

受理号：CQZ2000825

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：基因测序仪

产品管理类别：第三类

申请人名称：深圳市真迈生物科技有限公司

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.....	6
三、临床评价概述.....	12
四、产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	15

基本信息

一、申请人名称

深圳市真迈生物科技有限公司

二、申请人住所

深圳市罗湖区清水河街道清水河一路116号深业进元大厦2座
5楼、6楼

三、生产地址

深圳市罗湖区莲塘街道国威路72号高新技术产业第一园区
111栋一楼

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由机架、试剂储存系统、光学系统、流体系统、温控系统、机电控制系统、运动系统、电源系统、显示系统和随机软件（发布版本号:1.0）组成。

(二) 各模块主要功能

机架为仪器提供固定支撑；试剂储存系统提供试剂存储所需的低温环境；光学系统基于全内反射荧光显微成像原理，实现荧光信号的采集；流体系统以测序芯片为工作对象，通过注射泵作为动力源，旋转阀的通道切换方式实现对试剂不同组分间的输送和切换；温控系统的芯片温控部分为测序反应提供恒温反应环境，保证测序反应的充分进行，温控系统的试剂温控部分为测序试剂提供所需的冷藏温度，保证测序试剂在测试过程中保持稳定性；机电控制系统和运动系统负责各种任务的协调和处理各种信息，主要包括图像信息采集、移动结构的控制、人机交互、输入/输出信息的采集、与各个模块进行通讯和信息的实时显示；电源系统提供仪器运行所需的各种电源输入；显示系统为实现用户交互的显示界面；随机软件控制各模块协同工作，将测序过程中采集到的荧光图像信号转换为最终的序列信息，再根据指定的参考基因组进行序列比对输出碱基序列比对文件。

(三) 产品适用范围

该产品采用边合成边测序技术及全内反射荧光显微成像技术，用于对来源于人体血浆样本中的人脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因变化。该仪器在临床上仅限于与国家药品监督管理局批准的体外诊断试剂及胎儿染色体非整倍体数据分析软件配合使用，仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测，不用于人类全基因组的测序或从头测序。

(四) 型号

GenoCare 1600

(五) 工作原理

基因测序仪（GenoCare 1600）（以下简称测序仪）基于 DNA 的边合成边测序 (Sequencing By Synthesis, SBS) 生化原理，通过荧光检测技术和特定算法识别出碱基，从而得到 DNA 序列。

首先将片段化 DNA 样本进行末端修复后在 3' 末端加上一段特定的寡核苷酸接头，与芯片上预先固定的特异探针互补配对杂交，每一轮加入两种不同荧光染料标记的包含终止结构的单核苷酸，在 DNA 聚合酶的作用下每轮延伸一个碱基并用全内反射荧光显微镜 (Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy, TIRFM) 进行成像，科学级互补金属氧化物半导体 (SCMOS) 相机采集荧光信号拍成图像，通过化学剪切去除荧光基团并清洗，并恢复到可以延伸的状态，进行下一轮反应，如此循环，每一轮图像经过图像处理软件进行分析，最终获得对应的碱基序列数据。该数据经过

生物信息软件分析，与标准序列进行比对，输出序列比对的结果文件。

二、临床前研究概述

(一) 产品安全性指标

1. 电气安全：符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.9-2013、GB 4793.6-2008、YY 0648-2008 和 GB 7247.1-2012 的要求；

2. 电磁兼容：符合 GB/T 18268.1-2010 和 GB/T 18268.26-2010 的要求；

3. 环境试验：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) 产品各组成模块性能研究

1. 机架

提供该模块材料的选择、安装基准的选择、机架的设计与加工及测试资料，结果显示符合产品设计需求。

2. 试剂储存系统

根据产品技术要求，综合考虑了仪器的操作便捷性，故障可探测性等，明确试剂储存系统的具体功能需求及其确定依据并且进行了相应的试剂冷藏系统性能研究，结果满足功能需求和性能指标的要求。

3. 光学系统

提供光学系统设计方案和关键部件选型资料，并通过实验对系统放大倍率、物镜平场视野、物方景深、物方采样分辨率、双

相机轴向色差和成像质量性能指标进行测试，结果显示符合产品设计需求。

4.流体系统

对该模块的原理设计和主要元器件选型进行了描述，并通过实验对时间指标、流体系统抽液准确度和负压抽液时引起的芯片最大形变范围进行测试，结果显示符合产品设计需求。

5.温控系统

对该模块的原理设计和主要元器件选型进行了描述，并通过实验对芯片反应区温度范围进行测试，结果显示符合产品设计需求。

6.机电控制系统和电源系统

对该模块的需求和系统方案进行了描述，并通过实验对电源转接板和通信转接板性能进行测试，结果显示符合产品设计需求。

7.运动系统

对该模块的原理设计和主要元器件选型进行了描述，并通过实验对 XY 方向运动平台整定时间和运动平台的运动精度进行测试，结果显示符合产品设计需求。

8.显示系统

对该模块的需求、性能参数和选型思路进行了描述，并通过实验对尺寸、分辨率、稳定性进行测试，结果显示符合产品设计需求。

9.随机软件

按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》和《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的相关要求，对产品的系统软件的基本信息、实现过程、软件核心算法进行了描述和相应测试，结果显示符合产品设计需求。

（三）产品性能研究

1. 样本类型的验证

基因测序仪（GenoCare 1600）能够对血浆样本类型进行检测。以建库成功率达到 100% 的最低 DNA 起始量作为最低起始量检测限，基因测序仪（GenoCare 1600）能够对 2.5ng 以上起始量血浆游离 DNA 样本进行检测。

2. 准确性的研究

（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，符合测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品的结果要求（测序准确率应不低于 99.0%）。

（2）采用企业参考品进行检测，测序准确率均不低于 99.5%，结果符合要求。

（3）采用“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”在基因测序仪（GenoCare 1600）上进行检测，碱基识别准确率在 92.50%-93.38% 范围；超过 30X 覆盖下一致性准确率在 99.99%-100.00% 范围，测序准确率均不低于 99.5%，结果符合要求。

（4）通过与已上市测序平台对“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”进行不同轮数测序和结果分析。基因测序仪

(GenoCare 1600) 在测序循环数不低于 60, 平均读长大于 35bp 时, 可以保证基因测序仪 (GenoCare 1600) 的测序准确率。

3.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, 每个浓度样本重复检测 3 次, 重复性结果符合要求。

(2) 采用企业参考品进行检测, 每个样本分别重复检测 3 次, 重复性结果符合要求。

(3) 采用企业参考品, 测试 20 天, 评价不同仪器、不同操作人员以及不同轮次之间的测序结果差异, 检测结果说明不同仪器、不同操作人员以及不同轮次之间的精密度良好, 满足设计要求。

4.检测的上下限研究

(1) 基因组 DNA 投入量上下限的研究: 对不同大肠杆菌基因组 DNA 投入量进行检测, 结果表明以 3.0ng 起始量作为基因组 DNA 投入量检测下限。

(2) GC 含量检测上下限的研究: 对不同 GC 含量人基因组片段进行检测, 每个样本分别重复检测 3 次, 结果表明对 GC 含量检测上限为 80.00%, 检测下限为 8.00%。

(3) 拷贝数变异检测上下限的研究: 对不同大小拷贝数变异的细胞系样本的准确性和重复性研究以及临床自然流产组织样本一致性研究, 结果表明对基因组 DNA 的拷贝数变异常检测下限为 1.3Mb。

(4) 嵌合比例检测上下限的研究：对模拟不同嵌合比例的 T21、T18、T13 样本进行检测，通过检出率指标来评价基因测序仪（GenoCare 1600）对不同嵌合比例的检测能力。结果表明对胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)异常嵌合比例的检测下限为 30%。

(5) 胎儿游离 DNA 浓度检测限的研究：对不同浓度的 T21、T18、T13 阳性企业参考品进行检测，每个样本分别重复检测 20 次，将 95%阳性检出率的胎儿游离 DNA 浓度水平作为最低检出限。结果表明胎儿游离 DNA 浓度检测限为 4%。

(6) 总游离 DNA 浓度检测限的研究：对孕妇血浆样本进行建库、测序和分析，通过评价文库浓度、有效数据量不低于 3.5M，检出结果符合率进而确定胎儿染色体非整倍体检测的总游离 DNA 浓度下限，结果显示总游离 DNA 浓度下限为 0.155ng/ μ L。

5. 测序数据质量控制的研究：

检测企业参考品，该基因测序仪的平均读长为 37.1 ± 0.4 bp，通量为 17.4 ± 1.5 Gb，满足产品的测序读长和通量要求（测序读长大于 35bp 和通量大于 8Gb）。

6. 临床应用项目（NIPT）的研究

(1) 核酸提取方法的研究：选择孕妇阴性血浆样本，对血浆游离 DNA 的提取方法进行研究，结果说明核酸提取方法适用于 NIPT 项目。

(2) 交叉反应和干扰物质的研究：采用模拟血浆样本，分析

检测范围外的其他染色体异常、微缺失微重复样本和干扰物质（血红素、甘油三酯、胆红素、EDTA 和 Cell-Free DNA BCT 抗凝剂）对于测序检测结果的影响。结果表明分析检测范围外的其他染色体异常和微缺失微重复样本不会影响检测结果。血浆中胆红素为 40mg/dL、甘油三酯为 1000mg/dL、血红蛋白为 500mg/dL、EDTA 为 150mg/dL、存在 Cell-Free DNA BCT 抗凝剂时，不会影响检测结果。

(3) NIPT 项目临床样本的研究：采用具有统计学意义数量的临床样本，与已上市同类产品进行比较研究，计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率和 Kappa 系数，结果符合要求。

7.仪器的局限性

该产品采用边合成边测序技术及全内反射荧光显微成像技术，用于对来源于人体血浆样本中的人脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因变化。该仪器在临床上仅限于与国家药品监督管理局批准的体外诊断试剂及胎儿染色体非整倍体数据分析软件配合使用，仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测，不用于人类全基因组的测序或从头测序。性能无法满足对单核苷酸多态性（SNP）、核苷酸插入或缺失（Indel）和多聚单核苷酸（PolyN）的检测。

(四) 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 10 年。包装经环境试验验证，符合运输和贮存要求。

(五) 软件研究

该产品软件安全性级别为 B 级，发布版本号：1.0，完整版本号：1.0.1。申请人按照《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。

软件完整版本号由三部分组成 X.Y.Z，其中 X 表示重大增强类软件更新，重大网络安全更新；Y 表示轻微增强类软件更新，轻微网络安全更新；Z 表示纠正类软件更新和表示构建。

申请人根据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求，提交了网络安全描述文档，证实该产品现有网络安全风险可控，已建立网络安全应急响应预案。

三、临床评价概述

申请人提交了临床试验资料，依据《医疗器械临床评价技术指导原则》和《医疗器械临床试验设计指导原则》等相关要求开展了临床试验。临床试验机构为浙江大学医学院附属妇产科医院、中国福利会国际和平妇幼保健院和南京市妇幼保健院，临床试验采用申报产品与已上市产品深圳华大基因生物医学工程有限公司的基因测序仪 BGISEQ-500（医疗器械注册证号：国械注准 20163402206）进行比对，试验项目包括胎儿染色体非整倍体 21-

三体、18-三体和13-三体检测项目。

临床试验共入组 1087 例有效样本，共包括 74 例阳性样本，1013 例阴性样本。其中，阳性样本包括 63 例 21-三体阳性，8 例 18-三体阳性，以及 3 例 13-三体阳性。临床试验结果显示：申报产品与已上市产品的阳性符合率为 100% (95%CI: 95.06%~100%)，阴性符合率为 100% (95%CI: 99.62%~100%)，总符合率为 100% (95%CI: 99.65%~100%)。

综上所述，申请人提交的临床试验能够确认产品临床应用的安全、有效，临床试验资料符合要求。

四、产品受益风险判定

该产品临床使用主要获益为：

在临床上用于对来源于孕妇血浆样本中的胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测，为胎儿的无创产检增加一种可能的手段。

该产品临床使用主要风险为：

1.该仪器在临床上仅限于与国家药品监督管理局批准的体外诊断试剂及胎儿染色体非整倍体数据分析软件配合使用，仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测，不用于人类全基因组的测序或从头测序。性能无法满足对单核苷酸多态性 (SNP)、核苷酸插入或缺失 (Indel) 和多聚单核苷酸 (PolyN) 的检测；并在产品说明书中的“注意事项、警示以及提示的内容”章节予以提示。

2.该仪器使用中需注意电气安全、生物安全和网络安全等安全信息；并在产品说明书中的“环境与安全”章节予以提示。

综上，可认为该产品临床使用受益大于风险。

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，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》（原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，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，建议准予注册。

2022 年 7 月 10 日