

受理号：CSZ2000181

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒
(可逆末端终止测序法)

产品管理类别：第三类

申请人名称：北京中仪康卫医疗器械有限公司

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.....	11
四、 产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	16

基本信息

一、申请人名称

北京中仪康卫医疗器械有限公司

二、申请人住所

北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地天荣街
19号院6幢204室

三、生产地址

北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地天荣街
19号院6幢204室

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

表1 试剂盒主要组成成分

试剂盒组成	组分名称	试剂名称	42测试/盒		96测试/盒		
			规格	数量	规格	数量	
A1部分	对照品	对照品1	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	
		对照品2	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	
		对照品3	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	
	全基因组扩增试剂	裂解液	105 μL/管	1管	120 μL/管	2管	
		裂解酶缓冲液	201.6 μL/管	1管	230.4 μL/管	2管	
		裂解酶	8.4 μL/管	1管	9.6 μL/管	2管	
		预扩增缓冲液	201.6 μL/管	1管	230.4 μL/管	2管	
		预扩增酶	8.4 μL/管	1管	9.6 μL/管	2管	
		扩增缓冲液	1.05 mL/管	1管	1.2 mL/管	2管	
		扩增酶	33.6 μL/管	1管	38.4 μL/管	2管	
		无核酸酶水	1.45 mL/管	1管	1mL/管	4管	
		文库构建试剂1	转座酶混合液	210 μL/管	1管	480 μL/管	1管
			转座酶缓冲液	210 μL/管	2管	480 μL/管	2管
	DNA重悬液		630 μL/管	2管	720 μL/管	4管	
	文库构建试剂2	PCR扩增试剂	630 μL/管	1管	1.44 mL/管	1管	
		标签序列F01	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F02	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F03	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F04	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F05	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F06	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F07	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F08	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F09	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F10	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F11	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
		标签序列F12	20 μL/管	1管	40 μL/管	1管	
标签序列R01		55 μL/管	2管	120 μL/管	2管		
标签序列R02	55 μL/管	2管	120 μL/管	2管			
A2部分	测序试剂1	测序试剂盒	--	3盒	--	7盒	
		杂交缓冲液	4.5mL/管	3管	4.5mL/管	7管	
B1部分	-	转座中和液	210 μL/管	1管	480 μL/管	1管	

B2部分	测序	PR2瓶	500mL/瓶	3瓶	500mL/瓶	7瓶
	试剂2	流动槽	—	3片	—	7片

试剂盒具体组成成分、配套试剂见说明书。

(二) 产品预期用途

本产品用于定性检测试管婴儿过程中体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞的脱氧核糖核酸 (DNA)，通过对胚胎部分细胞的 DNA 进行检测，分析胚胎染色体是否存在非整倍体数量异常，辅助临床医生判断胚胎是否植入。

本产品适用于女性年龄 38 岁及以上进行试管婴儿的患者；夫妻双方或一方存在染色体异常的患者；三次以上的试管婴儿植入失败者；三次以上自然流产患者；生育过染色体异常患儿的夫妇。

检测结果仅供参考，不单独作为确诊的依据，本产品不用于拷贝数变异的检测。

(三) 产品包装规格

42 测试/盒、96 测试/盒

(四) 产品检验原理

该试剂盒是利用全基因组扩增技术对从囊胚期胚胎获得的细胞进行扩增，利用可逆末端终止高通量测序技术对扩增产物进行全基因组测序，通过生物信息软件对测序结果进行数据分析，判断胚胎是否存在染色体非整倍体异常。

胚胎细胞全基因组扩增通过低扩增偏好的方式进行，以尽可能无偏倚地保持样本原始 DNA 信息。扩增分三步进行：裂解，预扩增和扩增。对胚胎细胞裂解后，使用具有特殊结构的随机引物

及配套组分对基因组进行预扩增，形成结构相对稳定的预扩增产物，最后使用与预扩增引物的非随机部分的序列匹配的扩增引物及配套组分对基因组进行指数扩增。

文库构建时，对全基因组扩增产物进行片段化和接头连接，采用 PCR 扩增的方法对片段化产物加入标签序列并实现文库的富集。最后，通过 XP 磁珠完成对文库的纯化，完成文库构建。

该试剂盒结合可逆末端终止测序技术和生物信息学分析方法，基于新一代的高通量测序平台，对胚胎囊胚期活检细胞中染色体数目异常进行定性检测。可逆末端终止测序技术的检测过程包括：将不同荧光基团标记的四种脱氧核苷酸以及 DNA 聚合酶同时加入流动槽通道中，按碱基互补原理，合成互补的 DNA 链；在碱基延伸过程中，每个循环中合成反应只能延伸一个正确互补的碱基，根据四种不同的荧光信号确认碱基种类，读取该次反应颜色后，碱基保护基团被除去，下一个反应可继续进行；最终，通过对所有测序信号的分析，实现对 DNA 序列各个位点不同碱基的序列判定；并结合生物信息学分析方法，对人染色体所属的 DNA 片段数量进行统计，将统计的结果与大量正常样本构成的参考集合相比较，即可获得检测样本中所含染色体 DNA 片段数量是否存在异常，从而实现对人胚胎 23 对染色体数目异常的判断。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

1. 主要原材料的选择

该试剂盒主要原材料包括：无核酸酶水、裂解液、裂解酶缓冲液、裂解酶、预扩增缓冲液、预扩增酶、扩增缓冲液、扩增酶、文库构建试剂、PCR 扩增试剂、标签序列、测序试剂、流动槽、杂交缓冲液、PR2 反应缓冲液及对照品等。这些原材料均为外购方式获得，对照品由细胞供应商提供，并由申请人制备获得。申请人对主要原材料进行了供应商选择，通过功能性试验，筛选出最佳的原材料供应商，制定了主要原材料质量要求并经检验合格。

2.企业参考品和对照品设置情况

企业参考品包括阳性参考品、阴性参考品、嵌合体参考品、数据量控制参考品。阳性参考品 20 份，是由多种染色体非整倍体阳性细胞样本组成；阴性参考品 3 份，是由染色体非整倍体阴性细胞样本组成；嵌合体参考品 6 份，是由两种不同染色体拷贝数变异样本混合制备的细胞样本组成；数据量控制参考品 1 份，由 YH 细胞样本组成。

对照品是由 2 份阳性对照品和 1 份阴性对照品组成，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。其中阳性对照品是由染色体非整倍体阳性细胞样本（21 三体和 XO）组成；阴性对照品是由染色体非整倍体阴性细胞样本组成。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人通过使用初步确定的配方进行反应体系配制，对反应体系中细胞裂解、预扩增、扩增、片段化、PCR 扩增等步骤，对标签序列、杂交缓冲液、PR2 反应缓冲液、上机文库浓度、样本

用量等关键步骤进行不同反应条件的筛选，确定了最优的反应条件。通过功能性试验和生产工艺研究，确定了最佳的生产工艺和反应体系。

(三) 分析性能评估

分析性能评估内容包括样本稳定性、样本类型的研究分析、染色体非整倍体阳性符合率、微缺失微重复符合率、阴性符合率、嵌合体符合率、数据量控制、重复性、精密度、分析特异性。

1. 样本稳定性研究：申请人对胚胎细胞样本的储存稳定性、冻融次数进行了研究，最终确定细胞样本 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 保存时间不超过3个月；样本反复冻融次数不超过1次。

申请人对细胞样本的全基因组扩增产物储存稳定性进行了研究，最终确定全基因组扩增产物于 $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 或 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 环境保存不超过2个月。

2. 样本类型研究：申请人对样本用量进行了研究，细胞样本的样本用量为1~20个细胞时，均能够满足检测要求。考虑临床囊胚活检样本的可获得性，最终确定适用于本产品的囊胚滋养层活检样本的细胞数目为3~10个。

3. 染色体非整倍体阳性检测符合率：对连续三批生产的试剂盒采用16份染色体非整倍体阳性样本进行检测，检测结果表明染色体非整倍体阳性符合率为100%；使用国家参考品中的非整倍体阳性参考品检测，符合率100%。

4. 微缺失微重复检测符合率：该产品对微缺失微重复的检出

情况进行了分析性能评估；使用国家参考品中的微缺失微重复参考品检测，符合该指标。

5.阴性检测符合率：对连续三批生产的试剂盒采用 7 份阴性样本进行检测，检测结果表明阴性符合率为 100%；使用国家参考品中的阴性参考品检测，符合率 100%。

6.嵌合体检测符合率：对连续三批生产的试剂盒采用 6 份嵌合样本进行检测，检测结果表明对 30% 嵌合的嵌合体样本符合率达到 30% 以上；70% 嵌合体符合率达到 60% 以上；使用国家参考品中的嵌合体参考品检测，符合该指标。

7.数据量控制检测：对连续三批生产的试剂盒采用 1 份企业数据量控制参考品进行检测，检测结果表明数据量控制参考品的检测有效数据量不低于 1M，基因组覆盖率不低于 4%；使用国家参考品中的数据量控制参考品检测，符合该指标。

8.重复性：对连续三批生产的试剂盒分别进行三次上述的染色体非整倍体阳性检测符合率试验、微缺失微重复检测符合率试验、阴性检测符合率试验、嵌合体检测符合率试验、数据量控制检测试验，检测结果表明重复性均满足技术要求规定的性能指标。

9.精密度：对连续三批生产的试剂盒采用企业参考品分别在两个不同的实验室、分别选用两位不同的操作者在两台不同的测序仪进行检测，每批试剂盒检测三次，检测结果表明不同实验室间重复性、不同操作者重复性、不同测序仪重复性的检测均满足技术要求规定的性能指标。

10.分析特异性：对连续三批生产的试剂盒采用 60 份染色体微缺失微重复样本进行检测，均未检测出非整倍体；对三批生产的试剂盒采用 9 份已知存在染色体微缺失微重复的非整倍体样本进行检测，均检测出应检出的非整倍体；检测结果表明分析特异性达到 100%。

（四）阳性判断值或参考区间研究

申请人采用已知染色体非整倍体阴性样本构建参考数据库，然后采用已知的染色体非整倍体阴性样本及模拟数据建立参考范围，并用 400 例已知核型样本进行参考范围的确定，最终确定的染色体非整倍体阴性样本的染色体的检测信号值（RCid）的参考范围为 $12.97 < \text{RCid} < 26.97$ ，染色体非整倍体阳性样本的 RCid 的参考范围为：RCid 大于等于 26.97 或小于等于 12.97。

具体过程如下，通过 350 例染色体非整倍体阴性样本检测数据和 4400 例染色体组成异常的模拟数据构建参考数据库，计算其中每个样本的 24 条染色体的 RCid 值，利用 Z 值法对 RCid 值区间进行划分，并使用该试剂盒对 400 例染色体非整倍体阴性样本和染色体非整倍体阳性样本进行验证，从而最终确定参考值的范围。

（五）试剂盒稳定性研究

申请人对该试剂盒的长期稳定性、开瓶稳定性、冻融稳定性、运输稳定性进行了研究，确定了在各种条件下该试剂盒的有效保存时间。长期稳定性试验：取连续三批生产的试剂盒，将试剂盒置于储存环境中，分别于第 0、3、6、7 个月取出，对试剂盒的性

能指标进行检测，确定该试剂盒在其储存环境下的有效期为 6 个月。

开瓶稳定性和冻融稳定性试验：取连续三批生产的试剂盒，将试剂盒开瓶后置于储存环境中，于 0、1、2、3、4、5、6 个月对试剂盒的性能指标进行检测，同时，在整个稳定性考察时，有效期内的反复冻融次数为 6 次，考察产品经过反复冻融后，其产品性能有无变化。最终确定该试剂盒开瓶后可以稳定存放 3 个月，反复冻融 ≤ 5 次。

运输稳定性试验：取连续三批生产的试剂盒，将试剂盒按照储存温度要求采用冷链运输，运输时长为 4 天，分别于运输前、退回公司后及有效期末对试剂盒的性能指标进行检测，确定该试剂盒运输时限为 3 天。

三、临床评价概述

申请人在中信湘雅生殖与遗传专科医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、山东大学附属生殖医院、中国福利院国际和平妇幼保健院四家临床试验机构开展了临床试验。临床试验采用考核试剂与临床参考方法进行比较研究的试验方法，确认考核试剂的临床有效性。考核试剂检测阳性的胚胎，对比确认方法为 FISH；考核试剂检测阴性的胚胎，对比确认方法为染色体核型分析，包括产前诊断羊水、流产组织或新生儿脐带血的核型分析。

临床试验共入组 1221 对符合适应症的受试者，考核试剂共检测 4640 例胚胎，检测出阳性胚胎样本 1494 例，阴性胚胎样本

3135 例，11 例未获得有效检测结果。其中阳性样本总共完成 632 例 FISH 验证，99 例阳性样本由于未观察到细胞样本、检测无结果或 FISH 试剂过期而脱落，共纳入统计 533 例阳性胚胎。其中 Chr13、Chr16、Chr18、Chr21 以及性染色体阳性验证例数为：Chr13（59 例）、Chr16（53 例）、Chr18（41 例）、Chr21（61 例）、性染色体（47 例）；阴性胚胎样本有 1058 例进行了植入，569 例成功妊娠，获得 231 例核型分析检查结果（其中羊水穿刺核型分析 222 例，流产组织核型分析 1 例，因方案偏离等原因剔除 8 例），共纳入 223 例阴性胚胎。

通过对以上共 533 例 FISH 确认的阳性样本以及 223 例核型分析确认的阴性样本统计分析，待考评试剂盒的灵敏性为 100%（95%CI: 99.3%~100%），特异性为 98.2%（95%CI: 95.6%~99.5%）。阳性预测值为 99.2%（95%CI: 98.1%~99.8%），阴性预测值为 100.00%（95%CI: 98.4%~100.00%）。由于本临床试验无法对所有阴性样本以及阳性样本全部进行验证的特点，通过对受试者的基线特征和入组胚胎的基线特征进行分析，发现受试者基线和入组胚胎基线在已验证与未验证样本中均不具有显著差异，可以认为在本产品检测结果的统计中，完成验证的样本能够代表总体样本。

根据 2002 年卫生部颁发的《胎儿染色体核型分析技术规范》要求核型分析的准确率不低于 98%。对已完成验证的样本进行统计分析，得出本产品总符合率为 99.5%；利用基于二项分析的统

计算法得出所有样本的阳性预测值为 99.2%，阴性预测值为 100.0%，因此参考上述规范的要求，可认为该产品达到了临床诊断的准确性要求。

综上所述，该产品临床试验资料对产品的临床性能进行了全面研究，临床试验结果基本符合临床应用要求。申请人需在该产品上市后进一步完成以下工作：上市后需继续搜集至少 10 家临床机构、全部临床使用数据作为临床补充资料在产品下一次延续注册时提交，继续收集各染色体检测异常情况（本试剂检测阳性）及植入后（本试剂检测阴性）结果情况，植入后的胚胎继续追踪其与临床参考方法的检测结果（核型分析/出生随访）的对比情况。该项临床资料应当由出具数据各临床机构签章。

四、产品收益风险判定

根据“YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用”标准，对该产品进行风险分析。

（一）受益评估

本产品用于定性检测试管婴儿过程中体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞的脱氧核糖核酸（DNA），通过对胚胎部分细胞的 DNA 进行检测，分析胚胎染色体是否存在非整倍体数量异常，辅助临床医生判断胚胎是否植入。本产品适用于女性年龄 38 岁及以上进行试管婴儿的患者；夫妻双方或一方存在染色体异常的患者；三次以上的试管婴儿植入失败者；三次以上自然流产患者；生育过染色体异常患儿的夫妇。上述人群是胚胎染色体非整倍体高发人

群，通过检测结果来辅助判断胚胎是否植入，减少因植入异常胚胎而造成的反复种植失败、反复流产、出生缺陷等，减少患者生理、心理伤害及社会经济负担。

（二）风险评估

该试剂盒检测结果会受到样本来源、样本采集过程、样本运输条件等样本因素的影响，同时也受到试验操作、试验环境、试剂储存等试验因素的影响，可能导致数据质量降低或检测失败。使用者须了解检测过程中可能存在的潜在风险及检测的局限性，详见产品说明书中【检验方法的局限性】。

不符合该试剂盒说明书中【样本要求】的样本或不恰当的试验操作会导致数据质量降低或检测失败，请严格按照产品说明书中【样本要求】及【检验方法】的要求操作和进行试验过程质控。

该试剂盒在检测过程中涉及基因扩增，在非可控的实验室操作可能由于环境中气溶胶的存在导致结果不可靠，同时 PCR 操作过程中气溶胶的泄露可能会导致设备甚至实验室的污染。因此，请在可控的实验室进行检测操作，操作人员必须进行专业培训，严格按照说明书操作。

在现有技术条件下，该产品检测结果仅辅助医生判断胚胎是否植入，胚胎植入后还将按照体外辅助生殖相关诊疗规程对植入胚胎的情况进行产前检测和产前诊断等。

（三）受益-风险的确定

通过环境控制、生产监控、成品检验和增加说明书警示内容

等防范措施，对该试剂盒的已知和可预见的安全风险进行控制和降低，剩余风险可以被控制在可接受范围内，同时没有带来新的危害与安全风险。在目前认知水平上，认为该试剂盒上市带来的受益大于风险。尽管目前认为该试剂盒的受益大于风险，但是为保证用械安全，基于对主要剩余风险的防控，已在该试剂盒说明书中提示以下信息：

1.预期用途：该试剂盒适用于女性年龄 38 岁及以上进行试管婴儿的患者；夫妻双方或一方存在染色体异常的患者；三次以上的试管婴儿植入失败者；三次以上自然流产患者；生育过染色体异常患儿的夫妇。

2.警示及注意事项：该试剂盒说明书中明确了该试剂盒【检验方法的局限性】及使用中的【注意事项】。

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，属于创新医疗器械（编号：201600088）。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）、《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 5 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。申请人在该产品上市后需继续搜集至少 10 家临床机构、全部临床使用数据作为临床补充资料在产品下一次延续注册时提交，继续收集各染色体检测异常情况（本试剂检测阳性）及植入后（本试剂检测阴性）结果情况，植入后的胚胎继续追踪其与金标准检测结果（核型分析/出生随访）的对比情况。该项临床资料应当由出具数据各临床机构签章。

2021年10月22日

附件：产品说明书

胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (可逆末端终止测序法) 说明书

【产品名称】

通用名称：胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒（可逆末端终止测序法）

【包装规格】

42 测试/盒、96 测试/盒

【预期用途】

本产品用于定性检测试管婴儿过程中体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞的脱氧核糖核酸（DNA），通过对胚胎部分细胞的 DNA 进行检测，分析胚胎染色体是否存在非整倍体数量异常，辅助临床医生判断胚胎是否植入。本产品适用于女性年龄 38 岁及以上进行试管婴儿的患者；夫妻双方或一方存在染色体异常的患者；三次以上的试管婴儿植入失败者；三次以上自然流产患者；生育过染色体异常患儿的夫妇。

染色体非整倍体是指单个染色体或多个染色体数目的增加或减少，是临床上最常见的染色体数目异常。试管婴儿体外受精的胚胎中容易发生染色体非整倍体异常，异常胚胎植入女性子宫可导致种植失败、流产、出生缺陷等问题，通过胚胎植入前染色体非整倍体异常检测（Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies, PGT-A）可以减少植入染色体数目异常的胚胎，减少因植入异常胚胎而造成的反复种植失败、反复流产、出生缺陷等。临床常见的染色体非整倍体检测技术包括荧光原位杂交技术（Fluorescence In Situ Hybridization, FISH），微阵列比较基因组杂交技术（Comparative Genomic Hybridization, Array-CGH），单核苷酸多态性芯片检测技术（Single Nucleotide Polymorphism, SNP-Array）。

检测结果仅供参考，不单独作为确诊的依据，本产品不用于拷贝数变异的检测。

【检验原理】

人类早期胚胎会发生较高频率的染色体异常，其中以染色体非整倍体最常见。通过高通量测序技术对胚胎细胞染色体DNA进行检测，利用生物信息学方法对检测结果进行分析，最终可以获得胚胎细胞中染色体数目的信息。本试剂盒对囊胚期活检细胞样本（3-10个）进行全基因组扩增，实现DNA模板从pg级到μg级的均一性放大与富集。接着，对全基因组扩增产物进行片段化和接头连接。然后，采用PCR扩增的方法对片段化产物加入标签序列并实现文库的富集。使用XP磁珠完成对文库的纯化，获得片段大小为200-700bp的文库分子；对文库进行测序和数据分

析，即可获得胚胎细胞中23对染色体数目异常的信息。

胚胎细胞全基因组扩增通过低扩增偏好的方式进行，以尽可能无偏倚地保持样本原始DNA信息。扩增分三步进行：裂解，预扩增和扩增。对胚胎细胞裂解后，使用特殊结构的随机引物及配套组分对基因组进行预扩增，形成结构相对稳定的预扩增产物，最后使用与预扩增引物的非随机序列匹配的扩增引物及配套组分对基因组进行指数扩增。

本试剂盒结合可逆末端终止法高通量测序技术和生物信息学分析方法对胚胎囊胚期活检细胞中染色体数目异常进行定性检测。可逆末端终止测序技术的检测过程包括：将不同荧光基团标记的四种核苷酸以及DNA聚合酶同时加入流动槽通道中，按碱基互补原理，合成互补的DNA链；在碱基延伸过程中，每个循环反应只能延伸一个正确互补的碱基，根据四种不同的荧光信号确认碱基种类，读取该次反应颜色后，碱基保护基团被除去，下一个反应可继续进行。最终，通过对所有测序信号的分析，实现对DNA序列各个位点不同碱基的序列判定；并结合生物信息学分析方法，对人类染色体所属的DNA片段数量进行统计，将统计的结果与大量正常样本构成的参考集合相比较，即可获得检测样本中所含染色体DNA片段数量是否存在异常的信息，从而实现对人类23对染色体数目异常的判断，为临床上选择健康正常的胚胎提供辅助判断。

【主要组成成分】

试剂盒组成	组分名称	试剂名称	试剂组成	42测试/盒		96测试/盒		保存条件
				规格	数量	规格	数量	
A1部分	对照品	对照品1	21-三体细胞	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	-20±5℃ 保存
		对照品2	XO 染色体异常细胞	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	
		对照品3	染色体组成正常细胞	2.5 μL/管	1管	2.5 μL/管	1管	
	全基因组扩增试剂	裂解液	十二烷基硫酸钠，乙二胺四乙酸二钠，三羟甲基氨基甲烷	105 μL/管	1管	120 μL/管	2管	
		裂解酶缓冲液	牛血清白蛋白，水	201.6 μL/管	1管	230.4 μL/管	2管	
		裂解酶	细胞裂解酶，甘油	8.4 μL/管	1管	9.6 μL/管	2管	
		预扩增缓冲液	寡核苷酸序列，脱氧核糖核苷酸，氯化镁	201.6 μL/管	1管	230.4 μL/管	2管	
		预扩增酶	聚合酶，二硫苏糖醇，甘油	8.4 μL/管	1管	9.6 μL/管	2管	
		扩增缓冲液	寡核苷酸序列，脱氧核糖核苷酸，氯化镁	1.05 mL/管	1管	1.2 mL/管	2管	
		扩增酶	聚合酶，二硫苏糖醇，甘油	33.6 μL/管	1管	38.4 μL/管	2管	
		无核酸酶水	无核酸酶水	1.45 mL/管	1管	1mL/管	4管	

文库构建	转座酶混合液	片段化酶, 甘油	210 μL /管	1管	480 μL /管	1管
------	--------	----------	----------------------	----	----------------------	----

试剂1	转座酶缓冲液	氯化镁, 三羟甲基氨基甲烷-盐酸, 氯化钠	210 μ L/管	2管	480 μ L/管	2管	
	DNA重悬液	三羟甲基氨基甲烷-盐酸, 乙二胺四乙酸二钠	630 μ L/管	2管	720 μ L/管	4管	
文库构建试剂2	PCR扩增试剂	DNA聚合酶, 脱氧核糖核苷酸	630 μ L/管	1管	1.44 mL/管	1管	
	标签序列 F01	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F02	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F03	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F04	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F05	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F06	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F07	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F08	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F09	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F10	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F11	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 F12	寡核苷酸序列	20 μ L/管	1管	40 μ L/管	1管	
	标签序列 R01	寡核苷酸序列	55 μ L/管	2管	120 μ L/管	2管	
	标签序列 R02	寡核苷酸序列	55 μ L/管	2管	120 μ L/管	2管	
	A2部分	测序试剂1	测序引物、合成试剂	--	3盒	--	7盒
		杂交缓冲液	4-羟乙基哌嗪乙磺酸-盐酸, 氯化钠, 乙二胺四乙酸二钠	4.5mL/管	3管	4.5mL/管	7管
	B1部分	转座中和液	乙二胺四乙酸	210 μ L/管	1管	480 μ L/管	1管
B2部分	测序试剂2	PR2瓶	三羟甲基氨基甲烷盐酸盐, 氯化钠	500mL/瓶	3瓶	500mL/瓶	
	流动槽	化学修饰的芯片	--	3片	--	7片	

说明: 不同批号试剂盒中各组份不可以互换。

自备试剂及仪器:

1. Agencourt AMPure XP kit (Beckman Coulter货号: A63882)

2. QubitTM Fluorometer (Life Technologies货号: Q33218)

3. Qubit™ dsDNA HS Assay Kits或Qubit™ 1×dsDNA HS Assay Kits (Life Technologies 货)

号：Q33231)

4. Qubit™ assay tubes (Life Technologies货号：Q32856)

5. 胚胎染色体异倍体分析系统 (北京中仪康卫医疗器械有限公司，版本号：V1.01，医疗器械注册证书编号：)

【储存条件及有效期】

1. 试剂盒A部分于 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保存；试剂盒B部分于 $2-8^{\circ}\text{C}$ 保存。
2. 未拆封试剂盒在上述储存条件下有效期为6个月，试剂盒中冷冻保存组分可允许的冻融次数 ≤ 5 次，建议开封后的试剂盒在3个月内使用完毕。

【适用仪器】

MiSeqDx基因测序仪 (Illumina)

【样本要求】

1. 样本类型：

囊胚期滋养层细胞活检样本。

2. 样本采集：

样本的采集：按照《体外受精-胚胎移植实验室技术》(人民卫生出版社，2012.2)中“11.4.4 囊胚滋养层细胞活检”来操作，细胞采集数3-10个。在显微镜下，将活检后的胚胎细胞使用新鲜培养基洗涤2次，再使用PBS缓冲液洗涤3次，然后将洗涤后的细胞(约含 $0.5\mu\text{L}$ $1\times\text{PBS}$ 缓冲液)小心转移至装有 $2.0\mu\text{L}$ $1\times\text{PBS}$ 缓冲液的PCR管中。

3. 样本保存：

$-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保存时间不超过3个月；样本反复冻融次数不超过1次。应尽快进行扩增。

4. 样本运输：

干冰条件下运输；须确保样本送达时有足够的剩余干冰，且有缓冲装置，避免样本管在运输过程中被干冰冰块挤破。

【检验方法】

1. 全基因组扩增

1.1 细胞裂解

- 1) 将细胞样本冰上解冻并瞬时离心30s，用 $1\times\text{PBS}$ 缓冲液补至 $2.5\mu\text{L}$ ，同时用 $2.5\mu\text{L}$ $1\times\text{PBS}$ 缓冲液作为扩增的空白对照；
- 2) 向细胞样本及空白对照中加入 $2.5\mu\text{L}$ 的裂解液，瞬时离心，置于冰盒上；
- 3) 根据下表，在离心管中依次加入试剂，对裂解酶进行稀释，并使用移液器反复吹打混匀，置于冰盒上；

细胞裂解液混合物

反应体积 (μL)

NMPA 器审中心技术审评报告公开
www.cmde.org.cn

裂解酶缓冲液	4.8
裂解酶	0.2
反应体系总量	5

向细胞样本、空白对照管以及对照品管中加入5 μ L上一步制备的细胞裂解液混合物，瞬时离心（禁止振荡）；

注意：对照品包括对照品1、对照品2、对照品3

4) 在PCR仪上，按以下条件进行反应：75 $^{\circ}$ C 10分钟，95 $^{\circ}$ C 4分钟，25 $^{\circ}$ C 保持。

1.2 预扩增

1) 根据下表，制备全基因组预扩增混合物，并使用移液器反复吹打混匀；

全基因组预扩增混合物	反应体积 (μ L)
预扩增缓冲液	4.8
预扩增酶	0.2
反应体系总量	5

2) 向1.1制备的裂解物加入5 μ L上一步制备的全基因组预扩增混合物，瞬时离心；

3) 在PCR仪上，按以下条件进行反应：95 $^{\circ}$ C 2分钟；

95 $^{\circ}$ C 15秒，15 $^{\circ}$ C 50秒，25 $^{\circ}$ C 40秒，35 $^{\circ}$ C 30秒，65 $^{\circ}$ C 40秒，75 $^{\circ}$ C 40秒；4 $^{\circ}$ C 保持；

12个循环

4) 将全基因组预扩增产物置于冰盒上。

1.3 扩增

1) 根据下表，制备全基因组扩增混合物，并使用移液器反复吹打混匀；

全基因组扩增混合物	反应体积 (μ L)
扩增缓冲液	25
扩增酶	0.8
无核酸酶水	34.2
反应体系总量	60

2) 向1.2制备的全基因组预扩增产物中加入上一步制备的全基因组扩增混合物，颠倒混匀，瞬时离心；

3) 在PCR仪上，按以下条件进行反应：95 $^{\circ}$ C 2分钟；

95 $^{\circ}$ C 15秒，65 $^{\circ}$ C 1分钟，75 $^{\circ}$ C 1分钟；4 $^{\circ}$ C 保持；

24

14个循环

- 4) 反应结束立即将样本从PCR仪上取出，将扩增产物置于冰盒上，直至进行下一步操作。
- 5) 扩增产物-20±5℃保存不超过2个月。

1.4 全基因组扩增产物的质量控制

1.4.1 全基因组扩增产物的浓度测定：浓度测定采用Qubit™ Fluorometer系统，检测试剂为Qubit™ 双链DNA高灵敏度检测试剂盒，具体操作步骤参照产品说明书。细胞样本及对照品的浓度范围为20-80ng/μL；如果空白对照的浓度<8ng/μL，表明空白对照质量合格，将细胞样本及对照品按照2、3、4和5步骤进行文库构建、测序和数据分析；如果空白对照的浓度≥8ng/μL，可对空白对照进一步进行人类基因组比对率（map ratio）质量评价，按照1.4.2步骤进行操作。

1.4.2 对1.4.1步骤中浓度≥8ng/μL的空白对照扩增产物分别按照2、3、4和5步骤进行文库构建、测序和数据分析，测序人类基因组比对率（map ratio）值应不高于50%。

2. 文库构建

2.1 扩增产物片段化和标记

- 1) 预先取出转座酶混合液和转座酶缓冲液，将其置于冰盒上，融化后充分振荡混匀，瞬时离心；将转座中和液恢复到室温，振荡混匀并确保没有沉淀；
- 2) 将全基因组扩增产物稀释至0.2ng/μL，涡旋振荡15秒，瞬时离心；
- 3) 根据下表在0.2mL PCR管中依次加入试剂，并用移液器吹打混匀；

组分	反应体积 (μL)
转座酶缓冲液	10
转座酶混合液	5
0.2ng/μL的全基因组扩增产物	5
反应体系总量	20

- 4) 将上步反应液振荡混匀15秒，瞬时离心，在PCR仪上按以下条件进行反应：
55℃ 5分钟；10℃ 保持；
- 5) 当反应达到10℃时，取出反应管立即加入5μL转座中和液，振荡混匀15秒，瞬时离心，室温放置5分钟。

2.2 PCR扩增

- 1) 预先取出PCR扩增试剂和标签序列，室温融化后充分振荡混匀，瞬时离心；
- 2) 根据下表，在上一步片段化反应管中依次加入以下试剂；

组分	反应体积 (μL)
----	-----------

标签序列F-X	5
标签序列R-X	5
PCR扩增试剂	15
反应体系总量	50

3) 将反应液振荡混匀15秒，瞬时离心，在PCR仪上按以下条件进行反应：

72℃ 3分钟；95℃ 30秒，95℃ 10秒，55℃ 30秒，72℃ 30秒；72℃ 5分钟，4℃保持。

▲ 12个循环 ▲

提示：

- 加入标签序列时须反复核对
- 每次只打开一个管盖，谨防标签序列交叉污染

2.3 PCR产物纯化

- 1) 预先取出AMPure XP磁珠，室温平衡30分钟，涡旋振荡1分钟，充分混匀；
- 2) 按样本量配制80%的乙醇（80%乙醇须新鲜配制，配制量为500μL/样本），颠倒混匀；
- 3) PCR反应结束后，取出PCR管，瞬时离心，加入50μL磁珠，涡旋振荡5秒，静置5分钟，瞬时离心，再置于磁力架上静置至液体澄清，小心吸弃上清；
- 4) 加入200μL新鲜配制的80%乙醇，慢慢转动离心管两圈，让磁珠滚动起来，再将离心管置于磁力架上静置，待液体澄清后，小心吸弃上清；
- 5) 重复步骤4) 1次，进行第2次乙醇洗涤；
- 6) 将离心管从磁力架上取出，瞬时离心，再放回磁力架上，用移液器将残余的乙醇吸走，敞开管盖，室温晾干≤5分钟；

重要提示：

- 如磁珠过湿须延长室温晾干时间
 - 避免磁珠过度干燥，如磁珠有裂纹出现须盖好管盖，并立即进行下步试验操作
- 7) 将离心管从磁力架上取出，加入30μL DNA重悬液，吹吸5~10次将磁珠完全悬浮，涡旋振荡5秒，静置5分钟，瞬时离心。将离心管放置于磁力架上静置至澄清，吸取全部上清转移到1.5mL管中，即为纯化好的文库。

注意：不要吸取磁珠。

- 8) 用Qubit方法测定文库浓度，具体操作方法见操作步骤1.4；文库浓度不得低于0.6ng/μL。

3. 测序模板制备

3.1 混合文库

- 1) 将文库稀释到2nM，稀释倍数=文库浓度（ng/μL）×1515/450÷2(nM)，具体操作如下：

组分	体积 (μL)
文库	5
杂交缓冲液	稀释倍数×5-5

稀释后涡旋振荡15秒，瞬时离心；

- 2) 将每个稀释至2 nM的文库各取5μL加入至同一个1.5mL离心管中，涡旋振荡15秒，瞬时离心，即为混合文库。

3.2 文库变性

- 1) 将混合文库混合均匀，根据下表在1.5mL离心管中依次加入试剂，涡旋振荡15秒，瞬时离心；

组分	体积 (μL)
混合文库	10
0.2M NaOH	10

室温放置5分钟，在上步变性管中加入980μL的杂交缓冲液，混匀，瞬时离心；

- 2) 文库变性后浓度为20pM，进一步用杂交缓冲液稀释到12pM -15pM，根据下表比例进行稀释，稀释后涡旋振荡15秒，瞬时离心，即为上机文库。

组分	体积 (μL)			
	12pM	13pM	14pM	15pM
变性文库	360	390	420	450
杂交缓冲液	240	210	180	150

4. 上机测序

使用适用机型基因测序仪 (MiSeqDx)，按照仪器标准操作规程进行检测。

5. 测序数据分析

将测序获得的序列信息数据传输至《胚胎染色体异倍体分析系统》(北京中仪康卫医疗器械有限公司研制及生产)运行分析，获得判读结果。

- 1) 统计质控信息

人类基因组 (human assembly GRCh37/hg19) 比对后的原始数据使用samtools剔除基因组重

复区域的序列 (Reads)，以避免重复序列对分析结果造成影响。同时去除比对质量 (Map

Quality) 低于8、多匹配和非完全匹配到染色体上的碱基序列, 以确保测序数据的准确性以及每条碱基序列定位的唯一性, 从而得到有效序列。根据得到的序列, 统计样本中唯一匹配序列数 (Unique Reads)、碱基覆盖度 (Coverage)、序列总数 (Total reads)、线粒体比例 (MT Ratio)、比对率 (Map Ratio)、冗余度 (Duplication) 和GC含量 (GC Ratio) 等。

2) GC校正

将上一步得到的有效序列分配到事先划分好的200kb片段大小的基因组非重叠区域 (窗口) 中, 然后进行GC校正, 详细步骤为: 首先计算每个窗口区域的基因组GC含量; 然后以样本所有窗口的序列数平均数与该GC含量水平内窗口序列平均数的比值作为窗口GC校正权重, 重新计算窗口序列含量 (Reads Count, RC)。

3) 均一化校正

对每个样本测序数据量进行均一化后计算窗口的检测信号值 (RCid), 计算公式如下:

$$RCid = 20 \times \frac{\text{样本窗口内的RCi}}{\text{样本的avg_case}} \div \frac{\text{参考样本对应窗口的平均RCi}}{\text{参考样本的avg_control}}$$
$$avg_case = \frac{\text{样本常染色体所有窗口RCi总和}}{\text{样本常染色体窗口数目}}$$

RCi为染色体第i个窗口的RC值; 正常样本RCid理论值为20。

4) 隐马尔可夫模型分区

经过校正的检测信号值, 使用隐马尔可夫模型 (Hidden Markov Model, HMM) 计算判定其异倍性。设定染色体状态为五种: 0、10、20、30和40, 分别代表缺失、单倍体、二倍体、三倍体和四倍体。相同状态间的转移概率设为0.999, 不同状态间的转移概率为0.00025。通过统计已知核型样本的各窗口RCid值, 计算得到HMM计算中所需要的发射概率矩阵, 通过转移概率矩阵和发射概率矩阵及校正后样本的RCid值计算样本中各染色体片段的拷贝数状态概率, 预测每个片段区域的拷贝数状态。根据连续片段区域的状态对片段区域进行分区。

5) 判断结果

计算染色体所包含窗口检测信号值 (RCid) 的平均值作为整条染色体的检测信号值 (RCid), 根据参考范围判断染色体拷贝数, 生成报告结果, 修改数据分析状态, 并将分析结果返回到报告查看界面。计算分区信号值 (RCid), 根据参考范围判断分区拷贝数, 若为异常则进行提示。

6) 查看报告

a) 若检测样本中的某条染色体的RCid值 ≥ 26.97 或 ≤ 12.97 , 则表示该样本的该染色体存在非整倍体异常, 否则表示该次检测未发现非整倍体异常。

b) 若某条染色体的RCid值为0, 应判定为此样本未检测出该染色体, 同时对于常染色体而

言，此种检测结果为阳性纯合缺失，对于性染色体而言，此种检测结果应将X、Y检测结果共同

判断：

c) 对于X、Y染色体检测结果应共同判断，若X染色体检测结果为单体同时Y染色体检测结果为单体，则此样本X、Y染色体检测结果应判定为未发现非整倍体异常，不能分别判定为单体阳性（非整倍体异常）；

d) 本产品对于某些染色体多倍体阳性的情况，检测结果均表示为三体阳性。

6. 质控标准

6.1 每个样本的唯一比对有效数据量（reads数） $\geq 1M$ ；

6.2 每个样本的基因组覆盖率 $\geq 4\%$ ；

6.3 对照品1的检测结果为21号染色体三体；

6.4 对照品2的检测结果为性染色体单体；

6.5 对照品3的检测结果为阴性。

以上需要同时满足。

【参考范围】

通过Z值法确定样本参考范围，并经350例阴性囊胚活检样本和400例阳性囊胚活检样本测序分析验证，计算每个样本的24条染色体的RCid值，最终确定参考值的范围。对于临界值样本，我们通过对临床样本及企业参考品进行统计分析，从而得出临界值范围的上下限。

根据本试剂盒的研究资料，确定样本染色体RCid值的参考范围如下表所示。

RCid	判定
$RCid \geq 26.97$	三体
$12.97 < RCid < 26.97$	阴性/二体
$RCid \leq 12.97$	单体

【检验结果的解释】

- 常染色体：**常染色体的RCid ≤ 12.97 或RCid ≥ 26.97 ，分别表明检测样本的该条染色体为单体或三体（某条染色体多倍体阳性的情况，检测结果均表示为三体），即该条染色体存在非整倍体异常。
- 性染色体：**当X染色体的RCid值为 $12.97 < RCid < 26.97$ ，且Y染色体的RCid值为0；或X、Y染色体的RCid值均 ≤ 12.97 且不为0时，表明性染色体未见非整倍体异常，其他情况均为存在非整倍体异常。
- 当任意1条染色体的RCid值为 $23.17 < RCid < 26.97$ 或者 $12.97 < RCid < 17.90$ 时，表明该染色体为二体，但可能存在染色体片段异常或嵌合风险，可结合其他临床指征处理。

【检验方法的局限性】

1. 本试剂盒只用于检测染色体数目异常，检出结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或者排

除病例的依据。

2. 本试剂盒不能用于夫妻一方为平衡易位、染色体结构异常等造成的胚胎染色体结构变异的检测。
3. 对于小于等于4M的染色体拷贝数变异及嵌合比例不大于30%嵌合体样本，本试剂盒检出率较低。
4. 本试剂盒不能检测单倍体、三倍体、多倍体等全部染色体整倍增加或减少的异常。
5. 在少数情况下，鉴于当前医学检测技术水平、个体差异以及样本运输等原因，可能导致部分胚胎样本无法检测。

【产品性能指标】

国家参考品/企业参考品检测

1. 建库质量

采用国家参考品或经标化的企业参考品，试剂盒文库构建失败率不超过3.0%。

2. 数据量控制

采用数据量控制国家参考品或经标化的企业参考品，检测的唯一比对有效数据量应不低于1M，基因组覆盖率不低于4%。

在满足建库质量和数据量控制前提下，达到下列技术指标：

3. 阳性参考品符合率

采用国家参考品或经标化的企业参考品，异常片段大小大于4M的阳性参考品对应的染色体异常要求检出率达到100%，异常片段大小小于等于4M的阳性参考品对应的染色体异常检出率要求达到50%以上。

4. 阴性参考品符合率

采用国家参考品或经标化的企业参考品，阴性参考品应不得检出染色体异常。

5. 嵌合体参考品符合率

采用国家参考品或经标化的企业参考品，对30%嵌合的嵌合体样本检出率应达到30%以上，70%嵌合体样本检出率应达到60%以上。

6. 重复性

高通量测序检测系统使用同一批次试剂盒进行三次重复试验，要求三次试验结果在满足建库质量和数据量控制前提下，每次均满足1-5检测要求。

7. 临床试验情况

临床试验采用对比验证试验设计，每例纳入统计的样本均采用本试剂盒和金标准对比验证方法进行检测。染色体非整倍体阳性金标准对比验证方法为荧光原位杂交(FISH)；染色体非整倍体阴性金标准对比验证方法为染色体核型分析，包括产前诊断羊水穿刺核型分析、流产组织核型分析。

本试剂盒临床试验筛选 1221 对受试者夫妻入组并完成检测，在 1221 对受试者夫妻的 4640 例胚胎样本中，检测出染色体非整倍体阳性 1494 例，染色体非整倍体阴性 3135 例。阳性样本 FISH 验证 533 例，阴性样本随访到核型分析检查结果 223 例。通过对受试者和胚胎的基线特征分析，表明本临床试验的受试者及胚胎能够代表临床的实际情况，本试剂盒已验证样本的统计分析结果具有临床意义。统计分析结果显示，与金标准对照方法相比，本试剂盒检测胚胎染色体非整倍体的灵敏性为 100% (95%CI: 99.00%-100%)，特异性为 98.2% (95%CI: 95.6%~99.5%)，准确性为 99.5% (95%CI: 98.7%~99.9%)；本试剂盒检测胚胎染色体非整倍体的阳性预测值为 99.2% (95%CI: 98.1%~99.8%)，阴性预测值为 100.0% (95%CI: 98.4%~100.0%)；进行 Kappa 一致性检验，Kappa=0.99 (p<0.01)，显示本试剂盒与金标准对照方法具有良好的检测一致性。

【注意事项】

1. 本产品仅用于体外诊断。
2. 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发（2010）194号）等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。试验人员必须进行专业培训，严格按照说明书操作，按照试验过程严格分区进行（试剂准备区、标本制备区、扩增和产物分析区），试验操作的每个阶段使用专用的仪器和设备，各区各阶段用品不能交叉使用。
3. 操作注意安全防护。样品提取应在规定的实验场所进行，穿戴防护衣物、一次性手套和口罩，所有直接接触过样品的物体应进行消毒后丢弃或再次使用。
4. 所使用的接触试剂的材料均要求干燥、洁净，以防止污染。试验过程中所涉及的耗材为一次性使用，不得重复使用。
5. 使用前，液体试剂应混合均匀，尽量避免反复冻融。
6. 操作过程中，尽量减少荧光试剂的曝光时间。
7. 本试剂一次性使用，不同批号试剂禁止交叉使用，请勿使用过期试剂。

【参考文献】

1. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2012, 7:81.
2. Wells D, Kaur K, Grifo J, Glassner M, Taylor JC, FragouLi E, Munne S. Clinical utilisation of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. J Med Genet. 2014, 51(8):553-62.
3. Gutiérrez-Mateo C, Colls P, Sánchez-García J, Escudero T, Prates R, Ketterson K, Wells D, Munné S. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. FertilSteril. 2011, 95(3):953-8.
4. 黄国宁,孙海翔.体外受精-胚胎移植实验室技术.北京：人民卫生出版社，2012.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：北京中仪康卫医疗器械有限公司

住所：北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地天荣街19号院6幢204室

联系方式：010-68056969

售后服务单位名称：北京中仪康卫医疗器械有限公司

联系方式：010-68056969

生产地址：北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地天荣街19号院6幢204室

【医疗器械生产企业许可证编号】

【医疗器械注册证书编号】

【产品技术要求编号】

【说明书核准及修改日期】