

受理号：CQZ2400733

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：杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司

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.....	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

杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州经济技术开发区白杨街道 6 号大街 260 号 9 幢，16 幢

一层、二层

三、生产地址

杭州经济技术开发区白杨街道 6 号大街 260 号 9 幢，16 幢一层、
二层，18 幢 二层

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

本产品由仪器主机及仪器控制软件（ICS）（版本号：9）、SMRT® Link Berry Genomics 服务器软件（版本号：9）组成，其中仪器主机包括电源模块、环境控制模块、操作台模块、光学模块、传感器数据采集模块、计算机模块。

(二) 产品适用范围

该产品采用单分子实时测序技术，在临床上用于对来源于人体样本（不含 FFPE 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，仅限于使用循环一致性测序模式。不用于体细胞突变检测、表观遗传学突变的直接测序，且不用于人类全基因组的测序或从头测序。

(三) 型号规格

Sequel® II CNDx。

(四) 工作原理

本产品采用单分子实时（Single Molecule Real-Time, SMRT®）测序技术，以测序芯片（SMRT® Cell）为反应载体，每个测序芯片中含有数百万个纳米级的零模波导孔（zero-mode wave guides, ZMW）。单个 DNA 分子模板与测序引物杂交后与 DNA 聚合酶结合，落入并锚定于 ZMW 的底部，加入四色荧光标记的 dNTP 后根据碱基配对原则开始 DNA 互补链

合成。结合到聚合酶上的 dNTP 相较于游离扩增的 dNTP 会在 ZMW 孔底部停留更长时间，受激光激发后发出的对应荧光信号被高分辨率的光学检测系统识别，实现实时测序检测。

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，包括人外周血样本、流产组织样本、干血斑样本和羊水样本等临床常见样本类型。研究结果显示，该产品对常见样本类型在各检测项目（包含染色体非整倍体、染色体拷贝数变异、DNA 不同变异类型）建库最低 DNA 起始量下进行检测，检测结果与参考方法检测结果一致。

2. 测序准确率和精密度的研究

(1) 采用“测序仪性能评价用脱氧核糖核酸国家参考品”进行测序，在规定的测序覆盖率和测序平均深度下，测序准确性结果均符合要求。

a) 检测人基因组 DNA 参考品，比对率应不低于 99.0%，与单碱基变异 (SNP)、插入缺失变异 (Indel) 参考数据集比较，SNP 和 Indel 的准确率和灵敏度结果符合要求；

b) 检测人基因组 DNA 参考品，比对率应不低于 99.0%，与人基因组 DNA 参考序列中指定 1Gb 参考序列比对，测序一致序列准确率应不低于 99.0%；

c) 检测细菌和病毒 DNA 参考品，与对应参考序列比对，测序一致序列准确率应不低于 99.0%。

(2) 采用“长读长测序平台结构变异检测单体型国家参考品”进行测

序，在规定的测序覆盖率和测序平均深度下，测序准确性结果均符合要求。

a)检测已经 Sanger 验证的结构变异位点，检出率(位置 1000bp 以内，长度差距 20%之内，SV 类型一致)应不低于 90.0%，长度一致率(长度偏差不超过 10bp)应不低于 70%，位置一致率(断点偏差不超过 10bp)应不低于 50%；

b)检测高置信区间内的位点，灵敏度 (Sensitivity) 应不低于 85%，准确性应不低于 70%，F1-Score 应不低于 75%。

(3) 采用“长读长测序平台结构变异检测单体型国家参考品”进行 3 次重复测序，测序准确性结果均符合要求。

(4) 采用 NA12878 DNA 标准品进行检测，评价基因测序仪对单碱基变异 (SNP) 和插入缺失变异 (Indel) 的检测能力，结果均符合要求。

(5) 针对常规方法学较难检出的变异类型进行序列准确性研究，结果均符合要求。

(6) 针对不同插入/缺失长度下检测精密度进行研究，检测结果一致率为 100%，表明在不同插入/缺失长度下的检测精密度满足产品性能要求。

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 74%，检测下限为 11%。

(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 1145bp。

(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 7951bp，下限为 1bp；对缺失突变检测上限为 3402bp，下限为 1bp。

(4)短串联重复 CGG 重复数检测上下限的研究: 对人基因组 FMR1 基因 CGG 重复数进行检测，结果表明短串联重复 CGG 重复数检测上限为 504，下限为 1。

4. 变异检测的研究

产品针对检测单碱基变异(SNP)、插入缺失(InDel)、大片段缺失、染色体非整倍体、染色体拷贝数变异、复杂结构变异、高度重复序列、高度同源真假基因等突变类型的检测进行研究，结果表明：产品可对单碱基变异、插入缺失、大片段缺失、染色体非整倍体、染色体拷贝数变异、复杂结构变异、高度重复序列以及高度同源真假基因等突变类型进行检测。

5. 测序数据质量控制的研究

产品针对测序平均酶读长、测序通量、碱基错误率进行了研究，确定了测序数据质量控制指标。

6. 临床应用项目的研究

本研究主要对基因测序仪临床项目分析性能进行研究，考虑到产品适用范围、检测样本类型和检测项目等，选择具有代表性临床项目，染色体变异检测项目、地中海贫血基因检测项目、复杂结构变异和高度重复序列进行分析性能研究，研究内容主要包括提取方法研究、企业参考品符合性研究、分析特异性研究和临床样本研究。

(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

通过对基因测序仪进行临床前性能研究和临床评价，确定仪器的局限性如下：

(1) 本产品不用于全基因组测序或从头测序。

(2) 本产品采用单分子测序技术，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，不适用于 RNA 检测。

(3) 本产品不进行全长转录组测序。

(4) 目前该测序仪仅对单碱基变异（SNP）、插入缺失（Indel）、结构变异（SV）以及复杂结果变异类型、染色体拷贝数变异类型、高度重复序列类型的检测性能进行了研究。对 RNA 的检测尚未进行研究。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。该测序仪在临床上仅限于与已获得 NMPA 注册批准或备案的体外诊断试剂及配套软件配合使用。具体信息请参见相应的体外诊断试剂盒说明书。

(二) 产品有效期和包装

已提交基因测序仪使用期限分析评价报告,根据有效期影响因素表,对产品整机进行加速老化试验,确定该产品有效期为 8 年。

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

该产品包含 2 个软件,分别为仪器控制软件(ICS)和 SMRT® Link Berry Genomics 服务器软件。仪器控制软件(ICS)安全性级别为严重级,发布版本为 9; SMRT® Link Berry Genomics 服务器软件安全性级别为严重级,发布版本为 9。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,提交了软件研究资料和软件版本命名规则。

2 个软件版本命名规则均为 X.Y.Z.B,其中 X 表示主要版本,为软件发布版本, Y 表示次要版本, Z 表示补丁版本, B 表示软件构建。

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,提交了网络安全研究资料,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。

(四) 体外诊断设备安全性指标

该产品符合以下标准的要求:

(1) 电气安全:符合 GB 4793.1-2007、GB 4793.9-2013、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 中适用条款的要求。

综上所述，产品的电气系统安全和环境试验满足输入的要求以及适用法规和标准的要求。

三、临床评价概述

申请人在广东省妇幼保健院、柳州市妇幼保健院、郑州大学第一附属医院共 3 家医院进行了临床试验，选择地中海贫血基因检测、人类白细胞抗原（HLA）基因分型检测和染色体非整倍体检测作为代表性项目。

针对地中海贫血基因检测，对比方法采用已上市产品进行比较研究。入组样本为疑似地贫患者和携带者样本，有效样本例数为 457 例。其中针对点突变，灵敏度为 100.00%（95%CI: 97.24%,100.00%），特异度为 100.00%（95%CI: 98.87%,100.00%）；针对缺失型，灵敏度为 100.00%（95%CI: 97.88%,100.00%），特异度为 100.00%（95%CI: 98.71%,100.00%）。同时申请人还针对结构变异，选择了已上市产品进行比较研究，共纳入 212 例，其中包括三种复杂结构变异 $\alpha\alpha^{anti3.7}$ 、 $\alpha\alpha^{anti4.2}$ 、HK $\alpha\alpha$ 共 33 例，符合率均为 100%。

针对人类白细胞抗原（HLA）基因分型检测，有效样本例数为 209 例。对比方法采用 Sanger 测序法，针对 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DQB1、HLA-DRB1 进行检测，总符合率为 99.04%（95%CI: 96.59%,99.88%），对于不一致样本进行了充分的分析。

针对染色体非整倍体检测项目，入组样本为高危孕妇的羊水样本，其中有效例数为 379 例。对比方法采用了临床诊断金标准核型分析方法。灵敏度为 100.00%（95%CI: 95.13%,100.00%），特异度为 100.00%（95%CI: 98.75%,100.00%）。

同时申请人选择 HLA 检测项目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、稳定性、使用便捷性和使用安全性的评价。

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

本产品临床应用的主要受益为：

该产品采用单分子实时测序技术，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，为临床检测提供了一种新型的测序工具。

该产品临床使用主要风险为：

1.该产品临床上仅限于与已获得 NMPA 注册批准或备案的体外诊断试剂及配套软件配合使用，仅限于使用循环一致性测序模式。不用于体细胞突变检测、表观遗传学突变的直接测序，且不用于人类全基因组的测序或从头测序。

2.该产品使用中需注意电气安全、生物安全、网络安全等安全信息，相关内容已在说明书中予以提示。

综上，可以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 739 号）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 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后，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 09 月 28 日