

我國管制性病原及毒素管理現況

吳文超*、朱淑君、謝立祺、曾淑慧

摘要

疾病管制署於近年參與「全球衛生安全綱領」(Global Health Security Agenda, GHSA)，意識到國際上對於管制性病原及毒素(Biological Select Agents and Toxins, BSAT)之生物安全與生物保安全管理之重視。於2016年使用世界衛生組織(World Health Organization, WHO)之「外部聯合評核工具」(Joint External Evaluation Tool, JEE Tool)評估我國防疫體系，涵蓋BSAT管理水準。藉由準備評核過程與改進評核缺失，強化BSAT管理面向，包括：(一)訂定BSAT管理法規及指引，列管40項BSAT及規範BSAT設置單位之管理要求；(二)辦理BSAT實驗室/保存場所工作人員教育訓練，提升人員安全意識與知能；(三)擴充疾病管制署「實驗室生物安全管理資訊系統」功能，掌握國內BSAT之保存狀況與移轉流向；(四)辦理BSAT設置單位現場輔導及訪視作業，改善BSAT管理漏洞及潛在風險。我國BSAT管理制度隨著各項工作推展與經驗累積，將更為周延及健全，符合GHSA管理之最高標準。

關鍵字：管制性病原及毒素、全球衛生安全綱領、外部聯合評估工具、生物安全、生物保全

前言

有鑑於近年來，國際間新興傳染病(例如伊波拉病毒感染、中東呼吸症候群冠狀病毒感染症及茲卡病毒感染症等)疫情的出現。疾病管制署(以下稱疾管署)為落實「防疫一體」(One Health)策略，積極推動我國參與「全球衛生安全綱領」(Global Health Security Agenda, GHSA)。GHSA於2014年2月啟動，截至2018年底已有65個國家參與，其宗旨在於推動全球衛生安全，免受病原體、毒素或

衛生福利部疾病管制署感染管制及生物安全組
通訊作者：吳文超*
E-mail：wcu@cdc.gov.tw

投稿日期：2019年01月15日
接受日期：2019年02月21日
DOI：10.6524/EB.202006_36(11).0001

動植物產品之潛在或嚴重威脅，保障人類、動物及植物健康。各參與國家應展現具體承諾，落實全球衛生安全，作為國家施政之優先工作。GHSA 係採取多邊與跨部門方式，加強世界各國防疫能力。藉由預防、偵測及應變自然發生、意外或蓄意散佈人類與動物傳染病之威脅[1]。GHSA 共有 11 項行動方案，其中之一的「生物安全及生物保全行動方案」目標是建立政府一體之生物安全及生物保全體系，依據最佳規範，於最少設施內鑑別、持有、保全與監管「管制性病原及毒素」(Biological Select Agents and Toxins, BSAT)；推動生物風險管理訓練及推廣教育，促進責任分擔文化；降低雙重用途風險，減緩病原增殖及蓄意使用威脅，確保生物病原安全轉移；制定國家專屬生物安全及生物保全法規，確保核准實驗室與病原體管制措施[2]。

疾管署於 2016 年依照參與 GHSA 國家所使用相同的工具與方法，以評估「國際衛生條例」(International Health Regulation, IHR)核心能力之「外部聯合評核工具」(Joint External Evaluation Tool, JEE Tool) [3]，作為評估我國達成 GHSA 設定目標之程度及水準。JEE Tool 結合 GHSA 之 11 項行動方案以及 IHR 之 8 項核心能力，共計 19 項核心能力（包括 48 項評估指標）。評核結果分為 5 級分：第 1 級分—尚無能力(no capacity)；第 2 級分—有限的能力(limited capacity)；第 3 級分—已發展的能力(developed capacity)；第 4 級分—已證明的能力(demonstrated capacity)；第 5 級分—可持續的能力(sustainable capacity)。有關「生物安全及生物保全」核心能力共有 2 項評估指標：(一) 政府所有部門（包括人類、動物、農業）之生物安全與生物保全體系已就位；(二) 所有相關部門（包括人類、動物、農業）之生物安全與生物保全訓練與規範。

為順利完成外部評核，疾管署邀請國外 6 位外部專家，包括 5 位美國匹茲堡大學衛生安全中心 (UPMC Center for Health Security)及 1 位美國疾病管制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)前資深官員來台協助執行評核工作。經過美國 UPMC 團隊以 JEE Tool 評核結果，在「生物安全及生物保全」核心能力 2 項指標皆評定為 3 級分（已發展的能力）[4]。未能達到 4 級分之主要缺失為：尚未將國內鑑別、持有、保全與監管 BSAT 設置單位管制到最少家數，以及尚未訂定 BSAT 專屬生物安全及生物保全訓練計畫。經過這次外部評核，藉由評核前的準備以及評核後的缺失改進，已使我國 BSAT 管理能力大幅提升，期待下次 JEE 評核時，我國應能達成更佳成績，以顯示我國 BSAT 管理能力可以與歐美先進國家並駕齊驅。

BSAT 管理法規及指引

我國於 2017 年訂定 BSAT 管理法規「衛生福利部管制性病原管理作業要點」（以下稱作業要點）及「管制性病原及毒素管理作業規定」，主要參考美國「聯辦法規」(Code of Federal Regulation, CFR)第 42 公共衛生篇第 73 章(42 C.F.R. Part 73)而訂定[5]。疾管署目前已完成訂定數項重要之 BSAT 管理相關指引，主要參考

美國「聯邦管制性病原計畫」(Federal Select Agent Program)相關文件所訂定[6]，包括：「管制性病原及毒素保全計畫指引」、「管制性病原及毒素生物安全/生物防護計畫指引」、「管制性病原及毒素工作人員適任性評估指引」、「管制性病原及毒素實地演習及演練指引」、「管制性病原及毒素庫存管理指引」及「高危險病原體及毒素研究計畫審查指引」等。疾管署每年將持續蒐集國外最新 BSAT 管理資訊，適時增(修)訂相關管理法規及指引文件。有關國內 BSAT 管理法規及指引文件，皆置於疾管署全球資訊網之專屬網頁[7]，提供各界下載瀏覽。

BSAT品項及管制總量

依據 2017 年 7 月公布之作業要點附表，國內列管之 BSAT 共計 40 項，包括 26 項「一般管制性病原」(表一)及 14 項「高危險管制性病原」(表二)。「高危險管制性病原」如遭濫用或不慎洩漏，可能造成人員大量或嚴重傷亡，故相較「一般管制性病原」管理，有更嚴格之要求。BSAT 有 4 項屬於管制性毒素，訂有管制總量限制。設置單位如持有、保存低於管制總量之管制性毒素，則不受 BSAT 管理法規規範，惟仍須遵循第三級危險群(risk group 3, RG3)病原體之相關管理規定。

表一、一般管制性病原之品項、類型及管制總量

編號	品項	類型	管制總量
1	<i>Brucella abortus</i>	RG3 病原體	-
2	<i>Brucella melitensis</i>	RG3 病原體	-
3	<i>Brucella suis</i>	RG3 病原體	-
4	<i>Coxiella burnetii</i>	RG3 病原體	-
5	Crimean-Congo haemorrhagic fever virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
6	Diacetoxyscirpenol	生物毒素	≥1000mg
7	Eastern Equine Encephalitis virus	RG3 病原體	-
8	Hendra virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
9	Kyasanur Forest disease virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
10	Lassa fever virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
11	Lujo virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
12	Monkeypox virus	RG3 病原體	-
13	Nipah virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
14	Omsk hemorrhagic fever virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
15	<i>Rickettsia prowazekii</i>	RG3 病原體	-
16	Rift Valley fever virus	RG3 病原體	-
17	South American Haemorrhagic Fever viruses : Chapare	RG4 病原體及陽性檢體	-
18	South American Haemorrhagic Fever viruses : Guanarito	RG4 病原體及陽性檢體	-

(續上頁) 表一、一般管制性病原之品項、類型及管制總量

19	South American Haemorrhagic Fever viruses : Junin	RG4 病原體及陽性檢體	-
20	South American Haemorrhagic Fever viruses : Machupo	RG4 病原體及陽性檢體	-
21	South American Haemorrhagic Fever viruses : Sabia	RG4 病原體及陽性檢體	-
22	Staphylococcal enterotoxins A,B,C,D,E subtypes	生物毒素	≥5mg
23	T-2 toxin	生物毒素	≥1000mg
24	Tick-borne encephalitis complex (flavi) viruses : Far Eastern subtype	RG4 病原體	-
25	Tick-borne encephalitis complex (flavi) viruses : Siberian subtype	RG4 病原體	-
26	Venezuelan equine encephalitis virus	RG3 病原體	-

表二、高危險管制性病原之品項、類型及管制總量

編號	品項	類型	管制總量
1	<i>Bacillus anthracis</i>	RG3 病原體	-
2	Botulinum neurotoxins	生物毒素	≥0.5mg
3	Botulinum neurotoxin producing species of <i>Clostridium</i> (例如 <i>C. botulinum</i> , <i>C. barbatii</i> , <i>C. butyricum</i> , 部分 <i>C. argentinense</i>)	RG2 病原體	-
4	<i>Burkholderia mallei</i>	RG3 病原體	-
5	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	RG3 病原體	-
6	Ebola virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
7	<i>Francisella tularensis</i>	RG3 病原體	-
8	Marburg virus	RG4 病原體及陽性檢體	-
9	Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV)	RG3 病原體	-
10	Reconstructed 1918 Influenza virus	RG3 病原體	-
11	SARS-associated coronavirus (SARS-CoV)	RG3 病原體	-
12	Variola major virus (Smallpox virus)	RG4 病原體及陽性檢體	-
13	Variola minor virus (Alastrim)	RG4 病原體及陽性檢體	-
14	<i>Yersinia pestis</i>	RG3 病原體	-

BSAT設置單位及其實驗室／保存場所管理

2017年尚未公布實施作業要點前，國內約有17個設置單位持有、保存BSAT。在疾管署參與外部評核活動期間至作業要點實施前，針對該等設置單位進行宣導及輔訪後，使其了解及評估有無持有、保存BSAT需求，以及必須建置之軟、硬體資源。截至2018年底，經疾管署核准7個BSAT設置單位。此外，尚有4個設置單位持有、保存未達管制總量之管制性毒素（表三）。

表三、國內 BSAT 設置單位家數統計

單位類型	政府機關	醫院	研究單位	產業	合計
BSAT 設置單位	2	1	3	1	7
非 BSAT 設置單位	1	1	0	2	4
合計	3	2	3	3	11

對於 BSAT 實驗室／保存場所管理要求，包括：(一) 應訂定「保全計畫」、「生物安全計畫」及「事故應變計畫」，每年進行計畫之演練及審查；(二) 工作人員每年應接受生物安全、保全（包括安全意識）及事故應變之教育訓練至少 4 小時；(三) 輸出入 BSAT 時，應依「感染性生物材料管理辦法」第 3 條第 1 項對於 RG3 以上病原體輸出入相關規定辦理；(四) 移轉 BSAT 時，應先報疾管署核准後，才能由提供單位進行移轉。於收到 BSAT 後 2 個工作日內，應回報疾管署；未於預定送達時間收到 BSAT，或接收之包裹發現損毀且有病原釋出之虞時，應於 48 小時內通報疾管署；(五) BSAT 相關工作人員每 3 年應接受人員知能評核，新進人員或人員異動則於到職日後 3 個月內完成；(六) BSAT 相關管理紀錄至少保存 3 年。

對於高危險 BSAT 實驗室／保存場所管理要求，除遵循 BSAT 實驗室／保存場所管理要求外，另須遵循事項，包括：(一) 從事高危險 BSAT 之工作人員，應通過職前及在職適任性評估，每 3 年再評估 1 次；(二) 每年應辦理 1 次內部威脅識別與通報意識教育。此外，使用高危險管制性病原進行之研究計畫，應遵循「高危險病原體及毒素研究計畫審查指引」規定，評估是否符合該指引所列管之 7 類實驗，並且基於對外提供或公布該研究結果之知識、資訊、產物或技術時，可能直接遭到濫用，造成公眾健康及安全重大威脅，需經單位生物安全會審查同意，始可以進行計畫。計畫執行單位應於每年 12 月底，向疾管署函報當年新通過「高危險管制性病原之雙重用途研究計畫名單」備案。

疾管署於 2016 年參與外部評核活動後，開始對於持有、保存、使用 BSAT 之設置單位進行現場輔導與訪視作業，了解該等設置單位管理 BSAT 與法規要求之落差，並了解其對 BSAT 工作人員教育訓練、人員適任性評估及應變演練等執行狀況。對於訪視所發現之缺失，設置單位皆於限期內完成改善，如涉及硬體設備或經費需較長改善期限之項目，則提出矯正計畫，依計畫進度進行改善。

BSAT 管理資訊系統

為掌握我國 BSAT 設置單位所保存 BSAT 品項及數（重）量，並針對 BSAT 移轉過程進行時效監管。疾管署在進行「實驗室生物安全管理資訊系統」[8]改版之際，同時擴增 BSAT 管理功能，主要包含 BSAT 設置單位申請審核、BSAT 庫存管理、BSAT 移轉審核及回報、傳染病／能力試驗檢驗 BSAT 陽性檢體通報、高危險 BSAT 雙重用途研究計畫備查、BSAT 意外事件通報及處置回報等。藉由系統進行

線上申請、審核、通報，減少使用公文紙本傳遞時間，提升行政作業效率。2017 年 7 月至 2018 年 6 月期間 BSAT 移轉及輸出入統計，計有 1 種管制性病原體—*Burkholderia pseudomallei* 及 2 種管制性毒素—Staphylococcal enterotoxins 與 T-2 toxin (表四)，惟該等輸入之管制性毒素皆未達管制總量，故以 RG3 病原體管理規定辦理。目前疾管署尚無接獲國內 BSAT 意外事件之通報案例。

表四、我國 BSAT 移轉及輸出入件數統計 (2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日)

品項	類型	醫院	研究單位	產業	合計
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	移轉	23	0	0	23
Staphylococcal enterotoxins	輸入	0	1	1	2
T-2 toxin	輸入	0	0	2	2
合計	--	23	1	3	27

BSAT 生物安全及生物保全教育訓練

為落實國內 BSAT 管理，必須提升 BSAT 工作人員之生物安全及生物保全知能及意識。疾管署於 2016 年針對國內 BSAT 設置單位、未達管制總量之管制性毒素保存單位、傳染病認可檢驗機構，以及 BSL-3 以上實驗室等相關主管及工作人員辦理 BSAT 教育訓練。約 9 成以上參訓學員認為訓練課程對工作有幫助或很有幫助，約 7 成以上參訓學員滿意或很滿意課程內容。疾管署對於訓練課程內容之精進，將與講師就課程內容進行檢討改進，以提升 BSAT 課程學習效果。

疾管署為推展 BSAT 教育訓練，邀請具備 BSL-3 以上實驗室查核經驗之專家學者，參與研討國內 BSAT 訓練教材，並安排實際參與輔訪國內 BSAT 設置單位，藉以建立我國 BSAT 查核專家及訓練師資。為持續培訓 BSAT 管理及訓練種子師資群，將優先邀請 BSAT 設置單位相關主管及各界推薦人選，於 2019 年辦理「管制性病原及毒素教育訓練種子師資培訓課程」。希望藉由培訓優秀師資人才，協助政府推展及落實 BSAT 管理知能教育。

討論

世界衛生組織(WHO)訂定之 IHR 將生物安全及生物保全列為國家核心能力之一，其中 BSAT 管理為其重點之一，主要是管理持有、使用或移轉對人類、動物、植物健康，或動物、植物產品有潛在或嚴重威脅之病原體或毒素(即美國「聯邦管制性病原計畫」列管之對象)。疾管署在強化我國 BSAT 管理制度上，因其人類及人畜共通傳染病病原體及微生物來源之生物毒素等主管權責關係，在政策推動前期，確實面臨一些挑戰與困難。疾管署列管之 BSAT 品項，主要是參考美國 CDC 及 JEE Tool 引用澳洲組織(The Australia Group)[9]列管項目，再針對主管權責範圍所訂定。其中將類鼻疽(Melioidosis)病原 *Burkholderia pseudomallei* 列為高危險 BSAT 項目，曾引起國內少數專家學者不同看法。主要係認為在台灣南部土壤普遍

存在該病原體，類鼻疽為常見之法定傳染病，特別當颱風、水災過後，確定病例數隨之增加，故將其納入管制似乎不妥適。WHO 及美國將可能成為生物恐怖武器之生物病原分為 A、B、C 等 3 類，而 *Burkholderia pseudomallei* 被歸列於 B 類：散播能力分類為中等、發病率分類為中等，死亡率低，需加強其診斷與監視量能 [10–12]。可能成為生恐武器之生物病原條件為容易取得、製造、散播及環境存活力強，都可為加成效果，故將該菌列為 BSAT，加強管理有其必要性。經過提供相關國外資訊與討論溝通後，該等專家已能認同。然隨著國際對於 BSAT 管理政策時有變化，疾管署將持續掌握最新訊息，適時修訂國內 BSAT 管理政策及規定。

國際上所列管之 BSAT，尚包括動物、植物病原體與動物、植物毒素，在國內屬於農政主管機關權責。基於 GHSA 所呼籲之對 BSAT 建立政府一體之生物安全及生物保全管理體系，為避免管理漏洞，屬於人畜共通傳染病之 BSAT，國際上係由農政及衛生主管機關共同管理。疾管署將持續與農政主管機關加強溝通與合作，以使我國 BSAT 管理更健全、更完善。

誌謝

有關「實驗室生物安全管理資訊系統」擴充 BSAT 管理功能及介面之建置，特別感謝疾病管制署感染管制及生物安全組蔡威士技士協助，使 BSAT 系統化管理得以順利執行。

參考文獻

1. Global Health Security Agenda. Available at: <https://www.ghsagenda.org/about>.
2. GHSA. Biosafety and Biosecurity Action Package: GHSA Action Package Prevent- Available at: <https://ghsagenda.org/home/action-packages/biosafety-and-biosecurity/>.
3. WHO. Joint External Evaluation Tool. Available at: <https://extranet.who.int/sph/sites/default/files/document-library/document/9789241550222-eng.pdf>.
4. 衛生福利部疾病管制署：105 年委託科技研究計畫：台灣全球衛生安全綱領評估研究。取自：<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/c978b654-b82e-4389-a1ce-9fc57bd7bca4.pdf>。
5. US. Electronic Code of Federal Regulations. Available at: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=8a4be60456973b5ec6bef5dfeaffd49a&r=PART&n=42y1.0.1.6.61>.
6. CDC. Federal Select Agent Program: Guidance documents. Available at: <https://www.selectagents.gov/compliance.html>.
7. 衛生福利部疾病管制署：全球資訊網：管制性病原及毒素網頁專區。取自：https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/uVrCDI3y9Yu8A4e_O2tK-A。
8. 衛生福利部疾病管制署：全球資訊網：實驗室生物安全管理資訊系統。取自：<https://biosafety.cdc.gov.tw/>。

9. The Australia Group. List of human and animal pathogens and toxins for export control. Available at: https://australiagroup.net/en/human_animal_pathogens.html.
10. WHO. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance (2004). Available at: <https://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/>.
11. Rotz LD , Khan AS, Lillibridge SR, et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(2): 225–30.
12. CDC. Bioterrorism agents/Diseases. Available at: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>.