

管制性毒素指引

訂定日期：2020.6.16

一、目的

為利國內持有、保存、使用、移轉及輸出入管制性毒素之設置單位落實生物安全及生物保全管理，特訂定本指引規範之。本指引主要規範經疾病管制署(以下稱疾管署)核准之管制性毒素設置單位。然而，對於設置單位持有、保存、使用低於管制總量的管制性毒素，仍須遵循本指引有關「排除列管」(Regulatory Exclusions)、「豁免」(Regulatory Exemptions)及「盡職調查」(Due Diligence)等章節要求。

二、名詞定義及規範範圍

(一)毒素係指以下有毒物質或產物：

1. 植物、動物或微生物(包含細菌、病毒、真菌、立克次體或原生動物等)之產物；
2. 感染性物質之產物；
3. 不論來源及生產方式，經重組或合成分子之有毒物質，包括：
 - (1) 由生物體所產生或經生物工程技術製造的任何有毒物質或生物產物；
 - (2) 此類物質之任何有毒性的同分異構物(isomer)或生物性產物、同源體(homolog)或衍生物。

(二)疾管署依法規範之毒素對象，主要是微生物來源之毒素。

三、管制性毒素與管制總量

設置單位持有、保存之管制性毒素總量未達下列管制總量者，比照第三級危險群(RG3)病原體管理規定辦理，免依疾管署「管制性病原及毒素管理作業規定」(以下稱作業規定)辦理。

(一) 管制性毒素

管制性毒素	管制總量
Botulinum neurotoxins(BoNT)*	1 mg
Diacetoxyscirpenol(DAS)	10,000 mg
Staphylococcal enterotoxins(Subtypes : A、B、C、D 及 E)	100 mg
T-2 toxin	10,000 mg

* Botulinum neurotoxins 以下簡稱 BoNT。

(二) 管制性毒素衍生物

管制性毒素衍生物是管制性毒素經過修飾的產物，例如透過添加羥基(hydroxyl group)，使其與原管制性毒素有不同的命名，但仍保留與原管制性毒素相似的毒性。例如，HT-2 毒素為 T-2 毒素之衍生物，具有相似的毒性，故 HT-2 毒素屬於管制性毒素。

(三) 非列管不具毒性之管制性毒素清單

1. T-2 glucoside。
2. 毒素次單元(subunits)，例如 BoNT 之輕鏈(light chain)。
註：任何含有 BoNT 重鏈(heavy chain)之重組全毒素(holotoxin)，因具有毒性，故皆受管制。
3. Toxoids：類毒素為毒素經化學或熱處理後，其毒性被去活化或抑制，但通常仍保有其抗原性(immunogenicity)之特性。

(四) 管制性毒素基因成分(genetic element)、重組/合成之核酸(nucleic acid)及有機體(organism)

下列基因成分、重組/合成之核酸物質及有機體(organism)，皆屬於列管之管制性毒素：

1. 重組/合成的核酸，其編碼帶有管制性毒素之毒性形式，如果該核酸：
 - (1) 可在活體內或活體外表現；
 - (2) 存在載體或重組的宿主基因體中，且可在活體內或活體外表現。

2. 經過基因修飾之管制性毒素。

四、Botulinum neurotoxins 及 Botulinum neurotoxin producing species of *Clostridium* 之管制要求

BoNT 及 Botulinum neurotoxin producing species of *Clostridium* 因具有最大的風險遭至蓄意濫用，而極可能造成人員大量傷亡，或對經濟、重要基礎設施或社會大眾信心造成毀滅性影響，故我國列為高危險管制性病原及毒素。此外，編碼帶有 BoNT 毒素形式的核酸且能夠表現者，同樣視為高危險管制性病原及毒素。

五、排除列管(Regulatory Exclusions)

(一) 不具毒性的管制性毒素

不具毒性的管制性毒素，指的是其不再能夠發揮毒性作用。以列管之核酸為例，「不具毒性」則為在無進一步基因操作的情況下，該核酸不能夠再產生具毒性的管制性毒素。一般而言，管制性毒素除去毒性的方式分為下列幾種：

1. 物理方式，例如熱或輻射；
2. 酵素方式，例如溶菌酶(lysozyme)；
3. 化學方式。

不同的處理方式（例如熱、輻射或化學處理）有其不同的作用機轉。管制性毒素經處理後去除毒性，係指暴露於該管制性毒素之下不會因毒性造成傷害，或是列管的核酸不再表現出具毒性的管制性毒素。只有在經過特定的毒素確效(validated)程序後，該管制性毒素才可認定為不具毒性。持有管制性毒素或列管核酸之設置單位，需對管制性毒素不具有毒性之確效負責。

(二) 管制性毒素暴露後之動物

經接種或暴露（例如經由吸入、皮膚吸收或食入）管制性毒素之動物，

不視為「管制性毒素」，故不需要飼養於管制區域。

如將經皮膚暴露於管制性毒素之動物移至非管制區域，必須先清除動物身上任何殘留的管制性毒素。自動物身上清除的管制性毒素，其處理方式與一般動物實驗中剩餘未使用的管制性毒素相同。

如果將實驗中剩餘未使用的管制性毒素保存不作銷毀，則必須有相關紀錄。經接種或暴露管制性毒素之動物，其動物數量之相關紀錄不需長期保存。

然而，管制性毒素注射或暴露予實驗動物以前，包含管制性毒素的操作過程(注射或暴露)或儲存期間皆受管制性病原及毒素法規之管理。操作管制性毒素(注射於或暴露予實驗動物)之場所，必要時須以實驗室生物安全規範之等級標準來評估，而非使用動物實驗室生物安全規範之等級標準；前述操作場所必須為經疾管署核准之設置單位。一旦完成注射或暴露，完全清除動物身上的管制性毒素後，動物即可移至非管制區域。

若用於注射或暴露實驗動物的毒素製劑中含有 Botulinum neurotoxin producing species of *Clostridium* 之活菌，則該毒素製劑及接種該毒素之實驗動物皆須被列管，除非毒素製劑中的菌體以經驗證的方法移除。

(三) 自然環境中的管制性毒素

自然環境中存在的管制性毒素，不受法規列管之範圍：存在於自然環境中的管制性毒素，且非刻意引進、培養、收集或萃取而來。下方表格所列存在於自然環境中之管制性毒素不受法規之列管：

管制性毒素	存在的自然環境
Botulinum neurotoxins (BoNT)	Botulinum neurotoxin producing species of <i>Clostridium</i> ；未刻意進行該菌之收集、萃取、增殖或製造 BoNT。
Diacetoxyscirpenol (DAS)	• <i>Fusarium sambucinum</i> 培養產生 DAS； • 自然情況下遭受真菌污染的食物（例如馬鈴薯）。

Staphylococcal enterotoxins (Subtypes : A、B、C、D 及 E)	<i>Staphylococcus aureus</i> strains 產生 A、B、C、D 或 E 亞型 Staphylococcal enterotoxins；未刻意進行該等菌株之收集、萃取、增殖或製造 Staphylococcal enterotoxins。
T-2 toxin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fusarium sporotrichioides</i> 培養產生 T-2 toxin； • 自然情況下遭受真菌污染的食物（例如燕麥）。

(四) 管制性毒素之管制時機

從自然環境中萃取、收集所得之管制性毒素，其管制時機如下表所示。

人工合成具毒性的管制性毒素時，皆須受到列管。

管制性毒素	管制時機
Botulinum neurotoxins (BoNT)	<ul style="list-style-type: none"> • 刻意收集、萃取、增殖或生產 BoNT。 註：經過許可含有 BoNT 的產品(例如 BOTOX)，BoNT 如依許可證規定，製成醫療目的使用之最終製劑時，即不再受到管制性病原及毒素法規之管制。
Diacetoxyscirpenol (DAS)	萃取培養液的上清液，或以有機溶劑萃取受污染的食品。
Staphylococcal enterotoxins (Subtypes : A、B、C、D 及 E)	刻意收集、萃取、增殖或生產 Staphylococcal enterotoxins subtypes A、B、C、D 或 E。
T-2 toxin	萃取培養液的上清液，或以有機溶劑萃取受污染的食品。

備註：

- 未達法定管制總量：比照 RG3 病原體之管理規定，報疾管署核准，始可持有、保存。
- 達法定管制總量：須先經疾管署核准為管制性病原及毒素設置單位，始可持有、保存。

(五) 臨床檢體中含有的毒素

以診斷或鑑別生物性毒素為目的，送交實驗室進行分析之臨床檢體。

例如，病患血清或糞便等臨床檢體。一般而言，負責分析臨床檢體是

否含有毒素的實驗室，不知道樣本或檢體中的毒素含量，且不會萃取或純化當中的毒素作為研究之用。

*這項列管排除條件不適用於已知含有管制性毒素之臨床檢體。

(六) 屬於副產物之毒素

執行產生 BoNT 之 *Botulinum neurotoxin producing species of Clostridium* 相關研究時，若 BoNT 是研究過程之副產物，只要該毒素之產生為非刻意經培養、收集、純化或萃取而來，並於毒素產生後 30 天內去除毒性或銷毀，則該毒素就不予列管。前述的副產物排除列管條件僅限於該毒素，*Botulinum neurotoxin producing species of Clostridium* 仍為列管對象。另外，如果含有毒素的物質保存超過 30 天，則該物質內的毒素將受法規列管，包含庫存管理要求。

(七) 經修飾已降低其毒性或效力之管制性毒素

實驗室可向設置單位之生物安全會提出書面申請，經單位生物安全會審查同意該修飾之管制性毒素已降低毒性，則可不受法規列管。一般而言，修飾之管制性毒素其毒性降低的方法為透過基因修飾（重組或合成），例如：基因刪除、點突變及嵌合體。通常須先以相關動物模型測試原管制性毒素之毒性，再對經修飾之管制性毒素驗證其毒性是否有降低。

書面申請資料需包含：申請該管制性毒素不受法規列管的理由、科學文獻或能夠證明經修飾之管制性毒素不會對公共健康及安全構成嚴重威脅的佐證文件。這些資料須包含以下內容：

1. 該修飾後毒素不會對人體造成毒性的文獻記載，或有定量的動物模型實驗，能夠證明經修飾後其毒性或效力降低。
2. 已知能夠降低人體影響或人體毒性的基因突變位點，或經相關動物模型實驗證明。
3. 具有證明「基因突變位回復至野生型菌株所具原有效力及毒性的

發生率為低」之數據。

4. 透過基因工程再次修飾該毒素，使其回復至野生型菌株所具原有效力和毒性的困難程度。

具有法規排除列管的已修飾管制性毒素，若為容易再次經由人為操作而恢復或增強其毒性者，則該恢復或毒性增強之已修飾管制性毒素，須受法規管理。

六、豁免(Regulatory Exemptions)

管制性病原、管制性毒素或含有管制性病原及毒素之產品，在特定的法律下經申請取得核准、許可或註冊，或為特定法律已明示之產品，可豁免「管制性病原及毒素管理作業規定」之列管。

七、庫存規範

所有使用中及長期保存的管制性毒素物質，都必須建立庫存紀錄。在每次使用管制性毒素後，須記錄目前保存管制性毒素各分管(vial)的數(重)量。目前使用的庫存紀錄，為查核的依據。有權限取得管制性毒素的人員，都必須經過設置單位管制性病原及毒素主管之指定，且人員應遵守相關管理法規。臨床或診斷實驗室以及其他設置單位所持有、使用或移轉的臨床檢體中若檢出管制性毒素，如檢體為用於診斷或確認(verification)之目的時，該檢體之管制性病原、毒素可豁免依作業規定之管理：於檢出管制性毒素後的 30 天內，可豁免法規的庫存管理要求。管制性毒素必須依照作業規定進行移轉，或使用經認可的滅菌或去活化方法就地(on-site)銷毀。管制性毒素在檢出至移轉或銷毀之保存期間，必須被安全保存，避免遭竊、遺失或釋出；若發生任何遭竊、遺失或釋出事件，都必須向疾管署通報；當實驗室由臨床檢體檢出管制性毒素時，須於 7 天內由設置單位通報疾管署。

八、無論管制性毒素持有量，設置單位都應遵守「感染性生物材料管理辦法」

經疾管署核准可使用及保存管制性病原及毒素之實驗室及保存場所，無論

管制性毒素的持有量是否超過總管制量，都必須遵守管制性毒素的相關法規。

九、登錄與生物安全等級

如果設置單位根據風險評估，使用之管制性毒素須於 BSL-3 實驗室操作時，則須選擇經疾管署同意啟用之 BSL-3 實驗室進行，且該 BSL-3 實驗室之操作規範、人員防護裝備、實驗室設備及設施，皆須符合疾管署訂定之實驗室生物安全規範。

十、運輸規範

有關運送管制性毒素，請遵循疾管署「感染性生物材料及傳染病檢體包裝、運送及訓練管理規定」。

十一、盡職調查 (Due Diligence)

盡職調查是由理性且謹慎的人員在特定情形下，所執行之審慎、思慮周全的調查行為活動。盡職調查沒有任何絕對的衡量標準，而是依特定個案之相關事實進行評估。

設置單位應有責任提供如何執行盡職調查的證明。

提供單位同意移轉管制性毒素之數(重)量前，應執行盡職調查，以利提供單位採取合理的措施以確保接收單位：

- 經疾管署核准可持有管制性毒素(未達管制總量，實驗室或保存場所取得設置單位生物安全會審核同意，並由設置單位報疾管署核准後，始得為之)。
- 處理或使用管制性毒素屬於合理需求(即能夠合理證明管制性毒素使用於預防性、保護性、善意研究，或其他以和平為目的之研究)。

如提供單位發現接收單位違反或疑似違反感染性生物材料管理相關法規時，或察覺有關管制性毒素之可疑活動時，須立即向疾管署通報。以防止可能有心人士藉由累積多次取得低於管制總量的管制性毒素，從事

非法之情事。

(一) 證明已執行盡職調查

提供單位可以透過以下幾種方式來證明接收單位處理或使用該管制性毒素是合理需求：

- 提供單位可要求接收單位說明該管制性毒素的使用目的，並留存文件紀錄。
- 提供單位可提出對於接收單位合理需求的理解/查證證明。

提供單位於移轉管制性毒素時，對於要求使用管制性毒素之接收單位留有適當資訊，內容包含但不限於以下：

- 接收單位的資料，包括負責人員姓名、機構名稱、地址、電話號碼及電子郵件。
- 管制性毒素名稱以及其移轉總量。
- 接收單位聲明之合理需求。

(二) 疑似違反感染性生物材料管理法規或可疑活動之通報

如提供單位發現接收單位違反或疑似違反感染性生物材料管理法規時，或察覺所移轉管制性毒素被使用於可疑活動時，提供單位須立即向疾管署通報，並提供接收單位的相關資料，例如姓名、單位名稱、地址、電話號碼及電子郵件。提供單位可以電子郵件或電話方式，與疾管署聯繫。

(三) 常見毒素盡職調查之問答

1. 問題：

管制性病原及毒素設置單位準備 3 支分管(vial)，每支分管(vial)的毒素含量皆低於管制性毒素管制總量，但其總量大於管制性毒素的管制總量。若將 3 支分管(vial)一次移轉，是否可以免除事先向疾管

署申請「管制性病原及毒素移轉核准」(請參閱作業規定之移轉要求)?

回答：

不可以。無論分成多少支分管(vial)，只要每次管制性毒素的移轉總量超過管制總量，就必須事先向疾管署申請「管制性病原及毒素移轉核准」，經核准後，始可將管制性毒素移轉給經核准的接收單位(因移轉管制性毒素總量超過管制總量，故接收單位須為經疾管署核准之管制性病原及毒素設置單位)。

2. 問題：

管制性病原及毒素設置單位準備 3 支分管(vial)，每支分管(vial)的毒素含量皆低於管制總量，但其總量大於管制性毒素的管制總量。若同一天將 3 支分管(vial)分 3 次運送移轉給同一接收單位，是否可以免除事先向疾管署申請「管制性病原及毒素移轉核准」(請參閱作業規定之移轉要求)?

回答：

不可以。無論分幾次運送，其移轉的總量都會使同一接收單位持有的管制性毒素總量超過管制總量。因此，在這個情況下，仍須事先向疾管署申請「管制性病原及毒素移轉核准」，經核准後，始可將管制性毒素移轉給經核准的接收單位(因移轉管制性毒素總量超過管制總量，故接收單位須為經疾管署核准之管制性病原及毒素設置單位)。

3. 問題：

設置單位於執行盡職調查後，將低於管制總量的管制性毒素移轉給接收單位。一週後，同一接收單位(因持有管制性毒素低於管制總量，故不須成為管制性病原及毒素設置單位)說明移轉的管制性毒素已耗盡，並要求原提供單位再次移轉低於管制總量的管制性毒素。該提供單位可以進行再次移轉嗎?

回答：

視狀況。如果提供單位發現接收單位有違反或疑似違反感染性生物材料管理法規時，或察覺所移轉之管制性毒素使用於可疑活動時，則提供單位須立即向疾管署通報，並拒絕再次移轉。然而，如提供單位理解或查證接收單位在一週內耗盡所移轉管制性毒素屬於合理範圍，且接收單位無囤積管制性毒素的疑慮，則提供單位可再次進行移轉。

4. 問題：

持有管制性毒素超過管制總量之管制性病原及毒素設置單位，移轉低於管制量的管制性毒素給其他單位時，適用感染性生物材料管理法規為何？

回答：

管制性病原及毒素設置單位移轉低於管制總量的管制性毒素給其他合理使用的設置單位，無需事先向疾管署申請管制性病原及毒素移轉核准，但須比照第三級危險群(RG3)病原體移轉規定辦理，並且管制性病原及毒素設置單位須在移轉管制性毒素之前執行盡職調查。管制性病原及毒素設置單位須將移轉數(重)量記錄在庫存紀錄中。

十二、 輸出入規範

- (一) 輸出(入)管制性毒素，應依「感染性生物材料管理辦法」及疾管署相關作業要點及規定辦理，檢具申請書及相關文件資料，函向疾管署申請核准，始得為之。
- (二) 有關輸出(入)管制性毒素所需之文件清單與其他管理規定，應依疾管署「感染性生物材料暨傳染病檢體輸出入管理規定」辦理。

十三、 檢出管制性毒素之要求

當因診斷或檢驗目的之臨床檢體檢出管制性毒素時，不論其含量皆須於檢出後7日內向疾管署進行通報。

檢出的管制性毒素(原臨床檢體除外)須依照疾管署作業規定之移轉要求,於檢出後 30 天內完成以下任一方式:

- 移轉至管制性病原及毒素設置單位;
- 就地(on-site)銷毀;
- 納入庫存(如檢出單位為管制性病原及毒素設置單位)。

備註:

檢出管制性毒素的剩餘臨床檢體不受上述規範,但被取出進行檢測且被證實具有管制性毒素的那一部份(臨床檢體)須受規範;移轉、銷毀或收集保存陽性臨床檢體進行庫存(僅適用於管制性病原、毒素設置單位)之要求,僅適用由原始臨床檢體被取出進行檢測之部分。剩餘臨床檢體不用來做為測試計畫的部份,不受上述規範。

公共衛生實驗室、臨床診斷實驗室通常會將管制性毒素檢驗業務委託給參考實驗室(或管制性病原及毒素設置單位實驗室),如該等實驗室於臨床檢體中檢出管制性毒素時,必須通知委託檢驗單位,以維持參考實驗室之責任豁免。委託檢驗單位對所持有管制性毒素(原臨床檢體被檢出管制性毒素),須遵循下列法規要求,包含但不限於:

- (一) 保全管制性毒素避免遭竊、遺失或釋出。
- (二) 不得持有、保存該管制性病原、毒素。
- (三) 該管制性病原、毒素必須銷毀,或經疾管署核准後移轉。
- (四) 無論數量,如該管制性病原、毒素遭竊、遺失或釋出時,必須通報疾管署。

若有發生遭盜竊、遺失或釋出的事件,設置單位必須於發現後 24 小時內通報(請參閱作業規定之異常事件通報要求)。

十四、實驗室能力試驗

任何診斷或臨床實驗室在進行能力試驗的過程中,如檢出管制性病原、毒素時,不論其含量皆必須向疾管署通報,通報期限為取得檢體後 90 天

內，以符合感染性生物材料管理法規之規定(請參閱作業規定之檢出管制性病原及毒素通報及處置要求)。

管制性病原、毒素在臨床、診斷、能力試驗中被檢出後，至移轉或銷毀期間，必須保全，以避免遭竊、遺失或釋出。若有發生遭竊、遺失或釋出的事件，設置單位必須於發現後 24 小時內通報 (請參閱作業規定之異常事件通報要求)。

十五、 訂定依據

參考美國「Select Toxin Guidance」(2017) 訂定本指引。

十六、 參考資料

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Division of Select Agents and Toxins & Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) Agriculture Select Agent Services, Select Toxin Guidance, 2017. Available at:
https://www.selectagents.gov/resources/Select_Toxin_Guidance.pdf

附錄：管制性毒素存在的自然環境、製造方法、管制時機之彙整表

管制性毒素	管制量	自然環境	製造方法	管制時機
Botulinum neurotoxins (BoNT)	1 mg	存在於食品樣本或臨床檢體中的毒素，未進行額外的收集、萃取程序。	BoNT 是由食品、糞便、血清及產 BoNT 之 Botulinum neurotoxin producing species of <i>Clostridium</i> 液態培養液萃取及純化而來。	· 刻意收集及萃取 BoNT 之時。 註：對於含有 <u>BoNT 且經過許可的產品</u> (例如： <u>BOTOX</u>)，一旦 <u>BoNT 製成最終製劑且依許可證規定之醫療目的使用時</u> ，則不再受到管制。
Diacetoxyscirpenol (DAS)	10,000 mg	· <i>Fusarium sambucinum</i> 培養產生 DAS。 · 自然情況下遭受真菌污染的食品 (例如：馬鈴薯)。	以含有 yeast extract、peptone 及 glucose 之液態培養液培養 <i>F. sambucinum</i> ，或以熟米飯培養。	萃取培養液的上清液，或以有機溶劑萃取受污染的食品。
Staphylococcal enterotoxins (SE) A、B、C、D、E subtypes	100 mg	· <i>Staphylococcus aureus</i> strains 可產生 Staphylococcal enterotoxins subtypes A、B、C、D 或 E。 · 存在於食品樣本或臨床檢體中，未刻意進行該菌之收集、萃取、放大或製造 Staphylococcal enterotoxins subtypes A、B、C、D 或 E。	Staphylococcal enterotoxins subtypes A、B、C、D 或 E 可由食品、糞便、血清及 <i>S. aureus</i> 液態培養液萃取而來。	刻意收集、萃取 Staphylococcal enterotoxins subtypes A、B、C、D 或 E。
T-2 toxin	10,000 mg	· <i>Fusarium sporotrichioides</i> 培養產生 T-2 toxin。 · 自然情況下遭受真菌污染的食物 (例如：燕麥)。	以含有 yeast extract、peptone 及 glucose 之液態培養液培養 <i>F. sporotrichioides</i> ，或以熟米飯培養。	萃取培養液的上清液，或以有機溶劑萃取受污染的食品。

備註：

- 未達法定管制總量：比照 RG3 病原體之管理規定，報疾管署核准，始可持有、保存。
- 達法定管制總量：須先經疾管署核准為管制性病原及毒素設置單位，始可持有、保存。