乙型肝炎病毒e抗原、e抗体检测试剂注册技术审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对乙型肝炎病毒e抗原、e抗体检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是针对乙型肝炎病毒e抗原、e抗体检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

（一）背景简介

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）属嗜肝DNA 病毒科， 是乙型病毒性肝炎的病原体。HBV 主要经血（如不安全注射等）、母婴及性接触传播。HBV 感染呈世界性流行，但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道，全球约20亿人曾感染HBV，其中2.4 亿人为慢性HBV感染者，每年约有65万人死于HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌（HCC）。

通过免疫学方法检测HBV标志物是临床最常用的HBV感染的病原学诊断方法。HBV具有三个抗原系统，如：HBsAg与抗-HBs、HBeAg与抗-HBe、抗-HBc及其抗-HBc-IgM检测等。HBV抗原与抗体的血清学标志物与临床关系复杂，必须对几项标志物综合分析，方有助于临床诊疗。

乙型肝炎病毒e抗原是从病毒C基因的第一个起始密码子开始翻译产生的包含Pre C及C序列的蛋白，该蛋白经细胞内蛋白酶切除其N端19个氨基酸及C端34个氨基酸后成为可分泌的e抗原。HBeAg为可溶性蛋白质，产生后分泌入血。它是在症状出现后大约1周出现，通常在几周后消失，但HBV慢性感染者可能持续存在。血清HBeAg与HBV复制及疾病传染性相关，在HBsAg阳性人群中，HBeAg的消失以及抗-HBe的出现是血清学转换的标志，这与HBV复制和传染性相对减弱相关。e抗原的血清学转换在临床治疗、预后判断过程中具有重要的意义。

近年来发现在一部分感染者中，HBV发生了在Pre C区的基因突变，导致HBeAg不能合成或合成量降低，从而出现了患者血清HBeAg检测结果为阴性，但HBV DNA仍在显著复制的情况。

（二）本指导原则适用范围

1.本指导原则适用于利用酶联免疫法、化学发光法、时间分辨免疫荧光法等免疫学方法，对来源于血清或血浆等人体样本中的HBeAg、抗-HBe进行体外检测，其临床预期用途如下：

（1）HBeAg适用于：急性及慢性乙型肝炎病毒感染的的辅助诊断；慢性乙型肝炎病毒患者HBeAg阳性与阴性人群区分；慢性乙型肝炎患者HBeAg 血清学转换的判定；慢性乙肝病毒携带孕妇及产褥期产妇的检测。该指标定量检测可用于抗病毒疗效的监测等。

（2）抗-HBe适用于：急性及慢性乙型肝炎病毒感染的的辅助诊断及慢性乙型肝炎患者HBeAg 血清学转换的判定。目前相关文献尚未阐明该标志物定量检测的临床意义。

3.本指南适用于检测HBeAg、抗-HBe的定性检测试剂，关于HBeAg的定量检测可参考本指南。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他等内容。其中，与预期用途相关的临床适应症应重点描述申报产品临床预期用途,包括适用人群、适应症及临床使用环境；产品描述应明确申报产品主要组成成分及检测原理；同类产品在国内外批准上市的情况，应着重从预期用途、产品性能等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。综述资料的撰写应符合《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第5号）和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求。

（二）主要原材料研究资料

1.主要原材料的范围

体外诊断试剂产品主要原材料是指影响检测反应的灵敏度与特异性的生物活性物质，本指南涉及产品的主要原材料如下:

（1）HBeAg检测试剂：包被用抗-HBe，标记用抗-HBe抗体，反应体系中各种信号放大、显示系统中涉及的生物活性物质，试剂盒中包含的定标液/对照品（如涉及）、质控品（如涉及）等。

（2）抗-HBe检测试剂：包被用抗-HBe抗体，标记用抗-HBe抗体，乙型肝炎病毒e抗原，反应体系中各种信号放大、显示系统中涉及的生物活性物质，试剂盒中包含的定标液/对照品（如涉及）、质控品（如涉及）等。

2.主要原材料的筛选

申请人应提供主要原材料的筛选过程及相关研究资料。主要原材料的筛选过程应有科学合理的实验设计、完整的实验过程、详实的实验数据及统计分析过程，申请人应能够依据研究过程确定产品的主要原材料。

（1）如主要原材料为外购，应确定供应商名称，供应商应为原材料的生产商，供应商应固定，不得随意更换。同时，抗原应明确抗原名称、生物学来源；抗体明确抗体名称、生物学来源、刺激免疫原名称及其来源（天然或重组）、克隆号（如为单克隆抗体）等信息。

（2）如主要原材料为申请人自制，生产企业应明确原材料的制备原理，描述制备过程。如抗原为天然抗原，应明确抗原制备所选病毒毒株、病毒的培养、抗原提取及纯化、抗原鉴定等方法及相关参数；如为重组抗原，则应写明目的基因的选择及来源、基因克隆过程（如特定脱氧核糖核酸（DNA）分子的体外处理、重组连接、转化和宿主细胞繁殖等实验过程）、抗原表达及抗原纯化鉴定等方法及相关参数。针对主要原材料抗体，应明确免疫刺激原的名称及来源。如为多克隆抗体，应明确免疫动物品系及抗体的收集、纯化过程；如为单克隆抗体，应明确免疫动物品系，杂交瘤细胞的制备、细胞的培养及抗体的收集、纯化过程。

3.主要原材料的质量控制标准

主要原材料的质量控制标准是生产企业对主要原材料的质量控制，生产企业应依据质量控制标准对原材料进行检验，检验合格方可用于生产。申请人应依据产品生产需求，制定科学、合理的主要原材料质量控制标准，在制定标准过程中建议遵循以下几点：

（2）主要原材料的质量控制标准应包括相应试验方法及原材料应达到的客观评价标准。

（3）主要原材料的质量控制标准，应至少包括原材料的功能性指标要求，功能性指标可以为功能性实验指标或其他体现原材料相应生物活性的指标。

（4）人源或其他生物源性原材料质量控制标准中应包含生物安全性指标。

（5）对于涉及标记的主要原材料，如外购方提供的为已标记好的原材料，则原材料质量控制标准除了对原材料本身的质量控制外，还应依据标记物特性，针对标记物制定相应的质量控制标准。

（6）质控品、定标液/对照品，主要原材料质量控制标准除被分析物外，还应包含基质的质量控制标准，例如基质中被分析物的浓度要求、阴阳性要求及生物安全性指标（如适用），质控品应明确赋值方法。

本指南涉及的主要原材料常见的质量控制指标见表2。申请人可根据产品生产及质量控制需求，针对主要原材料制定合理的控制标准。申请人需在申报资料中提供依据主要原材料的质量控制标准对原材料进行质检的资料，如主要原材料为外购，还需提供主要原材料供应商的出厂检测报告。

表2.主要原材料质量控制指标

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 主要原材料类别 | 质量控制指标 |
| 1 | 抗原 | 外观、蛋白浓度、纯度、分子量及功能性实验等 |
| 2 | 抗体 | 外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价及功能性实验等 |
| 3 | 标记用酶 | 酶的纯度值（RZ值）以及功能性实验 |

4.企业参考品

申请人应详细说明企业参考品的原料选择、制备、阴阳性确认等试验。

企业参考品的基质建议与申报产品适用的样本类型一致。企业参考品应至少包括：阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品、精密度参考品。参考品设置建议参考国家参考品，阳性参考品应着重考虑抗体滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品基本反应原理介绍，HBeAg检测试剂一般采用双抗体夹心法，抗-HBe检测试剂一般为竞争法。

3.申请人应提供产品生产工艺确定的研究资料，如：包被工艺、标记工艺、显色（发光）系统等研究资料。

4.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过实验确定上述条件的最佳组合。如涉及，申请人应提供酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

5.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过实验确定最终选择的用于样本稀释的基质或处理方法。

6. 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交产品所有性能评价的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、实验方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等。

分析性能评价的实验方法可以参考国际或国内有关体外诊断试剂性能评估的指导原则进行。对于此类产品，性能评估中所用样品（除非特别说明）可参考上述企业参考品的制备要求。各项性能评价应符合以下要求。

1.最低检测限（分析灵敏度）

申报产品最低检测限的性能评估资料应包含最低检测限的确定及验证过程。

（1）选取至少3份高浓度临床样本，采用临床参考方法或国家/国际标准品对其检测靶物质浓度进行确定，之后将临床样本做系列倍比稀释，将检测结果的阳性率在90%～95%（n≥20）的最大稀释倍数/度作为试剂盒的最低检测限。

（2）申报产品检测企业最低检测限参考品，检测结果应满足相应要求。

2.阴/阳性参考品符合率

申请人应考察申报产品检测企业阴/阳性参考品的符合情况，阳性参考品重在评估产品包容性，阳性参考品检测结果应为阳性。阴性参考品旨在评价试剂特异性，阴性参考品检测结果应为阴性。

3.精密度

企业应对申报产品精密度指标，如标准差或变异系数等的评价标准做出合理要求。因模拟样本并不能体现临床样本可能带来的所有变异因素，因此精密度评价中所用样本应至少包含精密度参考品及若干临床样本。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂本身的影响外，还应对分析仪、操作者、实验地点、检测批次等要素进行相关的验证。

（2）设定合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的检测，每天至少由2人完成不少于2次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。

（3）用于精密度评价的临床样本均应至少包含3个水平：临界阳性样品、（中或强）阳性样品，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

4.分析特异性

（1）交叉反应：

申请人应针对可能出现在检测样本中的病原体进行交叉反应验证，用于交叉反应验证的样品，除乙型肝炎病毒相关标志物外，评估 HBeAg检测试剂交叉反应的样本应尽量采用灭活病原体培养物或临床相关病原体抗原阳性样本；评估抗-HBe检测试剂交叉反应的样本应尽量采用临床相关病原体抗体阳性样本。病原体种类应包括人类EB病毒（EBV）、巨细胞病毒（CMV）、人类免疫缺陷病毒（HIV）、乙型肝炎病毒（表面抗原/抗体、核心抗体）、丙型肝炎病毒（HCV）、等。建议在病毒感染的医学相关水平进行交叉反应的验证，申请人应详细说明交叉反应样本来源、病原体鉴定和滴度确定的方法和结果等。

（2）干扰物质

应根据所采集样本类型，针对可能存在的干扰情况进行验证。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度条件（“最差条件”）下进行评价，干扰物质的选取应至少包括：血红蛋白、黄疸、脂血、类风湿因子、自身抗体及常见治疗性药物等。建议在阳性判断值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

（3）其他

抗凝剂研究，如申请人声称产品适用样本类型为血浆或血清，建议申请人采用血清血浆同源比对的方式对抗凝剂干扰进行研究，研究应能够覆盖所有声称的抗凝剂种类。

5.钩状（HOOK）效应

须采用多份高浓度样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复3～5份，对钩状效应进行合理的验证。用于该项研究的样本可为人工构建样本，建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

6.血清学转换研究

如果申报产品声称检测试剂还适用于测定血清学转换现象，应进行相应性能研究。可采用申报产品与已上市同类产品同时检测不少于五套乙型肝炎患者系列采集样本，也可采用申报产品检测不少于五套的商业化的血清转换盘。研究应当显示出患者发生血清转化过程中HBeAg消失、抗-HBe出现的趋势，同时，申报产品检测结果应与已上市同类产品检测结果一致，或满足商业化的血清转换盘的使用要求。

（五）阳性判断值确定资料

此类产品临界值通常采用定标液/对照品检测结果经特定的计算公式得出，样本检测结果通过与临界值进行比较以判断检测结果的阴阳性。建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行临界值的研究，明确临界值的计算公式。研究过程中应选取适当的临床样本，应包括经确认的标志物为阳性的样本及经确认标志物为阴性的样本。研究过程所需样本量应满足统计学要求。

如申报产品阳性判断值包含灰区，应明确灰区的确定依据，并提供相应支持性资料。

在阳性判断值设定后，申请人应当选取一定数量阴、阳性真实临床样本进行试验验证。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

申请人应对样本稳定性进行研究，主要包括冷藏和冷冻两种条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内，每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床试验

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

1.研究方法

该类产品临床试验建议采用观察性研究。临床试验可采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品（对比试剂）进行比较研究，评价两种方法检测结果的一致性，评价指标通常包括阳性符合率、阴性符合率等。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测方法学、检测性能等方面应与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性。

如申报产品在该类产品现有的临床预期用途下，有新的临床预期用途（如：定量检测产品的治疗效果监测等），应采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准进行比较研究，对产品新预期用途进行临床评价。临床参考标准是指现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括患者跟踪随访等。

如申报产品性能优于已上市同类产品，如产品灵敏度显著高于已上市同类产品，可将试验用体外诊断试剂与临床参考标准的比较研究和试验用体外诊断试剂与境内已上市同类产品的比较研究相结合，对产品的临床性能进行综合评价，从而支持预期用途所声称的内容。

2.受试者选择及样本收集

临床试验方案中应根据试验用体外诊断试剂的预期用途、目标人群和检测要求等合理确定临床试验受试者的选择要求和样本收集方法，包括：受试者入组/排除标准、样本收集的前瞻性和回顾性设计等。

根据产品临床验证的目的，入组人群应包含不同年龄段、不同性别人群，以及一定数量的孕妇及产褥期产妇。入组人群还应包括急性病毒性乙型肝炎患者及慢性乙型肝炎患者，同时根据临床验证需要，入组病例应包括疾病进展不同（如：免疫耐受期、免疫活动期等）患者。如申报产品声称可适用于“疾病监测”，临床试验应入组符合要求的病例，进行患者跟踪随访研究。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。如申报产品所适用的样本类型同时包含血清、血浆等多个样本类型，应针对不同样本类型进行同源比对。

建议临床试验采用前瞻性收集的样本进行研究，同时，在不影响产品临床评价目的的前提下，允许入组部分回顾性收集的样本。

3. 临床试验机构数量和要求

该类产品临床试验应在不少于3家（含3家）符合要求的临床试验机构开展。申办者应根据产品特点及其预期用途，综合不同地区乙型肝炎病毒流行情况等因素选择具有代表性的机构开展临床试验，包括受试人群的代表性等。

4.临床评价指标

该类产品临床评价指标主要包括试验用体外诊断试剂与已上市同类产品相比的阳性符合率、阴性符合率等。如试验用体外诊断试剂与临床参考方法进行对比研究，其临床评价标准还应包括临床灵敏度、临床特异度等。

5.临床试验样本量估算

适当的样本量是保证申报产品临床性能得到准确评价的必要条件。临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。临床试验样本量估算的方法有很多，如单组目标值法、优效性试验的样本量估算等。

HBeAg、抗-HBe检测试剂为定性检测产品，如临床试验采用申报产品与已上市同类产品进行比对的试验设计，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。样本量估算过程中，评价指标的临床可接受标准（P0）即HBeAg、抗-HBe检测试剂临床阴/阳性符合率应大于95%。

如申报产品性能显著优于已上市同类产品，可将试验用体外诊断试剂与临床参考标准的比较研究和试验用体外诊断试剂与境内已上市同类产品的比较研究结合，进行临床研究，可采用优效性试验样本量估算的方法估算样本量。

样本量估算过程中需要考虑临床试验中病例的剔除率，一般而言，病例剔除率不应高于10%。

临床试验样本量除需满足上述统计学估算的最低样本量要求外，还应保证入组病例覆盖受试者的各种特征；如临床试验研究有更合理的样本量估算方式，在说明其合理性后亦可采用。

6.统计分析

临床试验统计分析，应与临床试验目的一致，如临床试验目的为验证申报产品与已上市产品的一致性，统计分析一般以2×2表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率、Kappa值等指标及其可信区间。除此之外，还应同时进行假设检验评价两种分析方法的一致性。

如产品临床试验采用其他统计学模型进行统计分析，如优效性试验等，应充分说明其合理性。

7．伦理学要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应充分考虑临床试验用样本的获得和试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见。

8.质量控制

临床试验开始前，建议进行临床试验的预试验，以熟悉并掌握相关试验方法的操作、仪器、技术性能等，最大限度控制试验误差。整个试验过程都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

9.接受境外临床试验数据要求

如进口产品提交境外临床试验资料作为临床评价资料时，其境外临床试验资料在满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》要求的基础上，应至少有一家临床试验机构在中国境内，检测病例数不低于总病例数的1/3。评价过程应评估境外和境内人群中HBV的流行情况存在的差异。

（八）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据申请人产品研制、临床评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的有关要求，编写产品技术要求。

HBeAg、抗-HBe检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。申报试剂已有适用的国家标准品、参考品发布，申请人应在产品技术要求中提出检测要求。

按照《办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求，附录的编制应符合相关编写规范的要求。

（九）产品注册检验报告

根据《办法》的要求，首次申请注册的第三类体外诊断试剂产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。注册检验时应采用相应的国家标准品、参考品进行注册检验。

（十）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本采集及处理、检验方法、检验结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，进口体外诊断试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书中相关技术内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，HBeAg、抗-HBe检测试剂说明书编写应重点关注以下内容。

1.预期用途

产品预期用途的描述应符合现行的疾病诊疗规范、防治指南、专家共识，其临床试验入组病例应能够覆盖产品适用人群。如申报产品存在新的预期用途，应有充分的临床试验证据作为支持。

2.检验结果的解释

结合对照品（质控品）以及样本的检测结果，对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。检验结果的解释应以阳性判断值的研究结论为依据。如有适用的临床诊疗指南，则应在此项下引用，相应检验结果的解释应符合相关指南的要求。

3.检验方法的局限性

说明书应对产品检测的局限性进行说明，主要包括以下内容：

（1）本试剂检测结果应结合患者临床症状及其他相关医学检查结果进行综合分析，不得单独作为患者管理的依据。

（2）不合理的样本采集、转运及处理以及不当的实验操作和实验环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。

（3）申报产品应明确不同病程不同阶段样本的阳性率不一致。

三、参考文献

1.《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第5号），2014年7月30；

2.《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》，（国家食品药品监督管理总局公告2014年第16号），2014年9月11日

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国家食品药品监督管理总局公告2014年第17号），2014年9月11日

4. 国家食品药品监督管理总局关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告（国家食品药品监管总局公告2014年第44号），2014年9月5日

5. 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南（2015年版）.实用肝XVI脏病杂志，第19卷第3期2016年5月：V-XVI

6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017,67: 370-398.

7. Norah A. Terrault, *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. HEPATOLOGY, 2018,67(4):1560-1599.

8. FDA. Review criteaia for assessment of Hepatitis B “e” antigen and antibody to Hepatitis B “e” antigen in vitro diagnostic devices. 1991.12.

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。