

受理号：CQZ1700334

医疗器械产品注册 技术审评报告 (境内)

产品中文名称：基因测序仪

产品管理类别：三类 6840

申请人名称：武汉华大智造科技有限公司

国家食品药品监督管理总局

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
产品审评摘要	4
一、产品概述	4
二、临床前研究摘要	5
三、临床评价摘要	11
四、风险分析及说明书提示	16
综合评价意见	18

基 本 信 息

一、申请人名称

武汉华太智造科技有限公司

二、申请人住所

武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地项目 B、C、D 区研发楼 B2 栋

三、生产地址

武汉市东湖新技术开发区高新二路 388 号武汉光谷国际生物医药企业加速器 3.1 期 24 栋

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

基因测序仪由主机、基因测序仪控制软件（主机内嵌集成，版本号：V1）组成，其中主机包括主体架构、操作系统主机、光学系统、XYZ-平台、芯片平台、气液系统、电子控制系统、试剂存储系统、电源系统、显示系统。

(二) 各模块主要功能

主体架构为仪器提供固定支撑；操作系统主机负责仪器控制，数据采集与处理，数据存储功能；光学系统负责测序芯片荧光信号图像采集；XYZ-平台实现测序芯片扫描需要的运动及自动对焦功能；芯片平台负责测序芯片与管路的连通、芯片的温度控制及调平；气液系统负责为仪器完成生化反应提供必要流体及气体支持；电子控制系统负责仪器电子系统的调度与控制；试剂存储系统提供试剂存储的环境；电源系统提供仪器运行需要的各种电源；显示系统为实现用户交互显示的界面；控制软件实现对仪器部件的检测及仪器流路的清洗和维护的功能，执行不同类型测序流程（任务）、监控仪器的部件状态及对仪器的配置。

(三) 产品适用范围

该产品采用联合探针锚定聚合测序技术，在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因序列，这些基因序列变化可能导致疾病或疾病易感性。该仪器在临床上仅

限于与食品药品监督管理部门批准的体外诊断试剂以及软件配合使用，不用于人类全基因组的测序或从头测序。

(四) 型号

BGISEQ-50

(五) 工作原理

基因测序仪采用 DNA 纳米球 (DNA Nanoball, DNB) 以及联合探针锚定聚合 (Combinatorial Probe Anchor Synthesis, cPAS) 测序核心技术，使用一种经过特殊表面修饰的规则阵列芯片，每个修饰位点仅固定一个 DNA 纳米球，阵列芯片修饰位点的间距均一，可保证不同纳米球的光信号不会互相干扰，从而提高信号处理的准确性。

通过仪器液路系统将测序试剂和带有不同发光波长的荧光标记探针泵入测序芯片流动室，每个 DNA 纳米球每个测序周期只结合一种荧光标记物，再由激光器激发荧光基团发光，不同荧光基团所发射的光信号被互补金属氧化物半导体 (Complementary Metal Oxide Semiconductor, CMOS) 相机采集。之后规则阵列芯片上的光信号经过处理后由随机软件转换成数字信号，传输到计算机进行处理，以获取待测样本的碱基序列信息。

二、临床前研究摘要

(一) 产品安全性指标

1. 基因测序仪安全要求：符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.9-2013、

YY 0648-2008 和 GB7247.1-2012 的要求;

2.基因测序仪电磁兼容要求: 符合 GB/T 18268.1-2010 和 GB/T 18268.26-2010 的要求;

3.基因测序仪环境试验要求: 符合 GB/T 14710-2009 中气候环境试验 I 组, 机械环境 I 组的规定。

(二) 产品性能研究

1.样本类型的验证

对如下常见样本类型进行了验证, 包括血清、血浆、福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE)、单细胞、宫颈脱落细胞。涵盖对人基因组 DNA、细菌与病毒基因组 DNA 的检测。

2.变异检测的研究

(1) 检测单核苷酸多态性 (SNP) 和插入缺失 (InDel) 时, 采用基因测序仪对炎黄人类基因组参考 DNA 进行测序, 获取 100X 深度的原始数据与 hg19 参考基因组进行比对, 然后进行变异检测, 将变异结果与标准变异数据库进行一致性分析, 数据显示对单核苷酸变异检出准确性为 91.75%; 对插入缺失变异检出准确性为 93.93%;

(2) 检测无义突变、截短型移码突变、2bp 以内剪接突变、起始密码子丢失、多聚 N (poly N) 突变、纯合缺失时, 采用基因测序仪对炎黄人类基因组参考 DNA 进行测序, 在 6 个位点检测中, 基因测序仪检测结果与 Sanger 检测结果一致性 100%; 同时, 在单个或多个外显子缺失/重复类型突变检测中, 基因测序仪准确检出已经公开确认的外显子缺失。

结论：基因测序仪可以对 SNP、InDel、无义突变、截短型移码突变、2bp 以内剪接突变、起始密码子丢失、单个或多个外显子缺失/重复、polyN 突变、纯合缺失的突变类型进行检测。

3. 测序数据质量控制的研究

采用基因测序仪（BGISEQ-50）检测“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”，该测序仪的测序通量为 10.3Gb、序列数量为 257M，满足测序通量大于 7.2Gb、序列数量大于 160M 的企业内部数据质量控制要求。

4. 准确度的研究

（1）采用“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”进行检测，每个样本分别检测多次，比对准确性在 99.06%-99.72% 范围，准确度结果均符合要求。

（2）采用“基因测序仪准确度企业参考品”进行检测，对同一个参考品检测多次，比对准确性在 99.32%-99.46% 范围，准确度结果符合要求。

5. 精密度的研究

（1）采用“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”进行检测，精密度结果符合要求。

（2）采用“基因测序仪精密度企业参考品”进行检测，对同一个参考品检测多次，变异系数（CV）在 0.04%-0.07% 范围，精密度结果符合要求。

6. 检测的上/下限研究

(1) 插入突变和缺失突变检测的上/下限研究：选取炎黄人类基因组参考 DNA 进行外显子测序，过滤原始数据后与 hg19 参考序列进行比对和 InDel 变异检测分析。结果表明：基因测序仪对插入突变检测上限为 24bp，下限为 1bp；对缺失突变检测上限为 21bp，下限为 1bp。

(2) 突变频率检测的下限研究：FFPE 样本中突变频率越低越难检出，越高越容易检出，因此采用已知 FFPE 样本中的 E746-A750 缺失突变进行检测下限研究。结果表明：基因测序仪对该类缺失的突变频率检测下限为 2%。

(3) GC 含量检测的上/下限研究：选取炎黄人类基因组参考 DNA 进行外显子测序，过滤原始数据后进行与 hg19 参考序列进行比对，挑选出能与参考序列完全比对上的测序片段。结果表明：基因测序仪对 GC 含量检测上限为 86%，下限为 10%。

(4) PolyN 检测的上/下限研究：选取炎黄人类基因组参考 DNA 进行外显子测序，过滤原始数据后与 hg19 参考序列进行比对，挑选出能与参考序列完全比对上的测序片段。结果表明：基因测序仪对 PolyN 的检测上限为 9bp，检测下限为 5bp。

7. 临床应用项目的研究

为评估基因测序仪在临床检测方面的性能，分别挑选了 5 类具有代表性的项目，其中人基因组 DNA 检测包括染色体变异 [胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测项目、胚胎植入前染色体非整倍体检测项目]、单核苷酸突变 (EGFR/KRAS 基因突变联合检测

项目)；病原体基因组 DNA 检测包括病毒鉴定分型 [人乳头瘤病毒 (16、18 型) 核酸分型检测项目]、病毒耐药基因位点 (乙型肝炎拉米夫定 rtL180M 位点突变检测项目)，研究内容包括提取方法、临床应用项目企业参考品的符合性、交叉反应物和干扰物质以及临床样本的研究。

(1) 提取方法的研究

各应用项目分别采用相应的提取方法进行研究，结果表明，研究的提取方法均适合临床项目的应用。(注：提取方法的研究不适用于胚胎植入前染色体非整倍体检测项目)。

(2) 企业参考品的符合性研究

各应用项目分别采用各自的企业参考品 (包括准确度或阴/阳性参考品、特异性、重复性、精密度、检测限参考品) 进行研究。结果表明，检测性能符合企业参考品要求。

(3) 交叉反应物质和干扰物质的研究

各应用项目分别验证了常见的不同浓度的交叉反应物质和干扰物质。结果表明，不影响其在基因测序仪 (BGISEQ-50) 上的正常检出。

(4) 临床样本的研究

各应用项目分别采用具有统计学意义的临床样本进行验证，结果符合要求。

8. 仪器的局限性

(1) 基因测序仪 (BGISEQ-50) 不用于人类全基因组的测序或

从头测序。

(2) 目前该测序仪仅对胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测项目、胚胎植入前染色体非整倍体检测项目、EGFR/KRAS 基因突变联合检测项目、人乳头瘤病毒 (16、18 型) 核酸分型检测项目和乙型肝炎拉米夫定 rtL180M 位点突变检测项目的性能进行了研究。但该仪器作为通用测序平台, 可进一步在其上开发其他临床检测项目, 这些项目与之配套使用时需进行全面评价, 对应的体外诊断试剂和软件须得到食品药品监督管理部门批准。

(三) 产品有效期和包装

申请人提供了有效期的验证报告, 验证试验为加速老化试验, 包括产品稳定性和包装完整性。

根据有效期影响因素表, 从合理可预见的最严格的应用场景出发, 对该产品的影响因素进行寿命评估及测试, 为保证使用者的安全和临床应用中检测的准确性, 确定该产品有效期为 7 年。包装经环境试验验证, 符合运输和贮存要求。

(四) 软件研究

该产品按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求, 提交了软件描述文档和软件版本命名规则声明。

软件完整版本号由四部分组成, 软件版本命名规则遵循风险从高原则, 即不能区分重大软件更新和轻微软件更新则按照重大软件更新处理, 不能区分增强类软件更新和纠正类软件更新则按照增强类软件更新处理 (表 2)。

申请人提交的软件描述文档符合要求。

表 2.软件版本说明

发布版本号	完整版本号	更新内容
V 1	V1.0.0.434	第一个发布版本

(五) 其他

无。

三、临床评价摘要

临床评价依据《医疗器械临床评价指导原则》，通过“同品种医疗器械临床试验和临床使用获得的数据进行分析评价”进行。

(一) 同品种医疗器械信息摘要

1.同品种医疗器械“基因测序仪（BGISEQ-500）”的信息摘要

预期用途：该产品采用联合探针锚定聚合测序技术，在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因变化，这些基因变化可能导致存在疾病或易感性。该仪器在临床上仅限于与国家食品药品监督管理局批准的体外诊断试剂以及仪器配套随机软件配合使用，且不用于人类全基因组的测序或从头测序。

结构组成：基因测序仪由主机、控制主机（IPC）及基因测序仪控制软件（V 1）组成；其中主机包括主体架构、光学系统、XYZ-平台、气液系统、电子控制系统、芯片平台、试剂存储冰箱、电源系统、显示系统。

工作原理：基因测序仪采用 DNA 纳米球以及联合探针锚定聚合

测序核心技术，使用一种经过特殊表面修饰的规则阵列芯片，每个修饰位点仅固定一个 DNA 纳米球，阵列芯片修饰位点的间距均一，可保证不同纳米球的光信号不会互相干扰，从而提高信号处理的准确性。

通过仪器液路系统将测序试剂和带有不同发光波长的荧光标记探针泵入测序芯片流动室，每个 DNA 纳米球每个测序周期只结合一种荧光标记物，再由激光器激发荧光基团发光，不同荧光基团所发射的光信号被科学级 CMOS 相机采集。之后规则阵列芯片上的光信号经过处理后由随机软件转换成数字信号，传输到计算机进行处理，就能获取待测样本的碱基序列信息。

2.与同品种医疗器械对比的异同性

基因测序仪（BGISEQ-50）与基因测序仪（BGISEQ-500）在基本原理，安全性评价，软件核心功能，产品符合的国家/行业标准，适用范围，使用方法，禁忌症，防范措施和警告方面基本一致（详见表 3）。

基因测序仪（BGISEQ-50）与基因测序仪（BGISEQ-500）的差异性详见表 3。

表 3.申报产品基因测序仪（BGISEQ-50）与同品种医疗器械

基因测序仪(BGISEQ-500)对比表

有源医疗	对比项目	申报产品：基因测序仪（BGISEQ-50）	同品种医疗器械：基因测序仪（BGISEQ-500）	相同性	差异性
	1.基本原理	工作原理： 基因测序仪采用 DNA	工作原理： 基因测序仪采用 DNA 纳	基本原理一致。	无

器械	纳米球以及联合探针锚定聚合测序核心技术，使用一种经过特殊表面修饰的规则阵列芯片，每个修饰位点仅固定一个 DNA 纳米球，阵列芯片修饰位点的间距均一，可保证不同纳米球的光信号不会互相干扰，从而提高信号处理的准确性。 通过仪器液路系统将测序试剂和带有不同发光波长的荧光标记探针泵入测序芯片流动室，每个 DNA 纳米球每个测序周期只结合一种荧光标记物，再由激光器激发荧光基团发光，不同荧光基团所发射的光信号被 CMOS 相机采集。之后规则阵列芯片上的光信号经过处理后由随机软件转换成数字信号，传输到计算机进行处理，以获取待测样本的碱基序列信息。	米球以及联合探针锚定聚合测序核心技术，使用一种经过特殊表面修饰的规则阵列芯片，每个修饰位点仅固定一个 DNA 纳米球，阵列芯片修饰位点的间距均一，可保证不同纳米球的光信号不会互相干扰，从而提高信号处理的准确性。 通过仪器液路系统将测序试剂和带有不同发光波长的荧光标记探针泵入测序芯片流动室，每个 DNA 纳米球每个测序周期只结合一种荧光标记物，再由激光器激发荧光基团发光，不同荧光基团所发射的光信号被科学级 CMOS 相机采集。之后规则阵列芯片上的光信号经过处理后由随机软件转换成数字信号，传输到计算机进行处理，就能获取待测样本的碱基序列信息。		
2.结构组成 (1)产品组成 (2)核心部件	(1) 产品组成： 基因测序仪由主机、基因测序仪控制软件（主机内嵌集成，版本号：V1）组成 (2) 核心部件： 包括主体架构、操作系统主机、光学系统、XYZ-平台、芯片平台、气液系统、电子控制系统、试剂存储系统、电源系统、显示系统	(1) 产品组成： 基因测序仪由主机、控制主机（IPC）及基因测序仪控制软件（版本号：V1）组成 (2) 核心部件： 包括主机架构、光学系统、XYZ-平台、气液系统、电子控制系统、芯片平台、试剂存储冰箱、电源系统、显示系统	结构布局一致。	申报产品控制主机为内嵌；对比产品控制主机为外置。
3.生产工艺	略	略	生产工艺基本相同。	申报产品增加安全测试。
4.性能要求 (1)性能参数：	1. 基因测序仪的测序通量大于 7.2Gb，读长 35/50bp，单芯片，序列数量大于 160M，测序准确率大于 99%，检测多次均能达到大于 99%的符合率。 2.DNB 装载时间：不大于 2 小时。	1. 基因测序仪的测序通量大于 91Gb，读长 35/50/100/200bp，双芯片，每张芯片序列数量大于 1300M，测序准确率大于 99%，检测多次均能达到大于 99%的符合率。 2.DNB 装载时间：不大于 2 小时。	测序流程、条件相同。	仅芯片大小和芯片数量不同。

	3.测序时间：以 SE35+10 计算，不大于 12 小时。	3.测序时间：以 SE35+10 计算，不大于 45 小时(双芯片)。		
(2) 功能参数	环境试验的要求： 额定工作低温试验：19℃ 低温贮存试验：-30℃ 额定工作高温试验：25℃ 运行试验：25℃ 高温贮存试验：50℃ 额定工作湿热试验：25℃，80%RH 湿热贮存试验：50℃，90%RH 振动试验：按机械环境条件 I 组 碰撞试验：按机械环境条件 II 组 运输试验：按照 GB/T14710-2009 第 4 章的要求	环境试验的要求： 额定工作低温试验：19℃ 低温贮存试验：-30℃ 额定工作高温试验：25℃ 运行试验：25℃ 高温贮存试验：50℃ 额定工作湿热试验：25℃，80%RH 湿热贮存试验：50℃，85%RH 振动试验：不适用 碰撞试验：不适用 运输试验：按照 GB/T14710-2009 第 4 章的要求	环境试验的要求基本一致。	基因测序仪（BGISEQ-50）环境试验的要求略高于基因测序仪（BGISEQ-500）；基因测序仪（BGISEQ-50）环境试验性能不低于基因测序仪（BGISEQ-500）。
	(2) 功能参数： 详见产品技术要求。	(2) 功能参数： 详见产品技术要求。	功能参数相同。	无
5.安全性评价	安全要求：应符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.9-2013、YY 0648-2008 和 GB7247.1-2012 的要求； 电磁兼容要求：应符合 GB/T 18268.1-2010 和 GB/T 18268.26-2010 的要求； 环境试验要求：应符合 GB/T 14710-2009 中气候环境试验 I 组，机械环境 I 组的规定。	安全要求：应符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.9-2013 和 YY 0648-2008 的要求； 电磁兼容要求：应符合 GB/T 18268.1-2010 和 GB/T 18268.26-2010 的要求； 环境试验要求：应符合 GB/T 14710-2009 中气候环境试验 I 组，机械环境 I 组的规定。	二者均符合相应标准。	无
6.软件核心功能	状态栏信息显示：可实时监控测序仪、芯片装载、废液箱、仪器温度等状态信息； 测序功能：执行预设测序参数和流程操作，包括文库加载和测序操作两部分； 清洗功能：自定义执行清洗。	状态栏信息显示：可实时监控测序仪、芯片、废液桶等状态信息； 测序功能：执行预设测序参数和流程操作； 流路清洗功能：自定义执行清洗的参数和流程操作。	软件核心功能相同。	图形界面、文字描述不同。
7.产品符合的国家/行业标准	除符合上述 6.安全性评价标准外，还应符合“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”要求	除符合上述 6.安全性评价标准外，还应符合“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”要求	均符合国家参考品要求。	根据测序仪通量大小不同，国家参考品对基因测序仪要求

					有差异。
8.适用范围	采用联合探针锚定聚合测序技术，在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因序列，这些基因序列变化可能导致疾病或疾病易感性。该仪器在临床上仅限于与食品药品监督管理部门批准的体外诊断试剂以及软件配合使用，不用于人类全基因组的测序或从头测序。	采用联合探针锚定聚合测序技术，在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因变化，这些基因变化可能导致存在疾病或易感性。该仪器在临床上仅限于与国家食品药品监督管理部门批准的体外诊断试剂以及仪器配套随机软件配合使用，且不用于人类全基因组的测序或从头测序。	实质内容相同。	申报产品对文字描述进行了完善和修订。	
9.使用方法	体外诊断	体外诊断	一致。	无	
10.禁忌症	无。	无。	一致。	无	
11.防范措施和警告	详见产品说明书	详见产品说明书	防范措施和警告一致。	无	
12.包装	略	略	包装相同。	文字描述和图形设计不同。	
13.标签	详见最小销售单元标签样稿	详见最小销售单元标签样稿	实质内容相同。	图形设计不同。	
14.产品说明书	详见产品说明书	详见产品说明书	实质内容相同。	仅部分文字描述不同，但描述效果等同。	

3. 同品种医疗器械的判定

通过与同品种医疗器械信息的比对以及申报产品临床前研究（详见“二、临床前研究摘要），并对上述数据进行分析评价，证明申报产品与同品种医疗器械的差异不对产品的安全有效性产生不利影响。

结论：二者之间基本等同，属于同品种医疗器械。

(二) 同品种医疗器械的临床试验和临床使用的数据分析

申请人提交了同品种医疗器械“基因测序仪（BGISEQ-500）”的临床试验资料以及临床使用获得的数据（包括中国境内和境外公开发表的科学文献和合法获得的相应数据，包括临床文献数据、临床经验数据）。按照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求，对上述数据进行了分析评价（数据的质量评价、建立数据集、对数据进行统计分析），综合不同数据集的分析结果，形成临床评价报告。

(三) 临床评价结论

通过同品种医疗器械临床评价得出如下结论：在正常使用条件下，基因测序仪（BGISEQ-50）可达到其预期性能，满足适用范围要求；与预期受益相比较，产品的风险可接受；产品的性能和安全性均可得到适当的证据支持。

申请人提交的临床评价报告符合要求。

四、风险分析及说明书提示

(一) 风险分析

参照“YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用”标准，对基因测序仪（BGISEQ-50）进行风险分析。该产品带来的临床获益为：在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因序列，这些基因序列变化可能导致疾病或疾病易感性。

风险控制：通过对该产品在临床使用中可能为患者带来的风险，目前已知的及可预料到的风险采取风险控制措施后，验证该产品不

存在不可接受(U)级别的风险项,风险等级为最低合理可行(ALARP)的风险项经过剩余风险评估,证明所有的剩余风险可接受。

结论: 经综合评价,在目前认知水平上,认为该产品上市带来的获益/受益大于风险。

(二) 说明书提示

尽管目前认为该产品的受益大于风险,但为保证用械安全,基于对主要剩余风险的防控,已在产品说明书中提示以下信息:

1.适用范围: 该仪器采用联合探针锚定聚合测序技术,在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸(DNA)进行测序,以检测基因序列,这些基因序列变化可能导致疾病或疾病易感性。该仪器在临床上仅限于与食品药品监督管理部门批准的体外诊断试剂以及软件配合使用,不用于人类全基因组的测序或从头测序。

2.警示及注意事项: 产品说明书中的安全信息章节介绍了该仪器所需注意的安全信息,包括通用安全、电气安全、机械安全、配件安全和生物安全等,并明确提示在操作仪器前需仔细阅读相关内容及保管好说明书以备随时查阅。

综合评价意见

本申报项目为境内第三类医疗器械产品注册，属于优先审批项目（编号：20170009）。申请人的注册申报资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。