

受理号：CSZ2400428

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：尿路上皮癌染色体异常检测试剂盒（联合
探针锚定聚合测序法）

产品管理类别：第三类

申请人名称：苏州宏元生物科技有限公司

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.....	10
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

苏州宏元生物科技有限公司

二、申请人住所

苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园A5 楼 302 单元

三、生产地址

苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园A5 楼 302 单元、苏州工业园区东堰里路 21 号生物医药产业园五期B区 5 号楼 301 单元（注册人自行生产）；苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园B5 楼 701 单元、801 单元、901 单元（委托生产）

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

产品主要组成成分见表 1:

表 1 试剂盒主要组成成分

名称	组分	主要组成成分	24 测试装 量	36 测试装 量	48 测试装 量	数量
试剂盒 I	片段化混合酶	DNA 限制性内切酶	120 μ L/管	180 μ L/管	240 μ L/管	1管
	片段化缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT	60 μ L/管	90 μ L/管	120 μ L/管	1管
	未修混合酶	DNA 聚合酶, 多聚核苷酸激酶	36 μ L/管	54 μ L/管	72 μ L/管	1管
	未修缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT, dNTPs	84 μ L/管	126 μ L/管	168 μ L/管	1管
	连接酶	DNA 连接酶	120 μ L/管	180 μ L/管	240 μ L/管	1管
	连接缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT, PEG6000	360 μ L/管	540 μ L/管	720 μ L/管	1管
	接头	核苷酸序列	120 μ L/管	180 μ L/管	240 μ L/管	1管
	PCR 扩增预混液	DNA 聚合酶, dNTPs, MgCl ₂	300 μ L/管	450 μ L/管	600 μ L/管	1管
	101、102...112	核苷酸序列	7.5 μ L/管	10 μ L/管	12.5 μ L/管	八联排管 ×1 四联排管 ×1
	201、202...208	核苷酸序列	10 μ L/管	12.5 μ L/管	17.5 μ L/管	八联排管 ×1
	阴性质控品	DA0050 细胞系 gDNA	10 μ L/管	10 μ L/管	10 μ L/管	1管
	阳性质控品	RT4 细胞系 gDNA	10 μ L/管	10 μ L/管	10 μ L/管	1管
试剂盒 II	纯化磁珠	磁珠, 缓冲液	800 μ L/管	1200 μ L 管	1600 μ L / 管	2管

(二) 产品预期用途

本产品用于体外定性检测尿液样本中的染色体臂 1q、3q、7p、7q、8q、17q的重复及染色体臂 9p、9q、17p的缺失。

本产品适用于疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断。

本产品适用于有血尿、膀胱刺激症等临床症状，或经影像学等非侵入性方法显示异常，临床可能需进一步检查的疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断，尤其是经影像学等非侵入性方法无法决策病例是否进行膀胱镜检查的辅助诊断。可为患者提供一种尿路上皮癌的无创辅助诊断选择，但不能作为肿瘤早期诊断或确诊的依据。临床医生应结合患者病情及其它实验室检测指标等因素对检测结果进行综合判断。

(三) 产品包装规格

24 测试/盒、36 测试/盒、48 测试/盒。

(四) 产品检验原理

本试剂盒适用于Gene+Seq-200 高通量测序平台的测序文库构建，包含待测样本的文库构建试剂及阴、阳性质控品，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。

首先，提取待检测的尿液样本中脱落细胞的基因组DNA，然后片段化处理，对所得片段进行末修加A处理，使用DNA连接酶将接头连接到DNA模板的两端，再使用带有标签序列的引物和聚合酶进行PCR扩增得到扩增文库，通过Gene+Seq-200 高通量测序

得到测序数据，通过配套的生物信息数据分析软件分析后获得待测样本的染色体拷贝数变异信息。

二、临床前研究概述

(一) 主要原材料

1. 主要原材料的选择

试剂盒主要原材料包括DNA限制性内切酶、DNA聚合酶、多聚核苷酸激酶、DNA连接酶、接头、PCR引物、磁珠、阴性质控品（DA0050 细胞系gDNA）和阳性质控品（RT4 细胞系gDNA）等。主要原材料均为外购，接头和PCR引物为申请人自行设计后委托第三方公司合成。通过功能性试验，申请人筛选出最佳原材料和供应商，同时制定了各主要原材料质量标准并经检验合格。

2. 企业参考品和对照品的设置情况

企业参考品包括阴性参考品、阳性参考品、最低检测限参考品和重复性参考品。阴性参考品：10份，由该试剂盒所有检测靶标为阴性的人源细胞系DNA和泌尿系统良性疾病（内含内源性干扰因素）、其他恶性肿瘤以及健康人样本DNA组成。阳性参考品：6份，涵盖该试剂盒所有检测靶标，由人源细胞系DNA制成。最低检测限参考品：9份，由涵盖该试剂盒所有检测靶标的临床样本或人源细胞系DNA制备而成。重复性参考品：4份，由涵盖该

试剂盒所有检测靶标的人源细胞系DNA以及所有检测靶标阴性的人源细胞系DNA组成。

试剂盒配套阴、阳性质控品用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。

(二) 生产工艺及反应体系研究

申请人对试剂盒反应体系的研究包括：样本提取用量、片段化混合酶加入量、片段化反应时间、末修混合酶加入量、末修加A反应时间、连接酶加入量、接头加入量、连接反应时间、PCR扩增预混液加入量、PCR引物用量、PCR循环数、磁珠用量、DNA投入量、测序反应体系、测序数据量研究等，最终确定了最佳的反应体系。

申请人根据试剂盒中试剂及组分的主要生产工艺的研究结果，确定了最佳的生产工艺。

(三) 分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括准确性、精密度、检出限、分析特异性（交叉反应和干扰物质研究）、核酸提取试剂性能研究。

1. 准确性研究

准确性研究中申请人使用 3 批成品试剂盒在适用机型上对阳性参考品、阴性参考品分别进行检测，检测结果显示阴性参

考品符合率、阳性参考品符合率均为 100%。同时申请人收集了若干例临床尿液样本对试剂盒准确性进行了研究，检测结果与基因芯片法检测结果进行比较，结果符合要求。

2. 精密度研究

精密度研究中申请人在适用机型上通过不同批次内/间、试验日内/间、不同操作者间、不同仪器间、不同实验室间对阴性、多靶标弱阳性、单靶标弱阳性、单靶标中阳性样本进行精密度评价，结果显示试剂盒精密度性能符合要求。

3. 检出限研究

检出限研究中申请人使用 3 批成品试剂盒，对不同浓度、不同变异比例的单靶标阳性细胞系或临床样本重复检测 20 次进行检出限的建立。用多例临床样本在检出限浓度水平上进行检出限的验证。结果表明本试剂盒的检出限为在 5ng DNA 背景下，10% 的变异比例。

4. 分析特异性研究

分析特异性研究进行了交叉反应和干扰物质研究。

在交叉反应研究中，对临床确诊为非尿路上皮癌的泌尿系统其他恶性肿瘤、非泌尿系统其他癌症、泌尿系统良性疾病样本以及血尿和非血尿样本进行检测；并对同一染色体区域其他

变异类型、靶标染色体长臂/短臂的微缺失/重复，正常人以及潜在同源序列进行研究，结果均显示申报试剂盒无交叉反应。

干扰物质研究结果显示，尿液中含有以下干扰物质：细胞保存液（2%）、尿酸（0.6g/L）、氯化钠（9g/L）、血红蛋白（2g/L）、抗坏血酸（50mg/mL）、胆红素（2mg/mL）、酒精（1%）、大肠杆菌（ 1×10^6 cfu/mL）、阿司匹林（3.3g/L）、白色念珠菌（ 1×10^6 cfu/mL）、金黄色葡萄球菌（ 1×10^6 cfu/mL）、吉西他滨（2mg/mL）、吡柔比星（0.12mg/mL）、丝裂霉素（0.12mg/mL）、卡介苗（0.36mg/mL： 3.6×10^5 cfu/mL）对检测结果无影响。

5. 核酸提取试剂研究

申请人采用临床样本对核酸提取试剂的提取效率、检出限、精密度和抗干扰能力进行了研究，结果表明本产品配套的提取试剂盒符合检测要求。

（四）阳性判断值研究

本试剂阳性判断值研究包含三部分，分别是参考数据库的研究、阳性判断值的确定和阳性判断值的验证。首先选择 1025 例非肿瘤人群建立了参考数据库。然后纳入 169 例尿路上皮癌患者、113 例泌尿系统良性疾病以及其他肿瘤样本，采用 ROC 曲线分析和 99% 特异性确定了本产品的阳性判断值。另外采用了 256 例临床样本对本产品的阳性判断值进行了验证，得到本产品

的阳性判断值为：当Z值 ≥ 3.000 时，代表染色体臂重复，当Z值 ≤ -3.000 时，代表染色体臂缺失，当 $-3.000 < Z值 < 3.000$ 时，代表未发生染色体拷贝数变异。对于本产品，当待检测样本染色体臂1q、3q、7p、7q、8q、17q的Z值 ≥ 3.000 和9p、9q、17p的Z值 ≤ -3.000 中任一条件满足时，判断为阳性，否则判断为阴性。

(五) 稳定性研究

申请人对产品的实时稳定性、运输稳定性、使用稳定性及样本稳定性进行了研究。

实时稳定性：将3批试剂盒置于规定储存条件下，分别于不同时间点使用企业参考品对试剂盒的性能进行检测，结果显示试剂盒在生产后保存至12个月各项性能指标均符合产品技术要求，产品有效期可达10个月。

此外，申请人对产品的运输稳定性、使用稳定性和样本稳定性分别进行了研究。结果显示，产品的性能均能满足产品说明书的声称。

三、临床评价概述

申请人在海军军医大学第一附属医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、西安交通大学第一附属医院、南京大学医学院附属鼓楼医院和上海市第一人民医院共五家临床机构完成了

临床试验。采用试验体外诊断试剂与尿路上皮癌临床参考标准进行比较研究，对产品临床性能进行评价。入组病例包括：有血尿、膀胱刺激症等临床症状的病例，包括经影像学等非侵入性方法显示异常，临床需进一步检查的疑似尿路上皮癌初诊患者，以及经影像学等非侵入性方法无法决策是否进行膀胱镜检查的病例。样本类型为尿液样本。临床试验共入组受试者 1041 例，其中临床参考标准确认尿路上皮癌病例 423 例（其中 0 期 124 例、I 期 159 例、II 期 55 例、III 期 65 例、IV 期 8 例），非尿路上皮癌病例 618 例；临床确诊为尿路上皮癌的病例中包括膀胱癌 294 例，肾盂癌 66 例、输尿管癌 63 例；入组病例包括肌层浸润性尿路上皮癌病例 130 例，非肌层浸润性尿路上皮癌 289 例；非尿路上皮癌包括泌尿系统良性疾病 403 例，泌尿系统的其他恶性肿瘤（肾癌和前列腺癌等）82 例，泌尿系统外的其它恶性肿瘤 133 例等。

试验结果显示，本产品与临床参考标准相比的临床灵敏度为 89.6%(95%CI: 86.32%, 92.16%)，临床特异度为 97.9%(95%CI: 96.43%, 98.77%)。

此外，临床试验还纳入 419 例疑似尿路上皮癌病例，采用试验体外诊断试剂与临床参考方法（NGS 方法）进行比较研究，确认本产品的临床检测性能。试验结果显示：针对染色体臂 1q

重复,阳性病例共 142 例,阳性符合率为 97.89%(95%CI:93.97%, 99.28%),阴性符合率为 98.56%(95%CI:96.35%, 99.44%);针对染色体臂 3q 重复,阳性病例共 135 例,阳性符合率为 97.04%(95%CI:92.63%, 98.84%),阴性符合率为 98.94%(95%CI:96.94%, 99.64%);针对染色体臂 7p 重复,阳性病例共 109 例,阳性符合率为 97.25%(95%CI:92.22%, 99.06%),阴性符合率为 98.39%(95%CI:96.28%, 99.31%);针对染色体臂 7q 重复,阳性病例共 104 例,阳性符合率为 99.04%(95%CI:94.75%, 99.83%),阴性符合率为 98.41%(95%CI:96.34%, 99.32%);针对染色体臂 8q 重复,阳性病例共 146 例,阳性符合率为 98.63%(95%CI:95.14%, 99.62%),阴性符合率为 97.44%(95%CI:94.80%, 98.75%);针对染色体臂 9p 缺失,阳性病例共 114 例,阳性符合率为 97.37%(95%CI:92.55%, 99.10%),阴性符合率为 99.34%(95%CI:97.64%, 99.82%);针对染色体臂 9q 缺失,阳性病例共 138 例,阳性符合率为 99.28%(95%CI:96.01%, 99.87%),阴性符合率为 97.15%(95%CI:94.48%, 98.55%);针对染色体臂 17p 缺失,阳性病例共 114 例,阳性符合率为 97.37%(95%CI:92.55%, 99.10%),阴性符合率为 98.69%(95%CI:96.68%, 99.49%);针对染色体臂 17q 重复,阳性病例共 102 例,阳性符合率为 97.06%(95%CI:91.71%, 98.99%),阴性符合率

为 98.74% (95%CI: 96.80%, 99.51%)。上述结果显示两者之间具有良好的 consistency, 本产品临床检测性能满足要求。

另外, 采用试验体外诊断试剂对 61 例尿路上皮癌患者手术前后的样本进行连续检测, 52 例样本术前检测结果为阳性, 其中 47 例术后检测结果为阴性; 9 例样本术前术后检测结果均为阴性, 表明尿路上皮癌手术切除后尿液中被测物水平降低。

综上所述, 该产品临床试验设计符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的相关要求, 产品临床性能满足技术审评要求。

四、产品受益风险判定

根据 GB/T 42062-2022《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对尿路上皮癌染色体异常检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)进行产品受益风险判定。

(一) 受益评估

本产品用于体外定性检测尿液样本中的染色体臂 1q、3q、7p、7q、8q、17q 的重复及染色体臂 9p、9q、17p 的缺失。

本产品适用于疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断。

本产品适用于有血尿、膀胱刺激症等临床症状, 或经影像学等非侵入性方法显示异常, 临床可能需进一步检查的疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断, 尤其是经影像学等非侵入性方法

无法决策病例是否进行膀胱镜检查的辅助诊断。可为患者提供一种尿路上皮癌的无创辅助诊断选择，但不能作为肿瘤早期诊断或确诊的依据。临床医生应结合患者病情及其它实验室检测指标等因素对检测结果进行综合判断。

(二) 风险评估

申请人对已知危险(源)进行风险评价,按照风险可接受准则判断每个危险(源)的风险是否达到可接受水平,对合理可行降低的风险、不经过风险/收益分析既判定为不可接受的风险采取控制措施,并对具体措施进行实施验证;同时重新对采取措施后的风险进行估计,确认其风险水平是否可接受。

尽管目前认为该试剂盒的受益大于风险,但为保证用械安全,基于对主要剩余风险的防控,已在该试剂盒说明书中提示以下信息:

1. 预期用途: 本产品用于体外定性检测尿液样本中的染色体臂 1q、3q、7p、7q、8q、17q 的重复及染色体臂 9p、9q、17p 的缺失。

本产品适用于疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断。

本产品适用于有血尿、膀胱刺激症等临床症状,或经影像学等非侵入性方法显示异常,临床可能需进一步检查的疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断,尤其是经影像学等非侵入性方法

无法决策病例是否进行膀胱镜检查的辅助诊断。可为患者提供一种尿路上皮癌的无创辅助诊断选择，但不能作为肿瘤早期诊断或确诊的依据。临床医生应结合患者病情及其它实验室检测指标等因素对检测结果进行综合判断。

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体外诊断试剂产品注册，属于创新审批产品。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 739 号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第 48 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。

2026 年 1 月 5 日

附件：产品说明书

尿路上皮癌染色体异常检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法） 说明书

【产品名称】

通用名称：尿路上皮癌染色体异常检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法）

【包装规格】

24 测试/盒、36 测试/盒、48 测试/盒。

【预期用途】

本产品用于体外定性检测尿液样本中的染色体臂 1q、3q、7p、7q、8q、17q 的重复及染色体臂 9p、9q、17p 的缺失。

本产品适用于疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断。

本产品适用于有血尿、膀胱刺激症等临床症状，或经影像学等非侵入性方法显示异常，临床可能需进一步检查的疑似尿路上皮癌初诊患者的辅助诊断，尤其是经影像学等非侵入性方法无法决策病例是否进行膀胱镜检查的辅助诊断。可为患者提供一种尿路上皮癌的无创辅助诊断选择，但不能作为肿瘤早期诊断或确诊的依据。临床医生应结合患者病情及其它实验室检测指标等因素对检测结果进行综合判断。

尿路上皮癌（urothelial cancer, UC）是起源于尿路上皮的一种多源性的恶性肿瘤，包括肾盂癌、输尿管癌、膀胱癌等，是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，其发病率居全球男性恶性肿瘤的第四位^[1]。

目前尿路上皮癌的临床诊断及评估方法包括影像学检查、尿脱落细胞检查、膀胱镜检查等，但这些方式往往不能满足临床需求，例如膀胱镜/输尿管镜作为当前的临床金标准，该方法有创，有一定的感染几率，对于原位癌漏检率较高。尿脱落细胞学具有较高的特异性，但检测灵敏度受肿瘤级别影响较大，低级别肿瘤漏检率偏高^[2,3]。

染色体不稳定（chromosomal instability, CIN）是肿瘤的基本特征之一，它是指细胞连续分裂过程中染色体分离不断出现错误，包括数目不稳定和结构不稳定。几乎所有人类肿瘤都存在染色体不稳定，对肿瘤恶性生物学行为的判断具有重要价值。最新文献表明，60~80%的人类肿瘤基因存在 CIN 的特点，并且 CIN 还与肿瘤分级、分期相关^[4,5]。染色体的缺失和重复是尿路上皮癌比较常见的染色体改变，这与其他肿瘤（如肉瘤或恶性血液病）中发现的染色体易位形成显著差异^[6]。

染色体臂 1q 的重复是尿路上皮癌比较常见的染色体变异之一^[7,8]，1q 的重复与肿瘤级别和

分期有较强的相关性。1q 区域的 *PFND2* 基因为膀胱癌的肿瘤分层和临床预后的生物标志物，*PFND2* 过表达与较差的疾病特异性生存率显著相关^[8]。

染色体臂 3q 区域的 *PIK3CA* 是肿瘤发生的驱动基因^[9]，临床上 FISH 方法诊断膀胱癌时，3 号染色体重复作为判断肿瘤的主要标记物之一^[10]。

染色体 7p 和 7q 拷贝数增加在膀胱癌中发生率 38%，且与肿瘤分级增加或病理分期增加有很高相关性^[11]。与浅表皮尿路上皮癌相比，7p 区域的 *EGFR* 编码的表皮生长因子受体表达升高，7p 的重复与肿瘤高级别、高分期相关，并且是尿路上皮癌的独立预后因子^[12,13]。

染色体臂 8q 的重复也是尿路上皮癌中常见的染色体拷贝数变化^[7]，相关研究报道 8q 重复在膀胱癌中发生率高于 20%^[14]。位于 8q24 的肿瘤驱动基因 *CMYC* 拷贝数与侵袭性膀胱癌表型高度相关^[15]，8q 重复将引起尿路上皮癌的进展。

染色体臂 9p 与 9q 的缺失是尿路上皮癌最常见的染色体变异，超过 50% 的浸润和非浸润尿路上皮癌中发现有 9 号染色体缺失，9p 与 9q 的缺失多发生在尿路上皮癌分期的早期^[9,14,16]。Orlow 等对 73 例膀胱肿瘤进行了详细的分析，结果显示 9p 区域的 IFN 簇(9p21)和 9q 区域的 q34.1-2 条带丢失频率最高^[17]。

调节细胞周期的抑癌基因 *TP53* 位于染色体臂 17p 上，染色体臂 17p 的缺失将引起抑癌基因 *TP53* 的抑癌作用丧失，故 17p 缺失在尿路上皮癌中比较常见，且 17p 缺失多发生在浸润性尿路上皮癌中^[18,19,20]。

染色体臂 17q 重复时尿路上皮癌常见的染色体变异^[14]，El-Rifai, W 发现相对于鳞状细胞癌，尿路上皮癌中 17q 重复更为常见^[7]。位于 17q 的 *ERBB2* 基因过表达与尿路上皮癌的进展有关，是一个独立的预后因素^[21,22]。

【检测原理】

本试剂盒适用于 Gene+Seq-200 高通量测序平台的测序文库构建，包含待测样本的文库构建试剂及阴、阳性质控品，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制。

首先，提取待检测的尿液样本中脱落细胞的基因组 DNA，然后片段化处理，对所得片段进行末端修加 A 处理，使用 DNA 连接酶将接头连接到 DNA 模板的两端，再使用带有标签序列的引物和聚合酶进行 PCR 扩增得到扩增文库，通过 Gene+Seq-200 高通量测序得到测序数据，通过配套的生物信息数据分析软件分析后获得待测样本的染色体拷贝数变异信息。

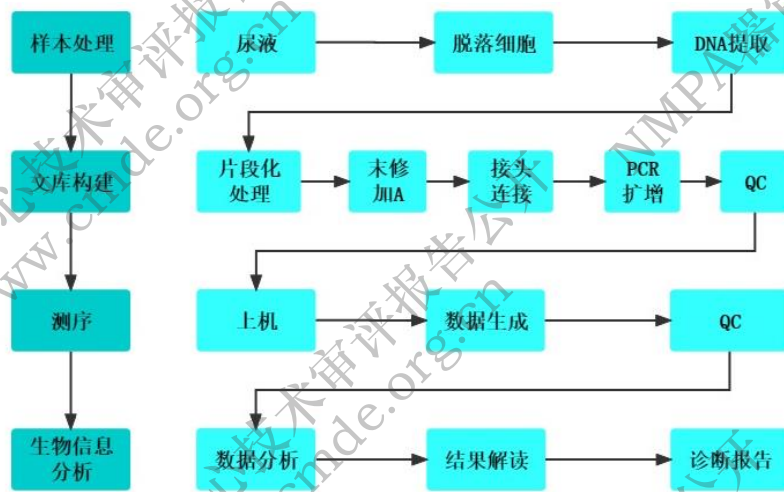


图 1 试剂盒检测步骤示意图

【主要组成成分】

1. 本试剂盒组成见表 1。

表 1 试剂盒组成

名称	组分	主要组成成分	24测试装 量	36测试装 量	48测试装 量	数量
试剂盒 I	片段化混合	DNA限制性内切	120 μL/管	180 μL/管	240 μL/管	1管
	片段化缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT	60 μL/管	90 μL/管	120 μL/管	1管
	未修混合酶	DNA聚合酶, 多 聚核苷酸激酶	36 μL/管	54 μL/管	72 μL/管	1管
	未修缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT,	84 μL/管	126 μL/管	168 μL/管	1管
	连接酶	DNA连接酶	120 μL/管	180 μL/管	240 μL/管	1管
	连接缓冲液	Tris-HCl, MgCl ₂ , DTT,	360 μL/管	540 μL/管	720 μL/管	1管
	接头	核苷酸序列	120 μL/管	180 μL/管	240 μL/管	1管
	PCR扩增预 混液	DNA聚合酶, dNTPs, MgCl ₂	300 μL/管	450 μL/管	600 μL/管	1管
	101、102... 112	核苷酸序列	7.5 μL/管	10 μL/管	12.5 μL/ 管	八联排管 ×1
	201、202...	核苷酸序列	10 μL/管	12.5 μL/	17.5 μL/	八联排管
	阴性质控品	DA0050细胞系 gDNA	10 μL/管	10 μL/管	10 μL/管	1管
	阳性质控品	RT4细胞系gDNA	10 μL/管	10 μL/管	10 μL/管	1管

试剂盒II	纯化磁珠	磁珠, 缓冲液	800 μ L / 管	1200 μ L / 管	1600 μ L / 管	2管
-------	------	---------	-----------------	------------------	------------------	----

阴性质控品 (NC) 来源于经验证无检测区域染色体拷贝数变异的细胞系提取的 DNA; 阳性质控品 (PC) 来源于已知染色体拷贝数变异细胞系提取的 DNA, 阳性质控品包含的染色体变异类型如下:

表 2 阳性质控品染色体变异类型

染色体区域	变异类型
9p	缺失
9q	缺失
17p	缺失
17q	重复

注: 阳性质控品不排除包含上表之外其他染色体拷贝数变异。

2. 试剂盒中不包含, 但该项检测必需配套使用的推荐试剂、耗材及仪器等, 详见表 3。

表3 自备试剂、耗材及仪器

用途	试剂名称/仪器名称	货号
提取试剂	核酸提取或纯化试剂 (备案号: 粤穗械备20150062, 广州美基生物科技有限公司)	IVD3018
核酸定量试剂	试剂: Qubit dsDNA HS Assay kit Qubit 1 \times dsDNA HS Assay kit Qubit ssDNA Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) 配套仪器: Qubit 3.0/4.0 Fluorometre	Q32851/Q32854 Q33231 Q10212
片段质控	试剂: DNA卡夹 (Bioptic) 配套仪器: Qsep生物片段分析仪	C105101/C405101
测序试剂	测序反应通用试剂盒 (备案号: 苏苏械备20241281, 苏州宏元生物科技有限公司)	PGD04
数据分析	尿路上皮癌染色体异常分析软件, 版本号1 (医疗器械注册证书编号: , 苏州宏元生物科技有限公司)	PGD02 (UDI: 06977401950217)
尿液样本保存	细胞保存液 (备案号: 苏苏械备20231285, 苏州宏元生物科技有限公司)	PGD16
其他试剂、耗材	水、无水乙醇、1 \times PBS、AMpure XP磁珠、灭菌枪头、灭菌0.2mL PCR管、1.5 mL和15mL离心管等	/

【储存条件及有效期】

1. 试剂盒 I 在 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下储存, 试剂盒 II 在 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 条件下储存, 有效期 10 个月。

2. 试剂开瓶后按规定条件储存，避免反复冻融，次数不超过 6 次。
3. 生产日期及使用期限：见标签。

【适用仪器】

基因测序仪，型号：Gene+Seq-200，苏州吉因加生物医学工程有限公司，注册证号：国械注准 20193220609。

【样本要求】

患者尿液样本收取后室温（10-30℃）条件下 2 小时内或者 2℃~8℃冷藏条件下 4 小时内进行样本处理，或使用细胞保存液室温（10-30℃）条件下 72 小时内进行样本处理。收取至少 30mL 尿液。

提取的 DNA 样本可于-20±5℃保存，保存时间不超过 3 个月。

构建的文库样本可于-20±5℃保存，保存时间不超过 3 个月。

【检测方法】

一、样本处理

1、核酸提取

转移15mL尿液样本至15mL离心管中，1600xg离心10min，小心倒去上清液，再用移液枪小心吸弃剩余的尿液。

加入200 μL 1× PBS缓冲液至上述离心管中，用移液枪小心吹打，打散细胞后转移至新的1.5mL离心管，使用核酸提取或纯化试剂（备案号：粤穗械备20150062，广州美基生物科技有限公司）进行尿液脱落细胞基因组DNA提取，严格按照说明书中培养或脱落细胞进行操作，最后加入60 μL预热至70℃的水洗脱DNA，提取的DNA样本可于-20±5℃保存，保存时间不超过3个月。

2、DNA样本质量要求：

DNA 提取后，使用核酸定量试剂 Qubit dsDNA HS Assay Kit 或 Qubit 1× dsDNA HS Assay Kit 及配套仪器检测 DNA 浓度。建议单个 DNA 提取浓度不低于 0.3ng/μL，若 DNA 浓度低于 0.3ng/μL，则建议重新提取。

二、构建文库

1.片段化处理

取试剂盒中阴性、阳性质控品各 5 μL (约 10.0ng) 与待测样本同步检测，待测样本按照以下步骤进行操作：

推荐 DNA 上样量 5ng~50ng。将 DNA 样本 x μL 加入已编好相应样本编号的 0.2mL PCR 管中，加入 17.5-x μL 水，2.5 μL 片段化缓冲液，最后加入 5 μL 片段化混合酶充分混匀。**配制过程在冰盒上进行**，体系如下表。

表 4 片段化处理

组分	体系 (μL)
DNA 样本	x
水	17.5-x
片段化缓冲液	2.5
片段化混合酶	5
总体系	25

注：每种试剂单独加入，切勿混合成 Mix。

瞬时离心（避免气泡）后放置于 PCR 仪上运行以下程序：

表 5 片段化处理反应程序

温度	时间	热盖
37 $^{\circ}\text{C}$	13-15min	105 $^{\circ}\text{C}$
65 $^{\circ}\text{C}$	30min	
4 $^{\circ}\text{C}$	∞	

注：DNA 投入 5~20ng，37 $^{\circ}\text{C}$ 运行时间 15min；投入 20~50ng，37 $^{\circ}\text{C}$ 运行时间 13min。

孵育完成后，立即进行下一步操作。

2. 末端修复加 A

加入 3.5 μL 末修缓冲液、1.5 μL 末修混合酶到上一步的片段化 DNA 混合液中。形成下表中的反应体系。**配制过程在冰盒上进行**。

表 6 末端修复加 A

组分	体系 (μ)
片段化 DNA 混合液 (上一)	25
末修缓冲液	3.5
末修混合酶	1.5
总体系	30

震荡混匀，瞬时离心（避免气泡）后放置于 PCR 仪上运行以下程序，程序如下表：

表 7 末端修复加 A 反应程序

温度	时间	热盖
----	----	----

65℃	30 min	105℃
4℃	∞	

孵育完成后，立即进行下一步操作。

3. 接头连接及纯化

加入 15 μL 连接缓冲液、5 μL 连接酶到上一步的末端修复反应混合液中，单独加入 5 μL 接头到上述反应液中，形成下表中的反应体系。配制过程在冰盒上进行。

表 8 接头连接

组分	体系 (μ)
末端修复反应混合液 (上一)	30
连接缓冲液	15
连接酶	5
接头	5
总体系	55

注：接头不能与连接缓冲液、连接酶混合，需要单独加入；连接缓冲液及连接酶为黏性液体，取用时需足量吸出，混合时避免产生气泡。

震荡混匀、瞬时离心(避免气泡)后将上述体系置于 PCR 仪中，运行程序：20℃ 30min，4℃ ∞；热盖关闭。

接头连接产物纯化：

- 提前从磁珠试剂盒中取出纯化磁珠，室温静置至少30min，使用前需充分混匀。
- 将上述步骤中的接头连接反应液转移到相应编号的1.5mL离心管，加入44 μL重悬的纯化磁珠，充分混匀。室温孵育7min。
- 将离心管置于磁力架上，待溶液澄清后，弃上清。
- 向其中加入新鲜配制的200 μL 80%的乙醇，静置30s后，弃上清。
- 重复步骤d一次。
- 吸弃掉残留的80%乙醇，注意不要吸到磁珠。打开管盖，室温晾干。
- 待磁珠成哑光色，离心管中加入9 μL水，充分混匀使磁珠重悬，室温孵育7min。

注：磁珠不可过度干燥。

- 将离心管置于磁力架上，静置。待溶液澄清后，取7.5 μL上清留待下一步扩增反应。

4. PCR扩增及纯化

将 12.5 μL PCR 扩增预混液加入到上一步的接头连接纯化后产物中，再依次加入 2.5 μL 的 101/102/103...112、2.5 μL 的 201/202/203...208，震荡混匀，瞬时离心。

表 9 PCR 扩增

组分	体系 (μL)
接头连接纯化后产物 (上一步)	7.5
PCR 扩增预混液	12.5
101/102/103...112	2.5
201/202/203...208	2.5
总体系	25

注：每管引物序列不同，同一次上机测序的样本文库使用 101/102/103...112、201/202/203...208 的组合应不同。PCR 扩增预混液为黏性液体，取用时需足量吸出，混合时避免产生气泡。

将混合好的 PCR 管放入至 PCR 仪中，运行以下程序。

表 10 PCR 扩增反应程序

温度	热盖
98°C, 30sec;	105°C
98°C, 10sec;	
65°C, 75sec;	
65°C, 5min;	
4°C, ∞	
} ×6-8 个循环	

注：若 DNA 起始量低于 20.0ng，建议扩增 8 个循环；若 DNA 起始量高于 20.0ng，建议扩增 6 个循环。

PCR 扩增产物纯化：

- 提前从磁珠试剂盒中取出纯化磁珠，室温静置至少 30min，使用前需充分混匀。
- 将 PCR 产物转移到相应编号的 1.5mL 离心管，加入 22.5 μL 重悬的纯化磁珠，充分混匀。室温孵育 7min。
- 将离心管置于磁力架上，待溶液澄清后，弃上清。
- 向其中加入新鲜配制的 200 μL 80% 的乙醇，静置 30sec，弃上清。
- 重复步骤 d 一次。
- 吸弃掉上层残留的 80% 乙醇，注意不要吸到磁珠。打开管盖，室温晾干。
- 待磁珠成哑光色，离心管中加入 42 μL 水，充分使磁珠重悬，室温孵育 7min。

注：磁珠不可过度干燥。

- 将离心管置于磁力架上，静置。待溶液澄清后，取 40 μL 上清至新的离心管中。

5. 文库质控

使用核酸定量试剂Qubit dsDNA HS Assay Kit或Qubit 1× dsDNA HS Assay Kit及配套仪器测定样本DNA文库的浓度，计算得到的单个文库总产量不低于100.0ng。否则建库样品不符合要求，应重新建库。

使用DNA卡夹及配套仪器Qsep系列片段分析仪对构建的单个文库进行片段质控，文库主峰为180~1800 bp，主峰平均片段大小（Average Size）为300.0bp~550.0bp，且主峰占比（Distribution）不低于90.0%。满足上述条件则文库合格；否则为不合格。

三、上机测序

1. 文库混合

本试剂盒要求每个样本产出不低于10M reads ($M=10^6$)，根据测序仪数据产出量将多个文库等摩尔量混合在一起，文库混合时要求每个文库混合体积不低于1 μ L，混合文库总量不低于100.0ng。使用核酸定量试剂Qubit dsDNA HS Assay Kit或Qubit 1× dsDNA HS Assay Kit及配套仪器测定混合文库的浓度，使用DNA卡夹及配套仪器Qsep系列片段分析仪测定混合文库的主峰平均片段大小。

2. 上机测序

本试剂盒适用机型基因测序仪（型号：Gene+Seq-200，注册证号：国械注准20193220609，苏州吉因加生物医学工程有限公司），适用测序反应通用试剂盒（备案号：苏苏械备20241281，苏州宏元生物科技有限公司），严格按照测序反应通用试剂和基因测序仪说明书进行上机测序。

混合文库投入量推荐50ng。测序方案为Customize，自定义测序参数为PE100（PE100为双端各测序100个碱基，共测200个碱基），双端测序，barcode长度为8。

使用核酸定量试剂Qubit dsDNA HS Assay Kit或Qubit 1× dsDNA HS Assay Kit、Qubit ssDNA Assay Kit及配套仪器测定产物浓度。

四、测序数据信息分析

按照测序数据配套的信息分析软件《尿路上皮癌染色体异常分析软件》（发布版本号：1，医疗器械注册证号：）操作说明进行相关染色体拷贝数变异分析，得到检测靶标染色体臂Z值。

【阳性判断值】

采用1025例确诊的非肿瘤患者尿液样本进行参考数据库的建立，然后对多例尿路上皮癌患者和多例非尿路上皮癌患者的尿液样本进行检测，得到的测序数据使用配套的信息分析软件《尿路上皮癌染色体异常分析软件》（UDI：06977401950217，发布版本号：1，苏州宏元生物

科技有限公司，医疗器械注册证号：

) 按照操作说明进行相关染色体拷贝

数变异分析，得到检测靶标染色体臂 Z 值。基于 ROC 曲线下面积-99%特异性，确定了阳性判断值。并采用包含临床确诊的多例膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌阳性样本和多例包括泌尿系统良性病变、泌尿系统其他肿瘤等阴性样本对阳性判断值进行验证。最终确定本产品的阳性判断值为：当 Z 值 ≥ 3.000 时，代表染色体臂重复，当 Z 值 ≤ -3.000 时，代表染色体臂缺失，当 $-3.000 < Z \text{ 值} < 3.000$ 时，代表未发生染色体拷贝数变异。对于本产品，当待检测样本染色体臂 1q、3q、7p、7q、8q、17q 的 Z 值 ≥ 3.000 和 9p、9q、17p 的 Z 值 ≤ -3.000 中任一条件满足时，判断为阳性，否则判断为阴性，具体见表 11-12。

表 11 阳性检出结果判定

检测靶标	Z 值分析结果	结果判定
1q	≥ 3.000	阳性
3q	≥ 3.000	阳性
7p	≥ 3.000	阳性
7q	≥ 3.000	阳性
8q	≥ 3.000	阳性
9p	≤ -3.000	阳性
9q	≤ -3.000	阳性
17p	≤ -3.000	阳性
17q	≥ 3.000	阳性

表 12 阴性检出结果判定

检测靶标	Z 值分析结果	结果判定
1q	< 3.000	同时满足时，判定为阴性
3q	< 3.000	
7p	< 3.000	
7q	< 3.000	
8q	< 3.000	
9p	> -3.000	
9q	> -3.000	
17p	> -3.000	
17q	< 3.000	

【检测结果的解释】

1. 文库构建结果：单个文库总产量要求不少于 100.0ng (单个文库总产量=单个文库浓度*体积)，单个文库主峰平均片段大小 300.0~550.0bp，主峰占比不低于 90.0%，否则不符合要求，需重新建库。
2. 上机测序结果：单个样本测序总序列数 (Total read) 不低于 10M Reads ($M=10^6$)，测序质量 Q30 $\geq 85\%$ ，唯一比对序列比例 (Uniquely mapped paired read%) $\geq 70\%$ (唯一比对序列比例

=唯一比对序列数/总序列数*100%)，否则不符合要求，需要重新上机测序。注：上机测序整个RUN的测序总序列数和Q30同样需满足上述要求。

3. 质控品结果：建议每批样本从文库构建至数据分析，应添加阳性质控品（PC）、阴性质控品（NC）各一例作为阴、阳性对照。阴、阳性质控品的文库构建结果、上机测序结果应满足上述要求。阳性质控品（PC）检测结果应符合试剂盒说明书表2，则该次检测结果可信；如果未检出，或在操作过程有误或有其他原因，此次检测结果无效。阴性质控品（NC）的检测结果应无检测区域染色体拷贝数变异，若有染色体拷贝数变异检出，则该次实验过程中可能出现污染，此次检测结果无效。
4. 结果判定：当染色体臂1q、3q、7p、7q、8q、17q的Z值 ≥ 3.000 时或当9p、9q、17p的Z值 ≤ -3.000 时，中任一条件满足时，判断为阳性，否则判断为阴性。

【检测方法的局限性】

1. 本试剂盒检测结果仅供临床参考，不得作为尿路上皮癌临床诊治的唯一依据。
2. 若经本试剂盒构建的文库经质控判定为不合格，则不建议进行下一步上机测序。
3. 本试剂盒阴性结果不能完全排除尿路上皮癌，尿液中肿瘤细胞含量过低或者肿瘤本身无染色体异常时，会造成检测阴性，检测阴性样本根据临床表现决定是否进一步检查和治疗。
4. 不合理的样本采集、运输以及处理不当的实验操作和实验环境均有可能导致假阴性或者假阳性结果。
5. 本试剂盒仅用于新鲜采集室温（10-30℃）2小时内、2℃~8℃冷藏4小时内的尿液或者采用细胞保存液室温（10-30℃）保存并在72小时内样本，未满足条件的样本提取的DNA检测结果可能受到影响。

【产品性能指标】

1. 试剂盒应组分齐全，包装外观应清洁、无泄漏、无破损；标识、标签字迹应清楚、无误，除磁珠外，其他组分在液体状态，应澄清，无浑浊、无肉眼可见的固体悬浮物或沉淀物。磁珠为棕黄色悬浮液，静置后可见分层，上清为澄清液体，下层为棕黄色沉淀物。
2. 阴性参考品符合率：检测10份试剂盒检测范围外的企业阴性参考品（N01-N10），结果均应为未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异。
3. 阳性参考品符合率：检测6份试剂盒检测范围内的企业阳性参考品（P01-P06），结果均应与对应的染色体拷贝数变异一致。

4. 最低检测限：在5ng基因组背景下，对变异比例10%的9份企业最低检测限参考品（L01-L09）进行检测，结果均应与对应的染色体拷贝数变异一致。
5. 重复性（精密度）：检测3份试剂盒检测范围内的企业重复性参考品（R02-R04），各重复检测10次，结果均应与对应的染色体拷贝数变异一致；检测1份试剂盒检测范围外的企业重复性参考品（R01），各重复检测10次，结果均应为未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异。
6. 干扰分析：当尿液中含有细胞保存液（2%）、尿酸（0.6g/L）、氯化钠（9g/L）、血红蛋白（2g/L）、抗坏血酸（50mg/mL）、胆红素（2mg/mL）、酒精（1%）、大肠杆菌（ 1×10^6 cfu/mL）、阿司匹林（3.3g/L）、白色念珠菌（ 1×10^6 cfu/mL）、金黄色葡萄球菌（ 1×10^6 cfu/mL）、吉西他滨（2mg/mL）、吡柔比星（0.12mg/mL）、丝裂霉素（0.12mg/mL）、卡介苗（0.36mg/mL： 3.6×10^5 cfu/mL）对检测结果无影响。
7. 临床试验结果：本产品临床机构一共完成了1041例有效临床样本检测，与临床参考标准对比，结果显示本产品的临床灵敏度为89.6%，临床特异度97.9%；共纳入419例样本进行与临床参考方法的比较，阳性符合率为97.89%，阴性符合率为98.56%。

【注意事项】

1. 本试剂盒仅供体外诊断使用。
2. 临床实验室及实验室操作人员应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发〔2010〕194号或现行有效版本）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。
3. 实验前，应仔细阅读说明书，严格参照说明书要求操作。只有经过培训且具有相应实验室技术的专业人员才能使用本试剂盒进行检测。
4. 本试剂盒受样本来源、采集过程、样本质量、运输条件、预处理等因素影响，同时也受DNA提取质量、操作环境以及当前生物分子生物技术局限性的限制，可能导致出现假阳性及假阴性的检测结果，使用者需了解可能存在的潜在风险及检测的局限性。
5. 本试剂盒的所有成分经过严格配制，更改或更换会导致最终结果无效。使用前，对发生冻结的试剂，融化后应混合均匀。尽量避免反复冻融。不同批号试剂盒组分不得相互混合使用。请勿使用过期试剂。
6. 实验时注意防止外源DNA对试剂的污染，注意先加完样品DNA后再进行对照品的操作。加样后尽快盖紧管盖，实验中所用耗材应密封丢弃至指定处理容器中。

7. 所有化学物品都具有潜在危险性，操作时，请穿着合适的实验室工作服，并佩戴一次性手套等防护性措施。在正常操作时若不慎将液体溅入眼中，应立即用冲眼器或大量清水冲洗眼睛。
8. 实验结束后，用10%次氯酸或75%酒精擦拭移液器和工作台，最后紫外线照射工作台。
9. 使用过的试剂盒为医疗废弃物，应妥善处理。须符合《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》以及国家和地区的相关要求。

【参考文献】

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019, 69(1):7-34.
2. Kamat, A.M., et al., Bladder cancer. *Lancet*, 2016. 388(10061): p. 2796-2810.
3. M, R., et al., European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. 2015. 68(5): p. 868-79.
4. SF, B. and C.L.J. Cell, The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment. 2018. 174(6): p. 1347-1360.
5. L, S., V. B., and S.C.J.N.r.C. oncology, Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer. 2018. 15(3): p. 139-150.
6. Cordon-Cardo C, Cote RJ, Sauter G. Genetic and molecular markers of urothelial premalignancy and malignancy. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(205):82-93.
7. El-Rifai W, Kamel D, Larramendy ML, et al. DNA copy number changes in Schistosoma-associated and non-Schistosoma-associated bladder cancer. *Am J Pathol.* 2000;156(3):871-878.
8. López V, González-Peramato P, Suela J, et al. Identification of prefoldin amplification (1q23.3-q24.1) in bladder cancer using comparative genomic hybridization (CGH) arrays of urinary DNA. *J Transl Med.* 2013;11:182.
9. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25-41.
10. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn.* 2000;2(3):116-123.
11. Field FG, Mayall BH. Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labeling index in human bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3807 - 13.
12. Neal DE, Marsh C, Bennet MK, Hall RR, Harris AL. Epidermal growth-factor receptors in human bladder cancer: Comparison of invasive and superficial tumors. *Lancet* 1985; 1: 366 - 8.
13. Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65:1619 - 25.
14. Prat E, del Rey J, Ponsa I, et al. Comparative genomic hybridization analysis reveals new different subgroups in early-stage bladder tumors. *Urology.* 2010;75(2):347-355.
15. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258: 818 - 21.
16. Hartmann A, Moser K, Kriegmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 1999;154(3):721-7.
17. Orlow I, Lianes P, Lacombe L, Dalbagni G, Reuter VE, Cordon-Cardo C. Chromosome 9 allelic losses and microsatellite alterations in human bladder tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 2848 - 51.
18. Dalbagni G, Presti J, Reuter V, Fair WR, Cordon-Cardo C. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993; 324: 469 - 71.
19. Sauter G, Deng G, Moch H, et al. Physical deletion of the p53 gene in bladder cancer. *Am J Pathol* 1994; 144:756 - 66.

20. Audenet F, Attalla K, Sfakianos JP. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it?. Urol Oncol. 2018;36(7):313-320.
21. Sato K, Moriyama M, Mori S, et al. An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. Cancer 1992; 70:2493 - 8.
22. Underwood M, Barlett J, Reeves J, Gardiner DS, Scott R, Cooke T. C-erbB-2 gene amplification: A molecular marker in recurrent bladder tumors? Cancer Res 1995;55: 2422 - 30.

【基本信息】

注册人（或者备案人）/生产企业名称：苏州宏元生物科技有限公司

住所：苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 A5 楼 302 单元

生产地址：苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 A5 楼 302 单元、苏州工业园区东堰里路 21 号生物医药产业园五期 B 区 5 号楼 301 单元

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

受托企业的名称：迈杰转化医学研究（苏州）有限公司

住所：苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B5 楼 901 室

生产地址：苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B5 楼 701 单元、801 单元、901 单元

联系方式：

生产许可证编号：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期及修改日期】