危害確認與劑量效應評估練習題

壹、危害確認

1. 風險分析 (Risk analysis) 包括哪幾項工作？

   解答：1. 風險評估 (Risk assessment)。
   2. 風險管理 (Risk management)。
   3. 風險溝通 (Risk communication)。

2. 何謂風險評估？

   解答：風險評估是一門科學程序，經由整合人體暴露評估與化學物質毒性評估，進行特定化學物質之質化或量化的危害估計。

3. 何謂風險管理？

   解答：風險管理是一門評判與分析，基於風險評估科學程序的結果，結合經濟、政治、法律、社會因素，形成一個環境決策的決定。

4. 何謂風險溝通？

   解答：風險溝通，是將風險評估與管理的資訊對大眾、報告者及政府單位進行溝通的程序。

5. 風險評估之主要組成為何？

   解答：1. 危害確認 (Hazard identification)。
   2. 劑量效應評估 (Dose-response assessment)。
   3. 暴露量評估 (Exposure assessment)。
   4. 風險特徵描述 (Risk characterization)。

6. 風險管理有其投資報酬率的考量，經由個案研究，在風險評估科學數據的提供，結合相關法規的考量，進行風險管理決策的探討，在風險評估之前，有哪幾個主要的觀念需先瞭解？

   解答：1. 自願性風險與非自願性風險的了解。
   2. 風險本身的特質 (主觀、不是處在零風險世界、具不確定性與複雜度、以機率的方式呈現、基準設定、經由機率探討與對決策後果負責的綜合產物)。

7. 風險分析的發展主要精髓為何？

解答：風險分析發展主要精髓是以科學推估為基礎，溝通取代對抗，因此在風險評估數據來源裡面主要是以動物數據為主，以動物數據來保護人類的依據。依以往經驗，往往流行病學數據顯著的時候，又回到風險分析發展前的老路，經費與人力多耗費於法律訴訟、勞民傷財、文書處理流程繁複及相關法律訴訟費用高昂，真正對民眾健康以及知識的累積等重要服務目標貢獻有限。

1.1 毒理學與流行病學

8. 根據美國國家科學研究委員會 (United States National Research Council, U.S. NRC) 的風險評估典範，毒性估計在風險評估主要包括哪兩項分析？

解答：第一項為危害確認，主要在界定污染物對健康的危害，其在環境之相關濃度，經體內代謝吸收，質化的描述，它可能在人體發生之效應；第二項為人體健康的劑量效應評估，主要在於特性化暴露於污染物跟導致健康危害之關係。

9. 危害確認主要包括化學物質造成癌症及非癌症之效應，主要的探討因子有哪 5 項？

解答：1. 暴露途徑，主要包括：口服、呼吸及皮膚暴露。
2. 作用的型態，期程包括：短、中、長期。
3. 探討的危害為：死亡、系統性危害 (包括：呼吸道、心血管、腸胃道、肝臟、肌肉骨骼、血液、腎、皮膚、視覺及體重)，進一步探討神經、免疫淋巴、基因、生殖、發展危害。
4. 嚴重度：常見有嚴重之可觀察到不良效應之最低劑量 (Lowest-observed-adverse effect level, LOAEL)，較輕微之 LOAEL 及未觀察到不良效應之最高劑量 (No-observed-adverse effect level, NOAEL)。
5. 於生物學上的重要性和研究之間的一致性。

10. 危害確認部分，依其證據強度分成哪幾個等級？

解答：1. 充分 (Sufficient)。
2. 限制 (Limited)。
3. 未適切 (Inadequate)。
4. 沒有資料 (No data)。

5. 沒有證據 (No evidence)。

11. 危害確認之主要步驟為何？
解答：危害確認幾個主要步驟包括，回顧及分析毒理學資料，一個物質造成不同毒性作用的證據，以及是否毒性作用可以發生在另一個完備研究的重現性 (如果一個完備的數據稱之為限制性，兩個完備的數據則為充分)。

12. 風險評估之危害鑑定，在實際執行上，依資料來源取得，基本上多以何種順序進行？
解答：風險評估之危害鑑定，在實際執行上，依資料來源取得，基本上多以 1.分子結構的比較；2.短期實驗；3.動物實驗；4.流行病學研究的順序來進行。

13. 危害確認最初的資料來源 90%以上都來自毒理學，少於 10%為流行病學，其主要原因為何？
解答：主要原因是流行病學研究的干擾因子控制不易，及人體危害顯著性產生，對風險評估最初發展之初衷，以溝通取代對抗，以預防為先，有其太遲及不及之處；希望以毒理學之加入，進行探討，以動物實驗之數據，期能保護避免人體於環境暴露之危害。

14. 風險評估最初發展之初衷為何？
解答：以溝通取代對抗，以預防為先，有其太遲及不及之處；希望以毒理學之加入，進行探討，以動物實驗之數據，期能保護避免人體於環境暴露之危害。

15. 國際癌症研究機構 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 與美國聯邦環保署 (USEPA) 在人體與動物數據之考量加權有所不同，請說明 USEPA 與 IARC 之致癌性分類依據比較？
解答：

人體致癌證據	動物致癌證據									
	充分		有限		不足		缺乏資料		無證據顯示致癌	
機構 / 證據	EPA	IARC	EPA	IARC	EPA	IARC	EPA	IARC	EPA	IARC
充分	A	1	A	1	A	1	A	1	A	1
有限	B1	2A	B1	2A[a] 2B	B1	2A[a] 2B	B1	2A[a] 2B	B1	2A[a] 2B
不足	B1	2A[b] 2B	C	2B	D	2B	D	2B	D	2B 3
缺乏資料	B2	2A[b] 2B	C	2B[c]	D	3	D	3	E	3
無證據顯示致癌	B2	2A[b] 3	C	3	D	3	D	3	E	3

*：美國 EPA 已將 A~E 的分類轉變為簡要描述的方式呈現，此 IARC 與 USEPA 在人體與動物數據之加權使用比較，僅供參考。

2A[a]：若該物質以其他相關數據證明對人體致癌性效果有限，可以歸於此類。

2A[b]：若該物質在動物實驗中有充分的證據支持具有致癌性，可以歸於此類。

2B[c]：在某些情況下，該物質對人體致癌性的相關資料，為沒有足夠證據或沒有數據，但在實驗動物中發現有限證據的致癌性，並有其他相關數據支持之下，可以歸於此類。

16. 風險評估數據主要來源為何？

解答：風險評估數據主要來源包括人類數據 (個案報告及流行病學研究) 及動物研究數據 (一般毒理學研究及特定毒理學研究)。

17. 流行病學研究因果推論數據收集進行方式有哪些種？

解答：回溯性研究、前瞻性研究、雙向性研究法等，如果以因果推論時序性探討，暴露與疾病資料同時收集之“橫斷式研究法” (Cross-sectional study)，提供相關係數 (r^2) 為參考指標，主要有助於假說建立及進一步探討。

18. 急性毒性資料 (Acute toxicity) 通常進行何種測試？

解答：急性毒性資料 (Acute toxicity) 通常進行單一劑量給予並經由不同暴露 (口服、皮膚、吸入) 等方式的影響，可參考 OECD 401 對於 LD_{50} 的測試，以及新的規範 (OECD 420、423 以及 425)。該毒性測試的期間最長不會超過 14 天。

19. 流行病學研究中提供時序性最明確之研究設計法為何？

解答：“世代追蹤研究法”(Cohort study)，以相對危險比 (Relative risk, RR) 及絕對風險 (Absolute risk, AR) 為參考指標，然其所花費的時間與經費皆較為龐大，遺漏追蹤 (Miss follow-up) 亦是重要研究需考量評估與避免。

20. 動物研究中一般毒性研究期程為何？

解答：動物研究中一般毒性研究期程包括：急性 (Acute)、亞急性 (Sub-acute)、亞慢性 (Sub-chronic) 及慢性 (Chronic)，特定的毒理學研究則包括：致畸胎、基因、發展、生殖、癌症及內分泌干擾。

1.2 毒理資料之收集

21. 短期毒性 (Short-term toxicity)/ 亞急性 / 亞慢性毒性 (Subacute/ Subchronic toxicity) 之測試方法為何？

解答：通常為 28 或 90 天口服或其他途徑給予齧齒類動物或非齧齒類 (通常為狗) 的試驗。收集包括臨床觀察、眼底鏡檢查、體重和飲食攝入監測、血液學和臨床化學、器官重量和 (組織) 病理學的綜合信息。可參考 OECD 407 (亞急性)、408 (亞慢性) 的測試方法進行，包含對照組 (Control) 至少需有 3 個劑量，每個劑量/性別的動物分別至少要有 5 隻及 10 隻 (皆<9 週大) 以上。

22. 長期 (慢性) 毒性 (Long-term (Chronic) toxicity) 之測試方法為何？

解答：強調的是大鼠及小鼠中長期暴露的非致癌效應，典型的數據包含了結合大鼠 1 年的慢性毒性以及 2 年的致癌性研究，需觀察的信息與亞慢性雷同。也可結合小鼠 18 個月的致癌性研究。可參考 OECD 452 (慢性毒性) 方法進行，除對照組外至少包含 3 組劑量，每個劑量/性別的動物至少有 20 隻，動物年齡≤6~8 週。

23. 進行動物試驗時，物質給予方式為何？

解答：可分成口服 (飼料餵食、管餵、膠囊餵食以及飲水餵食)、皮膚接觸、呼吸道暴露 (暴露腔、氣管注射)、靜脈注射、植入。

24. 進行動物試驗時，劑量如何設定？

解答：最高劑量應要能夠產生毒性，但致死率應低於 10%。合適的對照組應包含 3 種 (空白試劑 (Vehicle)、無給予任何物質但進行操作、無給予任何物質且不進行操作)、陽性對照組。

25. 賽扶寧是屬於何種類型農藥？

解答：賽扶寧是一種含氰基鍵結的非系統性合成除蟲菊精殺蟲劑，主要用於控制害蟲、工業衛生與病媒管制。其施用劑型包括可溼式粉末、乳膠、可乳化濃縮劑、油溶劑、噴劑等 (參考 TFDA)。

1.3 系統性效應 (非致癌效應)

26. 收集足夠的毒理資料後，應該要開始分析數據並取得每個毒理資料中的各種資訊，包括哪些項目？

解答：1. 毒性影響的作用器官 (Target organ) 有哪些？
2. 有哪些不良效應發生？與人的相關性 (MOA 判斷) 為何？
3. 哪些劑量發生的？
4. 是否有劑量-效應關係？
5. 最低可觀察不良效應之劑量 (LOAEL) 為何？無可觀察不良效應之劑量 (NOAEL) 為何？
6. 不良效應發生的最早時間為何？發生在單一的暴露之後或是長時間暴露之後？
7. 是否有物種上的差異 (以確認最適合評估之動物模式)？
8. 是否有性別上的差異？
9. 懷孕的動物或是年齡較輕的動物是否有較為敏感？
10. 給予物質的方式不同是否有不同影響？
11. 效應是否可以復原？
12. 機制或作用模式為何？

27. 動物實驗中一般可觀察的效應有哪些？

解答：致死 (法規值設定依據的毒理學動物實驗，基本上不以死亡為研究終點進行推估，主要是死亡是一個衝擊極大之最終負面效應，一般民眾可接受度極低，增加風險溝通上的難度，共識無法達成)、臨床特徵、行為改變、體重 (體重增加) 改變 (大多數為下降)、食物消耗改變、血液學改變 (如貧血)、血液或尿液的臨床化學參數改變。

28. 動物犧牲後可觀察的效應有哪些？
解答：動物屍體的宏觀變化、器官重量改變 (絕對/相對)、組織傷害。

29. 何謂適應性反應？
解答：生物體有能力應對環境變化和壓力 (無論是物理還是化學方面)，以維持正常的功能和生存，某些影響可能是對一般化學暴露的適應性反應，與測試物質本身的毒性無關，這些類型的作用包括肝臟酶活性增加和有限的肝臟腫大，因為這是增加代謝活性所需的生理反應，以及呼吸道適應暴露後組織需要的生理反應。

30. 一旦發現這些不良效應之後，需討論效應是否是毒物學上相關 (Toxicologically relevant)，討論的重點有哪些？
解答：1. 效應的嚴重程度：損傷的嚴重性？同一劑量中有多少動物被影響？對於健康會有什麼影響？
2. 統計上與對照組是否有顯著差異？未必要有統計上差異，因為有時與研究設計有關，需仔細討論。
3. 是否具有劑量效應關係？
4. 效應需有生物機制的合理性？
5. 是否與人類相關？此部分須建立目標物質造成效應的作用模式來判斷，分析方法與動物致癌效應類似 (可見致癌物評估章節說明)。
6. 對照組是否與過去該種動物歷史紀錄的對照相同？

31. 決定重要效應 (Critical effect) 的意義為何？
解答：最重要效應的決定意義就是以此效應來做劑量-效應關係，用以獲得參考劑量 (RfD)。由於參考劑量的設定是為了保護人體健康，因此對於重要效應的決定方式顯得非常重要。

32. 以動物毒理學數據推導人體健康危害的時候，如何考量器官特定推論？
解答：針對器官危害研究，以動物毒理學數據推導人體的時候，有器官特定推論；癌症則無器官特定推論。風險評估之整合分析，器官危害部分 (非癌症) 商數可進一步依其器官特定加總。

1.4 加權考量之器官危害效應

33. 一般民眾所感受之風險，包括幾大項次的加總？

解答：一般民眾所感受之風險，包括二大項次的加總 (風險=真正風險+主觀意識)，第一為真正危害風險的真值，第二為主觀意識，民眾的主觀意識會受社會關注度等因素的影響，民眾越關注時，往往風險感知會極大化上升；唯有將真正風險的真值進行最精確的評估與提供，降低民眾主觀感受之分歧，完備風險溝通目標，達成共識，同舟共濟，期將危機化為轉機。

1.5 突變性評估

34. 何謂突變？如何區分之？

解答：突變為遺傳物質受到改變，主要分為巨觀的染色體變異，以及微觀的核苷酸序列變異。

1. 染色體變異
   (1) 數量變異。
   (2) 結構變異。
2. 核苷酸變異
   (1) 點突變 (Point mutation)：單一鹼基核苷酸替換成另外一種
      A. 靜默突變 (Silent mutation)：未改變胺基酸種類。
      B. 誤義突變 (Missense mutation)：改變胺基酸種類。
      C. 無義突變 (Nonsense mutation)：終止密碼子提早出現，使得多肽鏈變短或蛋白質不完整。
   (2) 框移突變 (Frameshift mutation)：一個或一段核苷酸序列插入或移除，改變胺基酸種類與多肽鏈長度。

35. 突變性測試方法中哪些屬於體外試驗？

解答：原核生物基因突變試驗 (體外)：

1. 回復 (Reverse) 突變
   (1) 沙門氏菌安姆試驗 (Ames)。
   (2) 大腸桿菌 WP2 色胺酸回復試驗。
   (3) 特定沙門氏菌鹼基對取代安姆試驗 (Ames II test)。
   (4) 大腸桿菌特定 LacZ 回復突變。
2. 正向 (Forward) 突變
   (1) 大腸桿菌 Lacl assay。
   (2) 沙門氏菌對毒性代謝物抗性試驗。

36. 致突變性證據權量分類共分幾類？

解答：下表為證據權量分類，各類別說明生殖細胞潛在致突變性的資料強度 (由上而下，由強到弱)。

致突變性證據權量分類

1	人類生殖細胞致突變性研究之陽性結果。
2	哺乳動物生殖細胞遺傳突變研究之確鑿陽性結果。
3	哺乳動物生殖細胞染色體畸變研究之確鑿陽性結果 (不包含兩代試驗)。
4	具化學物質與哺乳動物生殖細胞交互作用的充足證據，以及確鑿的陽性致突變性試驗，至少要有兩個試驗，其中一個至少為哺乳動物的試驗。兩陽性結果可皆來自基因突變試驗或染色體畸變試驗，若一個來自基因突變試驗，另一來自染色體畸變試驗，則兩結果皆必須來自哺乳動物試驗。
5	化學物質與哺乳動物生殖細胞交互作用的暗示性證據，以及確鑿的陽性致突變性證據，來自於兩試驗系統 (如第四分類所述)。或者，組合化學物質與哺乳動物生殖細胞交互作用的充足證據，其陽性致突變性證據強度較第四類之下所定義之強度弱。
6	組合化學物質與哺乳動物生殖細胞交互作用的暗示性證據，其陽性致突變性證據強度較第四類之下所定義之強度弱。
7	如果一化學物質在所有終點反應皆為確鑿的陰性結果，雖然最終不具致突變性的證據不可能存在，依舊將其歸類為對人類生殖細胞不具致突變性。
8	關於致突變性或與哺乳動物的化學相互作用以及試驗的證據不足。

1.6 致癌物評估

37. 關於化學物致癌作用機制，目前有幾種作用模式被廣泛認可？

解答：在化學物致癌作用初期，最初懷疑致癌物是透過共通的機制作用。目前兩種作用模式被廣泛認可，遺傳毒性機制與非遺傳毒性機制。

	遺傳毒性	**非遺傳毒性**
機制	致癌物與 DNA 之間發生化學反應 (DNA-reactive)，致癌物通常為親電子基與 DNA 結合，或造成 DNA 損害或結構改變。	藉由改變基因表現或細胞與組織環境，使得 DNA 容易遭到其他物質的損害。例如改變紡錘體功能和結構，引發非整倍體或通過抑制拓撲異構酶影響染色體完整性。
閾值	可能不存在，任何程度暴露都可能造成風險。	存在，建立不產生風險的暴露水平，作為預防性方法。
比較	具遺傳毒性致癌物對多種器官具致癌性，在短時間低劑量暴露下，就能產生致癌反應，啟動致癌機制。	長時間與高劑量暴露下，將產生明顯致癌作用。致癌物促進細胞增生或腫瘤發展，為致癌作用特徵。

38. 關於化學物致癌作用目前認為化學致癌分幾階段？

解答：化學致癌三階段：起始期 (Initiation)、促進期 (Promotion) 與演變期 (Progression)。

	起始期 (可逆)	促進期 (可逆)	演變期 (不可逆)
特徵	起始劑 (Initiator) 促使基因突變或 DNA 結合物形成，導致錯誤鹼基配對與 DNA 損傷，產生啟動細胞 (Initiated cell)。	促癌劑 (Tumor promoter)影響細胞增生，促進階段增加細胞增生 (Cell proliferation) 並抑制細胞凋亡 (Apoptosis)，當促癌劑移除時此過程可逆。	良性腫瘤前細胞病變 (Preneoplastic lesion) 轉變成腫瘤性癌症 (Neoplastic cancer) 過程。
細胞可能宿命	1.生長機制受到控制，維持靜止不分裂狀態。 2.細胞凋亡。 3.啟動細胞生長與增生。	啟動細胞進行選擇性不正常增生 (Selective clonal expansion) 形成基因上類似的腫瘤前細胞 (Preneoplastic cell)。	DNA 合成和細胞增生更快，造成染色體變異。腫瘤細胞增生將不受控制，不管是良性 (Benign) 或惡性的 (Malignant)。

39. 何種數據在健康風險評估中最具價值？

解答：流行病學數據在風險評估中非常有價值，因為它們提供了目標物質是否可能在人類中產生癌症的直接證據，避免了物種間差異的影響、外插至與人類相關的暴露、生活方式伴隨的暴露的影響。雖然流行病學和動物實驗都可以參考，但當可獲得高品質和適宜統計的人類數據時，通常優於動物數據，並且在危害特徵描述和劑量效應評估中應給予更大的權重。

40. 請提供幾點檢視流行病學研究品質的主要因素？

解答：1. 研究類型。
2. 暴露劑量。
3. 混淆因素。
4. 生物標記物 (Biological marker)。
5. 因果關係。
6. 統計方法。

41. 癌症與暴露量的關係受混淆因子影響，常見混淆因子有哪些？

解答：癌症與暴露量的關係受混淆因子影響，常見混淆因子，如：年齡、性別、飲食習慣、抽菸等。如果老年人更容易接觸到某種污染物，並由於年齡的原因更容易患癌症，那麼年齡就會被認

為是混淆因素。在研究設計或結果統計分析上，潛在混淆因子將作校正，有時可比較其他研究中特定因子對結果的影響，間接校正潛在的混淆因子。

42. 何謂生物標記物？其功用為何？

解答：生物標記物是測量暴露量的良好工具，同時也是疾病易感性 (Disease susceptibility) 與疾病狀態指標，包含血液、體液、細胞與組織都屬於生物標記物，用以測量內在 (Internal) 化學物質近日暴露程度或長期暴露累積量。生物標記物的使用，可以增加研究上，區別真實效應與相對低風險人群產生研究偏見 (Bias) 的能力，並解決混淆因子的風險問題。

43. 以動物實驗進行致癌性評估之原則為何？

解答：以動物實驗進行致癌性評估通常必須經過一個 2 年的大鼠慢性實驗以及一個 18 月的小鼠慢性實驗，每個暴露組別及每個性別至少 50 隻為原則。除了對照組外通常必須至少進行 3 個劑量的實驗，最高劑量的選擇需注意不要影響動物存活率，並讓毒性表現最小化 (如只有輕微體重下降、沒有太強的吸收)，以讓試驗足夠靈敏來識別危害。若在大鼠及小鼠實驗都發現致癌性，那麼該陽性結果就更有說服力。引發腫瘤的類型、是否在特定腫瘤有隨劑量增加而增加的關係、與動物性別無關的腫瘤發生等都是評估致癌性的指標。

44. 目前已開發出哪些可促進腫瘤反應的替代動物模型，而讓實驗的時間可以縮短，並可幫助獲得該物質是致癌的啟動劑或促進劑的訊息？

解答：1. 新生小鼠模型：新生小鼠採用 CD-1 品系，在出生第 8 天和第 15 天灌胃給受試物並觀察 1 年。對遺傳性致癌物較有反應。

2. p53+/-轉基因小鼠：失活的 Trp53 等位基因植入 C57BL/6 雌性小鼠，多次雜交後產生的小鼠作為試驗對象。此模型中最常見自發性腫瘤為皮下肉瘤、惡性淋巴瘤與骨肉瘤。

3. Tg.AC 模型：FBV/N 品系老鼠引入含有 *v-Ha-ras* 致癌基因的結構，Tg.AC 純品系，或 Tg.AC 雄性小鼠與雌性 FBV/N 小鼠交配產生的品系都能最為試驗對象。目前使用局部用藥的檢測。

4. K6/ODC 模型：由於 L6/ODC 小鼠在遺傳毒性致癌物暴露之後，會產生皮膚腫瘤，加上健康不良反應與存活率下降，K6/ODC 小鼠不適合作為試驗模型。
5. Xpa 模型：Xpa 小鼠頻繁暴露在紫外線下會產生皮膚腫瘤，經由口給予遺傳毒性致癌物產生敏感。Xpa/p53+/-模型中，認為陽性反應的化學物質與人類致癌性之間，有較好的相關性。
6. Tg-rasH2 模型：Tg-rasH2 小鼠對遺傳毒性與非遺傳毒性致癌物都敏感，但其相對野生型小鼠自發性腫瘤較多。Tg-rasH2 小鼠可用於預測已知或可疑的人類致癌物檢測。

45. 致癌終點效應有幾種？

解答：1. 自發性腫瘤：慢性癌症動物試驗中，某些品系的齧齒類對於某些類型的腫瘤有較高自發性。腫瘤自發性增加，可能是齧齒類動物內在機制的增強，提供潛在癌症啟動作用的證據。
2. 良性腫瘤：致癌演變 (Progression) 階段，瘤細胞不受控制的自主增生，良性腫瘤受自我限制生長，不具有移轉性。
3. 惡性腫瘤：致癌演變 (Pprogression) 階段，瘤細胞不受控制的自主增生，惡性腫瘤對其他組織具有侵襲性，可以透過血液或淋巴系統轉移。

46. 統計評估最主要目的為何？

解答：統計評估最主要目的是決定試測物的暴露是否增加腫瘤成長。趨勢檢定 (Trend test) 與成對對照檢定 (Pairwise comparison test) 是最廣為認可的試驗方法，檢驗機率是否能貌似有理的解釋明顯增加的腫瘤發生率。顯著水準 (Significance level) 的選擇，需要衡量第一型錯誤 (False positives) 與第二型錯誤 (False negatives)，以做出最適當的選擇，最常見的顯著水準為 5%。檢定可以為單尾 (One-tail test) 或是雙尾檢定 (Two-tail test)。統計功效 (Statistical power) 可以影響顯著結果被合理預期的可能性，也可以用來比較或協調不同研究的陽性或陰性結果。

47. 理想情況下，歷史對照數據應為幾年之內，來自同一供應商、實驗室以及實驗條件的同一種屬或品系的動物？

解答：同一種屬動物對照組間以及不同實驗中品系之間，即使在同一實驗室並嚴格控制實驗條件下進行實驗，所得到的結果 (如：

自發性腫瘤發生率) 都可能產生變化。因此，需要適當歷史數據幫忙解釋試驗結果。理想情況下，歷史對照數據 (5 年之內) 來自同一供應商、實驗室以及實驗條件的同一種屬或品系的動物。

48. 癌症的作用模式為何？

解答：一個癌症的作用模式是由一系列具生物合理性的關鍵事件 (Key events)，它描述了關鍵的細胞學和生物化學事件，包括所有可觀察到以及可測量到的致癌過程，作用模式 (Mode of action, MOA) 與作用機制 (Mechanisms of action) 不同，作用機制是以分子等級為基礎的細節探討，並利用分子機制建立因果關係。

49. 何種情況下一種作用模式可以被應用到不只一種的化學物質？

解答：一種作用模式若包含相同的關鍵事件組成，是可以被應用到不只一種的化學物質的，確定特定 MOA 對特定致癌反應所必須的證據將是第一次提出此類 MOA 時的重要過程，而且會讓其他化合物被認為具有該 MOA 的障礙降低。

50. 何謂作用模式 (MOA) 分析之關鍵事件 (Key events)？

解答：關鍵事件 (Key events)：辨別並描述所有的關鍵事件，即哪些能夠誘導腫瘤形成的可測量的事件，作為形成假定作用模式的假設。事件包含了：腫瘤反應以及事件在同一種類的細胞、和事件邏輯相關的發生位置、細胞生長的增加、特定的生物化學反應事件、器官重量或組織改變、增生、賀爾蒙或其他訊息系統的擾動、受體-配體的相互作用、DNA 或染色體影響、對細胞週期的影響等。舉例來說，誘導膀胱腫瘤的關鍵事件假設是由於主要由磷酸鈣組成的尿固體形成，可能包括尿中游離鈣，磷酸鹽和 pH 升高，導致尿固體形成，繼而造成泌尿上皮細胞刺激和再生增生。

51. 作用模式 (MOA) 分析需考慮幾個步驟？

解答：MOA 分析需考慮的 9 個步驟：

1. 假定的作用模式。
2. 關鍵事件 (Key events)。
3. 劑量效應關係的一致性 (Concordance of dose-response relationships)。

4. 時序關係 (Temporal association)。

5. 腫瘤反應與關鍵事件關聯的強度，一致性和特異性 (Strength, consistency and specificity of association of tumor response with key events)。
6. 生物合理性及相關性 (Biological plausibility and coherence)。
7. 其他作用模式 (Other modes of action)。
8. 不確定性、不一致性及數據缺乏 (Uncertainties, inconsistencies, and data gaps)。
9. 評估假定的 MOA。

52. 在比較人類與動物訊息一致性時特別有用的數據為何？

解答：1.. 解剖位置以及相關細胞種類的癌症發生率，包括年齡、性別、種族差異和風險因素。
2. 了解目標部位的性質和功能，包括生理、細胞和生化不同層級的發育、結構 (巨觀和微觀) 以及控制機制。
3. 人類及實驗動物疾病的狀態，特別是對於目標器官的調節和反應性的見解。
4. 短期、中期或長期接觸後人體和動物對目標化學物質或類似物的反應，包括目標器官和作用。

貳、劑量效應評估

53. 風險評估劑量效應探討有幾個主要模組？

解答：風險評估劑量效應探討有兩個主要模組：
1. 閾限值模組 (Threshold model)。
2. 無閾限值模組 (Non-threshold model)。

閾限值模組應用於系統性危害，低於閾限值，人體有其修復功能，不會造成危害，即安全值。無閾限值模組通常用於致癌模式，游離輻射之致癌效應是基本提供無閾限值之主要參考，除了零暴露零風險之外，無閾限值模組基本上只有可接受風險區塊，與安全值仍有差距。

54. 關於可接受風險，目前飲用水法規值設定以何為設定之基礎參考？

解答：以飲用水法為例，已知 (Known) 和極可能 (Probable) 致癌物質，法規目標值為零，法規值設定以可接受風險 10^{-4}~10^{-6} 為設定之基礎參考。可能致癌物質 (Possible) 在分子部分，以系統

性危害之安全值為推估基準，再以不確定因子於分母平衡，將致癌風險調控在可接受風險之內。如果非致癌物質，則以系統危害之安全值為推估依據。

2.1 劑量效應評估：基本概念

55. 下列何者 LD_{50} 最小？

解答：常見暴露物質之半數致死量 (LD_{50}) 動物數據

化學物質	LD_{50} (mg/kg)	化學物質	LD_{50} (mg/kg)
蔗糖	29,700	硫酸銅	300
乙醇	6,160*	咖啡因	192
氯化鈉	3,000	苯巴比妥	162
維生素 A	2,000	滴滴涕	113
阿司匹林	1,000	尼古丁	53
氯仿	800		

56. 各種流行病學研究方法提供之參考指標為何？

解答：暴露與疾病資料同時收集之橫斷式研究法 (Cross-sectional study)，提供相關係數 (r^2) 為參考指標，主要有助於假說建立及進一步探討。病例對照研究法 (Case-control study)，以勝算比 (Odds ratio) 為參考指標，世代追蹤研究法 (Cohort study)，以相對危險比 (Relative risk, RR) 及絕對風險 (Absolute risk, AR) 為參考指標。

2.2 劑量效應模組建立

57. 請說明傳統上，經常以何者來推論產生健康風險規範建議值？

解答：傳統上，以未觀察危害效應之最高劑量 (NOAEL) 來推論產生健康風險規範建議值。

58. 請說明在實證的潮流中，經常以何者來推論產生健康風險規範建議值？

解答：在實證的潮流中，以 Benchmark dose 效應劑量來推導健康風險規範建議值，可進行最佳之劑量效應評估，降低不確定性。

59. 劑量效應評估/模型建立共經幾個基本步驟？

解答：劑量效應評估/模型建立的基本步驟

步驟	敘述	變項
1.資料數據選擇 (Data selection)	確立要進行建模的反應式以及選擇適當的數據來源	反應式終點、數據品質、樣本數量、實際效用、有效性
2.統計模式選擇 (Model selection)	選擇應用於此分析之數理模組	結果變數、可用性數據、分析目的
3.統計分析考量 (Statistical linkage)	統計結果呈現反應式假設分布	結果端點、數據類型、模組選擇、軟件可用度
4.參數估計 (Parameter estimation)	結合前三項步驟資料在適宜的程式中進行模型參數的建立	鏈結功能、軟體可用性、變異數
5.執行 (Implementation)	使用甫建立的模組參數與模組公式來預測所需的劑量效應式	輸出結果、標的選擇、模組預測、基準劑量、直接外推性
6.評估 (Evaluation)	對此次預測分析中使用的假設檢定敏感度 (模組驗證)	模組比較、不確定性

60. 請比較未觀察到不良效應之最高劑量 (NOAEL) 與基準劑量 (BMD) 下以 Weibull model 進行每日可接受攝取量差異？

解答：

步驟	每日可接受攝取量 (Acceptable daily intake, ADI)		
	NOAEL-derived		BMD-derived
1. 資料數據選擇	1.需要足夠的樣本量 2.至少要有1個為無效果劑量及1個有效劑量 3.探討相應及相關物種的研究結果事件終點很重要		1.需要足量的不同劑量效應的數據 2.需足夠的總數
2. 統計模式選擇	統計方法 (2008) R(D) = 0 If response at dose D is not significantly different from control response R(D) = 1 if response at dose D is significantly different from control response	無 (2009)	合適的劑量效應模型 (如Weibull模型)
3. 統計分析	進行劑量組與對照組之配對統計評估		探討預測值和觀察值相關性，並通過統計函數 (如以假定分布的似然函數模式)，使預測值和觀察

步驟	每日可接受攝取量 (Acceptable daily intake, ADI)		
	NOAEL-derived		BMD-derived
			值的"距離"最小化
4. 參數估計	評估NOAEL的進入點 (2008) $NOAEL=D_{NOAEL}$ where $R(D)=0$ for all $D \le D_{NOAEL}$ and $R(D)=1$ for all $D>D_{NOAEL}$ 該程序預先假定低於NOAEL的所有劑量都是不顯著的，並且所有高於LOAEL的劑量都是顯著的；通常情況並非如此。	沒有參數，NOAEL相對應一個研究中的劑量水平 (2009)	選擇合適的效應，p，估計其BMDLp，亦即為95% CI的BMDp $\frac{R(BMD_p)-R(0)}{1-R(0)}=p$
5. 計算ADI	$ADI=\frac{NOAEL}{UFs}$		$ADI=\frac{BMD_pL}{UFs}$
6.評估	應進行統計功效之分析，以檢測相關效應是否具有足夠敏感性		可以透過模型檢定BMD與相應模型的靈敏度

2.3 劑量效應模組建立原則

61. 常見傳統風險評估劑量效應評估模式為何？

解答：1. 拋物線模式 (Probit model)。
2. 對數模式 (Logit model)。
3. 魏伯模式 (Weibull model)。
4. 單次撞擊模式 (One-hit model)。
5. 直線多段模式 (Linearized multistage model)。
6. 多次撞擊模式 (Multi-hit model)。

62. 常用的參考劑量效應模組為何？

解答：

●連續變項	
模式名稱	理論基礎說明
對數-羅吉斯-希爾方程式 Hill equation log-logistic	調整自 Michaelis-Menten 模型，並假設需要多個位點或受體來產生效果。 *Michaelis-Menten 模型：針對酶或受體的活性的理論說明。其中作用速率為結合速率 (Association constant, ka) 和解離速率 (Dissociation constant, kd) 的函數。
一階指數 First-order exponential	如果化學和靶位點之間的相互作用是不可逆的，反應速率將僅由結合速率 (Association constant, ka) 決定。
次方 (冪) Power	簡單的指數模型。
線性 Linear	線性模型只有一個參數，為較為簡單之模型。

●非連續變項	
模式名稱	理論基礎說明
單次撞擊模式 One-hit (Single-hit)	使用速率來描述一組致病因子 (例如分子) 和一組目標 (例如人群) 之間的相互作用。
伽瑪多次撞擊模式 Gamma multihit	One-hit 模型的擴展，提高多次命中或事件發生的概念以產生特定統計分析結果。
機率單位常態 Probit normal	以常態或高斯分布為基礎的描述模型。
羅吉斯模式 Logistic	不須理論基礎的統計模型。
魏伯模式 Weibull	最初開發用於描述人口統計學中的生存數據的靈活描述性模型。

2.4 應用有害物質之劑量效應評估進行健康危害評量-以暴露於空氣污染為例

63. 何謂最低風險等級 (Minimum risk levels, MRLs)，是哪一單位制訂？

解答：ATSDR 負責開發和發布許多有毒物質的最低風險等級 (Minimum risk levels, MRLs)。MRL 定義為每日人體接觸某種物質的估計值，該物質可能在指定的暴露時間內沒有明顯的不良反應 (癌症除外) 風險。MRL 為污染物不太可能對健康構成威脅的濃度。高於 MRL 的暴露濃度不一定代表會對健康造成損害，因此 MRL 不被指定為法規值或設定環境整治的強制值。

64. 何謂參考暴露水平 (Reference exposure levels, RELs)，是哪一單位制訂？

解答：類似 USEPA 開發 IRIS 的數值過程，CalEPA 將參考暴露水平 (Reference exposure levels, RELs) 定義為慢性吸入和口服暴露該物質沒有預期健康影響的濃度水平，這一概念與 EPA 的非癌症劑量-效應評估觀點相似。而吸入暴露致癌性的定量劑量效應資訊系統與 USEPA 的單位風險估計 (Unit risk estimate, URE) 相似。

65. 何謂急性暴露指南水平 (Acute exposure guideline levels, AEGL)，是哪一單位制訂？

解答：USEPA 於 1995 年建立了 NAC，並對緊急應變計畫而制定急性暴露指南水平 (Acute exposure guideline levels, AEGL) 和有害物質的補充資訊。NAC 在 1997 年 5 月開始進行 AEGL 開發，最初列出了 85 種化學品。迄今為止生產的許多 AEGL 都可以在 EPA 的網站上找到，分別有輕度 (AEGL-1)，中度 (AEGL-2) 和

嚴重 (AEGL-3) 效應。每個效應等級提供多達 5 個不同的曝露時程，通常為 10 和 30 分鐘以及 1、4 和 8 小時。並會於數據上標識了該值是最終的審訂結果，抑或是臨時提出的數值或建議值。

66. 何謂緊急反應計畫指南 (Emergency response planning guidelines, ERPGs)，是哪一單位制訂？

解答：AIHA 已針對 3 種不同嚴重程度的急性暴露制定了緊急反應計畫指南 (Emergency response planning guidelines, ERPGs)。這些指南表示一般人群暴露於 1 小時的濃度，與預期為輕度或短暫 (ERPG-1)，不可逆轉或嚴重的影響相關 (ERPG-2)，並可能危及生命 (ERPG-3)。

67. 何謂對生命或健康有直接危害的物質 (Immediately dangerous to life or health, IDLHs)，是哪一單位制訂？

解答：NIOSH 於 1970 年代中期提出 387 種為確定對生命或健康有直接危害的物質 (Immediately dangerous to life or health, IDLHs) 濃度。目前已設立線上數據庫，包括當前和原始 IDLH 值的基礎和參考來源。

68. 何謂臨時緊急暴露限值 (Temporary emergency exposure limits, TEELs)，是哪一單位制訂？

解答：美國能源部制定臨時緊急暴露限值 (Temporary emergency exposure limits, TEELs)，這是臨時關注等級 (Levels of concerns, LOCs)，與 ERPG 類似，分為：沒有危害 (TEEL-0)，輕度、瞬時效應 (TEEL-1)，不可逆或嚴重影響 (TEEL-2) 相關的濃度，並可能危及生命 (TEEL-3)。