

受理号：JSZ2500004

# 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：总 Tau 蛋白脑脊液检测试剂盒（电化学发光法）

产品英文（原文）名称：Elecsys Total-Tau CSF

产品管理类别：第二类

申请人名称：罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

## 目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述 .....	5
三、 临床评价概述.....	8
四、 产品受益风险判定.....	9
综合评价意见.....	11

## 基本信息

### 一、申请人名称

罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

### 二、申请人住所

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

### 三、生产地址

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品主要组成成分

包被链霉亲合素的微粒，生物素化的抗 Tau 抗体，钆标记的抗 Tau 抗体。(具体内容详见产品说明书)

M: 包被链霉亲合素的微粒，1 瓶: 包被链霉亲合素的微粒 0.72 mg/mL; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮，羟吡啶酮)。

R1 生物素化的抗 Tau 抗体，1 瓶: 生物素化的抗 Tau 单克隆抗体 (小鼠) 各 1.25 mg/L; Tris 缓冲液 > 14 mmol/L, pH 7.2; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮，羟吡啶酮)。

R2 钆标记的抗 Tau 抗体，1 瓶: 钆复合物标记的抗 Tau 单克隆抗体 (小鼠) 2.0 mg/L; Tris 缓冲液 > 14 mmol/L, pH 7.2; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮，羟吡啶酮)。

不同批号试剂盒中各组分不可以互换。

#### (二) 产品预期用途

用于体外检测人脑脊液 (CSF) 中的总 Tau 蛋白的浓度。

与  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 ( $A\beta$  1-42) 脑脊液检测试剂盒 (电化学发光法) 检测结合使用，得到测量值比值用于被评估为 AD 引起认知障碍或其他原因认知障碍的成人受试者 ( $\geq 50$  岁)，其中阳性和阴性比值结果分别与阳性和阴性淀粉样蛋白正电子发射

断层扫描（PET）结果具有一致性。

### （三）产品包装规格

60 测试/盒，100 测试/盒。

### （四）产品检验原理

电化学发光法。

## 二、临床前研究概述

### （一）分析性能评估

本产品分析性能包括：准确度、精密度、空白限、检出限及定量限、分析特异性（交叉反应研究和干扰研究）、高剂量钩状效应、测量范围。

#### 1. 准确度

使用申报产品与前代产品对大于 100 份的样本进行方法学比对，前代产品与第三方厂家试剂对大于 100 份的样本进行方法学比对，验证两代产品之间及与第三方厂家方法之间的相关性。进行三批试剂批次间以及不同机型间的方法学比对，验证多批次试剂间及机型间的一致性。

#### 2. 精密度

精密度研究包括单独标志物的精密度研究以及与配套试剂盒联合使用的比值精密度研究。

#### （1）单独标志物精密度研究

采用申报产品在适用机型上对至少 6 份样本进行了精密度研究，评估了重复性、中间精密度及再现性。检测结果均符合要求。

## (2) 比值精密度研究

采用申报产品与配套使用的 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 试剂盒在适用机型上对至少 4 份比值样本分别进行比值精密度研究，评估了 tTau/Abeta42 比值的重复性、中间精密度及再现性。检测结果均符合要求。

## 3. 空白限、检出限及定量限

空白限，检出限及定量限的评估，采用多例样本和多批试剂在适用机型上分别进行了建立和验证研究，最终确定空白限为 30 pg/mL，检出限为 60 pg/mL，定量限为 80 pg/mL。建立及验证结果均符合要求。

## 4. 分析特异性

分析特异性研究包括交叉反应研究和内、外源干扰研究。各项研究均包括采用申报产品进行单独标志物的分析特异性研究，以及采用申报产品及与配套使用的试剂盒进行的比值分析特异性研究。

对于比值分析的交叉反应研究，对交叉反应物质  $\beta$ -淀粉样蛋白 (1-38) 以及  $\beta$ -淀粉样蛋白 (1-40) 进行了测试，在 10000

pg/mL 的测试浓度下交叉反应结果符合质量标准。

对于内源性干扰，对以下 9 种干扰物质进行了研究：胆红素、血红蛋白、脂肪乳剂、生物素、类风湿因子、IgG、IgA、IgM、白蛋白。结果显示在说明书所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

对于外源性干扰，对 17 种常用药物及 15 种特殊药物进行了研究。结果显示在说明书所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

#### 5. 高剂量钩状效应

使用多批试剂对两个高浓度样本进行钩状效应研究，结果显示在浓度高达 3000 pg/mL 时无高剂量钩状效应。

#### 6. 测量范围

使用高值样本和低值样本进行系列稀释制备线性样本，采用多批试剂在适用机型上分别进行了线性的建立和验证研究。最终确定试剂盒的测量范围为 80-1300 pg/mL。建立及验证结果均符合要求。

### (二) 阳性判断值研究

境外阳性判断值的建立研究共纳入 277 例样本（包括 110 例阳性样本，167 例阴性样本），采用淀粉样蛋白正电子发射断层扫描确认样本的阴阳性，并通过桥接试验确立了最终的阳性

判断值。

申请人在中国境内两家中心收集来自临床机构的预期人群脑脊液样本进行境外阳性判断值的验证研究。阳性判断值验证共纳入 60 例样本（包括 30 例阳性样本，30 例阴性样本），采用淀粉样蛋白正电子发射断层扫描确认样本的阴阳性。结果验证了 pTau/Abeta42 比值和 tTau/Abeta42 比值的境外阳性判断值在中国人群的适用性。

pTau / Abeta42 比值：阳性 $>0.023$ ，阴性 $\leq 0.023$

tTau / Abeta42 比值：阳性 $>0.28$ ，阴性 $\leq 0.28$

### （三）稳定性研究

申请人对本产品的实时稳定性、使用稳定性、运输稳定性进行了研究，确定了在各种条件下试剂的有效保存时间。其中实时稳定性研究采用三批次试剂储存于 2~8℃ 条件下，分别在不同时间点进行回收率的测试。确定试剂在 2~8℃ 条件下保存，有效期 24 个月。

样本稳定性和试剂运输及使用稳定性研究结果支持说明书声称。

## 三、临床评价概述

申请人在中国医学科学院北京协和医院、天津医科大学总医院、四川大学华西医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、

北京大学第三医院、北京医院、上海交通大学医学院附属新华医院、重庆医科大学附属第一医院、广州医科大学附属第二医院、广东省人民医院、福建医科大学附属协和医院、福建医科大学附属第一医院和广东省中医院共13家临床试验机构完成了临床试验。

采用试验体外诊断试剂与 $\beta$ 淀粉样蛋白1-42(A $\beta$ 1-42)脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)配套使用,比较总Tau蛋白(tTau)与 $\beta$ -淀粉样蛋白(1-42)(Abeta42)的比值进行判断的淀粉样蛋白状态(阳性/阴性)与淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(PET)视读的淀粉样蛋白神经性斑块状态(阳性/阴性)之间一致性。临床试验入组245例受试者,入组人群为主观认定或客观评估为认知障碍的患者,其中主观认知障碍14例,轻度认知损害117例,痴呆102例,样本类型为脑脊液。其中PET阳性115例,PET阴性130例。临床试验结果显示,灵敏度为91.30%(84.59%,95.75%),特异度为87.69%(80.78%,92.80%)。临床试验显示tTau/Abeta42比值与淀粉样蛋白PET视读结果具有较好的一致性。

综上所述,临床试验结果显示该产品临床性能满足临床要求。

#### 四、产品受益风险判定

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。

### **(一) 受益评估**

本产品用于体外检测人脑脊液（CSF）中的总 Tau 蛋白的浓度。与  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 ( $A\beta$  1-42) 脑脊液检测试剂盒（电化学发光法）检测的结果结合使用得到测量值比值，用于被评估为 AD 引起认知障碍或其他原因认知障碍的成人受试者（ $\geq 50$  岁），其中阳性和阴性比值结果分别与阳性和阴性淀粉样蛋白正电子发射断层扫描（PET）结果具有一致性。

### **(二) 风险评估**

申请人对已知危险（源）进行风险评价，按照风险可接受准则判断每个危险（源）的风险是否达到可接受水平，对合理可行降低的风险采取控制措施，同时重新对采取措施后的风险进行估计，确认其风险水平是否可接受。

为保证用械安全，基于产品风险评估，在说明书【注意事项】中提示了使用中的注意事项。

## 综合评价意见

本申报项目为进口第二类体外诊断试剂产品注册，属于优先审批产品。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 48 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2025 年 12 月 8 日

附件：产品说明书

# 总 Tau 蛋白脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)说明书

## 【产品名称】

通用名称: 总 Tau 蛋白脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)

英文名称: Elecsys Total-Tau CSF

## 【包装规格】

60 测试盒

## 【预期用途】

### 主要用途

用于体外检测人脑脊液(CSF)中的总 Tau 蛋白的浓度。

与β淀粉样蛋白 1-42(Aβ1-42)脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)检测结合使用,得到测量值比值用于被评估为 AD 引起认知障碍或其他原因认知障碍的成人受试者(≥50岁),其中阳性和阴性 CSF 结果分别与阳性和阴性淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(PET)结果具有一致性。

cobas e 免疫检测分析仪的工作原理是电化学发光免疫分析“ECLIA”。

### 概要

除了β-淀粉样蛋白(1-42)外, Tau (微管蛋白相关单位)蛋白是 AD 的两个标志物之一。人脑中发现有 6 种 Tau 分子亚型。这些亚型由 17 号染色体上的单个基因编码,并通过其前体 mRNA 的可变剪接产生。所有这些亚型的 Tau 蛋白称为总 Tau (tTau)。Tau 蛋白最常见的翻译后修饰是磷酸化。磷酸化改变了 Tau 分子的形状并调节其生物活性。在神经退行性改变过程中,异常的磷酸化会导致细胞内形成由高磷酸化的 Tau 蛋白组成的神经原纤维缠结(NFTs),并形成高总 Tau 蛋白聚集体,称为 Phospho-Tau (pTau)。<sup>1,2</sup>

Elecsys Total-Tau CSF 检测旨在检测人 CSF 中的 6 种人脑 Tau 亚型或其片段。

### tTau 的临床相关性

大量针对 AD 的研究表明,与年龄匹配的对照组相比,虽然 CSF β-淀粉样蛋白(1-42)水平降至对照组水平的大约一半,但轻-中度 AD 患者的 CSF tTau 水平会增加约 2-3 倍。<sup>3,4</sup> 研究显示 CSF tTau 反映了神经元和轴突的损伤和退化程度。而且高 CSF tTau 还与 MCI 更迅速进展为 AD 相关。<sup>5</sup>

CSF tTau 生物标志物可用于检测 MCI 进展为 AD 的可能性<sup>6</sup>,而且与 CSF β-淀粉样蛋白(1-42)联合使用时的效力最大。此外发现

致死性朊病毒疾病(Creutzfeldt-Jakob 病(CJD))患者 CSF tTau 水平大幅度升高,其中同时存在 tTau 水平增加和 tTau 与 pTau 比值增加对 CJD 的识别诊断有非常高的特异性。<sup>7</sup>

AD 生物标志物的使用已纳入美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(AA)提出的 AD、轻度认知障碍(MCI)和 AD 临床前期的研究诊断标准的新共识中。这些新标准考虑到 AD 痴呆阶段是临床和生物现象的连续过程的一部分。<sup>8,9</sup> 新的国际工作组 2 (IWG 2)标准建议使用 CSF 生物标志物或 PET 成像方法评估 AD 患者。<sup>10</sup> 在欧洲,人用药品委员会(CHMP)发布了许多关于在 AD 研究中使用生物标志物来丰富痴呆前期和轻中度 AD 的临床试验的正面观点。<sup>11,12</sup>

## 【检验原理】

夹心法原理。总检测时间: 18 分钟。

- 第 1 次孵育: 50 μL 样本、两种生物素化的 Tau 特异性单克隆抗体(5.28.464 和 4.35.411)与钆复合物<sup>a</sup>标记的 Tau 特异性单克隆抗体(PC1C6)反应形成一种夹心复合物。
- 第 2 次孵育: 加入包被链霉亲和素的微粒后,该复合物通过生物素与链霉亲和素的相互作用与固相结合。
- 将反应混合液吸入测量池中,通过磁性作用将微粒吸附在电极表面。未与微粒结合的物质通过 ProCell/ProCell M 除去。给电极加以一定的电压,使复合物化学发光,并通过光电倍增器测量发光强度。
- 通过定标曲线得到检测结果,该定标曲线是通过仪器特异性的 2 点定标和试剂条形码或电子条形码中获得的主定标曲线生成的。

a)三联吡啶钆(Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## 【主要组成成分】

### 试剂-工作溶液

该试剂盒标记为 tTau。

M 包被链霉亲和素的微粒(透明瓶盖), 1 瓶, 6.5 mL; 包被链霉亲和素的微粒 0.72 mg/mL; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮,羟吡啶酮)。

R1 生物素化的抗 Tau 抗体(灰色瓶盖), 1 瓶, 6.5 mL; 生物素化的抗 Tau 单克隆抗体(小鼠)各 1.25 mg/L; Tris<sup>b</sup> 缓冲液 > 14 mmol/L, pH 7.2; 防腐剂

(甲基异噻唑啉酮, 羟吡啶酮)。

R2 钉标记的抗 Tau 抗体 (黑色瓶盖), 1 瓶, 6.5 mL: 钉复合物标记的抗 Tau 单克隆抗体 (小鼠) 2.0 mg/L; Tris 缓冲液 > 14 mmol/L, pH 7.2; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟吡啶酮)。

b) 三 (羟甲基) 氨基甲烷

不同批号试剂盒中组分不可以互换。

### 提供的物品

请参见有关试剂的“试剂-工作溶液”章节。

### 需要的物品(未提供)

- 货号 07357010190, 罗氏生产的 CalSet Total-Tau, 规格 4 × 1.0 mL, 注册证编号:
  - 货号 07357028190, 罗氏生产的 PreciControl Total-Tau, 规格 6 × 1.0 mL, 注册证编号:
    - 货号 63.614.625, 一次性使用无菌脑脊液采集管, Sarstedt (用于收集 CSF), 注册证编号:
      - 通用实验室设备
      - **cobas e** 分析仪

### cobas e 411 分析仪所需附加材料:

- 货号 11662988122, 三丙胺缓冲液 ProCell, 6 × 380 mL 系统溶液
- 货号 11662970122, 缓冲液 CleanCell, 6 × 380 mL 测量池清洗液
- 货号 11930346122, 清洗液 Elecsys SysWash, 1 × 500 mL 附加清洗液
- 货号 11933159001, 测量池清洗液适配器 Adapter for SysClean
  - 货号 11706802001, 分析杯 AssayCup, 60 × 60 个反应杯
  - 货号 11706799001, 分析吸头 AssayTip, 30 × 120 个吸头
  - 货号 11800507001, 垃圾盒 Clean-Liner

### cobas e 601 分析仪所需附加材料:

- 货号 04880340190, 三丙胺缓冲液 ProCell M, 2 × 2 L 系统溶液
- 货号 04880293190, 缓冲液 CleanCell M, 2 × 2 L 测量池清洗液
- 货号 03023141001, PC/CC 杯 PC/CC-Cups, 12 个, 用于在使用前预热三丙胺缓冲液 ProCell II M 和缓冲液 CleanCell M
  - 货号 03005712190, 试剂针清洗液 ProbeWash M, 12 × 70 mL, 用于运行终止和试剂更换期间冲洗试剂针

- 货号 03004899190, 清洗液 PreClean M, 5 × 600 mL 检测清洗液
- 货号 12102137001, 分析吸头/分析杯 AssayTip/AssayCup, 48 盘 × 84 分析杯或分析吸头, 废物袋
- 货号 03023150001, 废物盒 WasteLiner, 废物袋
  - 货号 03027651001, 测量池清洗液适配器 SysClean Adapter M

全部分析仪所需附加材料:

- 货号 11298500316, 清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 × 100 mL 系统清洗液

### 【储存条件及有效期】

2~8℃ 保存, 有效期 24 个月。

生产日期: 见标签。

失效日期: 见标签。

禁止冷冻。

竖直存放 Elecsys 试剂盒, 以确保使用前的自动混匀过程中微粒充分可用。

稳定性:

未开封试剂, 2~8℃	在规定有效期内保持稳定
开封试剂, 2~8℃	8 周
在分析仪上	28 天

### 【适用仪器】

cobas e 411	cobas e 601
.	.

### 【样本要求】

#### 样本采集和制备

只能使用聚丙烯 (PP) 材料制成的 CSF 采集和采样管。不要使用玻璃、聚苯乙烯 (PS) 或任何其他材料制成的采集和采样管。

如果 tTau/Abeta42 比值预期与所提供 cut-off 值一起使用, 请按照 β 淀粉样蛋白 1-42 (Aβ 1-42) 脑脊液检测试剂盒 (电化学发光法) (Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II) 说明书 (货号 08821909190) 的“样本采集和制备”一节描述的 CSF 样本采集和测量的预分析处理程序进行操作, 否则 tTau/Abeta42 比值不适合使用所提供的 cut-off 值。

CSF 样本的稳定性: -15℃~-25℃ 时稳定保存 8 周 (一次冻融循环), 2~8℃ 时稳定保存 14 天, 20~25℃ 时稳定保存 5 天。

切勿使用肉眼可见红色的溶血 CSF 样本。

有沉淀的样本检测前必须先作离心处理。

切勿使用热灭活的样本。

添加叠氮化合物作为稳定剂的样本和质控品

均不能使用。

检测前，请确保样本、定标液及质控品平衡至 20~25 °C。

考虑到可能的蒸发效应，在分析仪上的样本、定标液和质控品应在 2 小时内分析/测定。

如果不使用，请务必加盖保存。

### 【检验方法】

#### 试剂处理

该试剂盒为组装后的即用型试剂盒，请勿分开使用。

正确操作需要的所有信息可通过相应的试剂条形码读取。

#### 检测

为实现最佳检测性能，请遵照本说明书中有关分析仪的相关指导。并参考分析仪的相应操作手册-具体测定说明。

使用前分析仪自动对微粒进行再悬浮。通过试剂条形码读取测试具体参数。在特殊情况下，分析仪无法自动读取条形码信息时，请输入条形码标签上的 15 位数字序列。

cobas e 601 分析仪：必须使用 ProCell M 溶液。

将冷藏试剂平衡至大约 20°C 左右，并放置在分析仪的试剂盘(20°C)内。避免产生泡沫。系统能自动调节试剂温度和试剂瓶的开/关。

#### 定标

溯源性：该方法已溯源至一种参考方法。定标液靶值是基于称量的纯化 tTau 参考材料，可溯源至 NIST 氨基酸参考校准品。

每个 Elecsys 试剂套装都贴有含批次特异性定标信息的条形码标签。预先确定的主定标曲线通过使用相应定标液调整后，以适用于进行测定的分析仪。

#### 定标频率

每批试剂必须使用新试剂进行定标（即新试剂盒在分析仪上注册后不超过 24 小时）。

定标间隔可根据实验室可接受的定标验证而延长。以下情况建议重新进行定标：

- 使用同一批号试剂 4 周后
- 在分析仪上使用同一试剂盒 7 天后
- 根据需要：如质控失控

#### 质量控制

质量控制采用 PreciControl Total-Tau。

每次更换试剂盒或定标后必须进行质量控制，各浓度范围质控品应当至少每 24 小时分别检测一次。

需要特别注意确保该检测的准确度和精密度保持在可接受的限值范围内。除了符合所提供的 PreciControl Total-Tau 靶范围外，用户还需要确保相对于指定靶值的系统偏倚在  $\pm 10\%$  范围内，中间精密度  $CV \leq 10\%$  且最大总误差在  $\pm 26.5\%$  范围内 ( $TE = |\text{偏倚}| +$

$1.65 * CV$ )。推荐使用质量控制规则软件。

对于那些不熟悉特殊 QC 设置和应用的 用户，在手册“指南：统计学质量控制规则实施”中可获得英文详细信息，该手册可通过 [navifyportal.roche.com](http://navifyportal.roche.com) 获取。除了其他有用的信息之外，该手册还解释了（举例来说）如何根据本地 QC 结果检查最大总误差是否在允许范围内。

应根据每个实验室的具体要求采用适合的质量控制间隔和限值。所得值应在规定限值内。如果值超出规定限值，每个实验室应采取相应的纠正措施。

质量控制应遵循适用的政府法规和当地指南。

如果需要应重复检测相关样本。

#### 计算

分析仪自动计算得出每份样本的分析物浓度，单位为 pg/mL。

### 【阳性判断值】

#### PET 一致性的 cut-off 值

在研究 RD002842 中研究了预分析处理程序和检测方法版本对于所测得的 tTau 和 Abeta42 水平的影响。tTau 值不受预分析处理程序和检测方法版本的影响。对于 Abeta42，观察到了预分析处理程序和检测方法间的系统差异。

根据观察到的差异调整作为单一生物标志物的 Abeta42 和 tTau/Abeta42 的 cutoff 值（请参见下文和 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 检测 货号 08821909190 的说明书）。请注意，针对 tTau/Abeta42 比值提供的 cut-off 值仅在采用 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 检测说明书（货号 08821909190）的“样本采集和制备”一节描述的预分析处理程序时有效。

PET 一致性的新衍生 cut-off 值如下所示：

如果 tTau/Abeta42 比值  $* > 0.28$   $\Rightarrow$  检测结果为阳性。

如果 tTau/Abeta42 比值  $* \leq 0.28$   $\Rightarrow$  检测结果为阴性。

\*在与 0.28 对比前，该比值应四舍五入至小数点后 3 位。如果其中一种分析物的浓度超出测量范围，应用以下规则：

如果 Abeta42  $< 150$  pg/mL、Abeta42  $> 2500$  pg/mL、tTau  $> 1300$  pg/mL、tTau  $< 80$  pg/mL，该值应设置为相应测量范围的限值，并应计算比值。

### 【检验方法的局限性】

- Elecsys Total-Tau CSF 检测是其他临床诊断评估的辅助手段。
- Elecsys Total-Tau CSF 与 Elecsys

$\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 比值结果阳性不能用于确诊 AD 或其他认知障碍。

- 尚未确定 Elecsys Total-Tau CSF 检测用于监测治疗应答的安全性和有效性。
- 临床试验未对脑炎病史、梅毒感染史、酒精药物滥用、严重肝肾功能障碍患者进行性能验证,使用者需根据经验综合评估。

### 【产品性能指标】

#### 特殊性能指标

分析仪的代表性性能数据如下所示。

各个实验室获得的结果可能不同。

#### 精密性

根据 CLSI (临床和实验室标准协会) 的方案 (EP05-A3), 使用 Elecsys 试剂、样本和质控品测定精密性: 每天 2 轮, 每轮平行测定 2 次, 共检测 21 天 (n = 84)。获得如下结果:

cobas e 411 分析仪					
样本	平均值 pg/mL	重复性		中间精密性	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
人 CSF 1	101	1.09	1.1	6.77	6.7
人 CSF 2	264	2.78	1.1	17.1	6.5
人 CSF 3	316	5.57	1.8	18.8	5.9
人 CSF 4	375	3.88	1.0	24.3	6.5
人 CSF 5	753	15.9	2.1	49.2	6.5
人 CSF 6	1043	11.1	1.1	74.6	7.2
PC <sup>c)</sup> tTau 1	191	4.60	2.4	12.7	6.7
PC tTau 2	467	11.4	2.5	32.5	7.0

c) PC = PreciControl

cobas e 601 分析仪					
样本	平均值 pg/mL	重复性		中间精密性	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
人 CSF 1	103	1.01	1.0	4.69	4.5
人 CSF 2	256	2.33	0.9	11.7	4.6
人 CSF 3	309	3.60	1.2	13.7	4.4
人 CSF 4	366	3.56	1.0	17.5	4.8
人 CSF 5	735	7.50	1.0	37.4	5.1
人 CSF 6	1070	7.89	0.7	59.6	5.6
PC tTau 1	200	2.17	1.1	9.64	4.8
PC tTau 2	494	6.44	1.3	25.9	5.2

### 限制-干扰因素

测试了以下内源性物质和药物对检测性能的影响。经测试在所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

#### 内源性物质

化合物	测试浓度
胆红素	$\leq 0.51 \mu\text{mol/L}$ 或 $\leq 0.03 \text{ mg/dL}$
血红蛋白	$\leq 0.0031 \text{ mmol/L}$ 或 $\leq 5 \text{ mg/dL}$
脂肪乳剂	$\leq 10 \text{ mg/dL}$
生物素	$\leq 2456 \text{ nmol/L}$ 或 $\leq 600 \text{ ng/mL}$
类风湿因子	$\leq 4 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 0.02 \text{ g/dL}$
IgA	$\leq 0.002 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.0005 \text{ g/dL}$
白蛋白	$\leq 0.05 \text{ g/dL}$

判读标准: 浓度  $\leq 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 25 \text{ pg/mL}$  的范围内, 浓度  $> 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 10\%$  的范围内。

生物素浓度  $\leq 600 \text{ ng/mL}$  ( $2456 \text{ nmol/L}$ ) 的样本不会影响检测结果。一些研究表明, 对于每天摄入  $20 \text{ mg}$  生物素补充剂的受试者, 在生物素摄入后的第一小时内, 生物素的血清浓度最高可达到  $355 \text{ ng/mL}$ 。<sup>13</sup> 在受控环境中使用单剂量  $300 \text{ mg}$  生物素后, 最高浓度可达  $1160 \text{ ng/mL}$ 。<sup>14</sup> 如果超过了这项测定的生物素阈值, 结果会出现正偏差。

tTau 浓度  $\leq 3000 \text{ pg/mL}$  时无高剂量钩状效应。

#### 药物

体外对 17 种常用药物进行检测。未发现对检测结果有干扰。

#### 常用药物

药物	测试浓度 mg/L
对乙酰氨基酚	156
乙酰半胱氨酸	150
乙酰水杨酸	30
氨苄西林钠	75
抗坏血酸	52.5
头孢西丁	750
环孢菌素	1.8
多西环素	18
肝素	495 IU/L
布洛芬	219
伊曲康唑	0.06
左旋多巴	7.5
甲基多巴+ 1.5	22.5
甲硝唑	123
保泰松	107
利福平	48

药物	测试浓度 mg/L
茶碱	60

判断标准：浓度 $\leq 250$  pg/mL 时，回收率在初始值 $\pm 25$  pg/mL 的范围内，浓度 $> 250$  pg/mL 时，回收率在初始值 $\pm 10\%$  的范围内。

此外还测试了下列 15 种特殊药物。未发现对检测结果有干扰。

特殊药物

药物	测试浓度 mg/L
阿托伐他汀	0.75
氯吡格雷	0.3
地高辛	0.039
多奈哌齐	30
依他普仑	0.192
埃索美拉唑	6.9
呋塞米	15.9
加兰他敏	250
氢氯噻嗪	1.13
赖诺普利	0.246
美金刚	0.117
二甲双胍	12
美托洛尔	1.5
利斯的明	45
辛伐他汀	1.68

判断标准：浓度 $\leq 250$  pg/mL 时，回收率在初始值 $\pm 25$  pg/mL 的范围内，浓度 $> 250$  pg/mL 时，回收率在初始值 $\pm 10\%$  的范围内。

根据 CLSI 指南 EP07 和 EP37 以及其他已发表文献中给出的建议测量药物干扰性。超出这些推荐的药物浓度的作用尚未鉴定。

测试的肝素浓度反映了基于文献的预期最大脑脊液浓度的三倍。

在极少数情况下，针对分析物特异性抗体、链霉亲和素或钉的极高滴度的抗体会影响检测结果。通过适当的实验设计可将影响因素降到最低。

作为诊断指标，必须结合患者病史，临床检查和其他临床资料来综合评估检测结果。

## 限值和范围

### 测量范围

80-1300 pg/mL（通过定量限和主定标曲线的最大值界定）。低于定量限的值报告为 $< 80$  pg/mL。高于测量范围的值报告为 $> 1300$  pg/mL。

### 测量值下限

空白限、检出限和定量限

空白限 = 30 pg/mL

检出限 = 60 pg/mL

定量限 = 80 pg/mL

按照 CLSI(临床和实验室标准协会)EP17-A2

的要求测定空白限、检出限和定量限。

通过检测数个独立系列的不含分析物的样本，得出  $n \geq 60$  个测试值，这些值的第 95 百分位值为空白限。不含分析物的样本检出浓度低于空白限的概率为 95 %。

检出限是根据空白限以及低浓度样本的标准差来确定。检出限相当于可被检测出来的最低分析物浓度（数值有 95% 的可能性高于空白限）。

定量限是指最低分析物浓度的样本重复测定中间精密度 CV 值 $\leq 20\%$  所对应的浓度值。

## 临床性能

每个实验室应研究期望值对于各自患者人群的适用性。

注：临床性能数据是使用与 Elecsys Total-Tau CSF 检测（货号 08846634190）的 V2 版本高度相关的 Elecsys Total-Tau CSF 检测（货号 07356994190）V1 版本产生。在一项内部方法学比较研究中(N = 111)，观察到的 Pearson 相关系数为 0.999。

## 与淀粉样蛋白 PET 视觉读取的一致性

在一项基于 BioFINDER 队列样本的回顾性研究（Roche 研究 RD002145）中评估了与 PET 视觉读取的一致性。<sup>16</sup> 主要分析人群包括 277 名具有库存 CSF 样本和 PET 扫描结果的轻度认知症状（MCS）患者（PET 示踪剂：[18F]-氟美他酚）。在 277 名患者中，120 名患者存在主观认知衰退（SCD），153 名患者存在 MCI，4 名患者未指明疾病。患者平均年龄为 70 岁（范围 59-80 岁），女性/男性患者比例分别为 42%/58%，ApoE4 携带者/非携带者的比例为 45%/54%。Elecsys 标志物基线水平的中位数（1.48\*中位数绝对偏差）如下：tTau, 240 (100) pg/mL; Abeta42, 1048 (593) pg/mL。由 3 名受过训练的视觉读取者独立地读取淀粉样蛋白 PET 扫描结果，并使用多数表决方法将图像评价为阳性或阴性，最终得到 110 例（40%）阳性和 167 例（60%）阴性淀粉样蛋白 PET 读数。基于淀粉样蛋白 PET 视觉读取确定 Abeta42, pTau/Abeta42 和 tTau/Abeta42 比值的 cut-off 值。

Elecsys CSF 标志物与淀粉样蛋白 PET 视觉读取的符合率如下：

	符合率[%] (95 % CI)
阳性符合率 (PPA, “灵敏度”)	90.9 (83.9, 95.6)
阴性符合率 (NPA, “特异性”)	89.2 (83.5, 93.5)
总符合率	89.9 (85.7, 93.2)

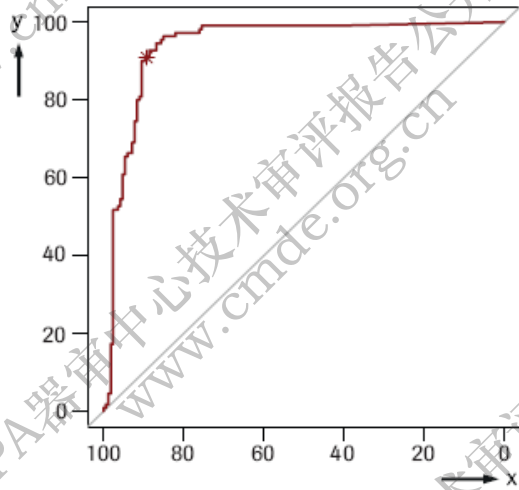


图: tTau/Abeta42 比值与淀粉样蛋白 PET 结果的受试者操作特征曲线。星形表示在 cut-off 值处的 PPA 和 NPA; AUC: 94.0 % (91.0%, 97.0%)。

x: NPA (特异性) (%)  
y: PPA (灵敏度) (%)

### 境内临床研究

在境内临床 (Compass Study) 研究 (Roche 研究 RD005711) 中评估了与 PET 视觉读取的一致性。有效患者例数为 245 例, 在 245 名患者中, 14 名患者存在主观认知衰退 (SCD), 117 名患者存在 MCI, 102 名患者存在痴呆, 12 名患者未指明认知障碍类型。患者平均年龄为 66.4 岁 (范围 50-80 岁)。

Elecsys CSF 标志物与淀粉样蛋白 PET 视觉读取的符合率如下:

符合率[%] (95% CI)	
	tTau/Abeta42
PPA	91.30 (84.59 95.75)
NPA	87.69 (80.78 92.80)

### 【注意事项】

#### 警告和注意事项

仅供专业医护人员用于体外诊断。必须遵循所有实验室试剂操作的注意事项。

传染性或微生物废弃物:

警告: 将废弃物作为潜在的生物危害材料进行处理。按照公认的实验室指示和程序处理废弃物。

环境危害:

遵循所有相关的当地废弃处置法规, 以确定安全的废弃处置方法。

专业人员可要求获得安全数据单。

根据 1272/2008 号条例(EC), 对试剂中所含成分分类如下:



警告

H317 可能导致皮肤过敏反应。

预防:

P261 避免吸入气雾或蒸气。

P272

受污染的工作服不得带出工作场地。

P280

戴防护手套。

应急措施:

P333+

如发生皮肤刺激或皮疹: 求医/就诊。

P313

P362+

脱掉污染的衣服, 清洗后方可重新使用。

P364

处置:

P501

将内装物/容器送到批准的废物处理厂处理。

产品的安全性标识主要符合欧盟 GHS 指导原则。

联系电话: 所有国家: +49-621-7590

避免所有试剂和各类样本 (样本、定标液和质控品) 产生泡沫。

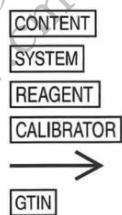
要了解更多信息, 请参见分析仪相关操作手册、相应使用说明书、产品信息和所有必需物品的说明书 (如果适用于你所在国家)。此说明书中使用的点 (句点/停止点) 作为十进制分隔符, 以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千位分隔符。

与该器械有关的任何严重事件都应报告给制造商和用户和/或患者所在成员国的主管当局。

产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定, 产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定; 而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的, 所以生产日期+有效期不一定等于失效期。

### 【标识的解释】

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外, Roche Diagnostics 还采用下列符号和标志:



试剂盒成分  
可使用试剂的分析仪/设备  
试剂  
校准品  
复溶后体积  
全球贸易项目代码

#### 【参考文献】

1. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
3. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
4. Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-90.
5. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
6. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
7. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic Performance of Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau in Creutzfeldt- Jakob Disease Results From the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):476-483.
8. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-262.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.
11. EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/ negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory

clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.

12. EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
13. Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256, Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1. Available from: <http://www.futurescience.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>
14. Pickett ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
15. <http://www.adni-info.org/>
16. [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)

#### 【基本信息】

注册人/生产企业名称：罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

住所：Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

生产地址：Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

代理人名称：罗氏诊断产品(上海)有限公司

住所：中国(上海)自由贸易试验区希雅路330号7号厂房第二层I部位

联系方式：

#### 【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

#### 【说明书核准日期/生效日期及修改日期】

# 总 Tau 蛋白脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)说明书

## 【产品名称】

通用名称: 总 Tau 蛋白脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)

英文名称: Elecsys Total-Tau CSF

## 【包装规格】

100 测试/盒

## 【预期用途】

### 主要用途

用于体外检测人脑脊液(CSF)中的总 Tau 蛋白的浓度。

与β淀粉样蛋白 1-42(Aβ 1-42)脑脊液检测试剂盒(电化学发光法)检测结合使用,得到测量比值用于被评估为 AD 引起认知障碍或其他原因认知障碍的成人受试者(≥50 岁),其中阳性和阴性 CSF 结果分别与阳性和阴性淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(PET)结果具有一致性。

cobas e 免疫检测分析仪的工作原理是电化学发光免疫分析“ECLIA”。

### 概要

除了β-淀粉样蛋白(1-42)外, Tau (微管蛋白相关单位)蛋白是 AD 的两个标志物之一。人脑中发现有 6 种 Tau 分子亚型。这些亚型由 17 号染色体上的单个基因编码,并通过其前体 mRNA 的可变剪接产生。所有这些亚型的 Tau 蛋白称为总 Tau (tTau)。Tau 蛋白最常见的翻译后修饰是磷酸化。磷酸化改变了 Tau 分子的形状并调节其生物活性。在神经退行性改变过程中,异常的磷酸化会导致细胞内形成由高磷酸化的 Tau 蛋白组成的神经原纤维缠结(NFTs),并形成高磷酸化 Tau 蛋白聚集,称为 Phospho-Tau (pTau)。<sup>1,2</sup>

Elecsys Total-Tau CSF 检测旨在检测人 CSF 中的 6 种人脑 Tau 亚型或其片段。

### tTau 的临床相关性

大量针对 AD 的研究表明,与年龄匹配的对照组相比,虽然 CSF β-淀粉样蛋白(1-42)水平降至对照组水平的大约一半,但轻-中度 AD 患者的 CSF tTau 水平会增加约 2-3 倍。<sup>3,4</sup> 研究显示 CSF tTau 反映了神经元和轴突的损伤和退化程度。而且高 CSF tTau 还与 MCI 更迅速进展为 AD 相关。<sup>5</sup>

CSF tTau 生物标志物可用于检测 MCI 进展为 AD 的可能性<sup>6</sup>,而且与 CSF β-淀粉样蛋白(1-42)联合使用时的效力最大。此外发现致死性朊病毒疾病(Creutzfeldt-Jakob 病(CJD))患者 CSF tTau 水平大幅度升高,其

中同时存在 tTau 水平增加和 tTau 与 pTau 比值增加对 CJD 的识别诊断有非常高的特异性。<sup>7</sup>

AD 生物标志物的使用已纳入美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(AA)提出的 AD、轻度认知障碍(MCI)和 AD 临床前期的研究诊断标准的新共识中。这些新标准考虑到 AD 痴呆阶段是临床和生物现象的连续过程的一部分。<sup>8,9</sup> 新的国际工作组 2(IWG 2)标准建议使用 CSF 生物标志物或 PET 成像方法评估 AD 患者。<sup>10</sup> 在欧洲,人用药品委员会(CHMP)发布了许多关于在 AD 研究中使用生物标志物来丰富痴呆前期和轻中度 AD 的临床试验的正面观点。<sup>11,12</sup>

## 【检验原理】

夹心法原理。总检测时间: 18 分钟。

- 第 1 次孵育: 30 μL 样本、两种生物素化的 Tau 特异性单克隆抗体(5.28.464 和 4.35.411)与钆复合物<sup>a</sup>标记的 Tau 特异性单克隆抗体(PC1C6)反应形成一种夹心复合物。
- 第 2 次孵育: 加入包被链霉亲和素的微粒后,该复合物通过生物素与链霉亲和素的相互作用与固相结合。
- 将反应混合液吸入测量池中,通过磁性作用将微粒吸附在电极表面。未与微粒结合的物质通过 ProCell II M 除去。给电极加以一定的电压,使复合物化学发光,并通过光电倍增器测量发光强度。
- 通过定标曲线得到检测结果,该定标曲线是通过仪器特异性的 2 点定标和 cobas link 中获得的主定标曲线生成的。  
a) 三联吡啶钆(Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## 【主要组成成分】

### 试剂-工作溶液

该试剂盒标记为 tTau。

M 包被链霉亲和素的微粒, 1 瓶, 6.1 mL: 包被链霉亲和素的微粒 0.72 mg/mL; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟吡啶酮)。

R1 生物素化的抗 Tau 抗体, 1 瓶, 6.8 mL: 生物素化的抗 Tau 单克隆抗体(小鼠)各 1.25 mg/L; Tris<sup>b</sup>缓冲液 > 14 mmol/L, pH 7.2; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟吡啶酮)。

R2 钆标记的抗 Tau 抗体, 1 瓶, 6.8 mL: 钆复合物标记的抗 Tau 单克隆抗体(小鼠) 2.0 mg/L; Tris 缓冲液 > 14

mmol/L, pH 7.2; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟吡啶酮)。

b) 三 (羟甲基) 氨基甲烷

不同批号试剂盒中各组分不可以互换。

### 提供的物品

请参见有关试剂的“试剂-工作溶液”章节。

### 需要的物品(未提供)

- 货号 07357010190, 罗氏生产的 CalSet Total-Tau, 规格 4 × 1.0 mL, 注册证编号:
- 货号 07357028190, 罗氏生产的 PreciControl Total-Tau, 规格 6 × 1.0 mL, 注册证编号:
  - 货号 63.614.625, 一次性使用无菌脑脊液采集管, Sarstedt (用于收集 CSF), 注册证编号:
  - 通用实验室设备
  - cobas e 分析仪

**cobas e 402** 和 **cobas e 801** 分析仪所需附加材料:

- 货号 06908799190, 三丙胺缓冲液 ProCell II M, 2 × 2 L 系统溶液
- 货号 04880293190, 缓冲液 CleanCell M, 2 × 2 L 测量池清洗液
- 货号 07485409001, 储液杯 Reservoir Cup, 8 个, 用于供应三丙胺缓冲液 ProCell II M 和缓冲液 CleanCell M
- 货号 06908853190, 清洗液 PreClean II M, 2 × 2 L 洗液
- 货号 05694302001, 分析吸头/分析杯托盘 Assay Tip/Assay Cup tray, 6 盘 × 6 叠 × (105 个分析吸头和 105 个分析杯), 3 个废物盒
- 货号 07485425001, 清洁杯 Liquid Flow Cleaning Cup, 2 个, 用于检测单元 LFC 保养时供应清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean
- 货号 07485433001, 预清洗清洁杯 PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 个, 用于预清洗单元 LFC 保养时供应清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean
- 货号 11298500316, 清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 × 100 mL 系统清洗液

### 【储存条件及有效期】

2~8℃ 保存, 有效期 24 个月。

生产日期: 见标签。

失效日期: 见标签。

禁止冷冻。

竖直存放试剂盒, 以确保使用前的自动混匀过程中微粒充分可用。

稳定性:

未开封试剂, 2~8℃	在规定有效期内保持稳定
在分析仪上	16 周

### 【适用仪器】

cobas e 801 (cobas 8000 e 801 和 cobas pro e 801), cobas e 402

### 【样本要求】

#### 样本采集和制备

只能使用聚丙烯 (PP) 材料制成的 CSF 采集和采样管。不要使用玻璃、聚苯乙烯 (PS) 或任何其他材料制成的采集和采样管。

如果 tTau/Abeta42 比值预期与所提供 cut-off 值一起使用, 请按照  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 (A $\beta$ 1-42) 脑脊液检测试剂盒 (电化学发光法) (Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II) 说明书 (货号 08821909190) 的“样本采集和制备”一节描述的 CSF 样本采集和测量的预分析处理程序进行操作, 否则 tTau/Abeta42 比值不适合使用所提供的 cut-off 值。

CSF 样本的稳定性: -15℃ ~ -25℃ 时稳定保存 8 周 (一次冻融循环), 2~8℃ 时稳定保存 14 天, 20~25℃ 时稳定保存 5 天。

切勿使用肉眼可见红色的溶血 CSF 样本。

有沉淀的样本检测前必须先作离心处理。

切勿使用热灭活的样本。

添加叠氮化合物作为稳定剂的样本和质控品均不能使用。

检测前, 请确保样本和定标液平衡至 20~25℃。

考虑到可能的蒸发效应, 在分析仪上的样本和定标液应在 2 小时内分析/测定。

如果不使用, 请务必加盖保存。

### 【检验方法】

#### 试剂处理

该试剂盒为组装后的即用型试剂盒, 请勿分开使用。

正确操作需要的所有信息可通过 cobas link 读取。

#### 检测

为实现最佳检测性能, 请遵照本说明书中有关分析仪的相关指导。并参考分析仪的相应操作手册-具体测定说明。

使用前分析仪自动对微粒进行再悬浮。

将冷藏 (2~8℃ 储存) 试剂盒放置在试剂管理器上。避免产生泡沫。系统能自动调节试剂温度和试剂瓶的开/关。

#### 定标

溯源性：该方法已溯源至一种参考方法。定标液靶值是基于称量的纯化 tTau 参考材料，可溯源至 NIST 氨基酸参考校准品。预先确定的主定标曲线通过使用相应定标液调整后，以适用于进行测定的分析仪。

#### 定标频率

每批试剂必须使用新试剂进行定标（即新试剂盒在分析仪上注册后不超过 24 小时）。定标间隔可根据实验室可接受的定标验证而延长。以下情况建议重新进行定标：

- 使用同一批号试剂 12 周后
- 在分析仪上使用同一试剂盒 28 天后
- 根据需要：如质控失控

#### 质量控制

质量控制采用 PreciControl Total-Tau。每次更换试剂盒或定标后必须进行质量控制，各浓度范围质控品应当至少每 24 小时分别检测一次。

需要特别注意确保该检测的准确度和精密度保持在可接受的限值范围内。除了符合所提供的 PreciControl Total-Tau 靶范围外，用户还需要确保相对于指定靶值的系统偏倚在  $\pm 10\%$  范围内，中间精密度  $CV \leq 10\%$  且最大总误差在  $\pm 26.5\%$  范围内（ $TE = |\text{偏倚}| + 1.65 * CV$ ）。推荐使用质量控制规则软件。

对于那些不熟悉特殊 QC 设置和应用的 用户，在手册“指南：统计学质量控制规则实施”中可获得英文详细信息，该手册可通过 [navifyportal.roche.com](http://navifyportal.roche.com) 获取。除了其他有用的信息之外，该手册还解释了（举例来说）如何根据本地 QC 结果检查最大总误差是否在允许范围内。

应根据每个实验室的具体要求采用适合的质量控制间隔和限值。所得值应在规定限值内。如果值超出规定限值，每个实验室应采取相应的纠正措施。

如果需要应重复检测相关样本。

质量控制应遵循适用的政府法规和当地指南。

#### 计算

分析仪自动计算得出每份样本的分析物浓度，单位为 pg/mL。

#### 【阳性判断值】

##### PET 一致性的 cut-off 值

在研究 RD002842 中研究了预分析处理程序和检测方法版本对于所测得的 tTau 和 Abeta42 水平的影响。tTau 值不受预分析处理程序和检测方法版本的影响。对于 Abeta42，观察到了预分析处理程序和检测方法间的系统差异。

根据观察到的差异调整作为单一生物标志物

的 Abeta42 和 tTau/Abeta42 的 cutoff 值（请参见下文和 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 检测 货号 08821909190 的说明书）。请注意，针对 tTau/Abeta42 比值提供的 cut-off 值仅在采用 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 检测说明书（货号 08821909190）的“样本采集和制备”一节描述的预分析处理程序时有效。

PET 一致性的新衍生 cut-off 值如下所示：

如果 tTau/Abeta42 比值 $> 0.28$ $\Rightarrow$ 检测结果为阳性。
如果 tTau/Abeta42 比值 $\leq 0.28$ $\Rightarrow$ 检测结果为阴性。
*在与 0.28 对比前，该比值应四舍五入至小数点后 3 位。如果其中一种分析物的浓度超出测量范围，应用以下规则： 如果 Abeta42 $< 150$ pg/mL、Abeta42 $> 2500$ pg/mL、tTau $> 1300$ pg/mL、tTau $< 80$ pg/mL，该值应设置为相应测量范围的限值，并应计算比值。

#### 【检验方法的局限性】

- Elecsys Total-Tau CSF 检测是其他临床诊断评估的辅助手段。
- Elecsys Total-Tau CSF 与 Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 比值结果阳性不能用于确诊 AD 或其他认知障碍。
- 尚未确定 Elecsys Total-Tau CSF 检测用于监测治疗应答的安全性和有效性。
- 临床试验未对脑炎病史、梅毒感染史、酒精药物滥用、严重肝肾功能障碍患者进行性能验证，使用者需根据经验综合进行评估。

#### 【产品性能指标】

##### 特殊性能指标

分析仪的代表性性能数据如下所示。

各个实验室获得的结果可能不同。

##### 精密度

根据 CLSI（临床和实验室标准协会）的方案（EP05-A3），使用 Elecsys 试剂、样本和质控品测定精密度：每天 2 轮，每轮平行测定 2 次，共检测 21 天（ $n = 84$ ）。获得如下结果：

cobas e 402 和 cobas e 801 分析仪					
样本	平均值 pg/mL	重复性		中间精密度	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
人 CSF 1	99.0	0.727	0.7	0.965	1.0
人 CSF 2	248	1.64	0.7	2.62	1.1
人 CSF 3	296	2.41	0.8	3.45	1.2
人 CSF	350	2.77	0.8	4.34	1.2

样本	平均值 pg/mL	重复性		中间精密度	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
4					
人 CSF 5	706	6.16	0.9	8.42	1.2
人 CSF 6	1271	11.4	0.9	15.7	1.2
人 CSF 7	1028	12.1	1.2	13.9	1.3
PC <sup>c)</sup> tTau 1	187	1.76	0.9	2.27	1.2
PC tTau 2	466	4.23	0.9	5.16	1.1

c) PC = PreciControl

### 方法学比较

比较 Elecsys Total-Tau 检测，货号 08846685190 (cobas e 402 分析仪; y) 与 Elecsys Total-Tau 检测，货号 08846685190 (cobas e 801 分析仪; x)，得到如下相关性 (pg/mL):

测量的样本数量: 109

Passing/Bablok<sup>15</sup>

$y = 1.06x - 2.58$

$T = 0.982$

样本浓度在 81.3 到 1299 pg/mL 之间。

线性回归

$y = 1.05x - 1.26$

$r = 1.00$

### 限制-干扰因素

测试了以下内源性物质和药物对检测性能的影响。经测试在所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

内源性物质

化合物	测试浓度
胆红素	$\leq 0.51 \mu\text{mol/L}$ 或 $\leq 0.03 \text{ mg/dL}$
血红蛋白	$\leq 0.0031 \text{ mmol/L}$ 或 $\leq 5 \text{ mg/dL}$
脂肪乳剂	$\leq 10 \text{ mg/dL}$
生物素	$\leq 2456 \text{ nmol/L}$ 或 $\leq 600 \text{ ng/mL}$
类风湿因子	$\leq 4 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 0.02 \text{ g/dL}$
IgA	$\leq 0.002 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.0005 \text{ g/dL}$
白蛋白	$\leq 0.05 \text{ g/dL}$

判断标准: 浓度  $\leq 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 25 \text{ pg/mL}$  的范围内, 浓度  $> 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 10\%$  的范围内。

生物素浓度  $\leq 600 \text{ ng/mL}$  ( $2456 \text{ nmol/L}$ ) 的样本不会影响检测结果。一些研究表明, 对于每天摄入  $20 \text{ mg}$  生物素补充剂的受试者, 在生物素摄入后的第一小时内, 生物素的血清浓度最高可达到  $355 \text{ ng/mL}$ 。<sup>13</sup> 在受控环境中使用单剂量  $300 \text{ mg}$  生物素后, 最高浓度可达  $1160 \text{ ng/mL}$ 。<sup>14</sup> 如果超过了这项测定的生物素

阈值, 结果会出现正偏差。

tTau 浓度  $\leq 3000 \text{ pg/mL}$  时无高剂量钩状效应。

药物

体外对 17 种常用药物进行检测。未发现对检测结果有干扰。

常用药物

药物	测试浓度 mg/L
对乙酰氨基酚	156
乙酰半胱氨酸	150
乙酰水杨酸	30
氨苄西林钠	75
抗坏血酸	52.5
头孢西丁	750
环孢菌素	1.8
多西环素	18
肝素	495 IU/L
布洛芬	219
伊曲康唑	0.06
左旋多巴	7.5
甲基多巴 <sup>+1.5</sup>	22.5
甲硝唑	123
保泰松	107
利福平	48
茶碱	60

判断标准: 浓度  $\leq 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 25 \text{ pg/mL}$  的范围内, 浓度  $> 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 10\%$  的范围内。

此外还测试了下列 15 种特殊药物。未发现对检测结果有干扰。

特殊药物

药物	测试浓度 mg/L
阿托伐他汀	0.75
氯吡格雷	0.3
地高辛	0.039
多奈哌齐	30
依他普仑	0.192
埃索美拉唑	6.9
呋塞米	15.9
加兰他敏	250
氢氯噻嗪	1.13
赖诺普利	0.246
美金刚	0.117
二甲双胍	12
美托洛尔	1.5
利斯的明	45
辛伐他汀	1.68

判断标准: 浓度  $\leq 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 3 \text{ pg/mL}$  的范围内, 浓度  $> 250 \text{ pg/mL}$  时, 回收率在初始值  $\pm 10\%$  的范围内。

根据 CLSI 指南 EP07 和 EP37 以及其他已发表文献中给出的建议测量药物干扰性。超出这些推荐的药物浓度的作用尚未鉴定。

测试的肝素浓度反映了基于文献的预期最大脑脊液浓度的三倍。

在极少数情况下，针对分析物特异性抗体、链霉亲合素或钆的极高滴度的抗体会影响检测结果。通过适当的实验设计可将影响因素降到最低。

作为诊断指标，必须结合患者病史，临床检查和其他临床资料来综合评估检测结果。

### 限值和范围

#### 测量范围

80-1300 pg/mL (通过定量限和主定标曲线的最大值界定)。低于定量限的值报告为 < 80 pg/mL。高于测量范围的值报告为 > 1300 pg/mL。

#### 测量值下限

空白限、检出限和定量限

空白限 = 30 pg/mL

检出限 = 60 pg/mL

定量限 = 80 pg/mL

按照 CLSI (临床和实验室标准协会) EP17-A2 的要求测定空白限、检出限和定量限。

通过检测数个独立系列的不含分析物的样本，得出  $n \geq 60$  个测试值，这些值的第 95 百分位值为空白限。不含分析物的样本检出浓度低于空白限的概率为 95 %。

检出限是根据空白限以及低浓度样本的标准差来确定。检出限相当于可被检测出来的最低分析物浓度 (数值有 95% 的可能性高于空白限)。

定量限是指最低分析物浓度的样本重复测定中间精密度 CV 值  $\leq 20\%$  所对应的浓度值。

### 临床性能

每个实验室应研究期望值对于各自患者人群的适用性。

注：临床性能数据是使用与 Elecsys Total-Tau CSF 检测 (货号 08846634190) 的 V2 版本高度相关的 Elecsys Total-Tau CSF 检测 (货号 07356994190) V1 版本产生。在一项内部方法学比较研究中 ( $N = 111$ )，观察到的 Pearson 相关系数为 0.999。

### 与淀粉样蛋白 PET 视觉读取的一致性

在一项基于 BioFINDER 队列样本的回顾性研究 (Roche 研究 RD002145) 中评估了与 PET 视觉读取的一致性。<sup>17</sup> 主要分析人群包括 277 名具有库存 CSF 样本和 PET 扫描结果的轻度认知症状 (MCS) 患者 (PET 示踪剂: [18F]-氟美他酚)。在 277 名患者中，120 名

患者存在主观认知衰退 (SCD)，153 名患者存在 MCI，4 名患者未指明疾病。患者平均年龄为 70 岁 (范围 59-80 岁)，女性/男性患者比例分别为 42%/58%，ApoE4 携带者/非携带者的比例为 45%/54%。Elecsys 标志物基线水平的中位数 (1.48\*中位数绝对偏差) 如下: tTau, 240 (100) pg/mL; Abeta42, 1048 (593) pg/mL。由 3 名受过训练的视觉读取者独立地读取淀粉样蛋白 PET 扫描结果，并使用多数表决方法将图像评价为阳性或阴性，最终得到 110 例 (40%) 阳性和 167 例 (60%) 阴性淀粉样蛋白 PET 读数。基于淀粉样蛋白 PET 视觉读取确定 Abeta42, pTau/Abeta42 和 tTau/Abeta42 比值的 cut-off 值。

Elecsys CSF 标志物与淀粉样蛋白 PET 视觉读取的符合率如下:

	符合率[%] (95 % CI)
阳性符合率 (PPA, “灵敏度”)	90.9 (83.9, 95.6)
阴性符合率 (NPA, “特异性”)	89.2 (83.5, 93.5)
总符合率	89.9 (85.7, 93.2)

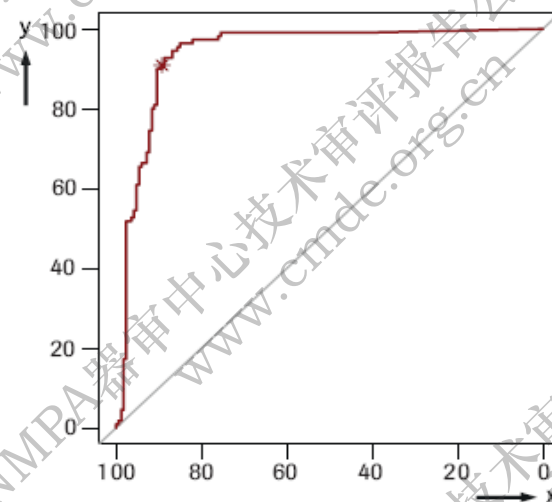


图: tTau/Abeta42 比值与淀粉样蛋白 PET 结果的受试者操作特征曲线。星形表示在 cut-off 值处的 PPA 和 NPA; AUC: 94.4 % (91.5%, 97.3%)。

x: NPA (特异性) (%)

y: PPA (灵敏度) (%)

### 境内临床研究

在境内临床 (Compass Study) 研究 (Roche 研究 RD005711) 中评估了与 PET 视觉读取的一致性。有效患者例数为 245 例，在 245 名患者中，14 名患者存在主观认知衰退 (SCD)，117 名患者存在 MCI，102 名患者存在痴呆，12 名患者未指明认知障碍类型。患者平均年龄为 66.4 岁 (范围 50-80 岁)。

Elecsys CSF 标志物与  $\beta$ -淀粉样蛋白 PET 视觉读取的符合率如下:

符合率[%] (95% CI)	
tTau/Abeta42	
PPA	91.30 (84.59 95.75)
NPA	87.69 (80.78 92.80)

### 【注意事项】

#### 警告和注意事项

仅供专业医护人员用于体外诊断。必须遵循所有实验室试剂操作的注意事项。

传染性或微生物废弃物:

警告: 将废弃物作为潜在的生物危害材料进行处理。按照公认的实验室指示和程序处理废弃物。

环境危害:

遵循所有相关的当地废弃处置法规, 以确定安全的废弃处置方法。

专业人员可要求获得安全数据单。

根据 1272/2008 号条例(EC), 对试剂中所含成分分类如下:



警告

H317 可能导致皮肤过敏反应。

预防:

P261 避免吸入气雾或蒸气。

P272 受污染的工作服不得带出工作场地。

P280 戴防护手套。

应急措施:

P333+  
P313 如发生皮肤刺激或皮疹: 求医/就诊。

P362+  
P364 脱掉污染的衣服, 清洗后方可重新使用。

处置:

P501 将内装物/容器送到批准的废物处理厂处理。

产品的安全性标识主要符合欧盟 GHS 指导原则。

联系电话: 所有国家: +49-621-7590

避免所有试剂和各类样本(样本、定标液和质控品)产生泡沫。

要了解更多信息, 请参见分析仪相关操作手册、相应使用说明书、产品信息和所有必需物品的说明书(如果适用于你所在国家)。

此说明书中使用的点(句点/停止点)作为十进制分隔符, 以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千位分隔符。

与该器械有关的任何严重事件都应报告给制造商和用户和/或患者所在成员国的主管当局。

产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定, 产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定; 而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的, 所以生产日期+有效期不一定等于失效期。

### 【标识的解释】

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外, Roche Diagnostics 还采用下列符号和标志:

	试剂盒成分
	可使用试剂的分析仪/设备
	试剂
	校准品
	复溶后体积
	全球贸易项目代码

### 【参考文献】

1. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
3. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
4. Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-90.
5. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
6. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
7. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic Performance of Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau in Creutzfeldt-Jakob Disease Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):476-483.
8. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines

for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257-262.

9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-629.
11. EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF Aβ1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/ negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
12. EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
13. Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256, Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1. Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>
14. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
15. Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
16. <http://www.adni-info.org/>
17. [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)

#### 【基本信息】

注册人/生产企业名称：罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

住 所：Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

生产地址：Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

代理人名称：罗氏诊断产品(上海)有限公司

住 所：中国(上海)自由贸易试验区希雅路330号7号厂房第二层I部位

联系方式：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期/生效日期及修改日期】