". "Американский журнал хирургической патологии" 2008;32:188-96.
10. Шинозаки А., Шибাহара Д., Нода Н. (Shinozaki A, Shibahara J, Noda N) и др. "Клаудин-18 в новообразованиях желчевыводящих путей. Его значение в классификации внутрипеченочной холангиокарциномы". Журнал "Архивы Вирхов" (Virchows Arch) 2011;459:73-80.
11. Танака М., Шибাহара Д., Фукушима Н. (Tanaka M, Shibahara J, Fukushima N) и др. "Клаудин-18 является маркером ранней стадии канцерогенеза поджелудочной железы". "Журнал гистохимии и цитохимии" 2011;59:942-52.
12. Мик П., Маттссон Д.С., Эдлунд К. (Micke P, Mattsson JS, Edlund K) и др. "Аберрантно активированные клаудин 6 и 18.2 как потенциальные мишени терапии при немелкоклеточном раке легкого". "Международный журнал рака" 2014;135:2206-14.
13. Карсон Ф., Хладик К. (Carson F, Hladik C). "Гистотехнология": Самоучитель, 3-е издание. Гонконг: Изд-во "Американского общества клинической патологии" (American Society for Clinical Pathology), 2009.
14. Рош П.К., Хси Е.Д. (Roche PC, Hsi ED). "Иммуногистохимия - принципы и преимущества". "Руководство по клинической лабораторной иммунологии", 6-е издание. В: Н.Р. Роуз (NR Rose), ред. Изд-во "ЭСМ пресс" (ASM Press); 2002.
15. Мерикаллио Х., Паакко П., Харджу Т., Соини И. (Merikallio H, Pääkkö P, Harju T, Soini Y). "Клаудины 10 и 18 преимущественно экспрессируются в аденокарциномах легких и в опухолях некурящих людей". "Международный журнал клинической и экспериментальной патологии" 4(7):667-673.2011.
16. Санада И., Оуи Н., Митани И. (Sanada Y, Oue N, Mitani Y) и др. "Снижение регуляции гена Клаудина-18, выявленное с помощью серийного анализа данных экспрессии генов, в раке желудка с кишечным фенотипом". "Журнал патологии" 2008;633-642.2006.
17. Эконому М., Шони Л., Хаммер К. (Economou M., Schoni L, Hammer C) и др. "Правильное хранение парафиновых слайдов имеет решающее значение для трансляционных исследовательских проектов, включающих иммуногистохимию". Журнал "Клиническая и трансляционная медицина" 2014;3:4. Опубликовано онлайн 2014 Mar 17.
18. Кси Р., Чанг Д.И., Илая К. (Xie R, Chung JY, Ylaya K) и др. "Факторы, влияющие на деградацию архивных парафинированных срезов тканей, фиксированных формалином". "Журнал гистохимии и цитохимии" 2011;3:356-365.
19. Берто П., Казалс-Хатем Д., Мейгнин В. (Bertheau P, Cazals-Hatem D, Meignin V) и др. "Изменчивость иммуногистохимической реактивности на хранящихся парафиновых предметных стеклах". "Журнал клинической патологии" 1998;3:370-374.
20. Рамос-Вара Д.А., Вебстер Д.Д., Дусолд Д., Миллер М.А. (Ramos-Vara JA, Webster JD, Dusold D, Miller MA). "Иммуногистохимическая оценка влияния хранения парафиновых срезов на стабильность биомаркеров". Журнал "Ветеринарная патология" 2014;3:102-109.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого декабря две тысячи двадцать третьего года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 9-2685.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

М.А. Бабушкин



Handwritten signature in blue ink.



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 листов.

М.А. Бабушкин

Handwritten signature in blue ink.

