

管制性毒素指引

國防醫學院預防醫學研究所

副研究員 張天耀

109.07.25

Friday

訂定依據

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



https://www.selectagents.gov/resources/Select_Toxin_Guidance.pdf

OUTLINE

- 名詞定義及規範範圍
- 管制性毒素與管制總量
- Botulinum neurotoxins及Botulinum neurotoxin producing species of Clostridium之管制要求
- 排除列管(Regulatory Exclusions)*
- 豁免(Regulatory Exemptions)
- 盡職調查 (Due Diligence) *
- 輸出入規範*
- 檢出管制性毒素之要求

*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

目的

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核准之管制性毒素設置單位。
- 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。

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

目的

名詞定義及規範範圍



管制性毒素

毒物Toxicant is any toxic substance.

排除列管

毒素Toxin

豁免

A **toxin** is a **poisonous** substance produced within living cells or organisms; synthetic toxicants created by artificial processes are thus excluded.

庫存規範

由Toxic衍生而來，最早由德國有機化學家Ludwig Brieger(1849-1919)使用。

登錄

Toxins are biomolecules produced by **bacteria, fungi, insects, plants, vertebrate and invertebrate animals**, mainly for defensive purposes. These molecules induce detrimental effects in other organisms by inhalation, injection, ingestion or absorption.

盡職調查

實驗室檢出

Dorner, B.; Rummel, A. Preface Biological Toxins—Ancient Molecules Posing a Current Threat. Toxins 2015, 7, 5320–5321.

目的

毒素Toxin

管制性毒素

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：
 - I. 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；
 - II. 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。

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

疾管署依法規範之毒素對象，

主要是微生物來源之毒素。

附表五、生物毒素名單

項次	品項	運送包裝指示 1,2		說明
		P620	P650	
1	Botulinum neurotoxins 肉毒桿菌神經毒素	v		應遵循管制性毒素管理規定
2	Cholera toxin 霍亂毒素		v	
3	Clostridium perfringens toxins		v	
4	Corynebacterium diphtheriae toxin		v	
5	Diacetoxyscirpenol	v		應遵循管制性毒素管理規定
6	Pertussis toxin		v	
7	Shiga toxin ; shiga-like toxins		v	
8	<i>Staphylococcus aureus</i> toxins		v	
9	Staphylococcal enterotoxins (Subtypes : A、B、C、D 及 E)	v		應遵循管制性毒素管理規定
10	T-2 toxin	v		應遵循管制性毒素管理規定
11	Tetanus toxin		v	
12	Verotoxin		v	
13	Verruculogen		v	

衛生福利部感染性生物材料 管理作業要點

修正「衛生福利部感染性生物材料管理作業要點」，並廢止「衛生福利部管制性病原管理作業要點」，自2019年4月12日起生效。

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

管制性毒素 (Select Toxin)

- Toxins have been determined to have the potential to pose a severe threat to both human and animal health, to plant health, or to animal and plant products.
- 毒素具有潛在對於人類或動植物健康具強大威脅, 或對於動植物產業有強烈衝擊
- 作為生物戰劑之可能性。
- 管制性病原與管制性毒素- 量的管控

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

管制性毒素	管制總量
Botulinum neurotoxins(BoNT)* 肉毒桿菌神經毒素	1 mg
Diacetoxyscirpenol(DAS) 二醋酸蔗草镰刀菌烯醇(蛇型毒素)	10,000 mg
Staphylococcal enterotoxins(Subtypes : A、B、C、D 及 E) 葡萄球菌腸毒素	100 mg
T-2 toxin	10,000 mg

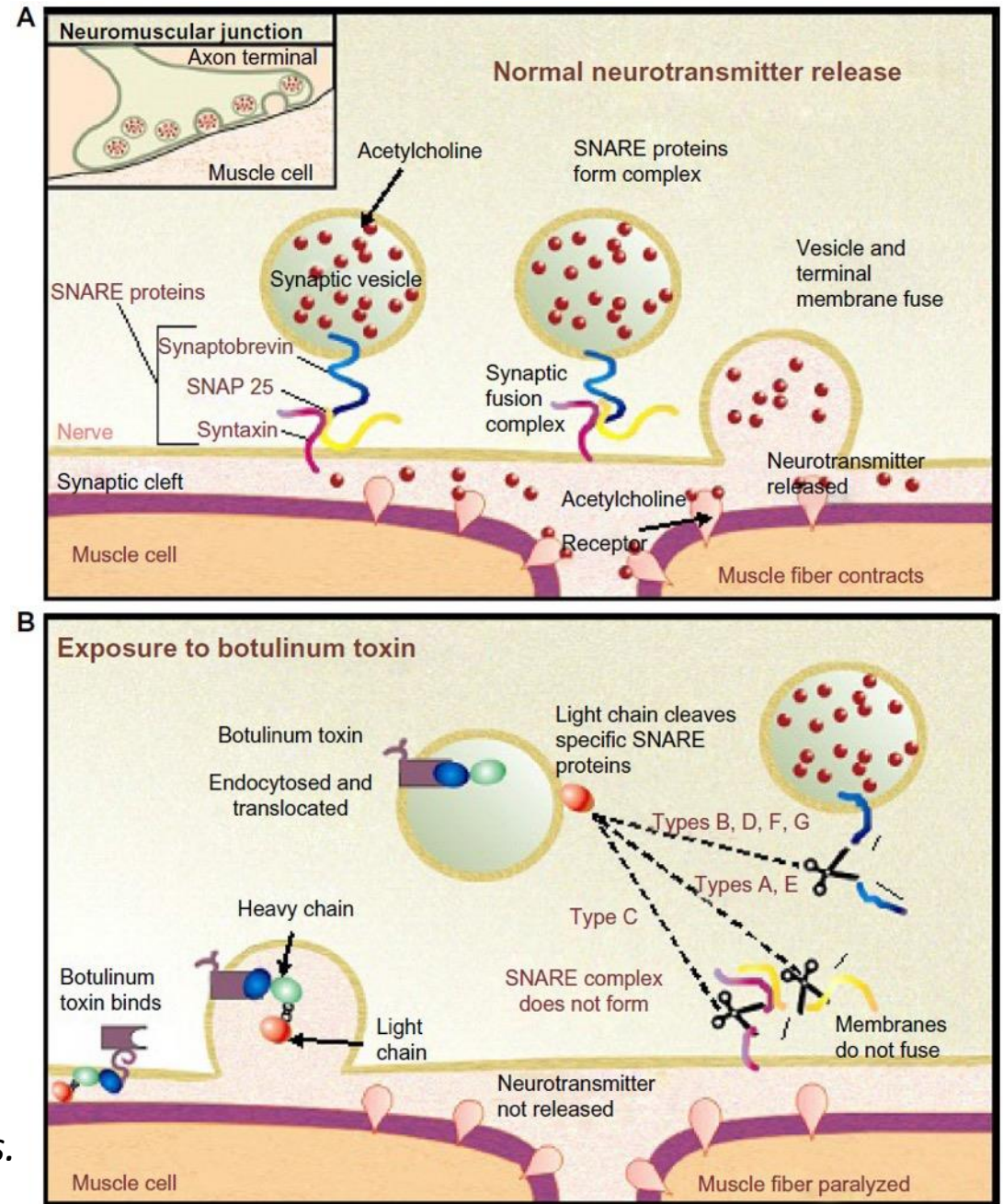
設置單位持有、保存之管制性毒素總量未達管制總量者，比照**第三級危險群(RG3)病原體**管理規定辦理，免依疾管署「管制性病原及毒素管理作業規定」辦理。

1. Botulinum neurotoxins (BoNT)

肉毒桿菌神經毒素

- 肉毒桿菌(*Clostridium botulinum*)
- 共有7種血清型(A-G)
- 1895年肉毒桿菌中毒(botulism)
Block Acetylcholine release, muscle paralyzed
- 1980年BoNT臨床應用
- 1996年美容用途發表

Singh, Bal Ram & Kukreja, Roshan. (2015). The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular and pharmacological insights. *Research and Reports in Biochemistry*. 2015. 173.



Highly Toxicity of BoNT

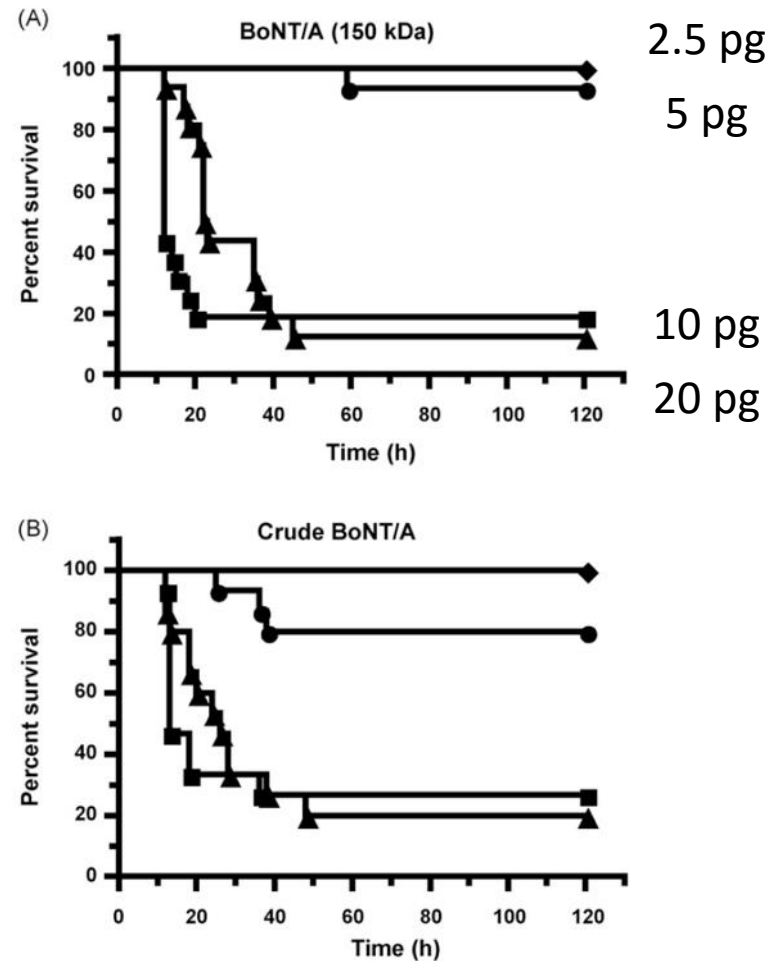


Fig. 3. Survival curves of mice treated i.p. with 150-kDa BoNT/A holotoxin (A) or crude BoNT/A (B). Percent survival was plotted over time. Mice were dosed as follows: 20 pg/mouse (squares), 10 pg/mouse (triangles), 5 pg/mouse (circles), and 2.5 pg/mouse (diamonds).

Cheng LW, Onisko B, Johnson EA, et al. Effects of purification on the bioavailability of botulinum neurotoxin type A. *Toxicology*. 2008;249(2-3):123-129. doi:10.1016/j.tox.2008.04.018

TABLE 6
Toxicity of BoNTs in mice upon i.p. injection expressed as LD₅₀ (ng/kg)

Toxin Type	LD ₅₀	Reference
BoNT/A1	1.15 ^a	Duff, et al., 1957a
	0.45	Nakamura et al., 2010
	0.38	Pier et al., 2011
	0.40	Whitemarsh et al., 2013
	0.40	Pellett et al., 2015b
	0.25	Azarnia Tehran et al., 2015
BoNT/A2	0.11	Pier et al., 2011
	0.39	Whitemarsh et al., 2013
BoNT/A3	0.35	Whitemarsh et al., 2013
BoNT/A4	400–500	Whitemarsh et al., 2013
BoNT/A5	0.35	Whitemarsh et al., 2013
	1.93 ^a	Lamanna and Glassman, 1947
	1.23 ^a	Duff, et al., 1957b
BoNT/B1	0.41	Nakamura et al., 2010
	0.45 ^b	Azarnia Tehran et al., 2015
	0.40	Fan et al., 2016
BoNT/B2	0.40	Notermans et al., 1982
	5.00	Notermans et al., 1982
BoNT/C1	2.30	Tsukamoto et al., 2005
	1.65	Morbiato et al., 2007
	0.92	Nakamura et al., 2010
BoNT/CD	1.42	Notermans et al., 1982
	1.80	Matsuda et al., 1986
	1.92	Tsukamoto et al., 2005
BoNT/D	0.80	Nakamura et al., 2010
	0.15	Tsukamoto et al., 2005
	0.18	Nakamura et al., 2010
BoNT/E1	0.83	Eleopra et al., 2013
	0.43	Pellett et al., 2015b
	0.02 ^b	Azarnia Tehran et al., 2015
BoNT/DC	0.05	Nakamura et al., 2010
BoNT/E1	0.65	Pier et al., 2011
	0.84	Chatla et al., 2012
BoNT/F1	1.00	Meunier et al., 2003
	2.50	Oishi and Sakaguchi, 1974
BoNT/FA	10.0	Meunier et al., 2003
	2.20	Fan et al., 2016
BoNT/G	1.30	Maslanka et al., 2016
	5.00	Schiavo et al., 1994

^aBoNT complexed as PTC.

^bToxins produced by recombinant methods.

Therapeutic Uses for BoNT



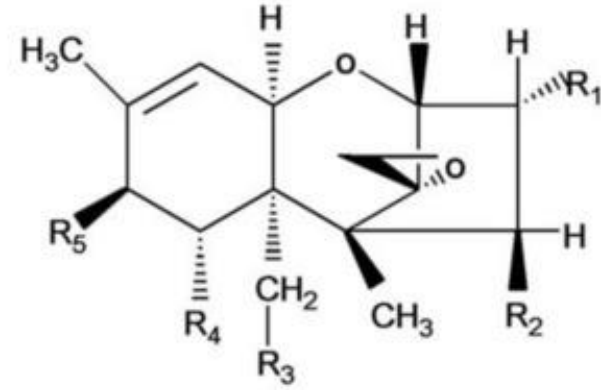
	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB
US Tradename	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Myobloc®
Company	Allergan, Inc.	Ipsen Inc./Medicis	Merz Pharmaceuticals	Solstice Neurosciences Inc./Eisai Co., Ltd.
Active substance	BoNT-A complex	BoNT-A complex	BoNT-A free from complexing proteins	BoNT-B complex
Molecular weight	900 kDa	500–900 kDa	150 kDa	700 kDa
Target protein	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25	VAMP
Units per vial	50 or 100	300 or 500	100	2500, 5000, or 10000
Pharmaceutical form	Powder	Powder	Powder	Solution
US FDA-approved Indications	Blepharospasm, cervical dystonia, glabellar lines, hyperhidrosis, chronic migraine	Blepharospasm, cervical dystonia, glabellar lines	Blepharospasm, cervical dystonia, glabellar lines	Cervical dystonia
Storage temperature before and after reconstitution	2–8°C/2–8°C	2–8°C/2–8°C	<25°C/2–8°C	2–8°C/2–8°C

醫療製劑，不屬於本指引規範範圍。

屬於豁免
(Regulatory Exemptions)

2. DAS

Diacetoxyscirpenol (DAS), also called anguidine(蛇型毒素), is a **mycotoxin**(**黴菌毒素**) from the group of type A trichothecenes 鐮孢菌毒素. It is a secondary metabolite product of fungi of the genus *Fusarium* 鐮孢菌 and may cause toxicosis in farm animals.



Trichothecene	Abbreviation	R1	R2	R3	R4	R5
T-2 toxin	T-2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
HT-2 toxin	HT-2	OH	OH	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Diacetoxyscirpenol	DAS	OH	OAc	OAc	H	H
Neosolaniol	NEO	OH	OAc	OAc	H	OH

CID 91518

Diacetoxyscirpenol

Non-Human Toxicity Values

LD50 Rat ip 750 ug/kg

Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 235

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

LD50 Rat oral 7 mg/kg

Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 235

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

LD50 Rat iv 1300 ug/kg

Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 235

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

LD50 Mouse oral 7300 ug/kg

Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 235

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

LD50 Mouse ip 7839 ug/kg

Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 235

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

LD50 Mouse iv 10 mg/kg bw

WHO; Environ Health Criteria 11: Mycotoxins (1979). Available from, as of July 19, 2004: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc011.htm>

▶ [Hazardous Substances Data Bank \(HSDB\)](#)

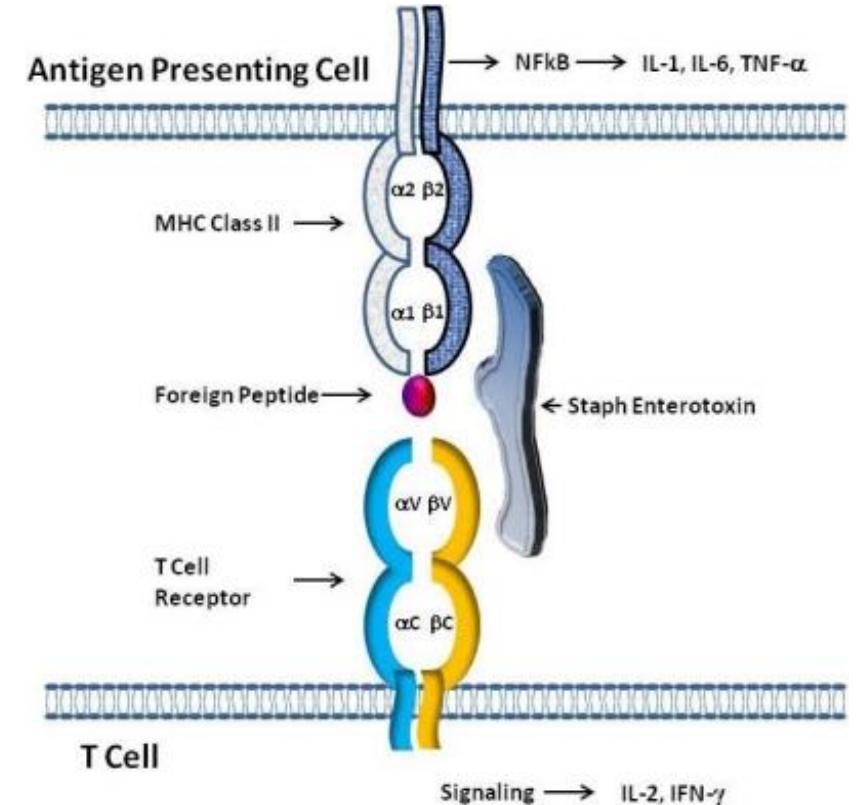
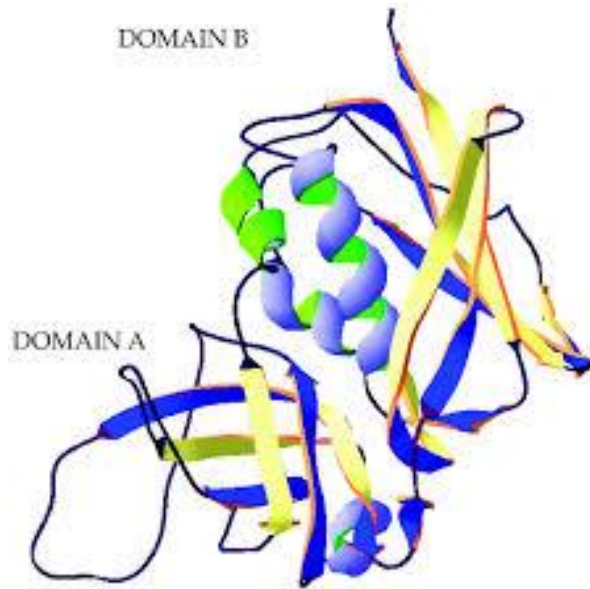
4. T-2鐮刀黴菌毒素(T-2 trichothecene)

- 常見於穀物如小麥、大麥、玉米、燕麥、米、高粱及黃豆等，為*Fusarium poae*、*F. sporotrichioides*、*F. moniliforme*、*F. culmorum*及*F. graminearum*等之二級代謝產物。T-2毒素會造成皮膚水腫、內皮出血、皮膚壞死、皮膚炎等症狀。
- The general co-occurrence of T2 and HT2 led to a group tolerably daily intake (TDI) of **100 ng/kg body weight/day** that was established by the European Food Safety Authority's Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA [2011](#)) and recently amended to **20 ng/kg body weight/day** (EFSA et al. [2017](#)).

T-2 toxin (LD50 in mice: 2–4 mg kg⁻¹)

3. Staphylococcal enterotoxins (Subtypes : A、B、C、D 及 E) 葡萄球菌腸毒素

Superantigens to bind to class II MHC molecules on antigen presenting cells and stimulate large populations of T cells that activate a cytokine bolus leading to an acute toxic shock.



Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. Toxins (Basel). 2010 Aug;2(8):2177-97. doi: 10.3390/toxins2082177.

Table 1. Unique features of some common SEs.

Staphylococcal Enterotoxin	Feature	Binding to Class II MHC
SEA	Most common toxin associated with staphylococcal food poisoning	Alpha and beta chains [12]
SEB	Studied as a biological weapon	Alpha chain [13]
SEC	Commonly isolated from animals [14]	Outside the binding groove on the flanking helix from the α chain [15]
SED	Food poisoning [16]	Alpha and Beta chains [17]
SEE	Food poisoning [9]	Beta chain [18]
SEF	Associated with toxic shock syndrome [8]	Binds to alpha and beta chains [19]
SEG	Minor role in food poisoning [10]	SEB-like interaction with a chain [20]
SEH	Food poisoning [10,11]	Alpha chain [21]
SEI	Minor role in food poisoning [10]	Beta chain [22]

In the case of SEB being ingested into the body other than through food, for example by inhalation, it can trigger a septic response throughout the organism. The toxicity parameters for this type of poisoning are **LD50 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$** and **ED50 400 ng/kg**.

Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of Virulence in Enterotoxin-Mediated Staphylococcal Food Poisoning. Front Microbiol. 2018 Mar 13;9:436.

Enterotoxin	Genetic element	Superantigenic activity	Emetic activity		Type	Phylogenetic group
			Monkey	Shrew		
SEA	Prophage	Yes	Yes (Bergdoll et al., 1965)	Yes (Hu et al., 2003)	Classical	SEA
SEB	Chromosome, SaPI, plasmid (pZA10)	Yes	Yes (Bergdoll et al., 1965)	Yes (Hu et al., 2003)	Classical	SEB
SEC1	SaPI	Yes	Yes (Schlievert et al., 2000)	nd ¹	Classical	SEB
SEC2	SaPI	Yes	Yes (Bergdoll et al., 1965)	Yes (Hu et al., 2003)	Classical	SEB
SEC3	SaPI	Yes	Yes (Reiser et al., 1984)	nd	Classical	SEB
SED	Plasmid (pIB485)	Yes	Yes (Igarashi, 1972)	Yes (Hu et al., 2003)	Classical	SEA
SEE	Prophage	Yes	Yes (Bergdoll et al., 1971)	Yes (Hu et al., 2003)	Classical	SEA
SEG	<i>egc1, egc2, egc3, egc4</i>	Yes	Yes (Munson et al., 1998)	Yes (Hu et al., 2003)	New	SEB
SEH	Transposon (MGE _{mw2/mssa476 seh/Dseo})	Yes	Yes (Su and Wong, 1995)	Yes (Hu et al., 2003)	New	SEA
SEI	<i>egc1, egc2, egc3</i>	Yes	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Munson et al., 1998)	Yes (Hu et al., 2003)	New	SEI
SEJ	Plasmid (pIB485, pF5)	Yes	nd	nd	New	SEA
SEK	Prophages, SaPI1, SaPI3, SaPI5, SaPI _{bov1}	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Ono et al., 2017)	New	SEI
SEL	Prophages, SaPI _{1n1} , SaPI _{1m1} , SaPI _{1mw2} , SaPI _{1bov1}	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Ono et al., 2017)	New	SEI
SEM	<i>egc1, egc2</i>	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Ono et al., 2017)	New	SEI
SEN	<i>egc1, egc2, egc3, egc4</i>	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Ono et al., 2017)	New	SEA
SEO	<i>egc1, egc2, egc3, egc4</i> , transposon	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Ono et al., 2017)	New	SEA
SEP	Prophage (Sa3n)	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Omoe et al., 2005)	New	SEA
SEQ	Prophage, SaPI1, SaPI3, SaPI5	Yes	Yes (Omoe et al., 2013)	Yes (Hu et al., 2017)	New	SEI
SER	Plasmid (pIB485, pF5)	Yes	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	New	SEB
SES	Plasmid (pF5)	Yes	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	New	SEA
SET	Plasmid (pF5)	Yes	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	<100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Ono et al., 2008)	New	SEX
SEU	<i>egc2, egc3</i>	Yes	nd	nd	New	SEB
SEW (SEU2)	<i>egc4</i>	Yes	nd	nd	New	SEB
SEV	<i>egc4</i>	Yes	nd	nd	New	SEI
SEX	Chromosome	Yes	nd	nd	New	SEX
SEY	Chromosome	Test cell-dependent	nd	Yes (Ono et al., 2015)	New	SEX

nd, not demonstrated.

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

管制性毒素	管制總量	LD50 in mice
Botulinum neurotoxins(BoNT)* 肉毒桿菌神經毒素	1 mg	1 ng/kg
Diacetoxyscirpenol(DAS) 二醋酸麴草镰刀菌烯醇(蛇型毒素)	10,000 mg	7.3 mg/kg
Staphylococcal enterotoxins(Subtypes : A、B、C、D及E) 葡萄球菌腸毒素	100 mg	20 ug/kg
T-2 toxin	10,000 mg	2-4 mg/kg

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

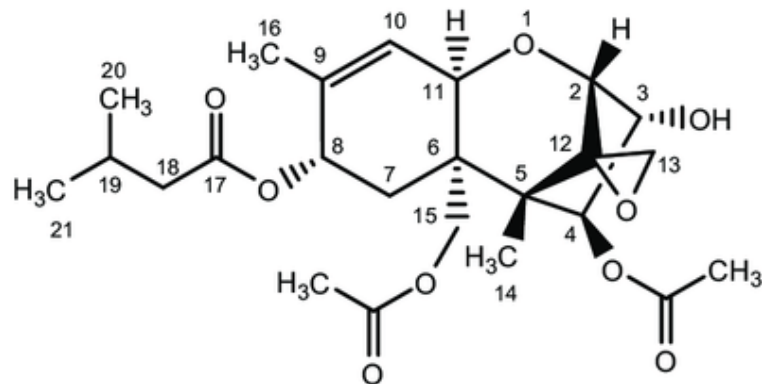
登錄

盡職調查

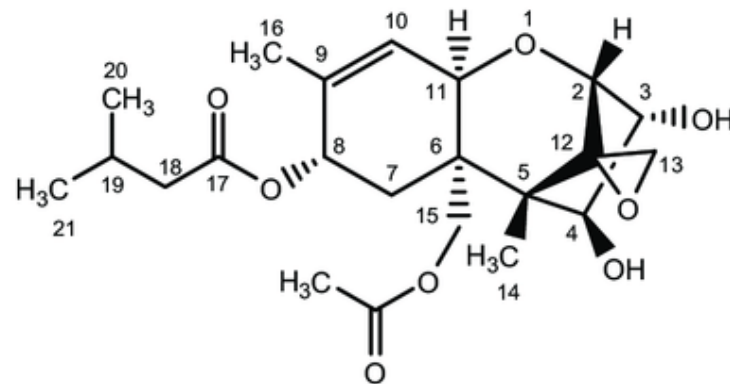
實驗室檢出

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，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。



T-2 toxin



HT-2 toxin

Species/ administration	Endpoint/dose range	Effective molar doses relative toxicity) ^(a)	Reference
Ducklings/s.c.	Minimum emetic dose/dose range not reported	T2: 0.21 $\mu\text{mol/kg bw}$ (1) HT2: 0.24 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.88) NEO: 0.26 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.81)	Ueno et al. (1974)
Broiler chicks/p.o.	LD ₅₀ /7 doses per dose range 6.2–18.7 $\mu\text{mol/kg bw}$ 7.1–32.5 $\mu\text{mol/kg bw}$ 26.2–127 $\mu\text{mol/kg bw}$ 26.2–110 $\mu\text{mol/kg bw}$ ^(b) 33.6–235 $\mu\text{mol/kg bw}$	T2: 10.7 $\mu\text{mol/kg bw}$ (1) HT2: 17.0 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.63) NEO: 65.1 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.16) T2-triol: 79.0 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.14) T2-tetraol: 113 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.094)	Chi et al. (1978)
Male mice/i.p.	LD ₅₀ /dose range not reported	T2: 11.2 $\mu\text{mol/kg bw}$ (1) HT2: 21.2 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.53) NEO: 38.0 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.29) T2-triol: 283 $\mu\text{mol/kg bw}$ (0.04)	Ueno et al. (1986)
Female mice/i.v.	Induction of apoptosis in thymus cells (%DNA fragmentation above negative control (2%)/dose of 1.56 mg toxin/kg bw	T2 (3.35 $\mu\text{mol/kg bw}$): 22% (1) HT2 (3.68 $\mu\text{mol/kg bw}$): 3% (0.14) 19-HO-T2 ^(c) (3.24 $\mu\text{mol/kg bw}$): 24% (1.1) 19-HO-HT2 ^(c) (3.55 $\mu\text{mol/kg bw}$): 4% (0.2) NEO (4.05 $\mu\text{mol/kg bw}$): 0.5% (0.023) T2-tetraol (5.23 $\mu\text{mol/kg bw}$): 0%	Islam et al. (1998)

bw: body weight; i.p.: intraperitoneal; i.v.: intravenous; p.o.: *per os*; s.c.: subcutaneous; LD₅₀: median lethal dose; NEO: neosolaniol.

(a): Relative toxicity (doses have been converted from weight to moles and the effective molar dose has been set as 1 for T2).

(b): Only three doses tested.

(c): In the original paper (Islam et al., 1998), these compounds were designated as 3'-HO-T2 and 3'-a)HO-HT2 due to a difference

Appropriateness to set a group health-based guidance value for zearalenone and its modified forms. EFSA journal. 14. 4425. 10.2903/j.efsa.2016.4425.

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

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：
 - a) 可在活體內或活體外表現；
 - b) 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。



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。

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

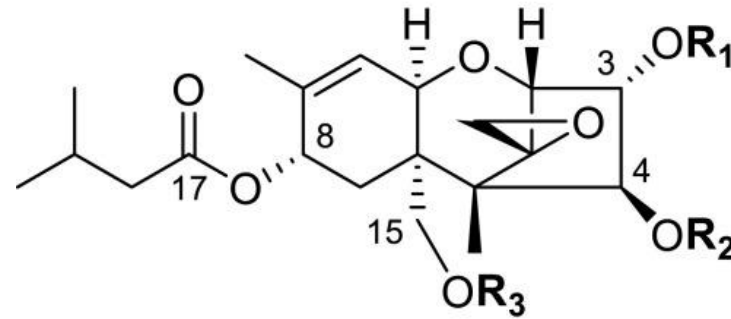
實驗室檢出

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。

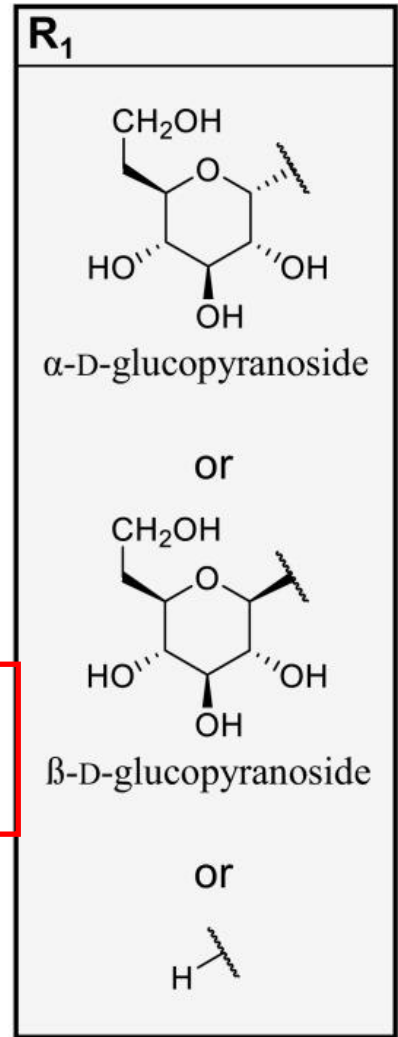
T-2 glucoside

Masked mycotoxins

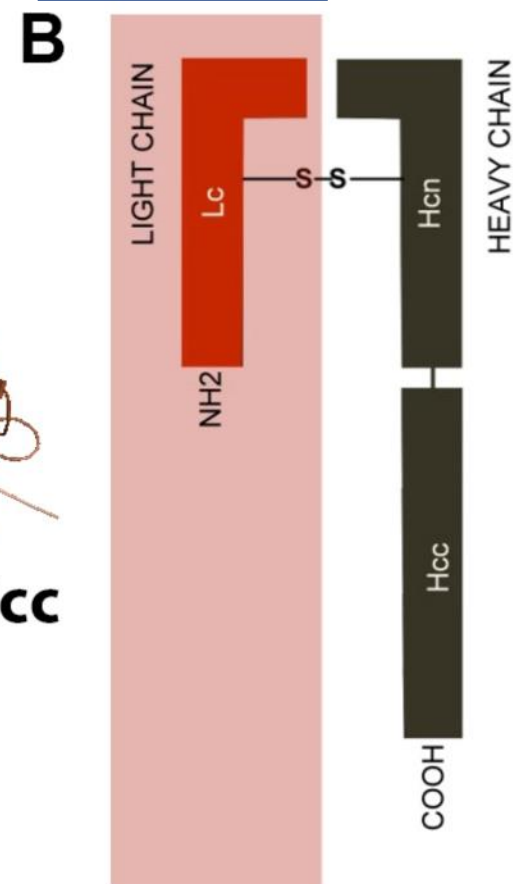
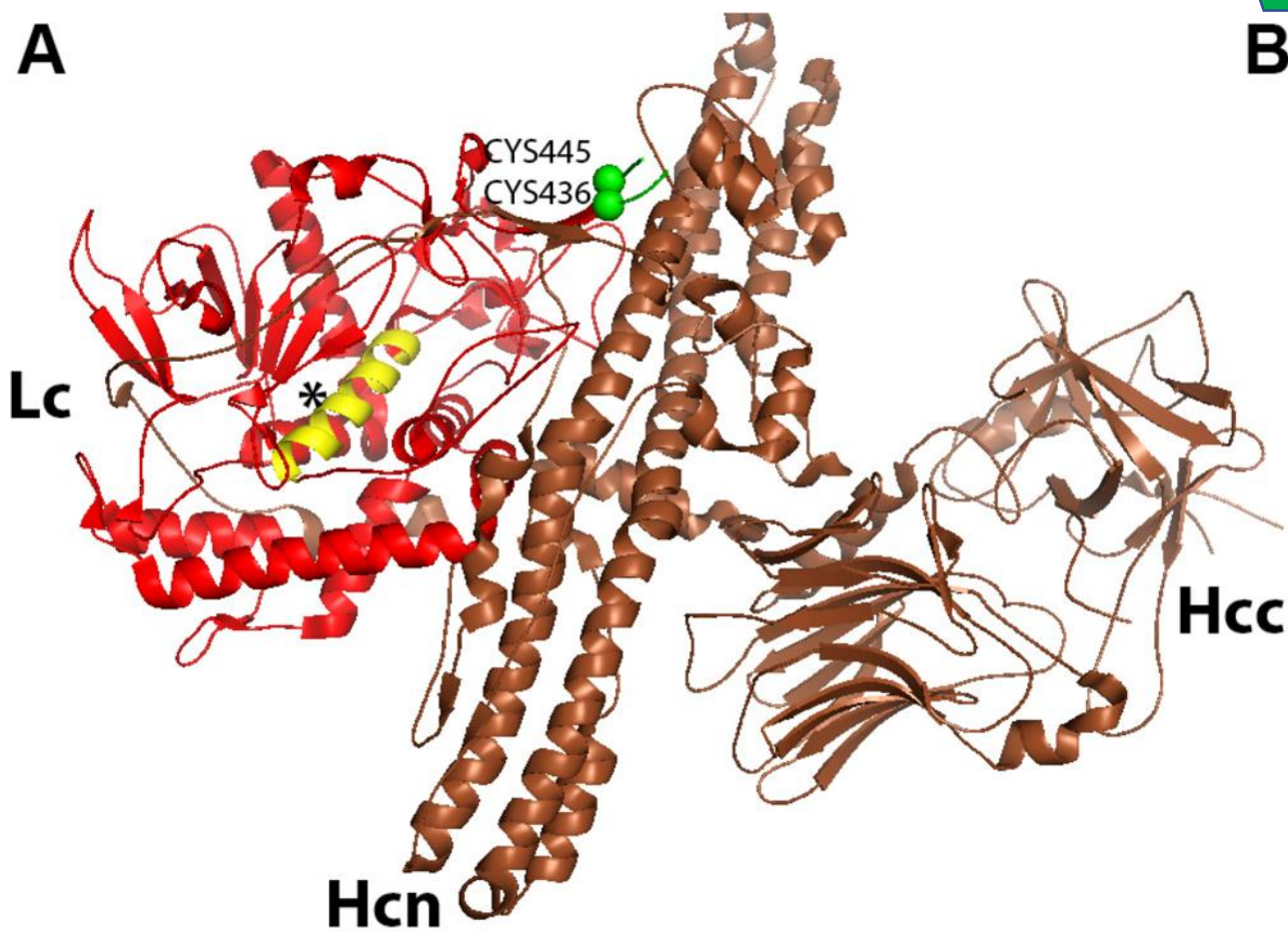


Analyte	R ₁	R ₂	R ₃
T2	H	Ac	Ac
HT2	H	H	Ac
T2 triol	H	H	H
T2 glucoside	Glc ^a	Ac	Ac
HT2 glucoside	Glc _p	H	Ac
T2 triol glucoside	Glc _p	H	H
15-deacetyl-T2 glucoside	Glc _p	Ac	H

^aGlc_p = glucopyranoside



毒素次單元(subunits)

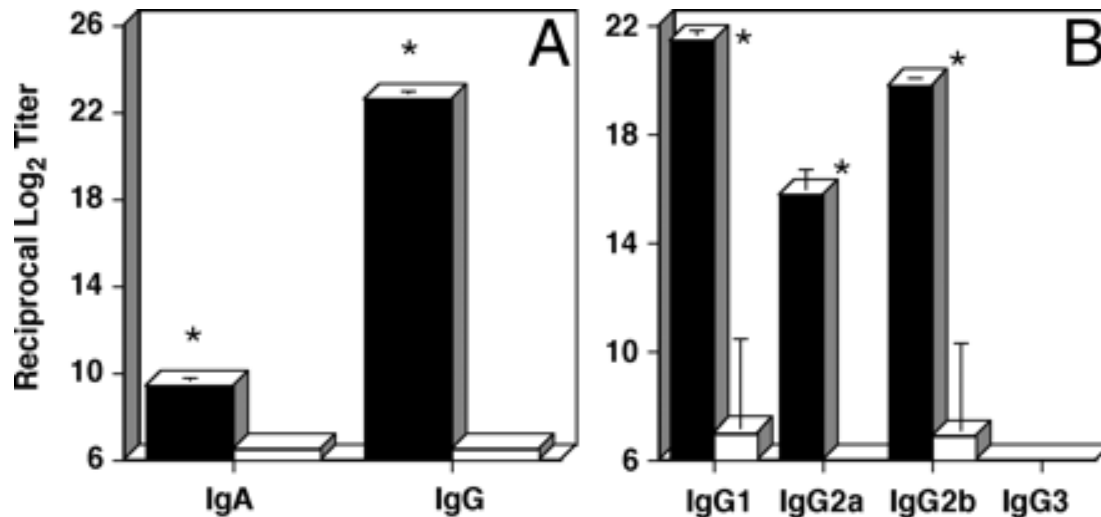


任何含有BoNT重鏈(heavy chain)之重組全毒素 (holotoxin) ，因具有毒性，故皆受管制。

Toxoids 類毒素

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

Chemically detoxified BoNT remains a viable approach towards the production of a **vaccine** stock for personnel at risk. For example, a tetravalent BoNT serotype /A, /B, /E, and /F toxoid vaccine has been engineered derived from progenitor M toxin. Vaccinated human volunteers did not show serious clinical adverse events from toxoid vaccination and antisera collected 1 month after a primary vaccination and three boosts neutralized low amounts of BoNT .



Torii, Y.; Tokumaru, Y.; Kawaguchi, S.; Izumi, N.; Maruyama, S.; Mukamoto, M.; Kozaki, S.; Takahashi, M. Production and immunogenic efficacy of botulinum tetravalent (A, B, E, F) toxoid. Vaccine 2002, 20, 2556–2561.

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

排除列管 (Regulatory Exclusions)

- (一) 不具毒性的管制性毒素
- (二) 管制性毒素暴露後之動物
- (三) 自然環境中的管制性毒素
- (四) 管制性毒素之管制時機
- (五) 臨床檢體中含有的毒素
- (六) 屬於副產物之毒素
- (七) 經修飾已降低其毒性或效力之管制性毒素

排除列管 (一) 不具毒性的管制性毒素

- 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。
- 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。

排除列管 (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。
- 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。
- 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。

排除列管 (三) 自然環境中的管制性毒素

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，不受法規列管之範圍。

管制性毒素	存在的自然環境
Botulinum neurotoxins (BoNT)	Botulinum neurotoxin producing species of Clostridium；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	<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）。

排除列管 (四) 管制性毒素之管制時機

刻意收集、萃取、增殖或生產

管制性毒素	管制時機
Botulinum neurotoxins (BoNT)	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汙染的食品。
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汙染的食品。

排除列管 (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。

排除列管（六）屬於副產物之毒素

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。

伴隨產生的BoNT 副產物 → 是否列管？

Botulinum neurotoxin producing species of *Clostridium* → 是否列管？

如果含有毒素的物質保存超過30天 → 是否列管？

排除列管 (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。
- 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。

排除列管 (七) 經修飾已降低其毒性或效力之管制性毒素

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。

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

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。



目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

運輸規範

實驗室檢出

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。

目的

庫存規範

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

運輸規範

實驗室檢出

- 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。

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。

目的

登錄與生物安全等級

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

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。



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」





Due Diligence

盡職調查 (Due Diligence)

目的

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出

- 盡責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。



Minority report 20th Century Fox

When?

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。

常見毒素盡職調查之問答



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)。



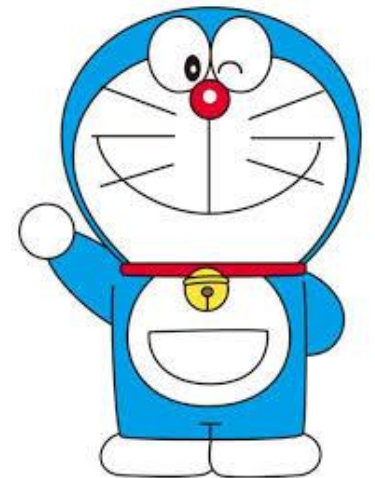
問題：

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)。



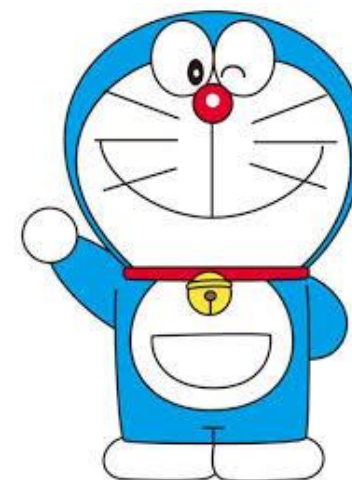
問題：

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，如提供單位經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。



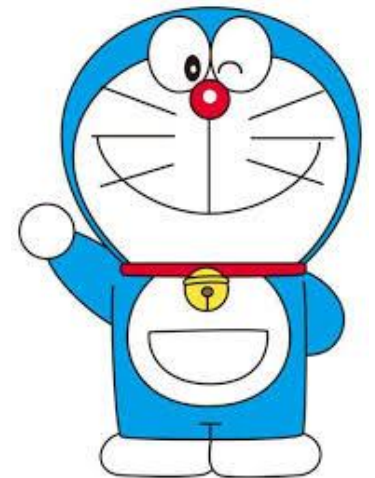
問題：

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的總量的管制性毒素給其他合規使用的設置單位，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。



輸出入規範

- 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。
- 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。



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)。



目的

剩餘臨床檢體

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。

管制性毒素

排除列管

豁免

庫存規範

登錄

盡職調查

實驗室檢出



參考實驗室

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：

1. 保全管制性毒素避免遭竊、遺失或釋出。
2. 不得持有、保存該管制性病原、毒素。
3. 該管制性病原、毒素必須銷毀，或經疾管署核准後移轉。
4. 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)。



PROFICIENCY TESTING

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）。

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



Thanks for your
attention.

