

出國報告（出國類別：開會）

歐洲毒理學會會議

服務機關：環境部化學物質管理署

姓名職稱：林桂如技正

崔君至特約高級環境技術師

派赴國家：丹麥

出國期間：113年9月7日至9月14日

報告日期：113年12月11日

摘要

本次參加之第 58 屆歐洲毒理學會會議（58th Congress of the European Societies of Toxicology）於丹麥哥本哈根（Copenhagen）舉辦，以「毒理學－對化學品和藥品的安全要求」（Toxicology – A Quest for Safe Chemicals and Medicines）為主軸，集結學術、產業及政府部門，就包括複雜混合物的評估、體外和計算毒理領域、基於分群的評估方法進展，及其應用於風險評估等毒理學相關議題，舉辦一系列演講及討論。

化學品註冊、評估、授權和限制（Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals, REACH）為歐盟主要的化學品管理法規之一，凡進入歐盟市場之化學品達 1 噸以上者，其製造商或進口商須向歐洲化學總署（European Chemicals Agency, ECHA）註冊並提交相關資訊，包括：分類標示、理化性質、毒理及生態毒理資料等，以掌握化學物質潛在風險及相應管制措施。歐盟 REACH 制度引領全球化學品法規之發展，我國「新化學物質及既有化學物質登錄辦法」亦取法 REACH 精神，透過登錄制度由源頭掌握化學物質資訊。為瞭解歐洲毒理學研究技術及化學品評估應用之最新進展，行程共參與 10 餘場不同議題之專家學者演說，主題涵蓋：新技術方法（New Approach Methods, NAMs）、次世代風險評估（Next-Generation Risk Assessment, NGRA）、內分泌干擾物質、全氟及多氟烷基物質（Per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS）等。會議期間另約訪丹麥技術大學 Anne Marie Vinggaard 教授，就其參與執行多項歐盟資助的研究計畫及擔任計畫協調人之經驗進行交流與討論。

本次參加會議除掌握歐洲毒理學領域關切議題及新興技術發展現況，更進一步瞭解我國於跨部會協力規劃推動策略、以替代測試方法建立資料之法規接受性探討、產官學界加強合作導入新興技術方法、研析採替代方法進行化學物質評估之可行性等，皆與當前國際發展趨勢一致，建議未來應持續推動。

目次

壹、目的	6
貳、過程	7
一、「歐洲毒理學會會議」概況及開幕式	9
二、歐盟 PFAS 之毒理學、健康影響及風險評估綜論	11
三、內分泌干擾物質與微塑膠之複雜關聯	12
四、複雜化學混合物對人體健康及環境之不良影響	15
五、評估遺傳毒性致癌物所考量之劑量效應	18
六、新技術方法 (NAMs) 於人類健康風險評估之實際應用	22
七、整合暴露體及風險評估方法之化學混合物評估策略	24
八、提升 NAMs 於監管評估之科學可信度	29
九、甲狀腺干擾物質風險評估之新技術方法	31
十、與丹麥技術大學 Anne Marie Vinggaard 教授進行訪談	32
參、心得建議	35

表目錄

表 1、出國計畫行程表	7
表 2、年會主要參與內容	7
表 3、同行人員名單	9

圖目錄

圖 1、大會報到處盛況	10
圖 2、本署團員與國立成功大學王應然教授於報到處合影	10
圖 3、本屆 EUROTOX 優異獎得獎人致詞	10
圖 4、開幕日主題演講歐洲 PFAS 相關研究	12
圖 5、促進不使用動物且與人類相關內分泌干擾替代測試的法規接受性	13
圖 6、不同生物層級用於篩選代謝干擾物之候選試驗	14
圖 7、微米與奈米塑膠 (MNPs) 風險評估之工作架構	14
圖 8、化學混合物之評估方法	16
圖 9、歐盟 PANORAMIX 擬解決化學混合物風險評估之挑戰	17
圖 10、體外生物試驗可用於辨識環境及人體生物監測數據中之化學混合物	18
圖 11、基因毒性非線性劑量效應關係之研究結論	20
圖 12、評估基因毒性致癌物之劑量效應考量	21
圖 13、定量評估基因組損傷的次世代測試策略	21
圖 14、BP-4 以體外方法及傳統方法之風險評估結果比較	22
圖 15、PFAS 物質之定量體外至體內推估 (QIVIVE) 案例研究	23
圖 16、替代安全分析演算 (ASPA) 架構示意圖	24
圖 17、歐洲化學品風險評估夥伴關係 (PARC) 之目標與工作組	26
圖 18、化學品風險評估夥伴關係 (PARC) 真實生活混合物 (Real-life Mixtures) 計畫之研究目標與案例	27
圖 19、以化學品風險評估合作夥伴關係 (PARC) 之分工架構執行 PFAS 物質 整合性風險評估	28
圖 20、化學品風險評估合作夥伴關係 (PARC) 執行現況總結及後續工作	28

圖 21、PARC 的 4 個風險評估工作組（WP）之相互關係	29
圖 22、歐盟改善 NAMs 監管齊備性的相關工作及預估所需時程	30
圖 23、克服 NAMs 驗證挑戰性之解決方案	31
圖 24、本署團員、王應然教授與丹麥技術大學 Anne Marie Vinggaard 教授 討論及合影	34

壹、 目的

我國化學物質登錄制度係取法歐盟化學品註冊、評估、授權與禁限用法規（Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals, REACH），由源頭蒐集化學物質特性相關資訊，作為後續篩選評估化學物質之管理基礎，其中「標準登錄」須繳交毒性資訊，涉有動物試驗結果，用於評估化學品可能造成的不同毒性終點。而化學物質種類繁多，若要求各項物質都進行動物實驗，不符合國內外持續推動動物福祉的精神，亦耗費大量金錢與時間成本。

REACH 法規即明確指出，推動不使用實驗動物的替代測試方法，並應用在化學物質危害評估中，且毒理數據之產生，應透過替代方法而非脊椎動物實驗；推行共享研究數據，盡量避免動物實驗，若需進行動物實驗，應優先填寫測試計畫書和替代測試資訊提交，經歐洲化學總署（ECHA）審查後，視其必要性給予建議和批准，例如批准同意登錄人進行實際測試、改以其他測試方法，或使用替代測試方法提供數據。為因應 REACH 法規需求，加以全球動保意識抬頭，近年來歐盟及各國積極發展及推廣非動物替代測試方法。為減少非必要與重複的動物實驗，我國應接軌國際趨勢以降低制度差異造成之貿易障礙，同時兼顧確保化學品安全性評估正確性及我國產業競爭力，須積極建立化學品之替代測試方法及應用評估策略。

EUROTOX 是歐洲毒理學家及歐洲毒理學會之聯合會（Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology），自西元 1989 年以來即支持眾多活動，旨在促進歐洲的毒理學科學及教育，影響監管及政策框架，以促進人類、動物與環境安全，進而保護全球健康（Global Health）。歐洲毒理學研究具有重要影響力，近年來歐盟與美國環保署就化學品非動物測試之毒理學相關研究發展亦保持密切合作及交流。本（第 58）屆歐洲毒理學會會議以「毒理學—對化學品和藥品的安全要求」為主軸，集結學術、產業及政府部門，就包括複雜混合物的評估、體外和計算毒理領域、基於分群的評估方法進展，及次世代風險評估等毒理學相關議題，舉辦一系列演講及辯論，希冀藉由參與本屆會議，瞭解目前歐盟毒理研究領域之最新發展及應用挑戰，作為我國化學物質登錄推動非動物替代測試策略及新興技術發展方向規劃之參考。

貳、過程

出國期間為 113 年 9 月 7 日至 9 月 14 日，共計 8 日。出國內容以歐洲毒理學會會議第 58 屆年會為主行程，並於會議期間約訪丹麥技術大學(Danmarks Tekniske Universitet, DTU) Anne Marie Vinggaard 教授。詳細行程表如表 1 及表 2 所示。

表 1、出國計畫行程表

日期	工作內容概要
113.09.07 (六)	搭機前往丹麥哥本哈根
113.09.08 (日)	上午抵達丹麥哥本哈根，下午至「歐洲毒理學會會議」報到、參加開幕式及聆聽主題演講
113.09.09 (一) ~ 113.09.11 (三)	參加「歐洲毒理學會會議」 (會議地點：蒂沃利會議中心)
113.09.12 (四)	整理資料及行李
113.09.13 (五) ~ 113.09.14 (六)	搭機返回臺灣

表 2、年會主要參與內容

日期	主要參與內容
113.09.08	■ 開幕式 ■ 主題演講：PFAS 之毒理學、歐盟歷史含量與健康影響，及歐盟風險評估之綜論 Overview of PFAS, Toxicology, Historical Levels in EU vs. Health Effects and EU Risk Assessments
113.09.09	■ 主題演講：面對內分泌干擾物質與微塑膠之複雜關聯 Endocrine Disruptors and Microplastics: Facing Complexity with Connection

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 議題 <ul style="list-style-type: none"> • 評估複雜化學混合物對人體健康及環境之不利影響 Complex Chemical Mixtures: Assessment of Chemical Mixture Drivers and Adverse Human Health and Environmental Effects • 評估遺傳毒性致癌物所考量之劑量效應 Consideration of Dose-Response in the Assessment of Genotoxic Carcinogens • 新技術方法於人類健康風險評估之實際應用 Practical Application of New Approach Methodologies (NAMs) for Human Health Risk Assessment
113.09.10	<ul style="list-style-type: none"> ■ 議題 <ul style="list-style-type: none"> • 暴露體及風險評估方法整合：化學混合物評估的聯合策略 Integrating Exposome and Risk Assessment Approaches: A Joint Strategy for Chemical Mixture Assessment • 提升 NAM 於監管評估之科學可信度 Getting Scientific Confidence for NAM-based Regulatory Assessments ■ 交流討論 <ul style="list-style-type: none"> • 約訪丹麥技術大學(Danmarks Tekniske Universitet, DTU) Anne Marie Vinggaard 教授
113.09.11	<ul style="list-style-type: none"> ■ 議題 <ul style="list-style-type: none"> • 甲狀腺干擾物質風險評估之新技術方法 New Approach Methods for Risk Assessment of Thyroid Disrupting Chemicals ■ 閉幕式

本次參與歐洲毒理學會會議行程，除本署人員外，亦邀請長期投入我國化學物質登錄專案計畫人員共同參與，同行人員名單如表 3。

表 3、同行人員名單

姓 名	職 稱	服 務 單 位
林桂如	技正	環境部化學物質管理署
崔君至	特約高級環境技術師	環境部化學物質管理署
陳 琬	毒理管理師	育成環保有限公司

一、「歐洲毒理學會會議」概況及開幕式

EUROTOX 是歐洲毒理學家和歐洲毒理學會的聯合會（Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology），匯集來自 33 個國家之 36 個協會，包含近 6,000 名歐洲會員及來自全球的 200 多名個人會員，每年年會由歐洲各國之毒理學會輪流主辦。歐洲毒理學研究具有重要影響力，丹麥當地知名大學在世界排名雖然並非頂尖，但毒理學研究相當傑出，西元 2020 年歐洲毒理學會年會原定由丹麥毒理學會主辦，時因全球爆發新冠肺炎疫情而延期 1 年，其後仍因疫情改為線上虛擬會議，今年再度由丹麥主辦且為實體會議，報名人數極為踴躍，會場內外交流亦十分熱絡。年會活動包括 5 場教育訓練、28 場科學會議（含年輕毒理學家會議）、2 場主題演講、多項頒獎及講座、4 場簡短口頭報告討論、600 多張壁報論文，及 10 場業界交流活動。除新穎學術成果外，許多歐盟為解決民眾健康及環境問題而資助之大型計畫亦發表研究進展，可見歐盟執行綠色政綱「零污染」行動計畫（Zero Pollution Action Plan）所投入之資源與決心。

是日下午 5 點於蒂沃利會議中心（Tivoli Congress Center）舉行開幕式，由主辦方致詞及歡迎，簡介 EUROTOX 緣起、背景與成員資訊等，另邀請丹麥歌手演唱歌曲傳達對環境與生態的關切，其後頒發本屆 EUROTOX 優異獎項（Merit Award），接續進行主題演講。



圖 1、大會報到處盛況



圖 2、本署團員與國立成功大學王應然教授於報到處合影

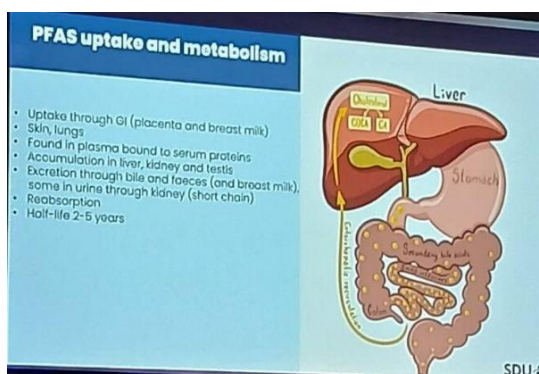
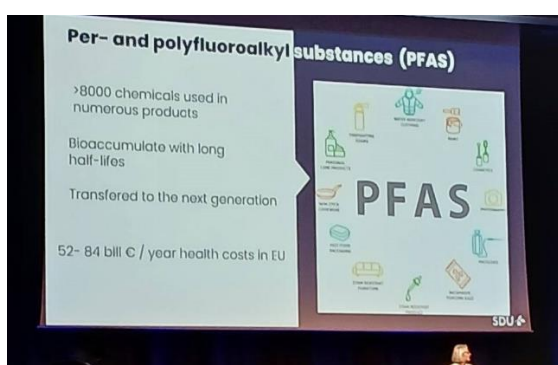


圖 3、本屆 EUROTOX 優異獎得獎人致詞

二、歐盟 PFAS 之毒理學、健康影響及風險評估綜論

南丹麥大學(University of Southern Denmark)蒂娜詹森(Tina K. Jensen)教授受邀主題演講，題目為「PFAS 之毒理學、歐盟歷史含量與健康影響，及歐盟風險評估之綜論」(Overview of PFAS, toxicology, historical levels in EU vs. health effects and EU risk assessments)，可知 PFAS 研究為本次會議重要討論議題之一。

PFAS 的穩定特性使其被廣泛使用於各種消費產品，民眾在日常生活中有許多機會接觸 PFAS 物質，環境中亦能檢測到 PFAS 物質的存在，其污染已是全球性的問題。本場演講介紹人體對於 PFAS 的吸收、排泄、累積與可能引起的健康危害，以及歐洲食品安全局 (EFSA) 及丹麥的相關研究。PFAS 具生物蓄積性及健康危害，暴露 PFAS 可能導致罹患甲狀腺疾病的風險增加、血中膽固醇濃度上升、對疫苗反應降低、造成女性生育能力下降或新生兒體重減輕等不良影響，2020 年 EFSA 以免疫系統對疫苗接種反應降低為對人類健康的關鍵影響，訂定 PFAS 物質新的每週可容忍攝入量 (Tolerable Weekly Intake, TWI)。鑒於 PFAS 物質對環境與健康的危害，聯合國斯德哥爾摩公約 (Stockholm Convention) 至今已禁止或限制使用特定 PFAS 物質，由 S.D. Hull 與 L. Deen 等人於 2023 年發表在《環境研究》(Environmental Research) 學術期刊的 1 項研究指出，丹麥民眾血液 PFOS 與 PFOA 濃度在 1990 年代末至 2021 年間呈現下降趨勢，此現象反映了這些 PFAS 物質受到管制的效果，然而其他種類的 PFAS 物質仍可能作為替代品而持續使用。人類暴露 PFAS 的主要來源是受污染的水與食物，胎兒和幼兒則經由胎盤或母乳暴露，而發現水源、土壤或食物受 PFAS 污染的熱點地區 (Hot-Spot Areas) 也成為近來引起各界關注的公共議題。



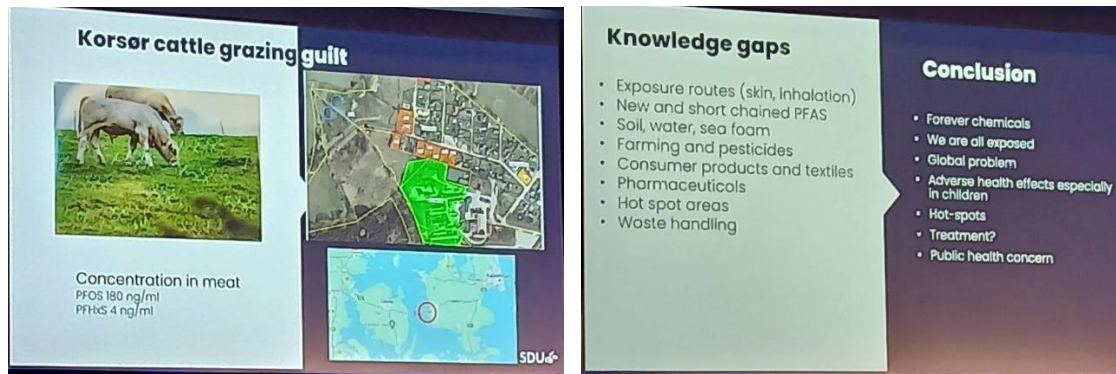


圖 4、開幕日主題演講歐洲 PFAS 相關研究

三、內分泌干擾物質與微塑膠之複雜關聯

荷蘭烏得勒支大學 Juliette Legler 教授主題演講分享其於內分泌干擾物質（Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs）方面的研究經驗，及如何將內分泌干擾研究的經驗應用於新興微米及奈米塑膠（Micro- and Nano-Plastics, MNPs）之毒理學領域。

內分泌干擾物質之風險評估仍包含實驗室動物測試，除因動物福祉受重視而增加執行動物實驗的壓力，從科學角度來看，將動物實驗結果轉化為人類結果反而多一層複雜性，且部分與人類相關的生物作用過程並未出現於其他種類動物體，無法進行動物測試，若採非動物測試方法將更能診斷與內分泌干擾物相關之重要疾病及功能障礙。已知之內分泌干擾物質如：雙酚 A、鄰苯二甲酸鹽、PFAS 和對羥基苯甲酸酯等，與民眾生活及多種人類疾病密切相關，為保護民眾健康免受 EDCs 之潛在危害，需要強而有力且與人類相關的測試策略，因此歐盟啟動「內分泌干擾之無動物試驗－從科學到法規接受（Animal-Free Assays for endocrine disruption - from science to Regulatory Acceptance, AFARA）」計畫，旨在促進監管機構接受現有與人類相關且無關動物之內分泌干擾模型，該計畫將確定可用於現有歐洲法規和監管框架內之非動物模型，加速非動物模型開發及應用方法，以辨識甲狀腺干擾物質及代謝干擾物質，將甲狀腺干擾物質研究案例推展應用至代謝干擾物研究，確保 EDCs 領域的模型開發人員和其他利害關係人提高研究成果之應用，並加強科學界及政府部門間的溝通與對話，及採非動物方法辨識 EDCs 並獲得監管接受的能力。

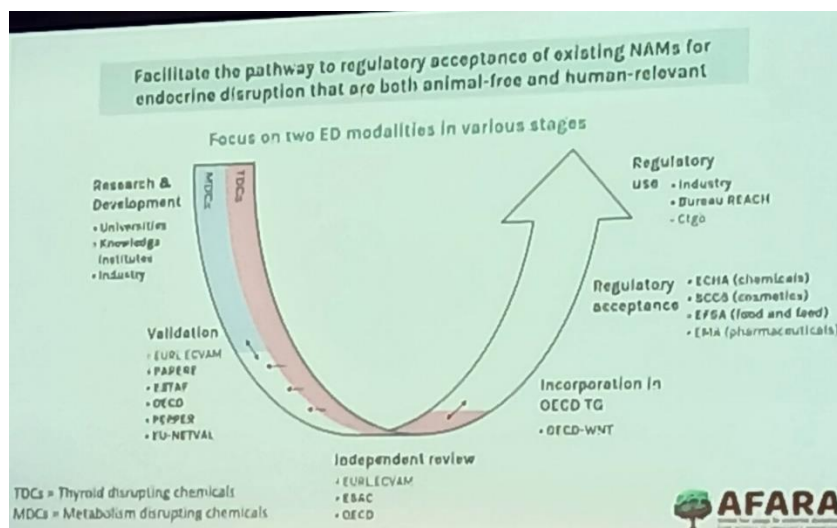


圖 5、促進不使用動物且與人類相關內分泌干擾替代測試的法規接受性

Legler 教授負責協調歐洲 H2020 計畫下的 GOLIATH 專案，此為歐洲第一個代謝干擾物質的研究計畫，研究產前暴露於 EDCs 與晚年肥胖風險之關聯。Legler 教授在報告中簡介代謝干擾物質破壞途徑之研究現況，並介紹目前代謝干擾物質的候選試驗（Pre-Validation of Methods）。以往的肥胖原研究發現，EDCs 可影響脂肪細胞生長，干擾 β 細胞中的胰島素分泌及肝臟中的脂質代謝，及影響荷爾蒙分泌和大腦發育，參與能量代謝及體內平衡的組織亦可能受 EDCs 影響，因此研究領域由導致肥胖的物質擴大為破壞新陳代謝的物質。GOLIATH 專案目標為改善代謝干擾物質之危害及風險評估，相關工作包括開發新穎、最佳化、綜合且國際統一之代謝干擾測試方法，例如：電腦預測模型、高通量篩選、開發即用型體外測定方法，及優化現有的體內測試指南等。該專案亦與經濟合作暨發展組織（OECD）及其他國際利害關係人密切合作，目前聚焦研究於內分泌干擾物質之發育神經毒性、甲狀腺素干擾和雌性生殖干擾等，致力於制定第一個國際統一的代謝物質測試策略。

Legler 教授同時亦參與「歐洲促進內分泌干擾物質辨識計畫群（European Cluster to Improve Identification of Endocrine Disruptors, EURION）」並擔任聯合協調人，及參與荷蘭大型公私機關構合作之「微塑膠與人類健康聯盟（MOMENTUM）」底下的 ZonMW 計畫，研究微米及奈米塑膠（MNPs）對人類暴露（包括人類胎兒環境）之健康影響，開發測量人體內部暴露的方法，並進一步描述 MNPs 穿過肺、腸、腦和胎盤內部屏障的動力學，及暴露於塑膠顆粒和 MNPs 相關病原體的免疫

危害，藉由增加瞭解 MNPs 之形成及表現，制定綜合風險評估路線圖，構成解決 MNPs 方案之基礎，儘可能減少其潛在健康風險。

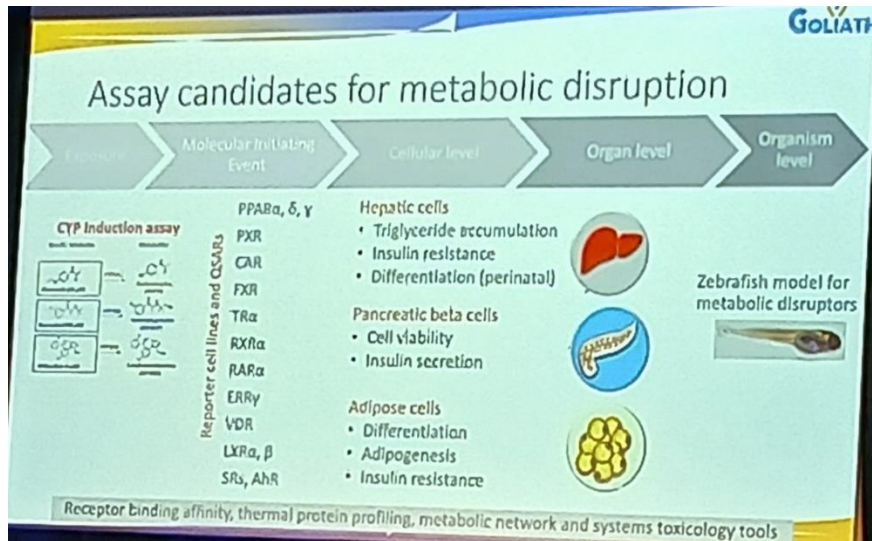


圖 6、不同生物層級用於篩選代謝干擾物之候選試驗

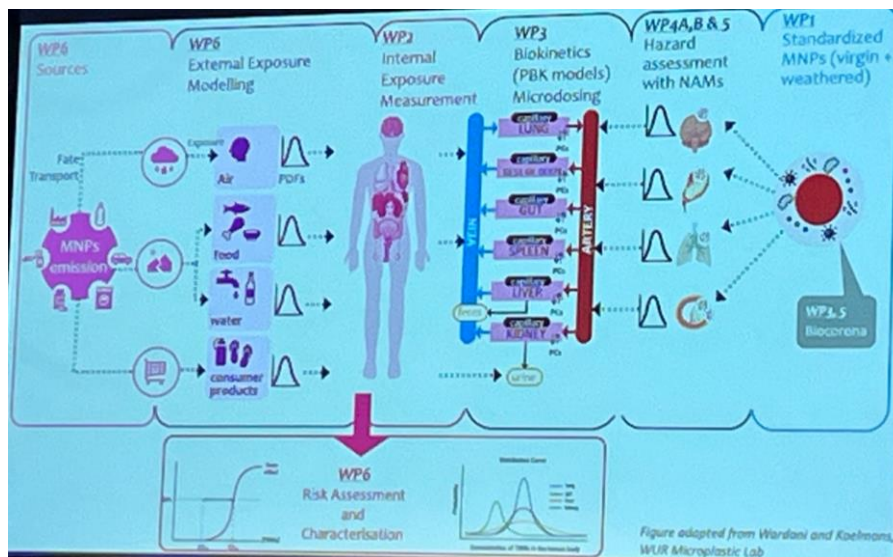


圖 7、微米與奈米塑膠（MNPs）風險評估之工作架構

四、複雜化學混合物對人體健康及環境之不良影響

民眾在日常生活中接觸許多不同化學物質，來自於空氣、水、灰塵、食品及消費品等多種來源，對於特定化學品之暴露量根據個人行為模式而有所差異，隨著市場上化學品的淘汰或引入，人體暴露量也在不斷變化，因此，人體接觸到的化學混合物是動態且成分獨特的。

化學混合物風險評估常見的方法是基於劑量添加原則，使用嚙齒類動物體內得到的危害數據，及從食物攝取或環境暴露數據所得之人類暴露資訊，或基於化學特性資料、消費品數據及人口特徵，藉由建模來預測人類的暴露情形。上述方法皆具固有不确定性，例如：缺乏各種化學物質的體內數據、由動物實驗取得之危害數據可能缺乏人類相關性，且缺乏最相關的暴露源風險，因此有必要持續研究替代方法來評估化學混合物的風險。

基於單一成分的混合物研究，對於化學混合物風險評估有重大影響，因為利用單一化合物已具信度之危害及暴露資料，能相對可靠地預測混合物效應，雖然在較高劑量試驗偶爾會觀察到協同作用，但人類典型情況與實驗條件不同，人類通常暴露於低濃度的環境化學物質，一般認為不太會發生協同作用。然而，現實生活接觸到的化學混合物種類更複雜，且可能具有截然不同的特性，風險評估的挑戰性更高；危害評估需同時考量體外或體內數據，暴露評估則需考量單一數據及匯總數據，與生物監測濃度或預測濃度。講者提到，就實驗上來說，複雜的化學混合物可用整體混合物（Whole Mixture）的研究方式來解決，其體外生物試驗係用於評估混合物的綜合效應，若結合效應導向分析（Effect-Directed Analysis, EDA），則可辨識化學混合物之驅動因子。採用此研究方式所選擇之生物試驗將測定相關不良健康途徑（Adverse Outcome Pathway, AOP）的分子起始事件（Molecular Initiating Events, MIE）或關鍵事件（Key Events），未來可能進而得到針對人體組織特定不良反應的觸發值（Effect-Based Trigger Value）。

Component-based mixture studies			Whole mixture studies
	'Artificial' mixtures of model compounds	Reconstituted mixtures based on real-life exposures	Extracts from environment, food or humans
Type of study	Balanced mixtures		Unbalanced mixtures
	Experimental		
Purpose	To test for additivity, synergism or antagonism	To test for mixture effects at NOAELs/LOECs	To test whether a 'real-life' mixture from the environment-food-human continuum poses a hazard and/or a risk
Starting point	Selection of a specific adverse effect Selection of model compounds	Chemical exposures based on human biomonitoring or food baskets	Specific sample extract Bioassay for an adverse effect
Main outcome	Additivity is usually observed CA and IA often give rise to similar predictions Mixture effects occur at NOAELs/LOECs	Evidence that certain chemical mixtures pose a risk to human health for specific population segments	Bioassays can be used for assessment of water quality (effect-based trigger values)

圖 8、化學混合物之評估方法

歐盟因應綠色政綱（Green Deal）所資助之 PANORAMIX 專案，自 2021 年 11 月至 2025 年 10 月止，經費超過 4,400 萬歐元，共 11 個合作夥伴，主要是為暴露於化學混合物的風險評估提供新工具。目標是創建新穎的科學方法，以辨識及量化歐洲民眾接觸化學混合物的風險，並將重點放在水、食物及人體中存在的物質，且基於現實生活暴露情境及創新技術，為未來安全法規奠定基礎。工作項目包括：效應導向分析（Effect-Directed Analysis, EDA）、人類臍帶血、體外生物試驗（in vitro Bioassays）、案例研究、開發新軟體「化學混合物計算器 2.0」（Chemical Mixture Calculator 2.0）、基於效應的觸發值（Effect-Based Trigger Values）、整合利害關係人等。

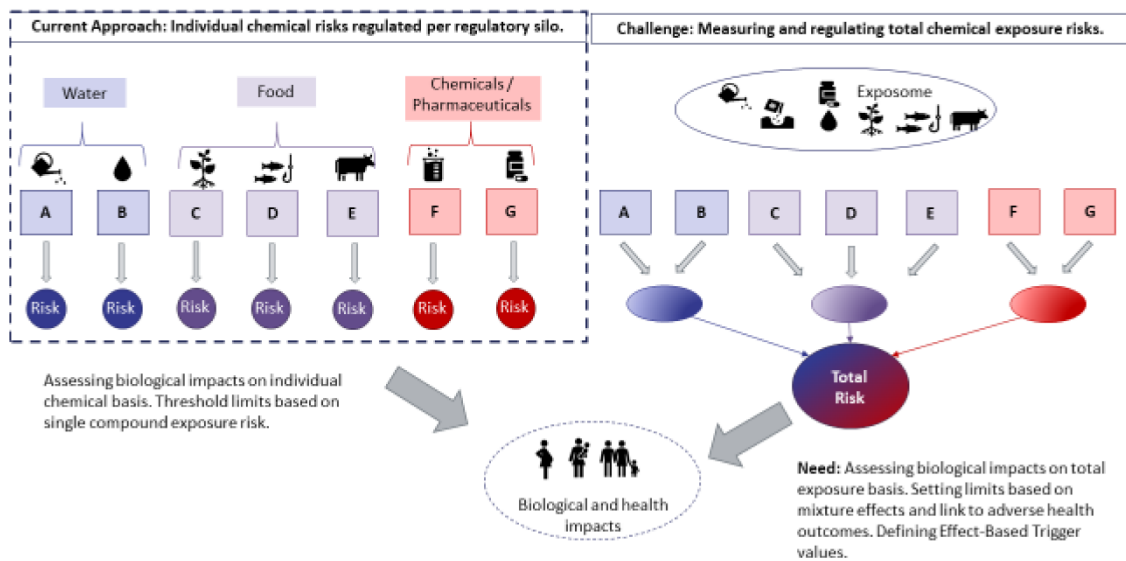


圖 9、歐盟 PANORAMIX 擬解決化學混合物風險評估之挑戰（字母 A 到 G 代表不同化學物質）

另有研究採用體外生物試驗，萃取水、魚、牛奶及人類血清（視為化學物質由環境進入人體之暴露連續體）等樣本中之化學混合物，以 22 項體外生物試驗建立測試組合，涵蓋發育神經毒性、甲狀腺素系統干擾、生殖毒性、遺傳毒性及適應性壓力反應，由來自不同文獻合成假設 AOP 作為選擇生物試驗的依據。研究結果顯示，大多數檢測對廢水有反應，從廢水到地表水到飲用水，其效果及細胞毒性逐漸降低。24 種內源性化學物質和環境污染物可被辨識，具可信度並可量化，且其中有許多物質已得到定性確認。使用檢測到的濃度與單一化學物質之生物試驗數據所建立的混合物模型，幾乎無法以化學物質的濃度來解釋（如圖 10，即講者所稱 **Something from nothing effect**）。講者認為，內源性化合物也可能導致混合物效應，因此未來需建立內源性化合物引起的影響基線，並與環境污染物引發的影響區分出來。綜言之，體外生物試驗可用於辨識環境及人類生物監測引起生物活性之化學混合物。

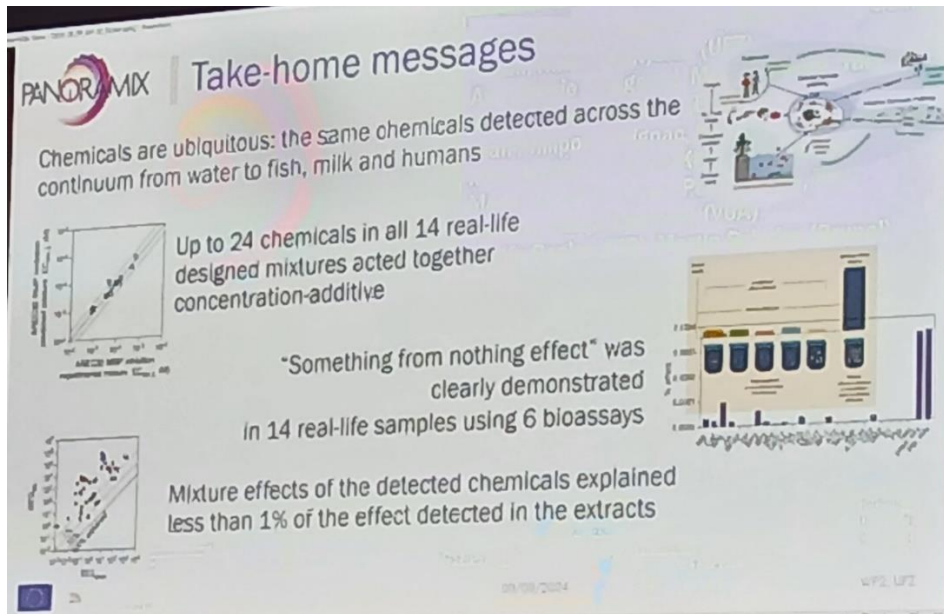


圖 10、體外生物試驗可用於辨識環境及人體生物監測數據中之化學混合物

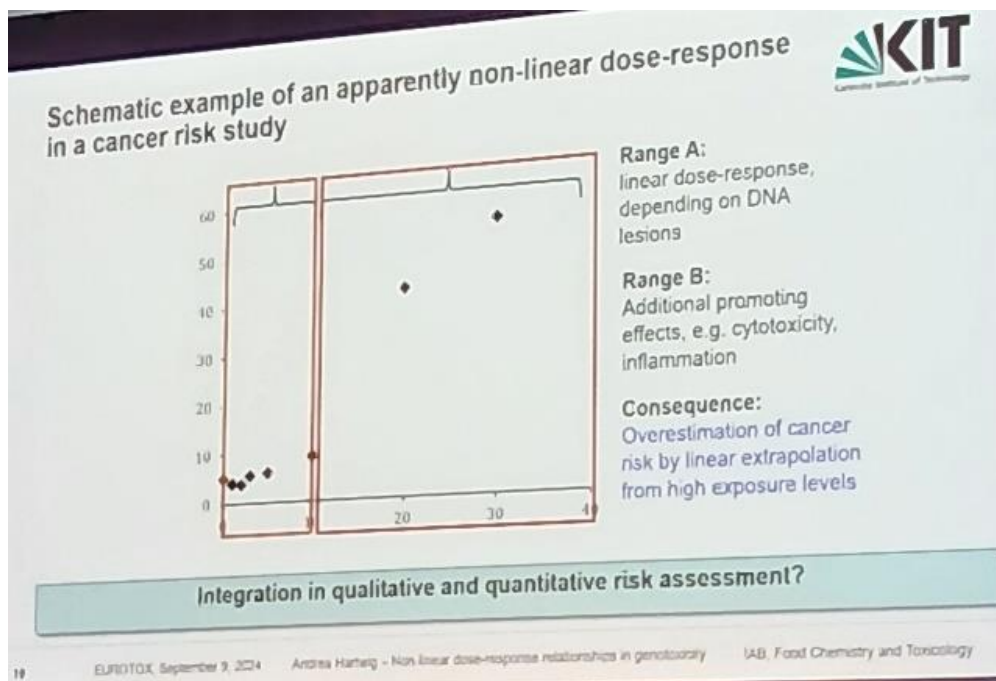
為更瞭解環境及人類暴露體，歐洲學者開發效應導向分析（Effect-Directed Analysis, EDA）策略，先使用液相層析儀（LC）進行分級，隨後使用高分辨率質譜（HRMS）及對應的體外毒理學以確認生物反應，最終確定在所採用之生物試驗中具反應性的化學物質。目標是使用各種生物測定與先進的 HRMS 數據蒐集、處理及評估方法，辨識環境－食品－人類的連續體樣本中，化學混合物的風險驅動因子。講者於報告中舉例說明 EDA 在水環境樣品之應用，並發展高通量資料評估工作流程。

五、評估遺傳毒性致癌物所考量之劑量效應

對於劑量效應評估（Dose Response Assessment），一般認為基因毒性致癌物質適用於線性劑量效應（Linear Dose-Response），只要有暴露就會產生風險，但隨著研究技術發展，現今已可獲得化學物質基因毒性、致突變或致癌特性更深入且全面的數據與資訊，如：對各類型 DNA 損傷高度靈敏的檢測方法、可分析內源性、外源性 DNA 損傷或背景值的方法，以及更多新體內與體外研究方法的出現，促使基因毒性劑量效應評估得以持續精進探討。此議程包含討論致癌物風險

以線性劑量效應評估的合適性、以定量方式將基因毒性數據應用於風險評估之介紹，及基因組損傷定量評估的次世代測試策略介紹。

將致癌物區分為基因毒性和非基因毒性是一重要且被廣泛接受的概念，並假設非基因毒性致癌物存在無影響濃度（即閾值）。相反地，基因毒性致癌物、其代謝前體（Metabolic Precursors）和 DNA 反應性代謝物（DNA-Reactive Metabolites）在任何濃度下都被認為是危險因素，因為即使是 1 個或幾個 DNA 損傷，原則上也可能導致突變，並因而增加腫瘤的風險。然而近年來提出新的遺傳毒性致癌物風險評估，考慮了研究物質的機制知識（Mechanistic Knowledge），包括細胞對 DNA 損傷的反應，及生理代謝過程引起的內源性暴露（Endogenous Exposure）。隨著量化背景程度 DNA 損傷與突變的分析技術顯著進步，及體學（Omics）方法的應用增加，精細的劑量反應評估似乎適用於經過充分研究的物質。甲醛和乙醛是造成人類外源性與內源性暴露的基因毒性致癌物的具體例子，而在其他情況下，例如苯並[a]芘二醇（benzo[a]pyrene diolepoxide），則似乎更合適線性劑量反應關係的假設。最後須特別注意，一些被認為是間接基因毒素的致癌金屬化合物，透過與細胞對 DNA 損傷的反應相互作用而加速致突變性，且是在低暴露濃度下。因此，評估與暴露於基因毒性化合物相關的致癌風險需提出改進策略。



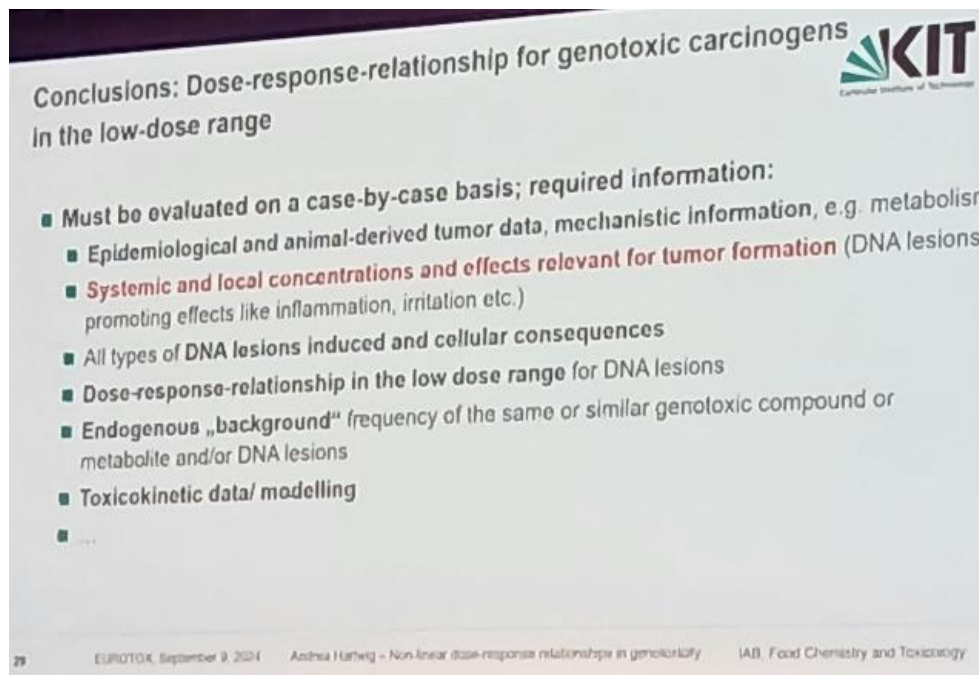


圖 11、基因毒性非線性劑量效應關係之研究結論

另有研究評估了用於風險評估之基因毒性數據，其他毒理學測試終點通常用於計算健康參考值（Health-Based Guidance Values, HBGVs），而基因毒性數據也應以定量方式用於風險評估，無論作為不良效應（Adverse Outcome）或是癌症不良結果的關鍵事件（Key Event），最重要的概念是應使用何種統計方法、定義何項指標作為移開點劑量（Point of Departure, POD）。為了計算 HBGV，由嚙齒動物獲得的 BMDL₅₀（BMD Lower Confidence Interval）乘以人體體重，並除以一系列不確定因子（Uncertainty Factors, UF）後，轉換為人類值。目前資料指出，預設的 UF 是合理的，亦即個體之間為 10、研究期間為 10、當下效應嚴重度（Current Effect Severity）UF 建議為 2 至 10。由環境化學物質及藥物雜質案例中，體內基因毒性與癌症生物試驗數據之間的相對效力顯示，基因毒性數據用於風險評估時，人群不會有增量風險。

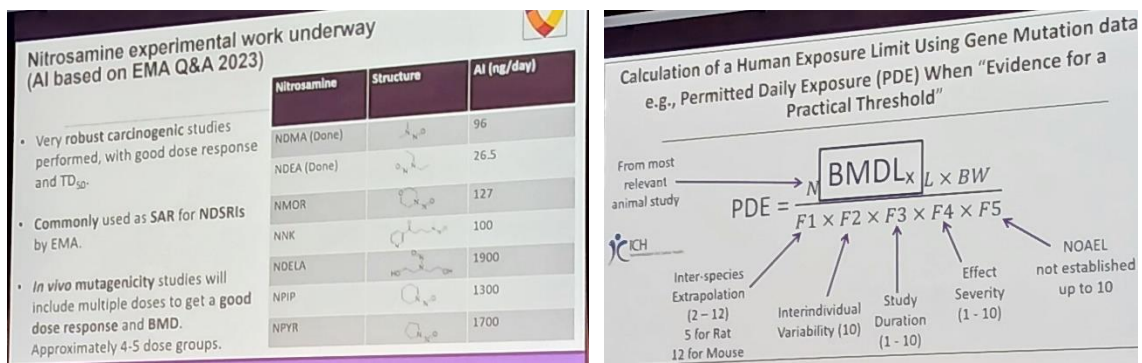


圖 12、評估基因毒性致癌物之劑量效應考量

基因毒性測試通常從一系列標準體外毒性試驗開始，涵蓋所有基因毒性終點包括：基因突變、染色體斷裂性（Clastogenicity）和非整倍性（Aneugenicity），此一 in vitro battery 測試結果的解讀通常採取二分法（是/否）評估。而在過去幾十年間，對於廣泛的基因組損傷（Genomic Damage）機制已更有所瞭解，且應用基因毒理學的典範轉移（Paradigm Shift），已轉向更多定量的劑量效應分析及確定移開劑量，並以關注暴露人類的風險為重點。講者提到現已開發一個用於評估因接觸化學物質而造成基因組損傷的風險框架，採用系統方法，以量化導致基因組損傷、人類不良健康結果的物質風險程度。講者透過案例研究，展示次世代框架在基於基因損傷的基礎上，對人類風險進行定量建模的實用性，並提出基於案例研究的關鍵觀察結果，以及進一步改進框架的需求與其對監管目的的適用性。

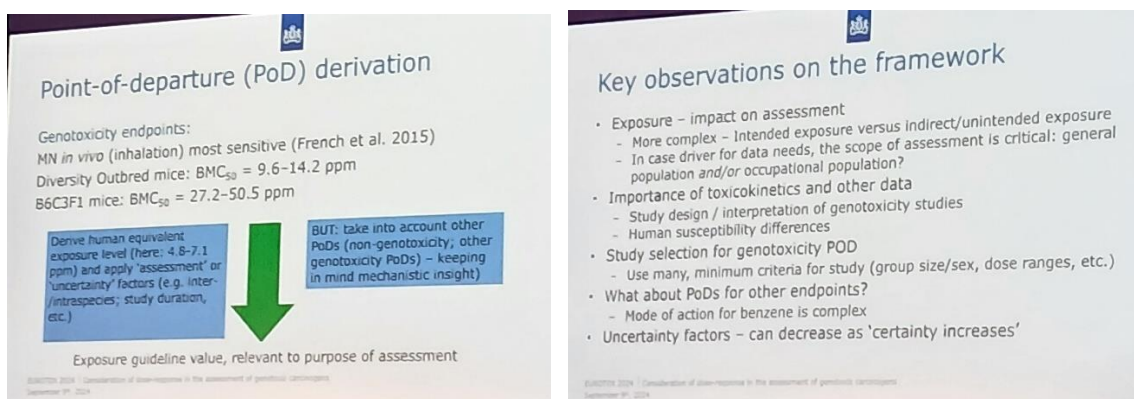


圖 13、定量評估基因組損傷的次世代測試策略

六、新技術方法（NAMs）於人類健康風險評估之實際應用

化學品安全評估需符合 3R（減少、替代和改進）原則的呼聲越來越高，歐盟在 NAMs 及次世代風險評估（Next Generation Risk Assessment, NGRA）研究已有相當進展，體外細胞培養模式成為預測毒性的工具。一位講者以乳液中含量 5% 的二苯甲酮（benzophenone-4, BP-4）為評估案例，比較來自不同體外生物活性方法之移開點劑量（Point of Departure, POD）與傳統以生理學為基礎之動力學（Physiologically Based Kinetic, PBK）模型的內暴露估計（C_{max}）。BP-4 用作紫外線吸收劑，被認為具內分泌干擾特性，採用之體外測試包含藥理學分析測定、CALUX 測定（含雌激素、雄激素類固醇生成及甲狀腺模式）、HepG2、MCF-7 與 HepaRG 細胞模型中的高通量轉錄體學等。研究結果將所得 C_{max} 與體外 PoD 進行比較，計算生物活性之暴露比（BER），講者認為基於 NAMs 而得到之 BER，可據以建立保護人體健康之安全決策。

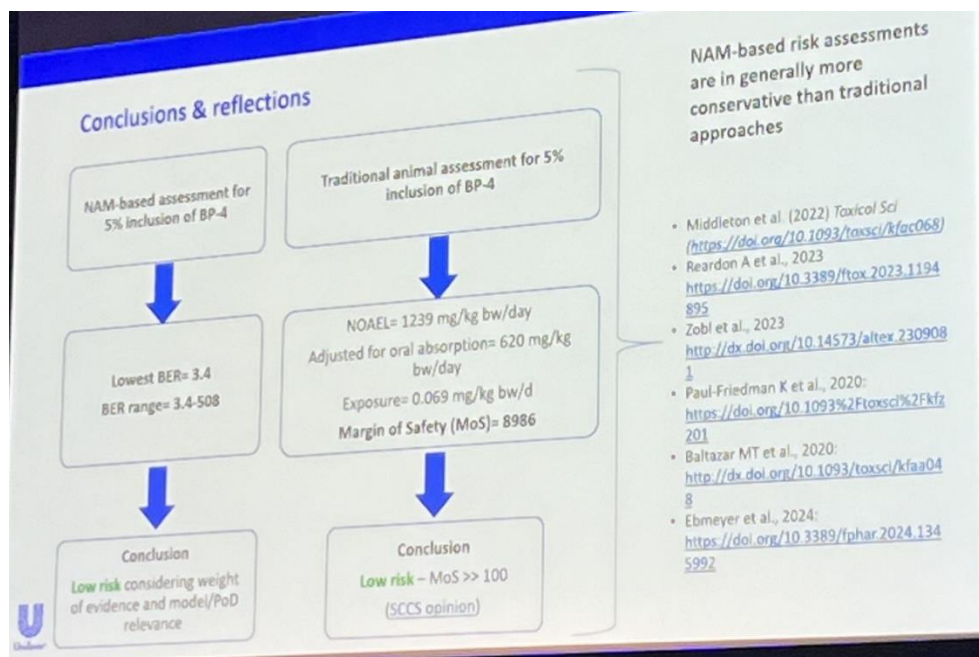


圖 14、BP-4 以體外方法及傳統方法之風險評估結果比較

另有講者介紹關於 PFAS 物質的定量體外至體內推估法（Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation, QIVIVE）案例研究。PFAS 是一大類合成化學品，可引起許多不良健康效應，其中心脂擾動是心血管疾病、肝毒性和免疫系統抑制的危險因子。研究選定之體外數值被認為是各種經 PFAS 誘導產生體內效應之替代生物標

記，並作為外推估的基礎；使用 PBK 模型促進的反向劑量（Reverse Dosimetry）測定，將從體外研究獲得的濃度效應數據轉換成相應的外部人體劑量－效應關係，接著透過實驗或應用體外分布模型，在細胞系統中研究 PFAS 之生物動力學。用上述方法計算出的口服等效劑量，與目前歐洲飲食中的 PFAS 暴露量相符，表示後者可能導致脂質代謝及免疫系統功能的干擾，也證明 QIVIVE 方法能有效應用，未來可擴展於篩選應優先考慮進一步測試和危害特徵描述的 PFAS 物質。

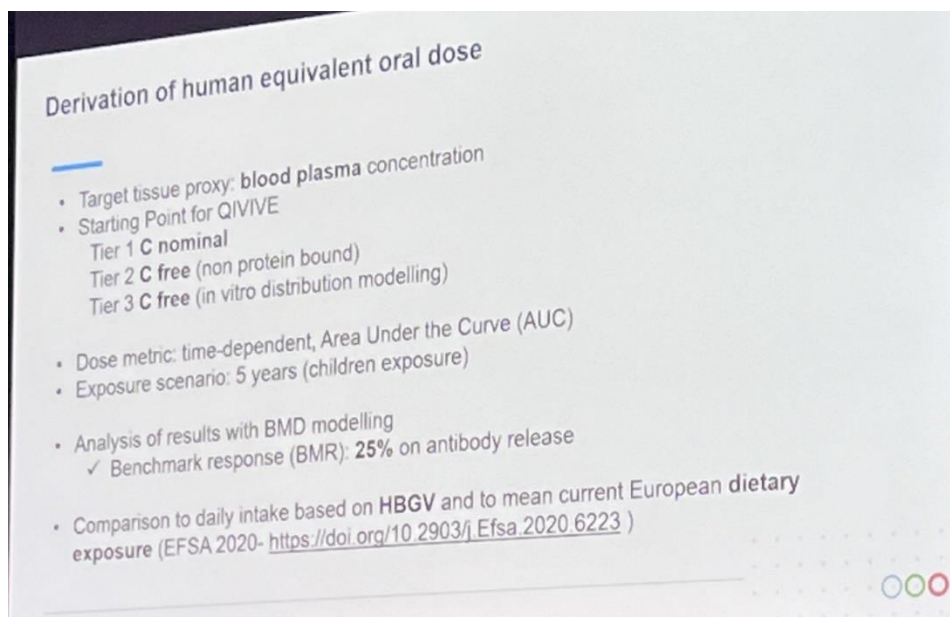
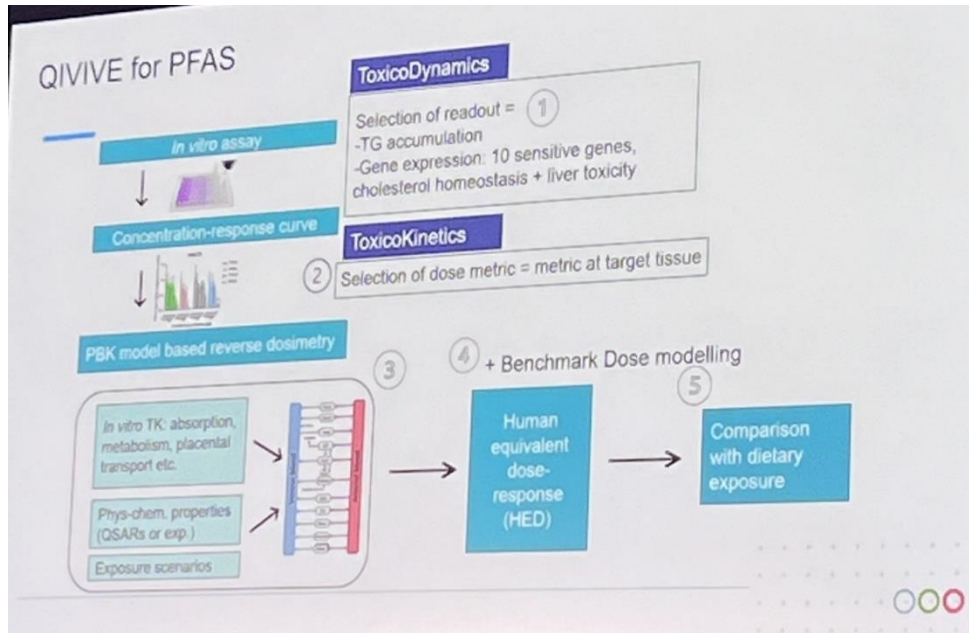


圖 15、PFAS 物質之定量體外至體內推估（QIVIVE）案例研究

工及研究進展，並以農藥、PFAS 為範例，說明風險評估工作流程及評估結果之適用性。

各國監管機關需進行化學物質評估以支持其管理決策，達到保護人體健康與環境之目標，但監管機關在化學物質風險評估已面臨越來越多的挑戰，例如：評估對象大多為化學混合物而非單一化學物質，且需評估整體暴露而非單一暴露；所考量的人體健康效應較以往更為複雜，包括內分泌干擾或發育神經毒性等；新興產業使用各種先進材料，常缺乏物質資訊及毒性試驗相關技術。為能以合理的科學方法因應這些挑戰，迫切需要創新方法，除了危害評估，亦涉及人體生物監測、環境監測及暴露模式等之建立，以確保取得貼近民眾實際生活的全面暴露資訊。本次會議中提到歐盟的研究及推動策略如下：

歐洲促進內分泌干擾物質辨識計畫群（European Cluster to Improve Identification of Endocrine Disruptors, EURION）：自 2019 年執行至 2023 年 12 月，經費為 5,000 萬歐元，旨在促進及調和內分泌干擾物質之測試方法與策略，含 8 個研究計畫，工作項目包括：嚙齒類及水生生物的動物研究、健康危害途徑（AOP）、化學品、數據管理、宣導與溝通、流行病學、整合型測試評估策略（Integrated Approach to Testing and Assessment, IATA）、電腦模擬（in silico）、體外模式（in vitro models）、體學（omics）、前期驗證、法規事務與政策等。

歐洲人體生物監測（Human Biomonitoring for Europe, HBM4EU）計畫：自 2016 年至 2022 年 6 月止，HBM4EU 是 28 個參與國（24 個歐盟成員國加上挪威、瑞士、冰島及以色列）和歐洲環境署的聯合倡議，目標是改善人類接觸的危害性化學品資料蒐研，及發展 HBM 作為暴露評估方法，藉由人體生物監測，評估日常生活接觸的化學物質是否進入人體，以及進入體內的程度。該計畫獲得歐盟 Horizon 2020 計畫 7,400 萬歐元及其他資助，由參與國的 120 個合作夥伴共同實行，調查了歐洲民眾暴露於高優先化學物質的情況，確認暴露對健康的影響，加速將科學成果轉化為政策。

化學品風險評估夥伴關係（Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals, PARC）：承接 HBM4EU 的 PARC 自 2022 年 5 月至 2029 年 4 月止，總經費預計 4 億歐元（由歐盟及成員國分別負擔 50%），擁有來自歐洲各地約 200 個參與組織，其中包括 3 個歐洲機構，是同類計畫中最大的計畫之一，由法國食品、環境和職業健康與安全局（ANSES）負責協調。建立在其他先期計畫之架構與研究

成果的基礎上，包括：基於機轉的毒性測試及風險評估（Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment, EU-ToxRisk）、化學品非動物安全性評估研究群（Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies, ASPIS）及歐洲促進內分泌干擾物質辨識計畫群（EURION），旨在發展下一代化學品風險評估方法，以保護人類健康及環境；透過新的數據、知識、方法和工具、專業知識及網路，支持歐盟的「化學品永續策略」（Chemicals Strategy for Sustainability）及歐洲綠色新政的「零污染」目標。

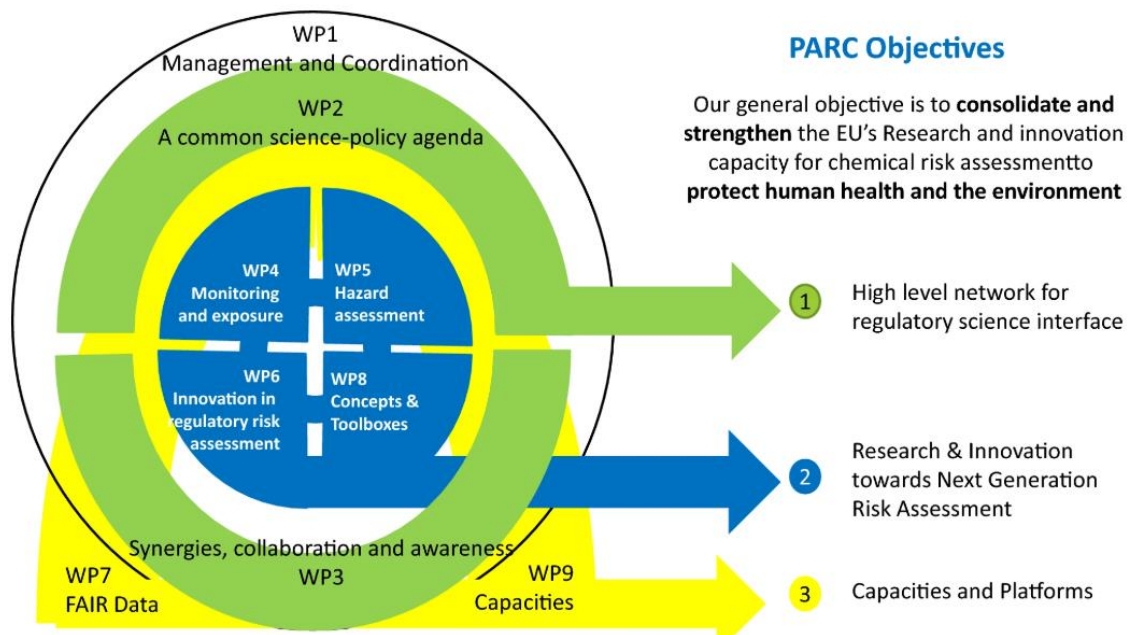


圖 17、歐洲化學品風險評估夥伴關係（PARC）之目標與工作組（WP）

化學品風險評估夥伴關係（PARC）「真實生活混合物（Real-life Mixtures）」計畫，是基於人類生物監測（HBM）數據、監管風險評估混合物知識，以及毒理學、暴露體及流行病學領域知識的策略，以進行化學混合物之風險評估。選擇在歐洲較具關注及特定影響的化學品，包含 5 個案例研究：(1)農藥 - 神經系統影響、運動分裂；(2)農藥 - 神經系統影響、大腦和/或 AChE 抑制；(3)PFAS - 免疫系統影響；(4)金屬 - 腎臟影響；(5)金屬 - 發育神經毒性。來自法國、比利時、荷蘭、西班牙、希臘、捷克共和國、斯洛維尼亞、挪威、丹麥、德國、芬蘭、盧森堡及克羅埃西亞等多個歐洲國家的 HBM 資料，經調和並上傳到蒙特卡羅風險評估工具箱（Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) Toolbox）中。由於使用 HBM 數據進行風險評估是

近期出現的研究方法，因此人體生物監測指導值（HBM-GV）等內部毒理學數值的建立仍處於早期階段。此外，HBM-GV 通常是針對臨界效應而建立，可能與所選的常見效應不同，需採取一些補償方式，例如：使用內部參考點、或將外部毒理學值轉換為內部劑量等方法，來補償 HBM-GV 的缺失。某些金屬即屬於這種情況，其內部閾值是從內部參考點得到的，包括其不確定性。在農藥研究方面，使用尿液濃度數據及尿排泄分數進行反向劑量測定，將內部暴露轉換為外部暴露，然後將外部暴露水準估計值與歐洲食品安全局（EFSA）建立的未觀察到不良效應水準進行比較，並計算總暴露邊際（Total Margin of Exposure）。關於 PFAS 案例，由於 PFOA 可使用 HBM-GV，其他物質可採用內部相對效力因子（Internal Relative Potency Factors, RPF），因此使用 RPF 法進行風險評估。藉由上述所選案例研究，顯示出可用資訊的多樣性、第一階層混合物風險評估中提出的解決方案，並強調了第二階層混合物風險評估中必須解決的不確定性。此外，該策略將可擴展到由共同暴露所辨識出跨越監管孤島（Regulatory Silos）的混合物。這些初步結果將有助於風險管理者辨識風險影響最大的物質，來實施適當的降低風險措施。

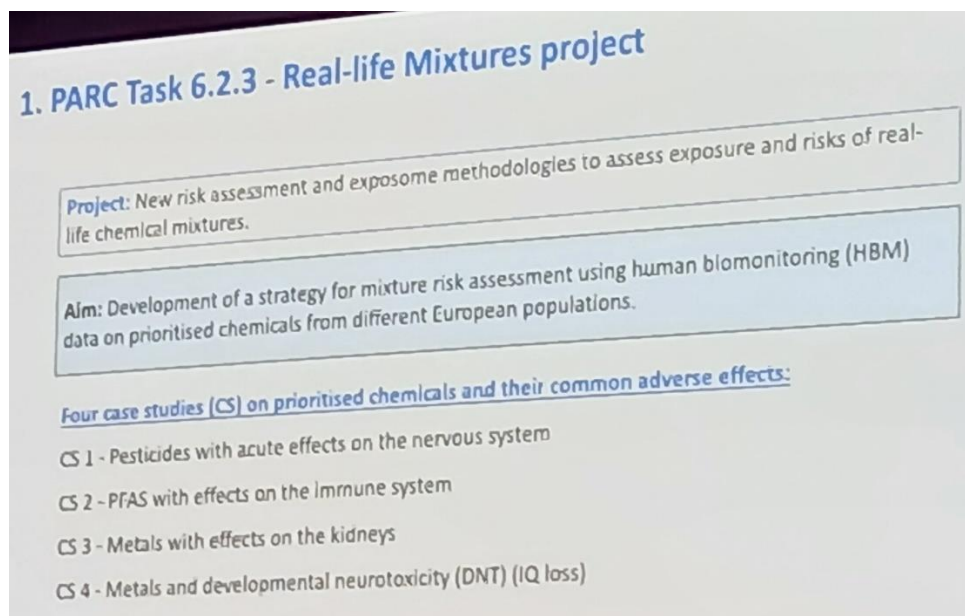


圖 18、化學品風險評估夥伴關係（PARC）「真實生活混合物（Real-life Mixtures）」計畫之研究目標與案例

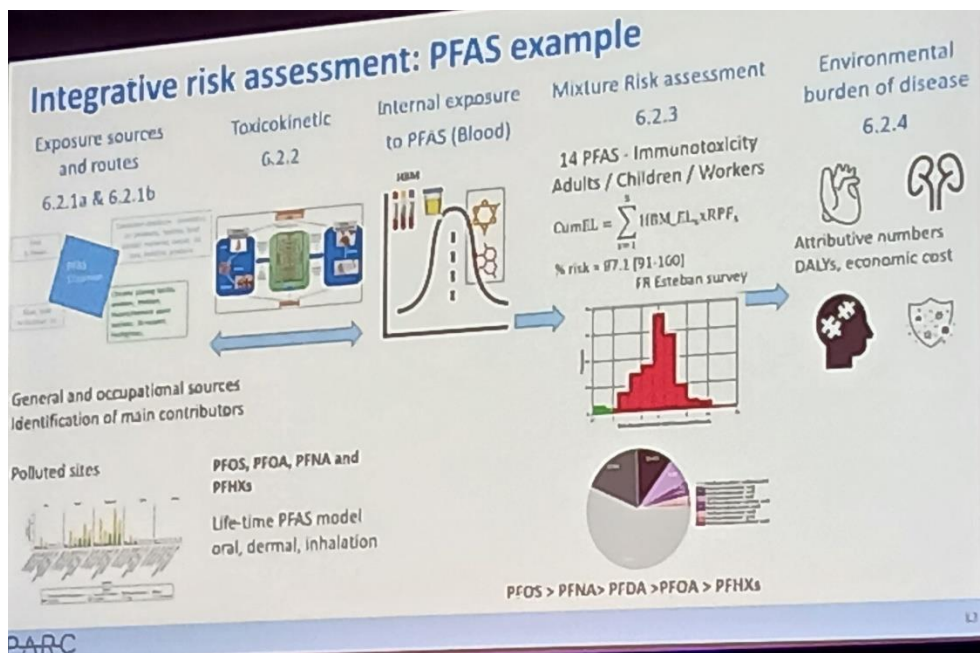


圖 19、以化學品風險評估合作夥伴關係（PARC）之分工架構執行 PFAS 物質的整合性風險評估

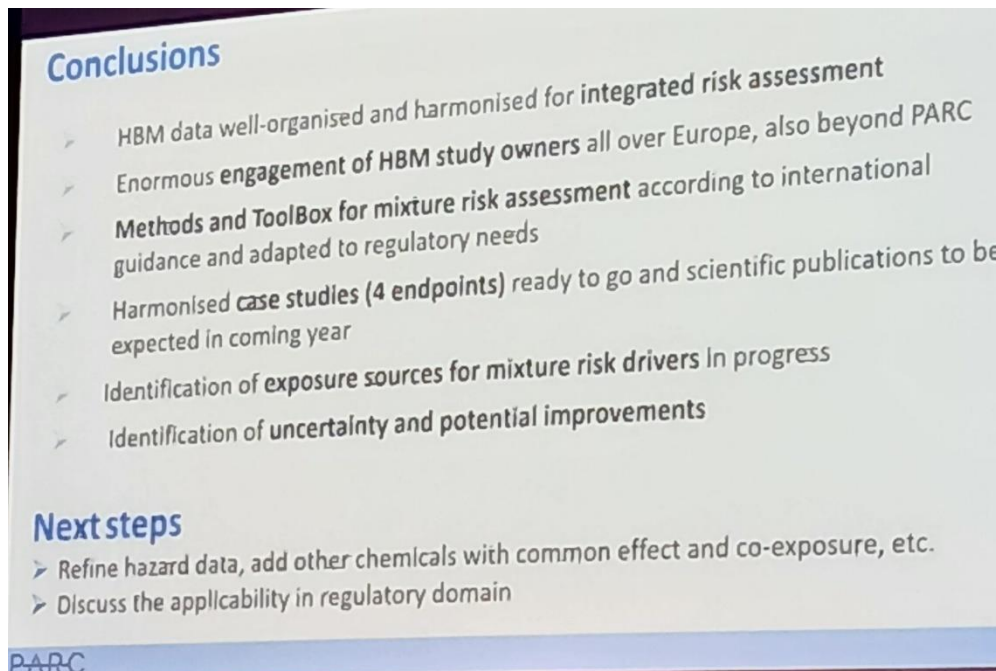


圖 20、化學品風險評估合作夥伴關係（PARC）執行現況總結及後續工作

八、提升 NAM 於監管評估之科學可信度

首位講者來自德國聯邦風險評估研究所（German Federal Institute for Risk Assessment, BfR），提到下一代將優先以 NAMs 資料進行風險評估，但 NAMs 在法規面及驗證方面仍面臨挑戰，為克服這些問題，報告中介紹了歐盟目前幾個大型計畫及策略聯盟的現況。在歐洲，化學物質依據預期用途而受到不同立法框架的監管。因此，同一化學物質對人類及環境的風險通常在不同監管框架中各自評估，且在解決人類健康問題時，評估方式通常不會考慮所有暴露源，主要是由於管理框架不同。另一方面，傳統的毒性測試方法經常依賴實驗動物的使用，但實驗動物所獲得的結果不一定與人類健康風險評估有關，另還有動物實驗倫理議題及經濟考量等。因此，化學品風險評估方法迫切需要轉型。

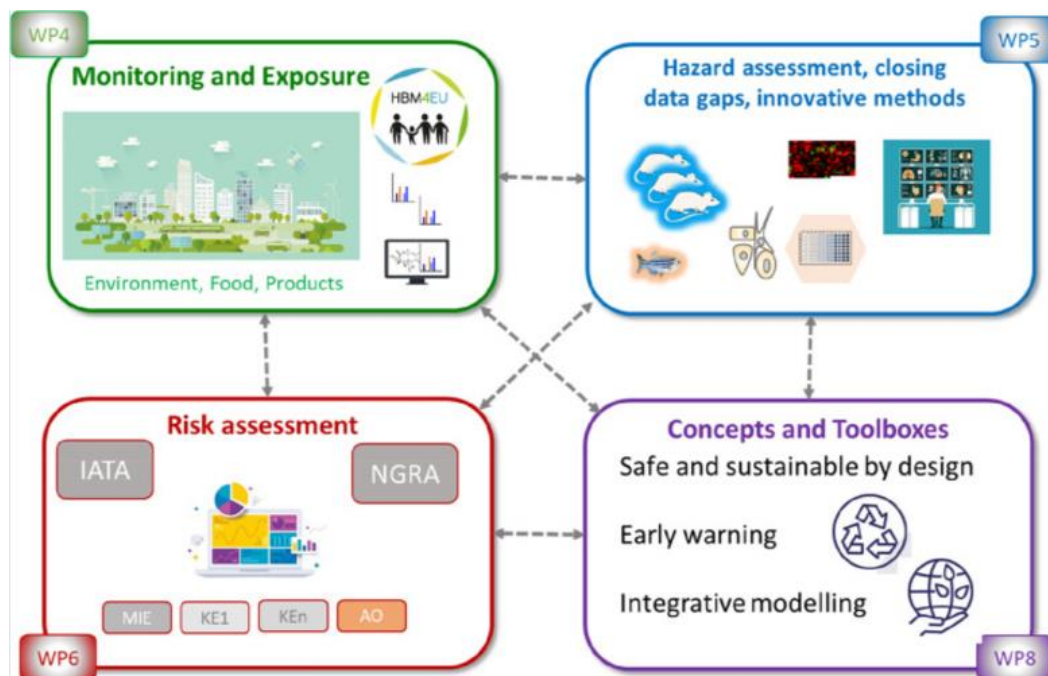


圖 21、PARC 的 4 個風險評估工作組 (WP) 之相互關係。WP4：監測與暴露；WP5：危害評估、補足資訊缺口及創新方法；WP6：風險評估，如整合型測試評估方法 (IATA) 及次世代風險評估 (NGRA)；WP8：概念及工具，如安全與永續設計、早期預警、整合建模等。

如前所述，幾個歐盟計畫一直致力於開發新方法 (NAMs)，測定化學物質潛在毒性效應的體外試驗及電腦模擬方法也日益增加，雖然已有多種可用方法，但要被監管單位接受仍具挑戰性，部分原因可能是方法不夠齊備，不足以確保監管所需的

穩健性或有效性水準；另一方面，在監管層面，需要更廣泛瞭解 NAMs 對於解決人類相關性、透過篩選方法分析多重化合物及混合物的影響，或 NAMs 可能有助於更理解毒性機制等。像 PARC 或 ASPIS 集群等專案即涉及方法開發人員及監管機構，確保高水準的溝通，以及對需求與挑戰達成共識，將有助於克服 NAMs 在法規接受方面的困難。

在過去的幾年裡，許多研究計畫已取得相當進展，例如：美國 ToxCast、美國國家毒理學計畫（NTP）及內分泌干擾物篩檢計畫（EDSP），世界衛生組織國際化學品安全計畫（IPCS）級別的國際倡議，以及 OECD 等，此外還有前述的歐盟大型計畫。然而，次世代風險評估在監管方面的實際應用仍然落後，講者認為其中一個原因是監管機構大多數未充分參與這些計畫項目。有鑑於此，歐盟及國家層級的監管機構以前所未有的規模參與並成為 PARC 核心，希冀在歐盟建立卓越的研究及創新中心，以支持歐盟及國家化學品風險評估能足以面對當前新興化學品之安全挑戰，舉凡與化學物質風險評估相關的所有要素，包括：危害辨識、危害特徵描述、暴露評估及風險評估，都納入 PARC 的藍圖中。從長遠來看，PARC 將在整個歐洲建立一個社區，包括下一代專業人員在化學品風險評估方面具有豐富的專業知識，並有興趣參與科學與政策之對話，以應用及促成長期願景，進一步將可改善歐洲層級的監管決策，並促進「一物質、一評估」概念的落實。

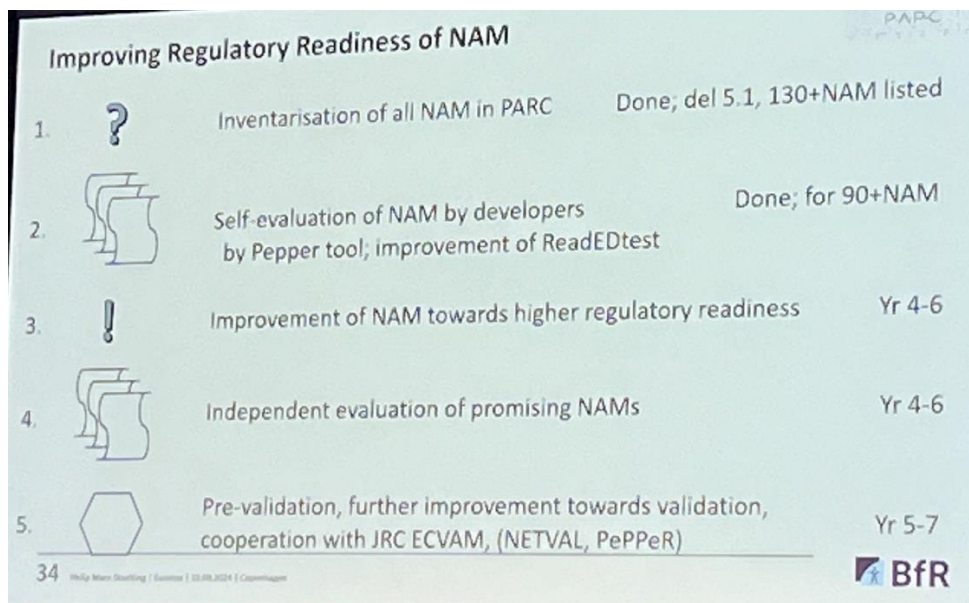


圖 22、歐盟改善 NAMs 監管齊備性的相關工作及預估所需時程

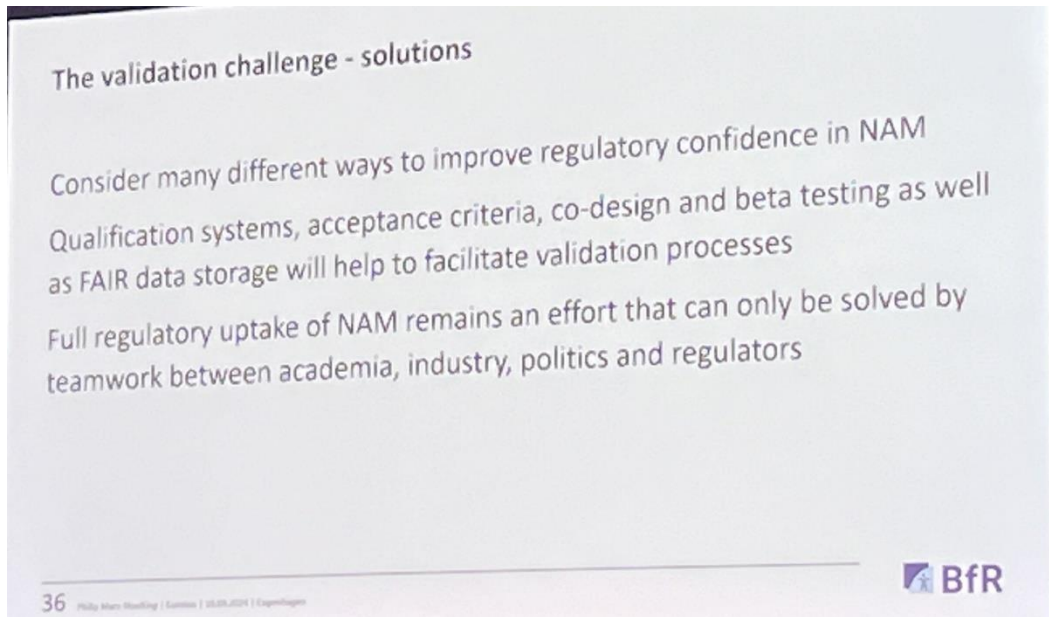


圖 23、克服 NAMs 驗證挑戰性之解決方案

九、甲狀腺干擾物質風險評估之新技術方法（NAMs）

已知甲狀腺素（Thyroid hormones, THs）對於大腦正常發育非常重要，大腦發育過程若暴露於內分泌干擾物質，可能導致神經發育障礙，但目前 OECD 指南中可用的體內研究對於測量參數之敏感性及人體相關性方面仍具不確定，因此，需要開發 NAMs 來測量甲狀腺素干擾物質對正在發育的大腦有何影響，EURL ECVAM 及 OECD 目前正在開發及研究可驗證之甲狀腺素干擾相關分子起始事件（MIE）的體外測試方法。講者提到，以測量鈉/碘同向轉運體（Sodium(Na^+)/Iodide(I^-) Symporter, NIS) 和甲狀腺過氧化物酶（Thyroid Peroxidase, TPO）抑制為例，皆非針對大腦而測定，因此需先建立甲狀腺素破壞（干擾）發育中大腦的 AOP，以開發大腦特定之 NAMs，此外，也需要納入更多後續關鍵事件（KE）的機制背景知識，以建立更具體的 AOP。講者提到，基於甲狀腺與腦相關的 AOP，可以透過整合型測試評估方法（IATA）中各個 NAM 的組合來制定測試策略。為達此一目標，也需先經驗證測定。此外，血腦屏障（blood-brain barrier, BBB）在大腦甲狀腺素的調節中具有重要作用，因此血腦屏障的相關檢測也應包含在 IATA 架構中。

美國環保署講者提到，各種環境污染物會降低實驗動物血清之甲狀腺素（TH），流行病學研究也顯示環境污染物與甲狀腺疾病有關。甲狀腺素控制正常的大腦模式及功能，甲狀腺干擾物質也可能損害神經發育。為解決此類兒童健康風險，一些

標準生殖發育毒性研究均建議或要求測量懷孕、哺乳及發育中的大鼠血清甲狀腺素 (T4)，任何能降低體內血清 T4 的化學物質都可被視為甲狀腺干擾物質。然而，通常不會對發育中的大腦同時進行組織病理學或神經行為檢查，因此尚不清楚血清 T4 降低會在何時產生不利影響。為解決此一數據差距，需瞭解大腦 TH 的作用機制，以確定大鼠神經發育效應的潛在生物標記。經研究發現有 2 種具重複性的體內 TH 干擾效應，包括：異常的細胞遷移及血腦屏障破壞。基於此一假設的研究中，講者說明標的性大腦基因表現 (Targeted Brain Gene Expression)、組織病理學檢測及血清微小 RNA (microRNA) 等，可作為神經發育效應的潛在生物標記。此外，這些生物標記不僅可成為 TH 作用的生物學，在幼齡大鼠 (出生後 0 - 14 天) 中進行評估，更成為相對快速且具有成本效益的方法。講者認為，對發育中大鼠大腦的 TH 標的進行定向評估，可加強對於測定血清 T4 的解釋能力及改善評估方法。

十、與丹麥技術大學 Anne Marie Vinggaard 教授進行訪談

Vinggaard 教授參與執行多項歐盟資助的研究計畫，並在 PANORAMIX 專案中擔任計畫協調人，雙方就我國 PFAS 物質管理現況、丹麥最新研究發現及後續研究調查重點進行交流討論。與 Anne Marie Vinggaard 教授訪談重點如下：

- (一) Vinggaard 教授為丹麥技術大學食品研究所的分子毒理學教授，多年來致力於研究內分泌干擾物質對母體、胎兒及嬰兒早期發育之影響，並與不同領域專家合作，開發電腦模型以預測大量內分泌干擾物質可能產生的問題，且同時避免使用大量實驗動物。
- (二) 由歐洲執委會主導的 PANORAMIX 計畫現有 11 個計畫夥伴，來自丹麥、德國、法國、瑞典等各國不同領域專家參與，Vinggaard 教授擔任計畫協調人。該計畫針對人們體內存在之大量低濃度化學物質的複雜混合物，藉由體外測試及化學物質數據篩選等新穎試驗及研究方式，聚焦於環境-食物、水-人體的樣本中，判斷及評估現實生活化學混合物的風險。
- (三) 本次會議多位講者發表 PFAS 物質相關研究討論，但 PFAS 僅為 PANORAMIX 研究對象之一。人體生物監測計畫 (HBM) 蒐集了多國臍帶血數據，作為整個歐洲民眾暴露的數據來源，分析臍帶血中的化學物質 (包括 PFAS)，以 NAMs 進行內分泌干擾物研究，利用這些來自各國的人體數據，將研究成果放眼整個歐洲，以保護歐洲民眾健康及環境。

- (四) 鑑於 PFAS 具有持久性、無法自然分解，在生態系統、動物和人體中蓄積而造成健康及環境問題，丹麥在歐盟成員國中率先採取行動，將撥款 5,400 萬歐元成立國家行動計畫，旨在預防及清理丹麥國內的 PFAS 污染，Vinggaard 教授亦參與該國家行動計畫。她提到近年研究發現，雖然歐洲的 PFAS 暴露濃度自 2021 年起似乎有降低趨勢（可能是 PFAS 相關產業已從歐盟轉移到其他國家），但 PFAS 總量則無變化，在丹麥也發現一些 PFAS 環境污染熱點。
- (五) PFAS 物質並非僅引發特定癌症，可能與多種健康危害有關，丹麥後續將以環境-食物、水-人體為連續暴露體的假設前提，持續針對食物進行研究，尤其是魚類（環境污染物與人體之媒介），目前尚無法確定土壤及水的 PFAS 污染情形，因此國家行動計畫將以 3 分之 2 經費用於環境介質調查，另 3 分之 1 經費用於食物調查。

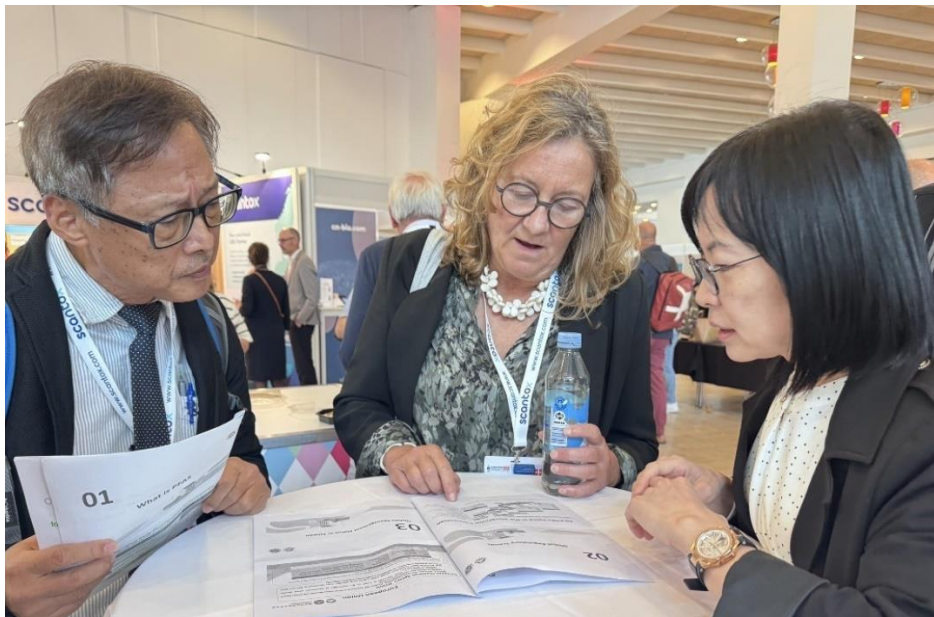




圖 24、本署團員、王應然教授與丹麥技術大學 Anne Marie Vinggaard 教授討論及合影

參、心得及建議

- 一、傳統毒理學研究奠基於大量使用實驗動物的測試結果，由本次會議整體研究發表可知，非動物替代方法及數據科學已成為毒理學未來發展之核心，討論及驗證重點不在於體外測試等新興方法與傳統動物實驗結果是否相符，而在於如何運用這些新興方法持續建立化學品影響人體健康且未知的毒理機制，及可能之外在或內在暴露來源。因此，非動物替代測試沒有所謂標準或正確的方法，重點是瞭解技術方法間之差異，並有效整合應用。
- 二、非動物替代方法取代傳統動物實驗已是大勢所趨，儘管歐盟近年來持續挹注經費支持大型研究計畫，致力於開發新技術方法，但如何提高監管機構對替代方法的法規接受度仍為本次會議熱烈討論之議題，一則是可用的新技術相對有限，尚無法達到實施監管所需之穩定性或有效性水準；再者，對於使用新技術方法可瞭解哪些與人類健康有關之問題，如何透過篩選方法以分析多種化合物及混合物的影響，或有助於瞭解毒理機制等，都需要方法開發人員及監管機構共同努力以達成共識。歐盟 PARC 及 ASPIS 等夥伴計畫由政府單位及學界共同參與，目的即為克服這些困難及挑戰。我國由國科會統籌擘劃動物實驗替代科技發展策略，多個部會共同執行，學術界亦積極參與，建議未來持續跨域合作及溝通，加速非動物替代科技創新發展及落地應用。
- 三、多位講者提到，隨著體外測試及電腦模式等 3R 方法越來越普遍使用，化學物質之健康風險評估未來將優先以非動物替代方法建立的數據資料為主。但目前並非所有健康危害途徑都能被判斷出來或確認其代表性，應用非動物測試資料得到之評估結果在法規面及驗證上仍具挑戰性。我國非動物替代科技尚在起步階段，應密切關注歐盟、美國或其他國家運用非動物替代方法評估化學品的成功案例或經驗，做為國內化學物質危害或安全性評估做法之參考。
- 四、全氟及多氟烷基物質（Per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS）是許多產業及日常消費品中使用的持久性化學品，可能與多種不良健康效應有關，近年來引起國際廣泛關注，丹麥已於 2020 年 7 月起，禁止與食品接觸的紙板及紙質包裝材料使用 PFAS，在 2024 年 5 月通過 PFAS 國家行動計畫之後，成為第 1 個禁止在服裝、鞋類及防水劑等消費品使用 PFAS 的歐盟國家，重要措施還包括：整治受 PFAS 污染之土壤及地下水，加強水、食品 and 家畜之 PFAS 監測與管理，著重公共衛生教育，並將推動歐盟境內禁止 PFAS，倡議對食品和環境

之 PFAS 含量進行更嚴格的監管等。我國接軌聯合國持久性有機污染物「斯德哥爾摩公約」，已公告列管 147 種全氟己烷磺酸及其鹽類與相關化合物，未來可考量 PFAS 環境檢測方法及資料蒐集，逐步建立我國 PFAS 管理政策。