

受理号：CQZ2401380

# 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：青岛华大智造科技有限责任公司

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.....	5
三、临床评价概述.....	10
四、产品受益风险判定.....	11
综合评价意见.....	12

## 基本信息

### 一、申请人名称

青岛华大智造科技有限责任公司

### 二、申请人住所

中国（山东）自由贸易试验区青岛片区横云山路2号4  
号楼

### 三、生产地址

中国（山东）自由贸易试验区青岛片区横云山路2号4  
号楼

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品结构及组成

产品由主机、计算模块和控制软件（软件版本 V1）及耗材组成。其中主机包括主体模块、外壳模块、显示模块、电源模块、控制模块；耗材为 DNBSEQ-E25 集成测序载片（E25 FCL）。

### (二) 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人脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因序列，这些基因序列可用于辅助诊断疾病或疾病易感性。该仪器在临床上仅限于与国家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。

### (三) 型号/规格

DNBSEQ-E25

### (四) 工作原理

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载片，每个修饰位点仅固定一个 DNA 纳米球，阵列载片修饰位点

的间距均一，可保证不同纳米球的光信号不会互相干扰，从而大幅提高信号处理的准确性。

通过仪器提供动力将 DNB 及测序试剂泵入测序载片，载片上加载的 DNB 可结合不同类型的信号因子，进而同信号试剂作用产生自发光信号。自发光信号由集成信号采集模块采集并转化为数字信号输至计算模块进行处理，根据不同类别自发光信号及其组合判定待测样本的碱基序列信息。

## 二、临床前研究概述

### (一) 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)、咽拭子、痰液、宫颈脱落细胞等临床常见样本类型。涵盖对人基因组 DNA 的检测。

#### 2. 测序准确率和精密度的研究

(1) 采用对“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”进行测序，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 99.00%），进行 3 次重复检测，结果符合要求。

(2) 采用企业参考品进行检测，测序准确率均不低于 99.00%，结果符合要求。同步由不同的实验操作人员分别在不同的时间及不同的仪器上检测，测试 25 天，对轮次内、轮次间、日内、日间、不同仪器间以及不同操作者之间的精

密度进行评价，结果符合要求。

(3) 采用不同的测序读长检测企业参考品，测序准确率均不低于 99.00%，结果符合要求，每个读长重复 8 次检测，精密度结果符合要求。

(4) 采用不同的测序读长下检测人全基因组 DNA 国家参考品中指定的全外显子区域，评估不同测序读长对测序仪的单核苷酸多态性 (SNP) 和插入缺失变异 (Indel) 检测能力的影响，结果符合要求。

### 3.检测的上下限研究

(1) 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，结果表明对 GC 含量检测上限为 79.00%，检测下限为 19.00%。

(2) PolyN 检测上下限的研究：选取 polyA、polyT、polyC、polyG 的人基因组片段序列进行检测，结果表明 PolyN 的检测上限为 10bp，检测下限为 4bp。

(3) 插入缺失突变检测上下限的研究：对人基因组片段进行检测，结果表明对插入突变检测上限为 30bp，下限为 1bp；对缺失突变检测上限为 62bp，下限为 1bp。

(4) 突变频率检测下限的研究：选用不同突变频率的参考品进行测序，结果表明对突变频率为 1% 的缺失突变及点突变能够正确检测，缺失突变及点突变频率的检测下限为 1%。

#### 4.变异检测的研究

产品针对检测单核苷酸多态性(SNP)和插入缺失(Indel)检测、拷贝数变异检测、其他6种突变类型的检测进行研究,结果表明:产品可对单核苷酸多态性(SNP)、插入缺失(Indel)、基因拷贝数变异、纯合缺失、2bp以内剪接突变、截短型移码突变、polyN聚合物突变、起始密码子丢失突变、无义突变的突变类型进行检测。

#### 5.测序数据质量控制的研究

(1)检测企业参考品,该产品测序通量范围为8.30Gb/载片~9.09Gb/载片,均大于7.5Gb/载片;测序有效通量范围为27.68M reads/载片~30.29M reads/载片,均大于25M reads/载片;碱基识别质量百分比(Q30)范围为93.36%~97.07%,均大于80.00%;测序准确率范围为99.51%~99.66%,均大于99.00%。

(2)检测国家参考品,该产品测序覆盖度范围为99.73%~99.75%,比对率范围为99.77%~99.85%,SNP准确率范围为0.9843~0.9901,SNP灵敏度范围为0.9734~0.9738,Indel准确率范围为0.9122~0.9152,Indel灵敏度范围为0.8114~0.8151,均满足产品要求。

#### 6.临床应用项目的研究

为评估产品在临床检测方面的性能,分别从测序类型、应用领域、检测类型、被检测物、适用样本类型、核酸类型

等多个方面，选取了3种代表性的临床应用项目（胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测、非小细胞肺癌基因突变检测、乳腺癌HER2基因拷贝数变异检测）进行研究，研究内容包括核酸提取方法、企业参考品的符合性、交叉反应物质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。

#### （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、最低检测限参考品）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，不影响其在该产品上的正常检出。

#### （4）临床样本的研究

各应用项目分别采用具有统计学意义数量的临床样本进行验证，结果符合要求。

### 7.仪器的局限性

（1）不用于全基因组测序或从头测序。

（2）当读长达到 PE150 以上时，测序数据各项指标如 Q30 等会出现下降趋势，产生的错误率随之上升，对结果最

终判断产生影响。

## (二) 产品有效期和包装

已提交使用期限分析评价报告，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，对使用该产品的影响因素及对部件的影响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。

配套的测序载片经稳定性研究确认效期为10个月。

经环境试验及包装运输试验验证，产品包装符合运输和贮存要求。

## (三) 软件研究

该产品软件安全性级别为严重级，发布版本号：V1，完整版本号：V1.0.0.4。申请人按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（2022年修订版）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X.Y.Z.B，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，B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》（2022年修订版）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。

#### (四) 有源设备安全性指标

1. 电气安全：符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.6-2008、YY 0648-2008 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 中的相关要求。

### 三、临床评价概述

申请人在 3 家医院进行了临床试验，选择肿瘤组织基因突变检测以及 NIPT 作为代表性项目。

针对点突变、插入/缺失的检测，选择 EGFR 检测作为代表性项目，入组样本为非小细胞肺癌样本，共 270 例。对比试剂为已上市产品人类 EGFR 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）。其中针对点突变，阳性符合率为 100%（95%CI: 94.87%，100%），阴性符合率为 100%（95%CI: 98.11%，100%）；针对插入/缺失，阳性符合率为 100%（95%CI: 94.80%，100%），阴性符合率为 100%（95%CI: 98.12%，100%）。

针对拷贝数变异，选择 HER2 扩增的检测作为代表性项目，入组样本为乳腺癌样本，共 234 例，对比方法为已上市产品人类 HER2 基因扩增检测试剂盒（荧光原位杂交法）。

阳性符合率为 95.80%（95%CI: 90.54%，98.19%），阴性符

合率为 100% (95%CI: 96.77%, 100%)。

针对 NIPT 的检测,共入组 266 例孕妇样本。对比器械为 MGISEQ-2000。阳性符合率为 100% (95%CI: 94.80%, 100%), 阴性符合率为 100% (95%CI: 98.08%, 100%)。

针对该产品采用新的测序碱基标记方式,申请人进行了测序序列准确性评价,结果符合要求。

同时进行了仪器功能、仪器稳定性、仪器使用便捷性、仪器使用安全性的评价。

综上所述,申报产品的临床试验资料符合技术审评要求。

#### **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人体样本的人脱氧核糖核酸 (DNA) 进行测序,为临床检测提供了新的测序工具。

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软件配合使用,仅用于人体样本的人脱氧核糖核酸 (DNA) 检测,不用于人类全基因组的测序或从头测序。

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;相关内容已在产品说明书中的予以提示。

综上,可认为该产品临床使用受益大于风险。

## 综合评价意见

申请人申请境内第三类医疗器械产品注册，该申报产品属按照《医疗器械优先审批程序》审批项目。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 739 号)、《医疗器械注册与备案管理办法》(总局令 第 47 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 1 月 6 日