

中國醫藥大學

碩士論文

編號：DOSH-0303

制定皮膚標記符號科學準則建立與比較

Development and Comparison of Scientific Criteria for Application in Assignment of Skin Notations

所別：職業安全與衛生學系碩士班

指導教授：陳振華 博士

學生：林奕君 Lin, Yi-Chun

學號：9572003

中華民國 97 年 7 月

致謝

碩士班兩年時光匆匆流逝，短短 700 多個日子中集結了所有的悲歡離合，總算是順利來到這一回合的終點，一路走來，受到許多的幫助、鼓勵、恩惠還有陪伴，因為有給予我這些的你們，才有今天的我也才有這一本論文可以讓我在這裡致謝。

首先，要感謝我的指導教授陳振羣老師，因為老師不厭其煩的指導與督促，讓我的研究可以順利在兩年內達成，老師教導我的不只是研究領域，也讓我學習到待人處世時許多應注意的事項，想到當初的誤打誤撞，只能說天公疼憨人阿！

感謝黃彬芳老師的建議與指教，還有時時提醒我要提早規劃未來，且擔任口試委員給予意見，讓我的論文更臻完美；感謝口試委員劉惠銘老師的細心指教，使本篇論文結構更加嚴謹。感謝系上老師們六年來的教導與栽培使我們更加茁壯，也讓職安領域的未來又多了一份希望！

在求學的過程中，當然少不了同學之間互相幫助與鼓勵，感謝與我同窗了六年的同學們：感謝筱瑜一直以來的不離不棄，因為有你的陪伴讓我更有勇氣面對碩士班的挑戰；感謝桂虹無論是在學業或生活上都給予我很多的幫助也帶給我很多的樂趣，感謝毓宥，總是準備許多好吃的東西替我們強健補身；感謝昭陽平日的照顧與幫忙；還有俊佑和本來是學長的俞宏、宗興，因為有你們一起努力，再大的壓力都有勇氣去克服。

感謝系辦雯倩姊姊的幫助，讓我在遇到困難時都能迎刃而解，職安系有你真的讓我們安心許多；感謝鐵蛋學姐一路相挺，也帶給我兩年的歡樂；感謝小明學長和勁麟學長過去一年的陪伴以及在畢業後還不忘適時給予的鼓勵，讓我在快要倦怠時又能振奮精神重新出發。

感謝實驗室的介銘學弟，碩二這一年因為有你的監督，讓我無論在研究或是英文都不敢懈怠，謝謝你毫無怨尤的冒著風雨驅車前往弘光，又要在豔陽底下陪我去送論文，感謝你的勞辛勞力、勞苦功高，因為有你學校也變得更加有趣；感謝實驗室的四魔女學妹們：維珍、吟容、容璋、葆菁，實驗室因為你們也變得更有朝氣，謝謝你們總是在我報告前給予我鼓勵，也在研究上幫助我蒐集資料，讓我的研究進行的更順利。

感謝我的姊妹還有摯友們，世婷、佩琪、安妮、妹妹、小馨、二哥、冠宇，總是替我加油還有適度的給予關心。

最後，要感謝一直默默支持我的家人，感謝爸爸媽媽體諒我總是沒法待在家裡陪伴，因為有你們的一路支持，也才能有這本論文的出爐；感謝我的哥哥和弟弟，謝謝你們不會和我計較，讓我可以無後顧之憂的繼續升學，因為有我的家人也才能有我今天的成就。

本研究獲得中國醫藥大學專題研究計畫 (編號：CMU95-183)及國科會專題研究計畫(編號：NSC 96-2221-E-039-003-MY2)補助，謹此誌謝。

奕君 謹致 2008 July

中文摘要

皮膚標記符號(Skin notation, SN)為警示與管制勞工於作業環境中皮膚遭受化學毒物暴露之主要工具。目前世界各國對制定SN所須之危害辨識缺乏明確規範，致使各國間之SN存有極大差異。本研究目的為：1)分析六個國家下轄七職業衛生管理機構所制定之SNs，並分析源自各機構SN間之變異性；2)比較三項化學物毒性、化性與皮膚暴露危害預測值，評估其作為支援SN制定科學準則之可靠性；3)修正源自美國毒性物質控制法案(Toxic Substances Control Act, TSCA)聯邦測試委員會(Interagency Testing Committee, ITC)發展的皮膚危害預測模式，以增進其作為危害辨識工具之效能；4)依據美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫(Haz-Map database)之化學物分類系統，檢驗TSCA ITC模式修正前後對不同類型化學物皮膚暴露危害預測之可信度。

本研究共蒐集480個，具至少一個由上述機構授與SN之化學物，並依其具有SN數目分為七群組。化學物化性及毒性數據包括：源自於動物實驗之皮膚半致死劑量、正辛醇—水分配係數對數值、及TSCA ITC模式產生之危害預測值(SI ratio)。以上數值經分類及統計分析，評估其應用於制定SN時反應化學物毒害潛能之效能。TSCA ITC 模式另以呼吸暴露濃度(LC)，含半致死濃度(LC₅₀)及最低致死濃度(LCLo)，替換職業暴露限制值進行模式呼吸暴露劑量參數修正，以計算SI ratio並檢驗修正模式之危害

預測功能是否已達可支援SN制定。標的化學物經Haz-Map系統分類後，依次排除其中主要暴露途徑不包括皮膚暴露者及暴露發生時呼吸暴露顯著高於皮膚暴露者，以比較主要暴露途徑含皮膚暴露之不同類別化學物化學物，分析其TSCA ITC原型/修正模式預測值於各SN數目群組間之分布情形。

研究結果顯示：具皮膚危害潛能之化學物其SN個數分佈為偏態；逾40%之化學物只有一個SN，顯示各管理機構對皮膚暴露化學性危害因子之認定缺乏一致的標準。作為支援SN制定常用的科學數值，例如：皮膚半致死劑量及正辛醇—水分配係數對數值未能適當反應標的化學物之皮膚暴露危害潛能。TSCA ITC模式產生之預測結果與化學物本身之危害潛能呈正向關聯，建議該模式之預測效能為所比較科學準則中最佳者，可支援SN之制定。此模式經修正後之預測能力雖未顯著提升，且可使用性因特定動物急毒性實驗數據不足而受限，但其預測效能與原型模式相較仍符合美國國加職業安全衛生研究院之規範，且提供了以毒理學為基礎、可適用於化學性危害緊急應變作業評估使用之替代性評估工具。評估修正前後TSCA ITC模式對不同類別化學物危害預測能力的結果顯示：對主要暴露途徑包含皮膚吸收的化學物而言，各模式之預測能力與其預測一般化學物之效能未具顯著差異。當呼吸暴露明顯高於皮膚暴露之化學物排除後，TSCA ITC原型模式所產生之SI ratio與化學物所具SN個數之

對數線性關係(r^2)可達0.99。進一步比較各類化學物的結果發現：有機溶劑類化學物之TSCA ITC原型模式預測值與SN個數對數線性關係 r^2 值達0.97； LC_{50} 與LCLo修正模式之 r^2 值更分別高達0.98與0.99，顯示TSCA ITC模式對有機溶劑之適用性較高。此結果亦建議：有機溶劑之LC數據較準確反映其呼吸暴露急性毒害效應，故修正後模式對其預測效能較高，因此若LC數據準確時，修正模式之預測能力當可有效提升。

關鍵字：皮膚標記符號、危害辨識、皮膚半致死劑量、正辛醇—水分配係數、數學預測模式



Abstract

Skin notations (SNs) on the list of occupational exposure limits (OELs) represent a major regulation in existence to alert the workers of the skin absorption hazards present in the workplace. However, their utility as a tool of hazard communication is limited, as SNs are often assigned following inconsistent criteria and based on insufficient or inconclusive findings from animal testing and clinical observations. The objectives of this study were to: 1) analyze the variation in SNs assigned by seven institutes of occupational management in six countries (ACGIH and NIOSH of United States, United Kingdoms, Germany, Netherlands, Finland, and Sweden); 2) determine the availability and reliability of three types of scientific data serving as criteria for the hazard identification in support of SN assignment; 3) revise a mathematical algorithm developed by the US Toxic Substances Control Act (TSCA) Interagency Testing Committee (ITC) for improving its efficiency in predicting health hazards resulting from dermal exposure; and 4) compare the sensitivity of original/revised models to various classes of industrial chemicals as categorized following the classification scheme developed by the US *National Library of Medicine* (NLM) *Haz-Map database*.

In this study, a total of 480 chemicals receiving SNs from at least one institute were selected as model compounds and partitioned into seven categories based on the number of SN(s) awarded (SN number categories). A chemical with SNs assigned from all seven institutes was considered possessing the greatest potential of provoking system toxicity when dermally absorbed. Empirical data were collected for dermal lethal dose 50% (LD₅₀) and logarithm of octanol-water partition coefficient (log K_{OW}), and estimates

of skin exposure hazard (SI ratios) were determined using the TSCA ITC algorithm. All data were rank-transformed and their distributions against the SN number of chemical statistically analyzed and presented using box-plots to evaluate if they may adequately reflect the toxicological potential of chemical when used in SN assignment. The revision of TSCA ITC model was performed by replacing the OEL used in estimating the threshold dose by which the acceptable bioaccumulation of chemical was determined with inhalational lethal concentration 50% (LC_{50}) or inhalational lowest observed lethal concentration (LCLo). All 480 chemicals were re-estimated for their SI ratios per model revision, and the ratios were compared to dermal LD_{50} and $\log K_{OW}$ values to assess the efficacy of revised models in serving as a criterion for SN assignment.

The results show a skewed distribution of SNs among different institutes, with 225 chemicals receiving SNs from only one institute, indicating a severe lack of consistency in the SN assignment. Dermal LD_{50} , $\log K_{OW}$, and SI ratio were available for 58, 94 and 70% of the examined chemicals, respectively. When chemicals with four or more SNs were compared, despite being quantitative indicators, dermal LD_{50} and $\log K_{OW}$, did not adequately reflect the skin exposure hazard potential of chemical, whereas TSCA ITC model estimate corresponded to the anticipated hazard level, as revealed by the change in the median among different SN groups. Revision of TSCA ITC model did not result in a significant improvement of model functionality. However, with a threshold level for recognition of skin exposure hazard established as recommended by NIOSH, LC_{50} - and LCLo-based models were found to be of a predictability similar to that of OEL-based algorithm, thus providing a toxicologically based alternative

capable of facilitating the identification of skin exposure hazards in the preliminary assessment of emergency responses. When model compounds were partitioned by chemical class and only those for which skin absorption is a major route of exposure were compared, SI ratios generated by all three models did not vary significantly from those for all chemicals. Nonetheless, with chemicals categorized as toxic gases and vapors excluded, the median of the SI ratio estimated by OEL-based algorithm was linearly regressed to the SN number at a r^2 of 0.99. All three models were most applicable to solvents, with the regression of SI ratio median generated by OEL-, LC_{50} and $LCLo$ -based models to SN number reaching r^2 of 0.97, 0.98 and 0.99, respectively. These findings suggest that the mathematical modeling may be applied as a consistent criterion in the systematic assignment of SNs.

Keywords: Skin notation, hazard identification, dermal lethal dose 50%, octanol-water partition coefficient, mathematical modeling

目錄

致謝	II
中文摘要	IV
Abstract	VII
目錄	X
表目錄	XIV
圖目錄	XVI
第一章 緒論	1
第一節 研究背景與研究動機	1
第二節 研究之重要性	3
第三節 研究目的	4
第四節 研究架構	5
第五節 研究假設	7
第六節 名詞界定	7
第二章 文獻探討	11
第一節 皮膚標記符號的歷史沿革	11
第二節 皮膚標記符號的應用現況	12
第三節 皮膚標記符號與化學防護衣物建議	13

第四節	各國皮膚標記符號間差異的成因	15
2.4.1	因定義不同形成之的差異	15
2.4.2	因危害辨識科學規範不明形成之差異	16
第五節	常用於制定皮膚標記符號之科學準則	20
第六節	使用數學預測模式作為制定皮膚標記符號之科學準則	22
第三章	研究方法	26
第一節	具皮膚標記符號標的化學物之選定與分類	27
第二節	Dermal LD ₅₀ 、log K _{OW} 、與建立/修正 TSCA ITC 模式預測 值所須參數資料之蒐集	28
第三節	TSCA ITC 原型模式皮膚暴露危害預測值之建立	29
第四節	TSCA ITC 模式之修正及修正後皮膚暴露危害預測值之建 立	30
第五節	標的化學物之分類及修正後皮膚暴露危害預測值之建立	33
第六節	支援皮膚標記符號制定科學資料之分析與比較	34
3.6.1	Dermal LD ₅₀ 、log K _{OW} 與 OEL-based TSCA ITC 模式(原型 模式) SI ratio 之比較	34
3.6.2	Dermal LD ₅₀ 、log K _{OW} 、與 LC-based TSCA ITC 模式(修正 模式) SI ratio 之比較	35

3.6.3	OEL-based TSCA ITC 與 LC-based TSCA ITC 預測模式之 SI ratio 比較.....	35
3.6.4	TSCA ITC 原型與修正模式對不同類別化學物之適用性分 析.....	36
第四章 結果與討論.....		39
第一節	各機構制定皮膚標記符號間之差異.....	39
第二節	皮膚標記符號數目群組間 dermal LD ₅₀ 、log K _{OW} 及 TSCA ITC 模式預測值 SI ratio 之比較.....	40
4.2.1	各群組間化性、毒性、及危害預測數據之有效使用度分析	40
4.2.2	各群組間化性、毒性數據、及危害預測數據之分佈情形	41
第三節	TSCA ITC 原型模式與修正模式之比較.....	44
4.3.1	各群組間 LC ₅₀ 及 LCLo 修正模式預測值之分佈情形.....	44
4.3.2	TSCA ITC 模式與修正模式對皮膚暴露危害潛能預測性之 比較.....	46
4.3.3	TSCA ITC 原型模式與修正模式恕限值分析.....	49
第四節	TSCA ITC 原型模式與修正模式對不同類別工業化學物預 測效能之比較.....	51
4.4.1	標的化學物以 Haz-Map 系統分類結果.....	51
4.4.2	七 SN 數目群組間主要暴露途徑含呼吸及皮膚暴露化學物	

之 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值比較.....	53
4.4.3 Solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類化學物於七 群組間 TSCA ITC 原型與修正模式預測值之比較.....	54
4.4.3.1 Solvents 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測 值之比較.....	57
4.4.3.2 Nitrogen compounds 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修 正模式預測值之比較.....	58
4.4.3.3 Pesticides 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修正模式預 測值之比較.....	59
4.4.4 各類化學物 TSCA ITC 原型模式與修正模式恕限值分析..	59
第五章 結論及建議.....	61
第一節 結論.....	61
第二節 研究限制.....	63
第三節 應用與建議.....	63
參考文獻.....	112
附錄一 本研究選用標的化學物之物、化、毒性數據資料.....	119

表目錄

表 2-1 世界主要職業衛生政策發展機構對皮膚標記符號之定義	65
表 3-1 評估制定皮膚標記符號科學準則所須之標的化學物化性/毒性數據 與建立 TSCA ITC 模式預測值所須參數資料來源	66
表 3-2 美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫對工業化學毒性物質 的分類與化學物範例	67
表 4-1 不同 SN 數目群組具有之化學物數目與各群組中 dermal LD ₅₀ , log K _{OW} 及 TSCA ITC 模式 SI ratio 等三項數據有效使用度	68
表 4-2 具四個以上 SN 化學物之 rodent dermal LD ₅₀ , log K _{OW} 及依 TSCA ITC 模式所產生 SI ratio 等三項數據之分佈	69
表 4-3 各 SN 數目群組中化學物之 LC ₅₀ /LCLo 數據有效使用度及依 LC ₅₀ /LCLo 修正模式產生 SI ratio 之分佈	70
表 4-4 具四個以上 SN 化學物以 LC ₅₀ /LCLo 修正模式預測之 SI ratio 分佈	71
表 4-5 具四個以上 SN 化學物據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 與 SN 個數之對數線性迴歸關係	72
表 4-6 具四個以上 SN 化學物據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio ^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係	73

表 4-7 七 SN 數目群組之標的化學物經 Haz-Map 系統分類產生之八種化學物類別及各類別個數.....	74
表 4-8 所有類別化學物與主要暴露途徑含皮膚暴露化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 分佈比較.....	75
表 4-9 具四個以上 SN 且主要暴露途徑含皮膚暴露之化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio ^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係	76
表 4-10 主要暴露途徑含皮膚暴露化學物與主要暴露途徑為皮膚暴露化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 分佈比較	77
表 4-11 具四個以上 SN 且主要暴露途徑為皮膚暴露之化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio ^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係	78
表 4-12 具四個以上 SN 之 solvent 類化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio ^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係.....	79

圖目錄

圖 1-1 本論文研究之研究架構與預設進程	80
圖 1-2 本研究使用箱型圖中各百分位數之區間表示	81
圖 2-1 美國 ACGIH 與丹麥、荷蘭、德國、波蘭及斯洛伐克等五國間 SN 之差異	82
圖 2-2 用於判斷化學物是否為皮膚暴露危害因子之臨床及動物實驗數據	83
圖 2-3 NIOSH 授予 SN 化學物經由皮膚接觸所引發之主要負面健康效應	84
圖 4-1 具不同數目皮膚標記符號化學物之皮膚半致死劑量分佈箱型圖.	85
圖 4-2 具不同數目皮膚標記符號化學物之正辛醇—水分配係數對數值分 佈箱型圖	86
圖 4-3 具不同數目皮膚標記符號化學物之 TSCA ITC 原型模式預測值分 佈箱型圖	87
圖 4-4 具不同數目皮膚標記符號化學物所有之皮膚半致死劑量源自兔 子、天竺鼠、大鼠、及小鼠等四類齧齒類動物之比例.....	88
圖 4-5 具不同數目皮膚標記符號化學物源自兔子之皮膚半致死劑量分佈 箱型圖	89

圖 4-6 不同數目皮膚標記符號化學物以呼吸半致死劑量修正模式所產生之皮膚暴露危害預測值分佈箱型圖	90
圖 4-7 不同數目皮膚標記符號化學物以最低呼吸致死劑量修正模式所產生之皮膚暴露危害預測值分佈箱型圖	91
圖 4-8 具不同數目皮膚標記符號化學物所有之呼吸半致死劑量依嚙齒類動物整體與依兔子、天竺鼠、大鼠、及小鼠等四類動物區分之有效數據百分比	92
圖 4-9 具不同數目皮膚標記符號化學物所有之最低呼吸致死劑量依嚙齒類動物整體與兔子、天竺鼠、大鼠、及小鼠等四類動物區分之有效數據百分比	93
圖 4-10 具 4 個以上皮膚標記符號之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式計算而得皮膚暴露危害預測值對數值與皮膚暴露危害等級之線性關係	94
圖 4-11 具 4 個以上皮膚標記符號之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式計算而得皮膚暴露危害預測值對數值與皮膚暴露危害等級之線性關係	95
圖 4-12 具不同數目皮膚標記符號之標的化學物其 TSCA ITC 原型與修正模式皮膚暴露危害預測值高於各模式危害辨識限值之比例與分佈	96

圖 4-13 標的化學物經由美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫系統分類後 各類別化學物佔所有化學物之比例	97
圖 4-14 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、 nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具 不同數目皮膚標記符號之標的化學物經 TSCA ITC 原型模式推估 之皮膚暴露危害預測值分佈	98
圖 4-15 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、 nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具 不同數目皮膚標記符號之標的化學物經呼吸半致死劑量修正模式 推估之皮膚暴露危害預測值分佈	99
圖 4-16 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、 nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具 不同數目皮膚標記符號之標的化學物經最低呼吸致死劑量修正模 式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	100
圖 4-17 具 4 個以上皮膚標記符號且主要暴露途徑包括皮膚之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值對數值與 皮膚暴露危害等級之線性關係	101
圖 4-18 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、 nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號之	

標的化學物經 TSCA ITC 原型模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	102
圖 4-19 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號之標的化學物經呼吸半致死劑量修正模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	103
圖 4-20 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號之標的化學物經最低呼吸致死劑量修正模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	104
圖 4-21 具 4 個以上皮膚標記符號且主要暴露途徑為皮膚之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值對數值與皮膚暴露危害等級之線性關係	105
圖 4-22 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類、具不同數目皮膚標記符號之化學物經 TSCA ITC 原型模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	106
圖 4-23 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類、具不同數目皮膚標記符號之化學物經呼吸半致死劑量修正模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈	107

圖 4-24 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統 solvents、具不同數目皮膚標記符號之化學物經最低呼吸致死劑量修正模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈.....	108
圖 4-25 具 4 個以上皮膚標記符號、屬於 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值對數值與皮膚暴露危害等級之線性關係.....	109
圖 4-26 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 nitrogen compounds 類、具不同數目皮膚標記符號之化學物經 TSCA ITC 原型模式推估之皮膚暴露危害預測值分佈.....	110
圖 4-27 依據 Haz-Map 分類系統區分之各類標的化學物其 TSCA ITC 原型模式與修正模式皮膚暴露危害預測值高於各模式危害辨識限值之百分比.....	111

第一章 緒論

第一節 研究背景與研究動機

在作業環境中勞工皮膚遭受化學毒性物質之暴露已成為近年來工業衛生及法規毒理學的重要課題。隨著作業環境中有害物之呼吸暴露已漸次獲得改善，皮膚暴露所造成的危害相形之下愈益嚴重。以美國為例，超過一千三百萬在化學作業環境中工作的勞工，每天均需要處理、接觸經由皮膚吸收可能引發毒害效應之化學物⁽¹⁾。依據美國勞工統計局(Bureau of Labor Statistics)統計，1997 年全美職業皮膚疾病及異常(occupational skin diseases or disorders)案例約佔該年度所有職業疾病的13.5%，為最常見的非外傷性(non-trauma-related)職業疾病⁽²⁾。

儘管在職場中皮膚暴露引發健康危害的問題持續惡化，目前世界主要職業衛生管理機構仍欠缺能有效預期、辨識、評估與控制的策略與權威性指引⁽³⁾。就控管實務面而言，屬於職業暴露限制值(Occupational Exposure Limit, OEL)一環的皮膚標記符號(Skin Notation, SN)為目前世界各國採行，用以警示作業環境中可能存在皮膚暴露危害因子之主要管制與通識工具^(4,5)。SN 為一定性化的暴露危害指標，旨在辨識及警示可經由皮膚吸收引發系統毒害效應之化學物，而其制定過程的本質即為健康危害辨識(health hazard identification)。世界主要職業安全與衛生管制

或研究機構針對其列管之化學物均訂有不同數目的 SNs。以美國國家職業安全暨衛生研究院(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)為例：NIOSH 目前針對其訂有建議暴露限制值(Recommended Exposure Limit, REL)之化學性危害物質中，計 138 項個別化學物及 4 項化學物群組訂有 SN⁽⁶⁾。我國行政院勞工委員會依據「勞工安全衛生法」第五條之規定，於「勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準」中針對 138 項有害物訂有 SN，在其「空氣中有害物容許濃度表」內以「皮」字表示⁽⁷⁾。鑒於 SN 迄今為世界各國用以管理作業環境中皮膚暴露的唯一工具，各國職業衛生政策制定機構與相關領域內之研究人員多年來均致力於探討、分析其功能性與尋求增強其暴露危害警示效能的改善措施^(3,5,8)。本論文將以皮膚標記符號為主題，探討現行 SN 之制定方式與支援其制定所採用危害評估之優缺點，並建議在制定 SN 時可考慮的替代性危害評估方法。

第二節 研究之重要性

SN 雖為主要的作業環境皮膚暴露管制工具，但受限於其僅能定性化判別化學物是否得經由皮膚吸收導致系統毒害效應，在實際應用上能發揮的警示效能有限，而各國間亦缺乏一致的制定規範⁽⁹⁾。標準化規範的缺乏可歸因於以下兩點：1)與評估經呼吸暴露引發健康效應的數據相較，可信度高、可用以支援皮膚暴露危害辨識的臨床案例及動物毒性實驗數據不足；2)不同的 SN 制定準則與評估者的主觀判斷往往造成對支援皮膚暴露危害辨識的科學數據判讀認知上的差異。欲使 SN 能夠發揮其應有效能，數量充足、可信度高、並可應用於皮膚暴露健康危害鑑定之科學數據實屬必須。鑒於可適切支援 SN 制定的毒性及化性資料在質與量均為不足，美國毒性物質控制法案(Toxic Substances Control Act, TSCA)聯邦官署測試委員會(Interagency Testing Committee, ITC)於 90 年代召集含環境保護署(US Environmental Protection Agency, USEPA)、職業安全暨衛生署(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)、國家衛生研究院(National Institutes of Health)國家毒理學計畫(National Toxicology Program, NTP)、及 NIOSH 等單位協商，發展可用於預測化學物經由皮膚暴露造成系統毒性潛在危害之數學預測模式，以作為 OSHA 未來制定 SN 時，在化學毒物皮膚危害臨床及動物數據不足時之替代性評估工具。該模式(TSCA ITC 模式)後經 NIOSH 進一步發展與

驗證，修正模式運算相關參數值，作為 NIOSH 制定其 SN 之科學評估工具⁽⁵⁾。

第三節 研究目的

本研究旨在量化分析目前世界各主要職業衛生管理機構所制定SN間之差異，探討常應用於制定SN之不同科學數據的適用性，以及研究TSCA ITC模式是否可經由相關預測參數的修正，改善其皮膚暴露危害預測功能。具體研究目的包括：

1. 分析六個主要OEL制定國家所屬七個機構所訂定之SNs，並分析源自各機構SN間之變異性；
2. 比較皮膚半致死劑量(dermal lethal dose 50%, dermal LD₅₀)、正辛醇—水分配係數對數值(logarithm of octanol-water partition coefficient, log K_{ow})、及TSCA ITC皮膚暴露危害數學模式預測值等三項常用支援SN制定之化學物化性及毒性資料，評估其作為制定SN準則的可靠性；
3. 以訂有SN之工業化學毒物的齧齒類動物急毒性數據，含呼吸半致死濃度(inhalational lethal concentration 50%, LC₅₀)與最低呼吸致死濃度(inhalational lowest observed lethal concentration, LCLo)，修正TSCA ITC模式中之呼吸暴露劑量參數，建立以毒理學為基礎之皮膚暴露評估模式，並評估轉型後模式之預測效能與原型相較是否具顯著差異。

4. 以美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫(US National Library of Medicine Occupational Exposure to Hazardous Agents Database, Haz-Map)⁽¹⁰⁾的化學物分類系統為基礎，分析TSCA ITC原型及修正後之皮膚暴露評估模式對不同類別工業化學物，含氮化物、農藥、毒性氣體與蒸氣、及有機溶劑，是否預測性存在差異，並據以定義模式之適用範圍。

第四節 研究架構

如圖 1-1 所示之架構，本論文研究主要包含以下階段與任務：

- i. 文獻回顧與理論建立：在本階段中將針對 SN 之歷史沿革、現行使用方式及其限制、SN 缺陷之成因、與目前國際採行或研發之改良方式進行討論，以建立論文研究之理論基礎與設定研究之目標；
- ii. 研究方法設計：本研究應用之方法設計旨在回答以下三大問題。第一，現行支援 SN 制定所使用之科學準則是否適當？第二，替代性皮膚暴露危害評估方法之評估效能是否已可有效支援 SN 制定？第三，替代性皮膚暴露危害評估方法是否可加以改善以增加其危害評估效能？相關方法將於第三章中詳述；
- iii. 研究分析：依循建立之研究方法，本階段將辨識與蒐集可能造成皮膚暴露危害之標的工業化學毒物，再針對其物、化、毒性數據及 TSCA ITC 預測模式預測值進行比較分析；另立一分析主軸在於利

用所蒐集之物、化、毒性數據，對 TSCA ITC 預測模式進行修正，使其成為以急性毒害效應為基礎之皮膚暴露危害預測模式；

- iv. 結果討論、結論與建議：本階段將針對結果進行分析，討論是否已回答在「研究方法設計」中所設定回答之問題，並檢討本研究所設計方法之限制；在結論中亦將建議研究成果之可能應用方式，以及針對本研究之不足處建議未來可考慮之研究方向。



第五節 研究假設

本研究之研究假設主要包含以下四項：

1. 目前世界主要OEL制定國家或機構所訂定之SN間存有顯著差異；但若一化學物所具備之SN個數越多，則該化學物可能經由皮膚暴露造成系統性危害之潛能亦越高；
2. 三項常用支援SN制定之科學準則Dermal LD₅₀、log K_{OW}、及TSCA ITC模式預測值，其可靠性存在差異；
3. TSCA ITC模式可使用 inhalational LC₅₀ 與LCLo 等急性毒害效應為基礎，修正其呼吸暴露劑量參數，俾建立以毒理學為基礎之皮膚暴露評估模式；
4. 預測不同類別工業化學物，含氮化物、農藥、毒性氣體與蒸氣、及有機溶劑等以TSCA ITC 原型及修正後之皮膚暴露評估模式的差異。

第六節 名詞界定

1. 職業暴露限制值(Occupational Exposure Limit, OEL)：化學物之 OEL 為其在作業環境空氣中可接受存在的最大濃度；當化學物之空氣濃度逾 OEL 時，遭受暴露之勞工可能產生不良反應或負面健康效應。
在本研究中，OEL 亦為 TSCA ITC 模式預測工業化學毒物皮膚暴露

危害潛能所使用的參數之一。本研究在運算模式時所選用之 OEL 主要為源自美國政府工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)所訂定之恕限值(Threshold Limit Value, TLV[®])中化學物八小時日時量平均容許濃度(Time-Weighted Average, TWA)；當化學物不具 TLV[®]時，則依序使用 NIOSH 制定之 REL、英國衛生暨安全委員會(United Kingdom Health and Safety Executives, HSE)制定之作業環境暴露限制值(Work-place Exposure Limit, WEL)、德國作業環境化學物健康危害調查委員會(Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Germany)制定之最大可接受暴露濃度(Maximum Arbeitsplatz-Konzentration, MAK)、荷蘭職業標準專家委員會(Dutch Expert Committee on Occupational Standards)制定之最大允許濃度(Maximale Aanvaarde Concentratie, MAC)、芬蘭國務會議(Finnish Council of State)制定之最大允許濃度(Maximal Allowed Concentration, MAC)以及瑞典國家職業安全衛生暴露限制值委員會(Swedish National Board of Occupational Safety and health on Occupational Exposure Limit Values) 制定之 OEL 遞補⁽¹¹⁾。

2. 皮膚標記符號(Skin Notation, SN)：職業暴露限制值中，用以警示作業環境中可能存在皮膚暴露危害因子之主要管制與通識工具。

3. 皮膚半致死劑量(Dermal Lethal Dose 50%, Dermal LD₅₀)：化學物經由皮膚吸收導致半數實驗動物死亡時之使用劑量；本研究收錄的LD₅₀ 須符合經濟合作暨發展組織(Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD)所頒布「化學物測試指引第402章」之實驗規範⁽¹²⁾。
4. 正辛醇—水分配係數對數值(logarithm of octanol-water partition coefficient, log K_{OW})：化學物於正辛醇中濃度與於水中濃度比值之對數值；用以表示該化學物脂溶性大小的量化指標。
5. 呼吸半致死濃度(Inhalational Lethal Concentration 50%, Inhalational LC₅₀)：化學物經由呼吸道吸收導致半數實驗動物死亡時使用之濃度。本研究收錄的LC₅₀須為經由齧齒類動物(rodents)，含大鼠(rats)、小鼠(mice)、天竺鼠(guinea pigs)、兔子(rabbits)，實驗所產生者；當一化學物具多於一個LC₅₀數值時，以其數值最低者、亦極毒性最高者進行比較與分析。
6. 最低呼吸致死濃度(Inhalational Lowest Observed Lethal Concentration, Inhalational LCLo)：經由動物實驗所觀察到，化學物經由呼吸道吸收導致動物死亡之最低濃度。本研究收錄的LCLo須為經由齧齒類動物(rodents)，含大鼠(rats)、小鼠(mice)、天竺鼠(guinea pigs)、兔子(rabbits)，實驗所產生者；當一化學物具多於一個LCLo

數值時，以其數值最低者、亦極毒性最高者進行比較與分析。

7. TSCA ITC 數學預測模式：本研究中用以預測化學物經由皮膚暴露造成系統毒性潛能之數學預測模式，原型為美國毒性物質控制法案 (Toxic Substances Control Act, TSCA) 聯邦官署測試委員會 (Interagency Testing Committee, ITC) 所發展，經 Chen 等人⁽¹³⁾ 的驗證決定危害閾值之預測模式。
8. 皮膚—呼吸劑量比值 (Skin dose — Inhalation dose Ratio, SI ratio)：經由 TSCA ITC 預測模式推論獲得之預測值，表化學物可能經由皮膚暴露致毒之潛能。
9. 箱型圖 (Box-Plot)：本研究所表示之箱型圖為利用 SigmaPlot 繪圖軟體畫出之數據分部箱型圖 (圖 1-2)。表示之數值分別為 10%、25%、50%、75% 及 90% 百分位數，離散值表示為分布於 5-10% 及 90-95% 之數值。

第二章 文獻探討

第一節 皮膚標記符號的歷史沿革

SN 的出現可追溯到 1920 年代，四乙烷基鉛被發現透過皮膚吸收會導致全身性中毒。做為職業暴露限制值的一環，皮膚標記符號的觀念最早於 1956 年由美國工業衛生協會(American Industrial Hygiene Association, AIHA)提出⁽⁴⁾。AIHA 建議在傳統的「每日呼吸量工業衛生標準」(“hygienic standards for daily inhalation”)中，對特定化學物附加以下兩類說明：「化學物之皮膚穿透可產生負面症狀」及「液態化學物之皮膚穿透具危險性」，作為透過皮膚吸收可產生危害化學物之定性化指標。SN 真正大規模的建立與使用，始自於 1961 年由 ACGIH 將其制定為 TLV[®]的一部份，目的是以作為定性化指標為主⁽¹¹⁾。在 SN 使用初期，因為其用途限定為警示及教育工具而非管制標準，目的在促進勞工對工業化學毒物經皮膚吸收可造成系統性毒害效應之認識，故在短時間內 TLV 快速制定了大量的 SN。

隨著作業環境中皮膚暴露意外日增，與勞工大眾對皮膚暴露可造成的健康危害逐漸了解，世界多數職業衛生管理機構亦逐漸開始使用 SN 作為風險管理的工具。1972 年美國 OSHA 首次將 ACGIH 制定之 SN 收

納成為其容許暴露限制值(Permissible Exposure Limit)內的一部分，此為 SN 成為衛生政策管理工具的濫觴。其後世界各國的職業安全衛生專責官署及大型管理組織亦紛紛將其表列為職業暴露限制值的一部分。時至今日，SN 已成為管制作業環境中工業化學毒物皮膚暴露之主要手段。

第二節 皮膚標記符號的應用現況

發展 SN 之最初目的僅在對於存在作業環境中的皮膚暴露危害因子提供警示，爾後逐漸為世界各職業衛生專責管理機構使用，作為暴露管制工具。但 SN 定性化標示之本質，即其僅能提供兩分式的答案(一化學物“是”或“不是”皮膚暴露危害因子)，使得 SN 依目前之結構無法適當扮演風險管理的工具。

Nielsen 等人⁽⁸⁾針對包括歐洲聯盟(European Union, EU)所屬國家，含丹麥(Denmark, DK)、德國(Germany, DE)、荷蘭(The Netherlands, NL)，位於東歐的波蘭(Poland, PL)與斯洛伐克(Slovakia, SLO)，以及美國政府工業衛生師協會(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)等六個國家或職業衛生管理機構所制定之 SN 進行比較，分析源自於各國標記間之變異性。該研究結果顯示(圖 2-1)：至 2004 年止，丹麥、德國、芬蘭、波蘭、斯洛伐克及美國各有 176、204、157、

144、85 及 192 個化學物或化學群組(chemical groupings)具有 SN。以美國與丹麥為例進行比較，兩國均認定須有 SN 之化學物質為 151 個；僅被美國認定應有 SN 的化學物有 41 個，而僅被丹麥認定的化學物為 53 個。Nielsen 等人的研究說明目前歐洲各國對工業毒物之皮膚暴露危害缺乏一致性的認定標準，導致各國間之 SN 的個數差異甚大，且 SN 制定時的一致性亦低。

第三節 皮膚標記符號與化學防護衣物建議

在傳統的物質安全資料表或如 ILO 使用的國際化學物安全卡中⁽¹⁴⁾，若一化學物具有皮膚標記符號，或被表記為可透過皮膚暴露大量吸收者，通常表單亦會提供如「防止皮膚接觸」(prevent skin contact)或「使用防護衣物」等一般性的防護指引。惟在實務面上，此等簡化之指引無法提供資料使用者必要之資訊。在美國 OSHA 所更新及發表的「一般工業個人防護具規定」(*Personal Protective Equipment for General Industry*)⁽¹⁵⁾中提到化學防護衣的問題，並明定化學防護衣種類之選擇為事業主之責任，選擇之過程須包含考量勞工作業環境、工作型態、需使用防護具時間長度、及可能接觸之化學毒物。該規定亦說明：皮膚遭受危險化學物污染時產生之負面健康效應可包括化學物皮膚吸收及系統毒害效應、皮膚刺激及過敏。該規定指示在選擇個人防護具時，必須考

慮一化學物是否有皮膚標記符號⁽¹⁶⁾。目前國際上主要之化學防護衣指引均嘗試將皮膚標記符號與化學防護用具之選擇連結。如 Krister Forsberg 及 S.Z. Mansdorf 出版之「化學防護衣袖珍選擇指引」(*Quick Selection Guide to Chemical Protective Clothing*)⁽¹⁷⁾中即提醒指引使用者：若一化學物具有「皮膚」(skin)或「注意」(caution；代表一化學物可能具皮膚腐蝕性)字樣時，則應選擇對該化學物防護等級較高之防護衣及手套，以降低因化學物破出而造成之健康傷害。



第四節 各國皮膚標記符號間差異的成因

2.4.1 因定義不同形成之的差異

SN 雖是作業環境中化學性皮膚暴露危害因子之管控主要工具，卻因各國採用的定義不盡相同，而時有遭不正確使用的情形。表 2-1 所列者為世界主要職業衛生政策發展機構對 SN 之定義。絕大多數之國際職業安全衛生管理機構均將化學物經皮吸收後是否具引發系統毒害效應之潛能(potential of systemic effects due to cutaneous absorption；如美國 NIOSH)或造成整體暴露顯著增加(potential significant contribution to the overall exposure by the cutaneous route；如美國 ACGIH)作為應否授予該化學物 SN 之基準；但亦有國家(如瑞典)並無明確定義 SN 是否僅適用於規範可經由皮膚大量吸收之化學物質，或亦可同時適用於僅能產生局部皮膚傷患者。此外，如 ACGIH 所定義，其標記旨在辨識化學物是否可產生「重大皮膚吸收」，卻無明確規範重大皮膚吸收之定義；而經重大皮膚吸收後化學物可否產生系統毒害效應亦非其授與 SN 之先決條件。這些定義間的差異使得各權威性職業安全衛生管理機構制定之 SN 間嚴重缺乏一致性，亦使得 SN 難以發揮其應有之功能⁽⁸⁾。

為突破定義不同所造成的 SN 差異，各國逐漸採用較為明確、依照 SN 制定危害辨識過程所使用科學準則設定的操作型定義(operational

definition)。如德國之定義，一化學物之皮膚吸收量若與呼吸暴露吸收量相較後具顯著性，則應授與皮膚標記符號。此即為一典型之操作型定義。德國的定義允許利用歐洲聯盟(European Union, EU)國家透過歐洲化學物生態毒理及毒理研究中心(European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, ECETOC)所開發之數學預測模式來決定化學物之臨界皮膚吸收量(critical absorption value)，並依據該吸收量決定是否應當授與化學物皮膚標記符號⁽¹⁸⁾。利用數學模式進行皮膚吸收潛能預測，及運用於皮膚標記符號之制定，將於本章第四節中進一步討論。

2.4.2 因危害辨識科學規範不明形成之差異

SN 雖為主要的作業環境皮膚暴露管制工具，但受限於其僅能定性化判別化學物是否得經皮膚吸收導致系統毒害效應，在實際應用上能發揮的警示效能有限，而各國間亦缺乏一致的規範據以制定。造成標準化規範缺乏的重要原因之一為可信度高、可用以支援皮膚暴露危害辨識的臨床及動物實驗數據不足。欲使皮膚標記符號能發揮其應有功能，數量充足、可信度高、並可應用於皮膚暴露健康危害鑑定之科學數據實屬必須。

自 1980 年代起，鑑於化學物皮膚毒害效應資料之不足，全球相關領域的研究致力於發展可信度高之皮膚危害鑑定(dermal hazard identification)科學方法⁽⁹⁾。圖 2-2 所示為常用於判斷化學物是否具皮膚傷

害潛能之臨床及動物實驗數據類型。這些數據亦是用以評量工業化學物是否應具備 SN 之科學基礎。整體而言，多數可用於判斷化學物是否為皮膚暴露危害因子之數據，均屬於經皮吸收產生的急性毒性效應或皮膚刺激性測試結果。如圖 2-3 所示，在目前 NIOSH 制定的 142 個 SN 中，約 60% 制定的基礎為急性系統毒害效應，另有約 20% 的基礎為化學物之皮膚刺激效應⁽⁹⁾。Chen 等人指出：NIOSH 以經皮吸收急性系統毒害效應作為多數化學物 SN 制定基礎的原因在於此類毒害效應易於經由動物實驗量測，故數據豐富度與其他類型之負面健康效應數據量相較為多，但不必然代表其為具 NIOSH SN 化學物之惟一、或最敏感之負面健康效應(the most sensitive health endpoint)。以上論點說明了目前可使用於支援 SN 制定之科學數據匱乏之狀況。依 NIOSH 的定義(表 2-1)，化學物僅有在經皮吸收後可能產生系統毒害效應時，方可授予 SN。NIOSH 授予 SN 化學物中，約 20% 的制定基礎為皮膚刺激效應，顯示 NIOSH 的 SN 並非全然滿足其定義，反映在訂定 SN 的過程中缺乏明確的標準規範。此結果亦反映世界主要職業衛生管理機構欲利用功能有限的 SN 作為不同經皮暴露健康危害因子的管理工具，卻導致所制定之 SN 與其原始定義不符、功能性下降之現狀。

ACGIH 在其 TLV[®] Documentation⁽¹¹⁾ 中明確建議三類可使用於皮膚暴露危害辨識及制定 SN 之科學資料。此三類數據為：1) 急性經皮吸收

致毒效應資料，例如皮膚半致死劑量(dermal LD₅₀)；2)可間接評估化學物皮膚滲透性之物質化性數據，如正辛醇—水分配係數對數值(log K_{OW})；3)源自其他暴露途徑系統性毒害之推論(extrapolations of systemic effects from other routes of exposure)。Dermal LD₅₀ 與 log K_{OW} 為廣泛使用於 SN 制定之科學數據，主因為此二類數據數量豐富，且易於透過實測取得。但以 Dermal LD₅₀ 為例⁽¹³⁾，其利用齧齒類動物(含大鼠、小鼠、天竺鼠及兔子)實驗之標準化測試規範乃於 1987 年由 OECD 發展並頒布於其「化學物測試指引第 402 章」⁽¹²⁾。在此規範中，經皮暴露急性系統毒害效應之實驗暴露期不得異於 24 小時。但目前多數可自公開資料庫取得之 dermal LD₅₀ 數據，均非依此標準規範產生，因此數據之穩定性時有不足⁽¹³⁾。以殺蟲劑大利松(diazinon; CAS 333-41-5)為例，NIOSH 資料庫「化學物質毒性效應註冊表」(*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*, RTECS[®]) 之資料顯示其經大鼠、天竺鼠、小鼠及兔子決定之 dermal LD₅₀ 分別為 180、633、2,750 及 3,600 mg/kg⁽¹⁹⁾。若依照 EU 之毒性分類標準⁽²⁰⁾，大利松可被分類為具「高度毒性」(highly toxic) 或「中度毒性」(moderately toxic)之化學物，但此二分類等級之不同即為如波蘭等國家決定一化學物是否應有 SN 之界線^(13,21)。以上範例說明目前常用於輔助 SN 制定之經皮吸收急性毒害效應資料，其可信度其實未達穩定支援衛生標準制定所須。

至於「源自於其他暴露途徑系統性毒害之推論」在實際運作上可為利用數學預測模式進行化學物經皮吸收量與經呼吸道吸收內部劑量之比較⁽²²⁾。應用數學預測模式作為皮膚暴露危害因子之鑑識工具，目的在彌補經由生物測試毒性數據不足之缺陷，以期能提供替代性之評估方法，有效提升 SN 之制定效率與其可信度。惟利用數學預測模式支援 SN 制定之作法尚不普遍，故目前尚未能有效紓解皮膚暴露危害評估資訊不足的缺陷。源自美國毒性物質控制法案聯邦官署測試委員會(TSCA ITC)發展⁽²³⁾，經 Chen 等人⁽²⁴⁾進行參數修正之預測模式為可進行皮膚暴露危害預測之模式一例。TSCA ITC 數學模式將於本章第五節中進一步介紹。



第五節 常用於制定皮膚標記符號之科學準則

目前對於 SN 之制定，世界各國並無標準化的科學規範可供遵循，此為各國間所制定標記缺乏一致性的主因。一般而言，在制定皮膚標記符號時，通常考慮以下因素：

1. 化學物質之物理特性⁽²²⁾：化學物為固體、氣體、甚至液體，會影響其主要的暴露途徑。以液態存在之化學物，皮膚暴露為主要吸收途徑；固態物若能吸收皮膚表面之溼度，亦可穿透皮膚進入人體循環。此外像氣懸膠(aerosols)亦可透過撞擊皮膚表面而被吸收。氣體及蒸汽主要透過呼吸暴露進入人體，故與液態化學物體相較其皮膚吸收量一般較小，但如 2-butoxyethanol⁽²⁵⁾亦可在氣態狀況下為皮膚大量吸收。
2. 化學物質之系統毒害效應：經由臨床檢驗與動物實驗所觀察得到之經皮膚暴露引發系統毒害效應，提供最直接的皮膚危害辨識機能。如本章第三節中所述，此類型數據以皮膚為暴露途徑之急性毒害效應 (acute toxicity) 為主。此外亦包含數量較少的經皮暴露重複暴露毒性 (repeated-dose toxicity)、亞慢毒性(subchronic toxicity)、慢毒性(chronic toxicity, 如生殖與免疫系統毒性)、致癌性(carcinogenicity)與致畸胎性(teratogenicity)等測試結果。
3. 化學物質之皮膚吸收潛能(potential of percutaneous absorption)⁽²⁶⁾：當

缺乏化學物系統毒害效應資料時，SN 亦常透過對化學物皮膚吸收潛能之評估制定。皮膚吸收潛能之認定可包括以下幾種主要方式：1) 因皮膚暴露導致系統毒害效應的人類案例；2) 在不同的作業環境、但相似呼吸暴露的情況下，生物偵測數據顯示不同作業環境或不同時間點之人體吸收量具有顯著差異；3) 直接透過活體內(*in vivo*)或活體外(*in vitro*)之實驗，偵測化學物之皮膚滲透/吸收率。須要注意的是：皮膚吸收潛能之認定應與該化學物經皮膚吸收後是否能產生系統毒害效應連結，以俾符合傳統之 SN 定義。

因建立 SN 所能選用之科學資料有限，故近年來主要職業衛生管理機構均嘗試開發多元化的科學準則，期能有效的運用各型資料作為健康危害辨識之基礎。除了前述的活體內及活體外實驗資料與化學物相關物理化學特性數據外，這些資料尚包括人類暴露所引發之健康危害案例及結構-活性關係分析(structure-activity relationships)。在各型資料呈現解讀上之衝突時，聯合國化學物標示全球調和系統(Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS)建議應使用「證據加權」(weight of evidence)方式處理⁽²⁷⁾。一般而言，人類暴露個案資料若能明確顯示因皮膚暴露造成個案所觀察得到之系統毒害效應，則證據效力最強。活體內動物實驗結果次之；活體外測試結果再次之。當以上資料缺乏或可性度存疑時，則應考慮運用化學物物理化學特性、結構-

活性關係分析、及數學預測模式之評估結果。

第六節 使用數學預測模式作為制定皮膚標記符號之科學準則

利用結構-活性關係分析或數學預測方法(predictive algorithms)評估化學物經吸收後造成毒性大小，並應用於職業暴露危害辨識過程，為近年來歐美地區法規毒理學研究的課題^(28,29)。ECETOC 於其發展之皮膚標記符號制定流程中⁽¹⁸⁾，建議依據歐盟規範之毒理學分類準則優先考慮化學物之動物測試急毒性數據，而後考慮人類暴露個案、化學物皮膚穿透性及皮膚吸收潛能。若以上資料皆不足，且該化學物之職業暴露限制值數值旨在防止系統毒害效應產生，則可運用活性-結構關係分析或數學預測模式推估化學物經皮吸收所產生之系統毒性大小，以作為授與皮膚標記符號之依據。

化學物皮膚暴露危害潛能預測在 SN 制定上之應用可以美國 TSCA ITC 預測模式為例加以說明。美國 TSCA ITC 為有促進 OSHA SN 之制定，於 90 年代初期開始發展在無人類暴露或生物測試資料狀況下，可用以評估化學物是否應授與皮膚標記符號之數學預測模式⁽²³⁾。Chen 等人⁽²⁴⁾利用 108 個具有 NIOSH SN 之化學物進行該模式之參數修正，並將

其應用作為 NIOSH SN 制定時可使用的科學準則之一。該模式評估經皮膚吸附生成系統毒性之潛在風險；方式為演算固定暴露期內標的化學物之皮膚滲透速率 (skin permeation rate)，亦稱為皮膚滲透係數 (skin permeation coefficient, Kp)，與經由皮膚吸收進入體內累積之劑量，並與經呼吸道暴露之吸收劑量相比較，以估計化學物經皮膚吸收致毒之嚴重性。模式之概念可表達為：

$$\text{皮膚—呼吸劑量比值} = \frac{\text{皮膚滲透係數}(Kp) \times \text{水溶性} \times \text{暴露皮膚表面積} \times \text{暴露時間}}{\text{職業暴露限制值}(OEL) \times \text{呼吸空氣量} \times \text{滯留因子}} \quad (\text{Eq. 2-1})$$

Eq. 2-1 中分子部份計算化學物經皮膚吸收與體循環於體內累積之內部劑量(皮膚劑量)，分母部份則計算同一暴露時間內經呼吸作用於肺部吸收之劑量(呼吸劑量)。呼吸劑量代表的是所評估化學物質於體內累積之臨界劑量(閾劑量)；當化學物於體內累積量逾此值時具引發負面健康效應之潛能。皮膚劑量與呼吸劑量之演算提供了量化分析標的化學物經由不同暴露途徑吸收進入人體的方式，也提供了決定化學物之皮膚吸收程度是否構成危害(因此是否應授予 SN)之基礎。TSCA ITC 預測模式中呼吸劑量是以化學物之 OEL 為可接受之最高空氣暴露濃度推導而得。但若一化學物之 OEL 旨在防止眼部或呼吸道之局部效應(如黏膜刺激)、而非系統毒害效應的發生，則無法適用於該模式。

Eq. 2-1 中之 K_p 值可經由實驗產生，如遵循 OECD 與美國 EPA 之標準方法，利用人皮與活體外擴散井實驗所測定之數值^(30,31)。然而以實驗方式，依循標準化規範產生 K_p 之作法目前尚未充分應用於工業化學毒物。Chen 等人⁽²⁴⁾建議當被評估之標的化學物缺乏實驗 K_p 值時，可利用量化結構-活性關係式(quantitative structure-activity relationship, QSAR)作為替代方法，決定該化學物之 K_p 。典型的 K_p QSARs 利用與化學物分子在皮膚角質層(stratum corneum)中傳輸行為(transport behavior)相關之物化性參數，如分子量及脂溶性等，建構化學物滲透行為的預測模式，其後再以用人類皮膚測量而得之數據加以驗證(validation)⁽³²⁾。Vecchia and Bunge⁽³³⁾分析比較自 90 年代發展並驗證的數個主要 K_p QSARs，指出其中以 revised Robinson model 所產生之預測值在中度脂溶性(ca. $2 < \log K_{ow} < 4$)與分子量時(ca. $100 < MW < 250$)與經實驗產生之數值接近。The revised Robinson model⁽³⁴⁾可以以下數學式表達：

$$K_p = \frac{1}{\frac{1}{K_{psc} + K_{pol}} + \frac{1}{K_{aq}}}$$

(Eq. 2-2)

Eq. 2-2 中之 K_{psc} 為化學物於皮膚角質層中脂肪部份之滲透係數； K_{pol} 為於角質層中蛋白質部份滲透係數； K_{aq} 為於水樣表皮層中滲透係數。三者可利用標的化學物之正辛醇—水分配係數對數值($\log K_{ow}$)與分子量(molecular weight, MW)計算求得：

$$\log K_{psc} = -1.326 + 0.6097 \times \log K_{ow} - 0.1786 \times MW^{0.5} \quad (\text{Eq. 2-3})$$

$$K_{pol} = 0.0001519 \times MW^{-0.5} \quad (\text{Eq. 2-4})$$

$$K_{aq} = 2.5 \times MW^{-0.5} \quad (\text{Eq. 2-5})$$

Eq. 2-1 之模式預測值以皮膚—呼吸劑量比值(Skin-to-Inhalation Dose Ratio, SI ratio)表示。當一化學物之 SI ratio 大於或等於 0.1 時，則可能為皮膚暴露危害因子，並應考慮授與皮膚標記符號⁽²⁴⁾。

第三章 研究方法

本研究旨在量化分析目前世界各主要職業衛生管理機構所制定 SN 間之差異，進而探討可用於制定 SN 之科學數據及其適用性，並透過 TSCA ITC 數學預測模式的調整轉型，發展以急性系統毒害效應為基礎、可應用於皮膚暴露危害因子辨識及 SN 制定之數學預測模式。具體之研究步驟包含以下四階段：1)比較六個主要 OEL 制定國家所屬七個機構所訂定之 SN，並分析源自各機構間 SN 之變異性；2)比較 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 TSCA ITC 皮膚暴露危害預測數學模式推測值等三項常用以支援 SN 制定之化學物毒性、化性及皮膚暴露危害資料，評估其作為制定 SN 準則之可靠性；3)以嚙齒類動物急毒性數據，含 inhalational LC₅₀ 與 inhalational LCLo，修正 TSCA ITC 模式中之呼吸暴露劑量參數，建立以毒理學為基礎之皮膚暴露評估模式，並評估轉型後模式之預測效能；4)將選取之 SN 標的化學物依美國國家醫學圖書館 Haz-Map database⁽¹⁰⁾的化學物分類系統加以區分，分析 TSCA ITC 原型及修正後模式對不同類別工業化學物是否存在預測性差異，並據以定義模式之適用範圍，增加模式預測個別類型化學物皮膚暴露危害等級的可信度。以下各節分別介紹完成上述四階段研究所使用之方法。

第一節 具皮膚標記符號標的化學物之選定與分類

本研究選定之標的化學物為美國 ACGIH 及 NIOSH、英國、德國、荷蘭、芬蘭及瑞典等六國下轄之七職業衛生管理研究機構訂有 SN 者。上述職業衛生管理機構皆長期從事 OEL 之研發制定(ACGIH: Threshold Limit Value, TLV; NIOSH: Recommended Exposure Limit, REL; United Kingdom: Work-place Exposure Limit, WEL; Germany: Maximum Arbeitsplatz-Konzentration, MAK; The Netherlands: Maximale Aanvaarde Concentratie, MAC; Finland: Maximal Allowed Concentration, MAC; and Sweden: Occupational Exposure Limit, OEL)。因上述機構對同一化學物是否應授予 SN 之評估結論不一，故本研究選定之標的化學物所具備之 SN 最少可為 1 個、最多 7 個。依標的化學物所有的 SN 數目，可進一步將所有化學物歸類為七組(SN 數目群組)。SN 等資訊來源為 ACGIH 2006 年出版之 TLV[®] Documentation⁽¹¹⁾。

第二節 Dermal LD₅₀、log K_{OW}、與建立/修正 TSCA ITC 模式預測值所須參數資料之蒐集

標的化學物經分類為 7 SN 數目群組後分別蒐集其：1) dermal LD₅₀ 值；2) log K_{OW} 數值；與 3) 建立/修正 TSCA ITC 數學模式運算皮膚暴露危害預測值時所需之各項參數值，以分析 dermal LD₅₀、log K_{OW}、TSCA ITC 原型模式預測值、及 TSCA ITC 修正後模式預測值作為 SN 制定科學準則之可行性。TSCA ITC 原型模式(以 OEL 作為演算呼吸劑量之臨界空氣暴露濃度)運算所須之參數包括 log K_{OW}、MW、water solubility 及化學物之 OEL Time-Weighed Average (TWA) 等數值；TSCA ITC 修正模式(以呼吸致死濃度作為演算呼吸劑量之臨界空氣暴露濃度)運算所須之參數包括 log K_{OW}、MW、water solubility、化學物之呼吸半致死濃度 (inhalational lethal concentration 50%, LC₅₀)、及最低呼吸致死濃度 (inhalational lowest observed lethal concentration, LCLo)。各數值之資料來源見於表 3-1。

本研究收錄之 dermal LD₅₀ 為自齧齒類動物(含大鼠、小鼠、天竺鼠及兔子)實驗產生者。當一化學物具有多個 dermal LD₅₀ 數據時，本研究選用最低值(即毒性最大者)進行比較。產生 dermal LD₅₀ 數值之原始實驗須符合 OECD 所頒布「化學物測試指引第 402 章」中之規定⁽¹²⁾。此外，若數據表示方式為大於或小於一數值者亦不予收錄，以降低所分析資料

之不確定性。研究所收錄之 LC₅₀ 與 LCLo 數據亦包含大鼠、小鼠、兔子、天竺鼠等四類齧齒類動物實驗數值。

第三節 TSCA ITC 原型模式皮膚暴露危害預測值之建立

皮膚暴露危害之預測方面，本研究使用源自 TSCA ITC 之預測模式進行標的化學物皮膚暴露危害潛能之推估。該模式對化學毒物經皮吸收導致系統毒害潛能的評估原理及運算方式已於第二章第五節中介紹；預測模式之運算公式及運算參數見 Eq. 2-1。為方便閱讀，此處再次陳列，並重新命名為 Eq. 3-1：

$$\text{皮膚—呼吸劑量比值} = \frac{\text{皮膚滲透係數 (Kp)} \times \text{水溶性} \times \text{暴露皮膚表面積} \times \text{暴露時間}}{\text{職業暴露限制值 (OEL)} \times \text{呼吸空氣量} \times \text{滯留因子}} \quad (\text{Eq. 3-1})$$

本研究推估模式預測值，亦即皮膚—呼吸劑量比值 (Ratio of skin dose to inhalation dose, SI ratio) 時，暴露皮膚表面積預設值為 360 cm² (手掌皮膚表面)；暴露時間為八小時；八小時呼吸空氣量為 10 m³ (23)。模式分母部份之滯留因子 (retention factor) 係表示化學物經由肺部吸收進入人體體循環之比例，一般假設為 75-100% (20)，在本研究中採用保守估計值 0.75。SI ratio 越大，代表毒性化學物質經由皮膚穿透進入人體所造成的系統性危害相對於呼吸造成的危害亦越加顯著。模式分子部份之 Kp

則依 Eq. 2-2 敘述之 revised Robinson model 決定。

第四節 TSCA ITC 模式之修正及修正後皮膚暴露危害預測值之建立

TSCA ITC 數學預測模式發展之初，旨在提供一替代性皮膚暴露風險評估工具。但受限於模式本身特定參數之穩定性不高與數據來源有限，目前的應用則限制為皮膚暴露危害物之辨識⁽²⁴⁾。TSCA ITC 原型模式之呼吸劑量乃以一化學物之 OEL、八小時呼吸空氣體積、與化學物滯留因子之乘積計算而得。在運算中選用 OEL 作為可接受之呼吸暴露臨界空氣濃度的主要原因為：除非工業化學毒物之 OEL 制定時旨在防止呼吸道刺激現象(respiratory irritation)的產生，TSCA ITC 數學模式均可利用其 OEL 作為參考空氣濃度，計算呼吸劑量值⁽¹⁸⁾。但 OEL 在制定過程中，隨著選用之最敏感健康效應觀察點(the most sensitive health endpoint)與觀測對象之不同，往往加入等級不一的安全係數(safety factor)，導致以 OEL 推算之呼吸劑量無法適當的反應該化學物經呼吸暴露可產生之系統毒害效應。本研究以齧齒類動物 LC₅₀ 及 LCLo 兩種實驗數據，作為預測模式中替代 OEL 的呼吸劑量計算參數，嘗試改善因 OEL 內含安全係數不一，導致數學模式所估計呼吸劑量無法正確反映化學物經由呼吸暴露產生系統毒性效應潛能之缺陷。TSCA ITC 原型模式(OEL-based TSCA ITC 模式)經修正後將產生以下子模式：1)以不分齧齒

類動物種類 LC_{50} 數值中最低者(亦即呼吸暴露毒性最高者)建立呼吸劑量之子模式(LC_{50} -based TSCA ITC 模式);2)以不分齧齒類動物種類 $LCLo$ 數值中最低者建立呼吸劑量之子模式($LCLo$ -based TSCA ITC 模式);3)依不同類別化學物與不同類別動物 LC 數值中最低者為比較基礎之子模式(chemical class-specific LC -based TSCA ITC 模式)。修正後之各子模式將進行比較,評估:1)以 LC_{50} 及 $LCLo$ 數據建立、急性系統毒害效應為基礎之修正模式是否可有效增進 TSCA ITC 模式之預測功能;2)修正後模式之預測效能是否會受不同實驗動物所產生呼吸暴露毒性數據間之差異影響;3)修正後模式之預測效能是否會因化學物類別之不同而產生差異。

產生齧齒類動物 LC_{50} 與 $LCLo$ 數據之實驗並無標準化規範的呼吸暴露時間限制,故實驗採用之暴露時間長度可為 30 分鐘至 8 小時不等。不同暴露時間產生之 LC 數據必須轉換為同一暴露時間之相等量(equivalents)方可進行比較。以 NIOSH 制定的立即危害生命健康濃度(Immediately Dangerous to Life or Health concentration, IDLH)為例:IDLH 在制定過程中,使用齧齒類動物 LC_{50} 數據作為其評估化學物急性毒害效應之主要數據之一;在此過程中源自不同暴露時間之 LC_{50} 數據均被轉換為 30 分鐘的 LC_{50} 相等量以進行比較,而其中毒性最劇者則成為無人類相關急毒性資料時,IDLH 之制定基礎⁽³⁶⁾。本研究在修正 TSCA ITC

數學模式時，動物 LC₅₀ 與 LCLo 數據將依以下公式進行轉換為 30 分鐘之相當量⁽³⁷⁾：

$$\text{Adjusted } LC_{50} \text{ or } LCLo (30 \text{ minutes}) = LC_{50} \text{ or } LCLo (t) \times \left(\frac{t}{0.5} \right)^{1/n} \quad (\text{Eq. 3-2})$$

其中， $\left(\frac{t}{0.5} \right)^{1/n}$ 為時間轉換之校正因子，ten Berge 等人⁽³⁷⁾依據 22 種不同類別化學物之不同 LC 實驗數據決定 n 值約等於 3.0。

利用 LC₅₀ 與 LCLo 修正過的皮膚暴露危害預測模式概念可表示為：

$$\text{皮膚—呼吸劑量比值} = \frac{\text{皮膚滲透係數}(Kp) \times \text{水溶性} \times \text{暴露皮膚表面積} \times \text{暴露時間}}{\text{半致死或最低致死濃度}(LC_{50} \text{ or } LCLo) \times \text{呼吸空氣量} \times \text{滯留因子}} \quad (\text{Eq. 3-3})$$

在利用 Eq. 3-3 計算修正後模式皮膚暴露危害潛能預測值時，分子部分的暴露時間為 30 分鐘；呼吸空氣量為 $\frac{10}{16} \text{ m}^3$ ；其餘參數值與 TSCA ITC 原型模式中引用之數值相同。

第五節 標的化學物之分類及修正後皮膚暴露危害預測值之建立

依其原始設計，TSCA ITC 模式應可同時適用於不同作業環境、不同化學毒物的評估。目前該模式之原型在推估經由呼吸暴露進入人體的化學物劑量時，使用單一數值代表化學毒物於肺部吸收的比率(Eq. 3-1 中分母內之滯留因子)，計算可接受的化學物人體累積量，亦即透過呼吸暴露進入人體的閾值劑量(threshold dose)。但肺部吸收進入體循環之比率可能隨工業化學毒物之類別不同而改變。本研究將依工業毒物之類別，建立 OEL-based、LC₅₀-based、及 LCLo-based TSCA ITC 模式對於不同種類工業化學毒物之預測值，以觀察以上三種模式用對於不同類別化學物之適用性。本研究中標的化學物之分類依據為美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫(National Library of Medicine Occupational Exposure to Hazardous Agents Database, Haz-Map)⁽¹⁰⁾使用之化學物分類系統。Haz-Map 將工業用化學物質依其屬性分成六類，此六類之名稱及其範例建於表 3-2。

第六節 支援皮膚標記符號制定科學資料之分析與比較

本研究之主要目標之一在分析於前四節所蒐集之各項化學物毒性、化性、與皮膚暴露危害預測值資料，以比較不同科學數據作為皮膚暴露危害辨識及 SN 制定科學準則之可靠性。此項分析工作將依以下步驟進行：

3.6.1 Dermal LD₅₀、log K_{OW} 與 OEL-based TSCA ITC 模式(原型模式)

SI ratio 之比較

Dermal LD₅₀、log K_{OW} 數值與透過 OEL-based TSCA ITC 模式(Eq. 3-1) 產生之 SI ratio，依據標的化學物所有之 SN 數目區分為七個 SN 數目群組，隨後計算所有群組及各群組中化學物之樣本數與化學物 LD₅₀、log K_{OW}、SI ratio 之有效使用度(availability)。化學物之 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 SI ratio 等數值隨分布 SN 數目群組之以箱型圖(box-plot)表示。

前項分析結束後，具四個以上 SN 化學物之 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 SI ratio 數據則再次檢驗其分佈及群組間差異，以觀察以上三類數據是否隨標的化學物 SN 數目(代表化學物經皮膚吸收產生系統毒性之潛能大小)呈現趨勢變化。本階段分析中排除具 1、2 或 3 個 SNs 之化學物，因此類化學物並未獲得本研究中多數 SN 制定機構認定為皮膚暴露危害

因子。具 7 個 SNs 之化學物，因樣本數過低，故與具 6 個 SNs 者併為一組。分析結果以群組中位數(median)、第 1(first quartile)及第 3 四分位數(third quartile)表示。

3.6.2 Dermal LD₅₀、log K_{OW}、與 LC-based TSCA ITC 模式(修正模式) SI ratio 之比較

3.6.2 重複 3.6.1 中之分析方法與比較步驟，惟其中經 TSCA ITC 數學模式產生之 SI ratio 以 Eq. 3-4 所示修正後之數學模式產生。此重複步驟旨在檢驗：1)與以 OEL 為基準之 TSCA ITC 數學預測模式相較，以 LC₅₀ 或 LCLo 為基準推估化學毒物人體累積閾劑量之修正模式所產生的危害預測值是否具較高預測效能，可作為 SN 制定之科學規範；2)利用 LC₅₀ 或 LCLo 做為數學預測模式中呼吸劑量計算之參考暴露濃度，是否可有效降低 TSCA ITC 原型模式中因使用 OEL 計算呼吸劑量所形成的不確定性(uncertainty)。

3.6.3 OEL-based TSCA ITC 與 LC-based TSCA ITC 預測模式之 SI ratio 比較

本研究的主要目的之一，為透過修正 TSCA ITC 模式對化學毒物人體累積閾劑量之推估，提高其預測效能，及建立以急性系統毒害效應為

基礎、可適用於緊急應變狀況暴露危害評估之預測模式。比較經 OEL-based TSCA ITC 模式及 LC₅₀-/LCLo-based 模式所產生之 SI ratio 值，提供 TSCA ITC 模式經修正後，預測效能是否有效提升之直接評估。

OEL-based、LC₅₀-based、及 LCLo-based TSCA ITC 模式所產生之 SI ratio 依標的化學物之 SN 數目區分為七 SN 數目群組。以上三模式產生之 SI ratio 值分別計算與比較其於各群組間之有效使用度(availability)、中位數與數值分佈、及三模式對預測經由皮膚暴露造成系統毒害潛能可靠性之差異。此外本階段中亦將修正預測模式內推算呼吸劑量之齧齒類動物 LC₅₀ 與 LCLo 數值依動物種類區分，分別比較依動物種類細分之 TSCA ITC 修正模式(Eq. 3-4)預測值於不同 SN 數目群組間之有效使用度(availability)、中位數、與 SI ratio 數值之分布情形。

3.6.4 TSCA ITC 原型與修正模式對不同類別化學物之適用性分析

OEL-based、LC₅₀-based、及 LCLo-based TSCA ITC 模式所產生之皮膚暴露危害預測值，在本階段中將依化學物之類別分類，以觀察以上三種模式對於不同類別化學物之適用性。標的化學物之分類依據為本章第五節中所述之美國 Haz-Map 化學物分類系統。本研究採用之標的化學物以上在經由 Haz-Map 系統分類後，將其中主要暴露途徑不包括皮膚暴露者於後續分析中排除，含屬於 Haz-Map 系統分類中之塑料及橡膠

(plastics and rubber)、金屬(metals)、生物性因子(biological agents)、其他化學物(Other chemicals)、以及無法分類之化學物(unknown)。故在 3.6.4 中比較之化學物類別包括：有機溶劑(solvents)、氮化物(nitrogen compounds)、農藥(pesticides)及毒性氣體與蒸氣(toxic gases and vapors)。以上類別化學物之 TSCA ITC 原型/修正模式所產生 SI ratio 依化學物之 SN 數目群組分別計算與比較其於各群組間分布情形，以中位數與箱型圖表示，並分別分析三模式 SI ratio 與其具有 SN 個數間對數線性關係，用於評估各類化學物經皮暴露致毒潛能時之預測能力差異。此為本階段之第一循環分析。

第二循環之分析將上列四類化學物中暴露發生時呼吸暴露顯著高於皮膚暴露者，亦即 toxic gases and vapors，排除不計，再比較其它三類別化學物(含 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides)於七 SN 數目群組間之原型/修正模式 SI ratio 分布；以檢驗三模式對於以皮膚暴露為主要暴露途徑之化學毒物敏感度(sensitivity)是否較高。第三循環之分析則對第二循環中分析之化學物進行逐類檢驗，進一步分別比較 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 等各類別化學物於七 SN 數目群組間原型/修正模式之 SI ratio 分布情形；分析結果以中位數、箱型圖及對數線性關係表示。

為比較 OEL-based、LC₅₀-based 及 LCLo-based 模式之預測能力是否

隨檢驗之化學物類別不同而有顯著變化，各模式對全體化學物、第一循環四類化學物 (skin-relevant chemicals)、及第二循環三類化學物 (skin-dominant chemicals) 中具 4 個以上 SN 者之 SI ratio 中位數依不同 SN 群組以統計學無母數檢定方法之 Wilcoxon 符號排序檢定 (Wilcoxon signed-rank test)⁽³⁸⁾ 進行配對比較。Wilcoxon signed-rank test 使用統計分析軟體 SigmaPlot[®] 10 (Systat Software, Point Richmond, CA, USA) 進行。配對比較組包括：1) 未分類之所有化學物與第一循環之四類化學物；及 2) 第一循環之四類化學物與第二循環之三類化學物。第一組配對之設計在檢驗，對具 4 個以上 SN 之化學物而言，本研究採用三模式產生之 SI ratio 於不同 SN 群組間之分布趨勢是否受到化學物暴露途徑包含皮膚與否之影響；第二組配對之設計則檢驗三模式產生 SI ratio 之分布趨勢是否受到化學物主要暴露途徑為皮膚與否之影響。

第四章 結果與討論

第一節 各機構制定皮膚標記符號間之差異

研究結果顯示：至 2006 年止，美國 NIOSH REL、ACGIH TLV、英國 WEL、德國 MAK、荷蘭 MAC、芬蘭 MAC 及瑞典 OEL 各有 142、219、101、286、163、199 及 115 個化學物或化學群組具有 SN。其中部分化學物及群組具來自多機構之 SNs，故本研究蒐集之標的化學物實際總數為 480，約占各機構制定 SN 相加總數的 40%(n = 1,225)。標的化學物依其所具 SN 數目進行分類後發現(表 4-1)：所有機構均訂有 SN 的化學物佔總數的 3.3%，而僅有一個 SN 的化學物則高達 46.9%，且群組中化學物之樣本數呈隨 SN 數目遞減而漸增之趨勢。若以本研究所涵括的職業衛生管理機構制定 SN 時的一致性作為評估化學物是否具備經皮吸收致毒潛能的指標，則約有近半數的標的化學物僅有單一機構認定應為皮膚暴露危害因子，而高達總數約 70%的標的化學物(n = 335)僅有低於半數的機構認為應具有 SN。以上結果顯示：在本研究所選取比較之各機構間，對目前透過 OEL 管制的工業化學毒物是否構成皮膚暴露危害因子嚴重缺乏一致性的認定。

第二節 皮膚標記符號數目群組間 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 TSCA ITC

模式預測值 SI ratio 之比較

4.2.1 各群組間化性、毒性、及危害預測數據之有效使用度分析

就標的化學物之 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 TSCA ITC 模式預測值(SI ratio)三項資料之有效使用度分析，平均而言(表 4-1)，超過 90%的化學物具有經由實驗測定之 log K_{OW}，但具有 dermal LD₅₀ 數據的化學物則低於 60%。此現象可能歸因於：log K_{OW} 為一典型、慣用之化學物特性，且可以透過標準方法量測；而急毒性 dermal LD₅₀ 之評估則自 1980 年代起方有標準化之測量方式，且迄今並非工業化學物 OEL 制定過程中必須之評估數據⁽¹²⁾。SI ratio 之有效使用度略高於 70%。此結果反應本研究所採用 TSCA ITC 數學模式的先天限制⁽⁹⁾：該數學模式旨在推估化學物經皮膚吸收可能誘發之系統毒性，推估的方法在於比較經由皮膚吸收於體內累積劑量佔經由呼吸吸收劑量之比例，亦即皮膚吸收劑量與可接受身體累積量相較下之顯著性。在原型模式中呼吸吸收劑量是以 OEL 值作為可接受之最高空氣濃度推導而得，故僅適用於 OEL 之制定為防止因呼吸暴露導致系統毒害生成之化學物。以本研究所選取之標的化學物而言，29.8% OEL 之制定數值目的在防止呼吸道、黏膜、及皮膚局部健康效應(如組織刺激、腐蝕及非系統性過敏)之產生，故無法適用於

TSCA ITC 原型模式(OEL-based TSCA ITC model)。此一結果亦說明透過該模式之修正以尋求替代方案，並以毒理學數據取代 OEL 作為呼吸劑量評估之基準實為必須。表 4-1 同時顯示：dermal LD₅₀ 及 SI ratio 之平均有效使用度雖不及 log K_{OW}，但呈現隨化學物 SN 數目增加而上升的趨勢。以上觀察建議：當 dermal LD₅₀ 及 SI ratio 等科學數據存在並可應用於 SN 之制定時，各制定機構間之認定標準趨近一致，顯示以上兩類數據仍然是目前 SN 制定時所使用的主要科學資料。因其平均有效使用度已超過 90%，故上述趨勢在 log K_{OW} 中較不明顯。在第二章中曾討論，dermal LD₅₀、數學模式預測值及 log K_{OW} 為 ACGIH 所建議應於 SN 制定時考量的三類指標。雖然目前世界其他主要的職業衛生管理機構並無與 ACGIH 相似的操作型定義，但由以上分析可以觀察到在 SN 制定時，各機關仍仰賴傳統之化性與毒性資料作為皮膚暴露危害辨識之基礎。

4.2.2 各群組間化性、毒性數據、及危害預測數據之分佈情形

在本研究中，化學物具有的 SN 數目反映其經皮膚暴露可引發之系統毒性潛能高低。若化學物之 dermal LD₅₀ 能確切反映其經皮吸收致毒潛能，則循其定義，當其數值越小、亦即化學物經由皮膚暴露導致半數實驗動物死亡所須劑量越少時，該化學物之毒性越高。Log K_{OW} 數值越大，代表該化學物之脂溶性越高，建議可經由皮膚吸收造成體內總暴露

量亦隨而增加。而 SI ratio 數值越高，表示與經由空氣暴露吸收造成的危害相較，此化學物經由皮膚吸收之劑量亦越大，致毒潛能越高。圖 4-1 至 4-3 展示具不同數目 SN 之化學物間 dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 SI ratio 數據之分佈情形。如圖顯示：dermal LD₅₀、log K_{OW} 及 SI ratio 數值均可隨化學物經皮暴露致毒潛能而變化，但並無明確之變化趨勢。

因 SN 個數小於 3 時，代表多數的機構並不認為化學物為皮膚暴露危害因子，故第二輪分析中僅就具 4 個以上 SN(含 4 個)之化學物進行比較，結果發現(表 4-2)：SI ratio 之中位數隨化學物具有之 SN 數目增加而上升，與預期之化學物經由皮膚吸收致毒潛能趨勢相符；具 6 個以上 SNs 之化學物其 dermal LD₅₀ 中位數較具 4 或 5 個 SNs 之化學物中位數為高，反應出具 6 個以上 SNs 之化學物其以 dermal LD₅₀ 表示之皮膚毒性實際上為各組間最低者，與預期應有之趨勢不符。對傳統採用「經皮吸收導致系統毒害效應」作為 SN 定義的管理機構而言，dermal LD₅₀ 為數量相較下最為豐富的皮膚暴露毒性數據。再加上其量化的本質，一般認知均為 dermal LD₅₀ 是良好的皮膚暴露危害量化指標，可充分支援 SN 之制定。在 GHS 系統中，亦以 dermal LD₅₀ 作為化學物皮膚危害等級之區分標準⁽²³⁾。但本研究的發現則呈現相反的結論。dermal LD₅₀ 測量化學物經由皮膚暴露可造成的急性毒害效應，常用於決定重覆劑量暴露毒性(repeated-dose toxicity)、亞慢性(subchronic toxicity)、或慢性毒害效應實

驗時所應使用的劑量區間，故在本質上是較為簡易的前測型實驗，也因此其結果之量化可信度具爭議性，難論定為適合應用於 SN 制定之量化指標。圖 4-2 及表 4-2 均顯示 $\log K_{OW}$ 值並無隨 SN 數目變化之明顯趨勢。如前述， $\log K_{OW}$ 值可用以評估化學物為皮膚吸收之大小程度。對採用「重大皮膚吸收」作為 SN 定義的管理機構、如 ACGIH 而言，該數值之應用可輔助 SN 之制定。但該型科學準則是否確能反映化學物經皮吸收所產生的致毒潛能則值得商榷。

在 dermal LD_{50} 的測定上，不同嚙齒類實驗動物物種對藥物及毒物之敏感性可存在顯著差異(interspecies variation)⁽¹³⁾為避免個別動物種類對 dermal LD_{50} 數值分佈分析的可能影響，前段分析所選用之 dermal LD_{50} 數據依嚙齒類動物種類區分，比較該型數據由各嚙齒類動物產生之比例。結果顯示(圖 4-4)兔子佔所有嚙齒類動物 dermal LD_{50} 之比例最高，佔所有化學物數值的 68%；在具 6 個及 7 個 SNs 之化學物中之比例超過 80%。其餘各種類動物個別所佔比例均不到 25%。因在本研究中所收錄之 dermal LD_{50} 為各化學物所有數值中最低者(亦即毒性最高)，此項發現亦說明了就皮膚暴露生成之急毒性評估而言，兔子不但是最廣為使用的嚙齒類實驗動物，同時對化學毒物之經皮膚吸收急毒性，與天竺鼠、大鼠及小鼠相比亦較為敏感。針對兔子的 dermal LD_{50} 數據分析其相對於不同 SN 數目群組之分佈，結果發現(圖 4-5)各群組間兔子 dermal LD_{50}

的分佈與所有齧齒類動物 dermal LD₅₀ 整體分佈趨勢相似。以上結果證明：兔子的急性動物實驗數據最多，故對於整體 dermal LD₅₀ 的影響亦最大。

第三節 TSCA ITC 原型模式與修正模式之比較

4.3.1 各群組間 LC₅₀ 及 LCLo 修正模式預測值之分佈情形

表 4-3 所示為各 SN 數目群組中化學物之 LC₅₀/LCLo 數據有效使用度及依 LC₅₀/LCLo 修正模式產生之 SI ratio 分佈。480 個標的化學物中，35% 的化學物具有適當的 LC₅₀，可利用以 LC₅₀ 為基礎的修正模式推估 SI ratio；僅有 25% 的化學物可由 LCLo 修正模式計算 SI ratio。LC₅₀ 與 LCLo 數據之有效使用度，如 dermal LD₅₀，亦呈現 SN 數目群組間之差異：兩者之有效使用度均隨化學物所有之 SN 數目上升，亦即隨化學物之預期皮膚暴露危害潛能而增加。LC₅₀ 及 LCLo 之有效使用度在具 7 個 SN 的化學物間最高，分別為 63 及 50%。以上結果反應了利用 LC 作為修正模式中計算呼吸劑量基準可能受到的主要限制將在於 LC 數據之有效使用度。在經由動物實驗測定的各型化學毒物危害效應中，急毒性 LC 測量因其暴露與觀察期短，且其操作相較於其他危害效應量測為簡易，故數據量亦為各型化學毒性測量中最高者。但本研究發現其有效使

用度仍屬有限，特別是就作為本研究中預測模式所需之參數而言，較 OEL 之應用性為低。但其作為模式預測參數之優點則在於提供了直接比較化學物經皮吸收劑量與該化學物於體內累積可引發毒害效應臨界劑量的途徑，使得模式不再受限於 OEL 數值中所隱藏大小不一安全係數的干擾。以 LC 為比較基礎之數學模式其本質亦已轉變為評估經單次皮膚暴露(30 分鐘)引發急性系統毒害效應之工具，與原模式利用 OEL-TWA 估算八小時暴露之本質相較，更適合運用於緊急應變狀況化學性危害因子皮膚暴露傷害潛能之評估。LC₅₀ 及 LCLo 有效使用度隨化學物之預期皮膚暴露危害潛能而增加之趨勢，亦反應了具高皮膚危害潛能之工業化學物，其呼吸暴露引發毒害效應之可能性也會是健康風險評估的焦點。

圖 4-6 至 4-7 分別為各群組標的化學物以 LC₅₀ 及 LCLo 修正模式計算而得 SI ratio 之分佈。SI ratio 數值隨化學物經皮暴露致毒潛能而變化，但並無明確之趨勢。比較具 4 個以上 SNs 經修正模式預測之化學物群組 SI ratio 發現(表 4-4)：以 LC₅₀ 及 LCLo 為基準之修正模式產生之 SI ratio 中位數隨化學物具有之 SN 數目增加而上升，與預期之化學物經皮膚吸收致毒潛能趨勢相符，顯示經修正之預測模式對多數機構認定為皮膚暴露危害因子之化學毒物可適當區分其經皮吸收致毒潛能。

考慮不同實驗動物種類所產生之 LC 數據可能存有物種間差異

(interspecies variation)，本研究於原始設計中，計畫針對不同齧齒類動物所產生之 LC 數值分析，調查該差異是否構成預測模式功能性之干擾因子。圖 4-8 至 4-9 所示者為標的化學物之 LC₅₀ 與 LCL₀ 依實驗動物種類區分時，不同齧齒類動物所產生之 LC 數據比例。結果發現：大鼠之 LC₅₀ 數據佔所有動物數據之比例最高，但其對所有標的化學物之有效使用度仍僅達 30%，且其有效使用度隨化學物之 SN 數目減少呈現下滑。天竺鼠及兔子之有效使用度更低於 10%，顯示個別種類動物之 LC 數據量明顯不足，因此原始設計中針對不同齧齒類動物物種差異是否構成預測模式功能性干擾因子之分析調查自此排除，不作進一步的討論。

4.3.2 TSCA ITC 模式與修正模式對皮膚暴露危害潛能預測性之比較

在本研究中，當一標的化學物具有之 SN 數目低於 3 時，代表本研究涵括之多數職業衛生管理機構未認定其為皮膚暴露危害因子。因這些化學物是否確為皮膚暴露危害因子實屬未知，故其是否適宜作為 TSCA ITC 模式修正之依據亦難以確定。為降低此類化學物於模式預測功能分析時之干擾，本研究在比較 TSCA ITC 原型模式與修正模式對皮膚暴露危害潛能預測性時將其排除。在進行修正前後模式預測功能比較時，具 4 個以上 SN 之化學物其經由皮膚暴露造成負面健康效應之危害等級依其所具有之 SN 個數區分，各等級群組內化學物以 OEL-、LC₅₀-及

LCLo-based 三型模式產生之 SI ratio 中位數取對數再對危害等級作線性迴歸。圖 4-10 與表 4-5 所示者為經線性迴歸各模式之個別斜率與決定係數(coefficient of determination, r^2)。結果發現：以 OEL-based 模式決定的 SI ratio 對數對皮膚暴露危害等級之線性關係斜率較以 LC₅₀-與 LCLo-based 模式決定之 SI ratio 對數迴歸產生者大，且其 r^2 亦明顯高於後兩者。在以上的線性關係分析中，若斜率值越高，表示 SI ratio 對不同等級皮膚暴露危害間之差異越為敏感(sensitive)，亦即 SI ratio 越能可靠地區別化學物的皮膚暴露危害潛能。以上分析的結果顯示：雖然 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 三型模式所產生的 SI ratio 皆能適當地反應化學物的皮膚暴露危害潛能，但以 OEL-based 模式對該危害潛能敏感性最高，其斜率分別為 LCLo-based 模式及 LC₅₀-based 模式之 1.16 與 1.67 倍。

為避免由於具 7 個 SN 之化學物個數過少導致前述分析產生誤差，本研究隨後將皮膚暴露危害等級重新定義，並使用新的定義重覆以上分析。在第二輪分析中，具 6 個及 7 個 SN 之化學物合併為同一皮膚暴露危害等級群組，並假設具 6 個以上 SN 之化學物其經皮膚暴露危害等級為「高度」、具 5 個 SN 者為「中度」、具 4 個 SN 者為「低度」。各等級群組內化學物以 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 三型模式產生之 SI ratio 中位數對數與危害等級之線性迴歸結果見圖 4-11；表 4-6 所列者則為各模

式 SI ratio 與危害等級線性關係之個別斜率與 r^2 值。結果發現：以 OEL-based 模式產生之 SI ratio 與經皮暴露的危害等級之對數線性關係斜率仍較以 LC₅₀-及 LCLo-based 模式生成 SI ratio 所產生之線性關係斜率為大。三型模式線性迴歸關係之 r^2 值皆較其於先前迴歸(危害等級區分為四等級)產生者為高，其中 OEL-based 模式產生之對數線性關係 r^2 更高達 0.97，顯著高於其他兩者。以上結果顯示第一循環分析中之危害等級區分及具 7 個 SN 化學物的個數過少的確對三型模式產生之線性關係構成干擾；若僅將危害等級區分為三級，則三型模式均能更準確地以線性關係描述其預測值與標的化學物之皮膚暴露危害潛能(r^2 最低者為 0.847)。以上變化在 OEL-based 模式中最為明顯。若觀察各模式在前後兩輪分析中之斜率變化，可發現 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 三型模式在第二循環分析中產生之斜率均較高，分別為在第一循環中產生者之 1.38、1.23、及 1.27 倍，進一步證明當各群組樣本數不均之因素獲得控制後，本研究所用之三型模式預測功能，亦即 SI ratio 適當辨別化學物皮膚暴露危害潛能之敏感性，皆能達到相當水準，其中又以 OEL-based 模式獲得之改善程度為最高。OEL-based 模式對反應皮膚暴露危害潛能的敏感性仍為三模式中最高者；其斜率分別為 LCLo-based 模式及 LC₅₀-based 模式之 1.25 與 1.75 倍。值得注意的是 OEL-based 模式與 LC₅₀-/LCLo-based 模式斜率間之差異亦隨著具 6 個與具 7 個 SN 之化學

物併為一組而擴大，反應了前述當各群組樣本數不均之因素獲得控制後 OEL-based 模式之預測功能獲得最高程度之改善。

4.3.3 TSCA ITC 原型模式與修正模式恕限值分析

NIOSH 建議在使用 TSCA ITC 預測模式作為制定 SN 準則時，若皮膚吸收劑量對呼吸吸收劑量比值 SI ratio 大於 0.1，則該化學物可授予 SN⁽²⁰⁾。若以 0.1 作為 TSCA ITC 原型模式之 SI ratio 恕限值(threshold)，並以所有標的化學物經 OEL-based 模式產生之 SI ratio 中位數分別與標的化學物經 LC₅₀-及 LCLo-based 模式產生之 SI ratio 中位數比較，可得到 LC₅₀-及 LCLo-based 模式產生之 SI ratio 恕限值分別為 0.0004 及 0.0002，於圖 4-6 至 4-7 中以虛線表示。圖 4-12 所示為本研究所有標的化學物及各 SN 數目群組中化學物以 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 模式所產生 SI ratio 超過其個別恕限值之比例。結果顯示：1) 在所有具有 SN、且可經由模式預測其經皮暴露致毒潛能的化學物中，高達 70%以上之 SI ratio 超過其恕限值；2) 修正模式雖未有效改善 TSCA ITC 模式預測經皮暴露危害之效能，但若以 TSCA ITC 模式產生之 SI ratio 逾恕限值之比例(70%)為比較依據，可發現 LC₅₀-及 LCLo-based 模式產生之 SI ratio 逾恕限值之比例分別為 75% 與 78%，與 TSCA ITC 模式之比例相似，故 LC 修正模式之預測功能仍符合 NIOSH 的預期，應可作為制定 SN 之準

則使用；3) 經多數機構(4 個以上)認定須訂有 SN 之化學物，無論以 OEL-、LC₅₀-或 LCLo-based 模式預測，若化學物所具有之 SN 個數越多，則其 SI ratio 超過恕限值之比例亦越高。



第四節 TSCA ITC 原型模式與修正模式對不同類別工業化學物預測效能之比較

4.4.1 標的化學物以 Haz-Map 系統分類結果

依循 Haz-Map 分類系統，本研究選取之 480 個標的化學物可區分為 9 種不同的化學物類別，而各類化學物佔所有化學物的比例分別為(圖 4-13)：solvents 17.71%、nitrogen compounds 17.29%、pesticides 13.13%、toxic gases and vapors 7.50%、plastics and rubber 4.17%、other chemicals 11.46%、biological agents 0.21%、metals 3.54%及 unknown 25%。表 4-7 所示為各 SN 數目群組中各類別化學物之個數分佈。由上述分類結果可發現：在本研究涵括機構授與 SN 的化學物中，數量最多者為 solvents (n=85)、次為 nitrogen compounds(n=83)、再次為 pesticides(n=63)，三者合佔約所有 SN 化學物的 48.1%。若再扣除標的化學物中 SN 數目低於 4 者，就真正為多數機構認定為皮膚暴露危害因子之化學物重新分析，則可發現 solvents、nitrogen compounds、及 pesticides 三類化學物佔所有具 4 個以上 SN 化學物(n=145)之比例進一步分別上升至 25.5(n=37)、24.8(n=36)、及 20.0%(n=29)，且三者對所有具 4 個以上 SN 化學物之佔有率亦上升至 70.3%。以上結果顯示：

(1) 在屬性不同的工業化學物當中，有機溶劑、含氮化合物、及農藥是

鑑定與管制皮膚暴露危害因子的傳統重點所在。此現象之發生可能與以上三類物質的監測資料較為豐富有關，如美國聯邦環保署或各州政府均設有農藥暴露監測專責單位。以美國加州為例：美國加州農藥管制部(State of California Department of Pesticide Regulation, Cal DPR)下轄之農藥疾病監測計畫(Pesticide Illness Surveillance Program)自成立後即固定蒐集該州之農藥暴露情況個案與進行通盤分析，並將資料依暴露途徑加以區分⁽³⁹⁾；

- (2) 由以上三類化學物佔標的化學物整體之比例隨化學物皮膚暴露危害潛能增加之趨勢，可以推論此三類化學物據以制定其 SN 的科學數據可信度較高，故在 SN 制定時各機構間爭議較少。這些化學物的經皮暴露致毒潛能不但數據量較為豐富，其測試方法亦早已標準化，故致毒機制(toxicological mechanism or mode of action)亦為工業化學物中較為明瞭者。如農藥之毒性多屬於急性或連續暴露毒性者，且其標的器官(target organ)已知主要為抑制與神經傳導相關之酵素活性⁽¹³⁾。

在以上 9 類不同化學物中，“other chemicals”與“unknown”兩類因其所含化學物之化學屬性難以確切再行細分，故自後續分析中排除。“Biological agents”數量過少(n=1)，無法進行分析。“Plastics and rubber”與“metals”兩類則因其主要暴露途徑不含皮膚暴露，故亦自後續分析中

排除。以上各類化學物佔所有化學物之 44.4%，顯示本研究所選取標的化學物個數經 Haz-Map 系統分類後明顯降低，此為後續比較之主要限制。

4.4.2 七 SN 數目群組間主要暴露途徑含呼吸及皮膚暴露化學物之 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值比較

圖 4-14 至 4-16 分別為主要暴露途徑含呼吸及皮膚暴露之化學物，包括 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類，以 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 模式預測之 SI ratio 依化學物 SN 數目之分佈箱型圖。若取多數機構認定為皮膚暴露危害因子(訂有 4 個以上 SN 者)之化學物於各 SN 數目群組中 SI ratio 之中位數與未分類前標的化學物於各 SN 數目群組中 SI ratio 之中位數比較，利用統計方法 Wilcoxon 符號檢定，分析當主要暴露途徑非為皮膚暴露之化學物排除後各模式之預測能力是否與排除該類化學物前形成統計上的顯著差異。結果發現(表 4-8)：排除金屬等主要暴露途徑不含皮膚暴露之化學物後，無論以 OEL-、LC₅₀-或 LCLo-based 模式所得之預測結果，與未分類時之預測結果間均未達到統計上的顯著差異；顯示提升可使用於模式發展的標的化學物門檻，亦即排除主要暴露途徑非為皮膚暴露之化學物，並未有效增加原型與修正模式預測化學物經皮暴露致毒潛能之效能。

當以化學物具有之 SN 個數作為該化學物可能經由皮膚暴露產生之危害等級，與 TSCA ITC 原型及預測模式預測 SI ratio 中數值取對數作線性迴歸時發現(圖 4-17 與表 4-9)：與分類前相較，當標的化學物僅含 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 時對 TSCA ITC 原型模式之預測能力沒有明顯的影響，但卻造成 LC₅₀-或及 LCLo-based 模式的預測線性關係明顯下降(r^2 分別為 0.185 及 0.596)。因 TSCA ITC 模式修正前後之主要差別為計算呼吸計量時所使用的空氣暴露濃度閾值；在原型及修正模式中分別為 OEL 及 LC。以上三模式在使用特定化學物計算 SI ratio 時預測線性關係之下降當與該類化學物(含 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors)之 LC 數據是否能準確反應並量化其經呼吸暴露致急性毒性之潛能有關。

4.4.3 Solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類化學物於七群

組間 TSCA ITC 原型與修正模式預測值之比較

為進一步確定化學物之主要暴露途徑為皮膚與否是否會對三型模式之預測功能造成影響，本階段之分析將標的化學物自上階段中「主要暴露途徑含皮膚暴露者」(chemicals of skin-relevant exposure)縮限為「主要暴露途徑為皮膚暴露者」(chemicals of skin-dominant exposure)，亦即排除上階段中呼吸暴露顯著高於皮膚暴露之化學物：Toxic gases and

vapors。主要暴露途徑為皮膚之化學物以 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 模式預測其 SI ratio，並分別以箱型圖表示各模式推算之 SI ratio 於不同 SN 數目群組間之分佈(圖 4-18 至 4-20)。各模式使用主要暴露途徑為皮膚之化學物所推算得之 SI ratio 分佈與使用主要暴露途徑含皮膚之化學物所得之 SI ratio 分佈趨勢接近(圖 4-14 至 4-16)。將具 4 個以上 SN 且主要暴露途徑為皮膚之化學物於各 SN 數目群組中的 SI ratio 中位數與具 4 個以上 SN 但主要暴露途徑不限為皮膚之化學物的 SI ratio 中位數以 Wilcoxon 符號檢定分析發現(表 4-10)：排除 toxic gases and vapors 作為標的化學物並未對模式之預測結果產生顯著之影響。以上現象可能歸因於：因 toxic gases and vapors 類型化學物之主要暴露途徑為呼吸暴露，故具有 SN 之該類型化學物數目相對較少(所有標的化學物中 n=36；具 4 個以上 SN 標的化學物中 n=15)，因此在以模式評估時，影響亦不顯著。因為標的化學物之數量可能對模式評估具未知程度的影響，故後續分析將針對整體標的化學物中數量最為豐富的三類別，亦即 solvents(n=85)、nitrogen compounds(n=83)及 pesticides(n=63)三類，進行各模式對單一類別化學物之預測行為分析與比較。

假設化學物具有之 SN 個數為該化學物可能經由皮膚暴露生成健康危害之危害等級，圖 4-21 所示為具 4 個以上 SN 且主要暴露途徑為皮膚之化學物以 TSCA ITC 原型及修正模式預測 SI ratio 值之對數與化學物

之皮膚暴露危害等級間之線性迴歸；表 4-11 所示為其線性迴歸之斜率與 r^2 值。結果顯示：與具 4 個以上 SN 且主要暴露途徑含皮膚之化學物 (圖 4-18 及表 4-9) 相較，主要暴露途徑為皮膚之化學物經由 TSCA ITC 原型模式產生 SI ratio 之 r^2 高達 0.997，表示原型模式在預測 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類化學物時有較高的可信度；修正模式之 r^2 雖只有 0.538 及 0.677，但較與標的化學物含 toxic gases and vapors 之情況 (r^2 為 0.185 及 0.596) 相較，可信度顯著提升。此外 LC₅₀-based 模式所產生線性關係之斜率 (0.380) 亦較標的化學物含 toxic gases and vapors 時為高 (0.229)，顯示當標的化學物為主要暴露途徑為皮膚者時，LC₅₀-based 模式辨別化學物皮膚暴露危害潛能的敏感性大幅提升。LCLo-based 模式所產生線性關係之斜率 (0.383) 接近標的化學物含 toxic gases and vapors 時之程度 (0.384)。TSCA ITC 原型模式之線性關係雖為三模式中最為顯著者，但其斜率 (0.370) 則較標的化學物含 toxic gases and vapors 時之程度 (0.426) 為低，顯示其辨別化學物皮膚暴露危害潛能的敏感性有下降的趨勢。以上結果建議：toxic gases and vapors 較不適用於以 LC 作為呼吸劑量計算基礎的預測模式，可能原因為：1) 與呼吸暴露相較，該類化合物之皮膚吸收佔整體暴露之比例甚低，故模式難以正確反應其皮膚暴露危害潛能之大小；2) 產生 toxic gases and vapors 之齧齒類動物 LC 數據的實驗本身即具有潛在的不確定性。另一方面，TSCA

ITC 原型模式敏感性在標的化學物含 toxic gases and vapors 時較高則建議該類化學物之 OEL 能較一致的反應化學物經呼吸暴露可能引發的毒害潛能，即便該類化學物之啮齒類動物 LC 數據穩定性堪虞。

4.4.3.1 Solvents 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值之比較

圖 4-22 至 4-24 分別為七 SN 數目群組間 solvents 類化學物以 OEL-、LC₅₀-及 LCLo-based 模式預測之 SI ratio 分佈箱型圖。圖 4-25 為具有 4 個以上 SN 化學物之 TSCA ITC 原型/預測模式所產生 SI ratio 中數值對數與化學物經皮膚暴露危害等級之線性迴歸；表 4-12 則為其線性迴歸之斜率與 r^2 。結果發現：Solvents 類化學物無論經 TSCA ITC 原型模式或修正模式預測所得之 SI ratio 均隨其所具有之 SN 個數呈現良好之線性關係，且三模式之斜率均顯著高於當標的化學物含有非 solvents 類化學物時之相對斜率，顯示各模式對 solvents 類化學物均能有效鑑別化學物之皮膚暴露危害潛能。以動物急毒性實驗數據 LC₅₀ 及 LCLo 為基準之模式所產生之 SI ratio 所得的線性迴歸 r^2 高達 0.99，較以 OEL 為基準之 TSCA ITC 原型模式 SI ratio 之 r^2 高，顯示 TSCA ITC 預測模式用於預測 solvents 類化學物之經皮暴露致毒潛能時，能達到良好的預測性，且經由動物急毒性數據修正模式後，能有效改善模式之預測能力。因其具備

適度之揮發性與皮膚滲透性，solvents 為工業化學物中不論呼吸暴露致毒或皮膚吸收致毒性均曾被廣泛研究者。亦因為其在高作業環境溫度時可經由呼吸吸收、而在低溫時可經由皮膚吸收之特性，使其對以比較皮膚劑量與呼吸劑量為評估基礎之 TSCA ITC 原型/修正預測模式適應性較高。以上結果亦建議 solvents 類化學物之動物急毒性數據 LC_{50} 及 $LCLo$ 與其他類別的化學物 LC 數據相較，準確性較高。

在 LC_{50} -及 $LCLo$ -為基準之修正模式所適用暴露時間為 30 分鐘，solvents 類化學物可能無法經由短時間皮膚暴露造成體內系統健康效應，因而導致模式 SI ratio 值高估其可能經由皮膚致毒之潛能，但本模式預測值 SI ratio 為用以制定 SN 之建議指標，旨在預防化學物可能經由皮膚暴露造成負面健康效應者，故此高估部份仍可作為可接受之保守估計。

4.4.3.2 Nitrogen compounds 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值之比較

圖 4-26 為七 SN 數目群組間 nitrogen compounds 類化學物以 TSCA ITC 原型模式預測產生 SI ratio 之箱型分佈。由於其 LC_{50} 及 $LCLo$ 有效數據量不足，故無法討論修正模式之 SI ratio 分佈。其中具 4 個以上 SNs 之 nitrogen compounds 隨 SN 個數越多，SI ratio 值有漸減之趨勢，顯示

nitrogen compounds 可能不適用於以 TSCA ITC 模式與 SN 個數之對數線性關係解釋。

4.4.3.3 Pesticides 於七群組間 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值之比較

Pesticides 類化學物可用以支援 TSCA ITC 原型及修正模式之 OEL、LC₅₀ 及 LCLo 有效數據均不足，故無法進一步討論其 SI ratio 與 SN 個數之相關性。

4.4.4 各類化學物 TSCA ITC 原型模式與修正模式恕限值分析

圖 4-27 為標的化學物經 Haz-Map 系統分類前後，經 TSCA ITC 原型模式及修正模式所得之 SI ratio 值符合個別模式建議訂定 SN 恕限值之百分比。由圖可發現：所有標的化學物、主要暴露途徑含皮膚暴露之標的化學物、主要暴露途徑為皮膚暴露之標的化學物、及 solvents 經 TSCA ITC 原型模式及修正模式所得之 SI ratio 均有約 60-80% 超過個別模式建議訂定 SN 之恕限值，亦即符合 NIOSH 訂定 SN 之標準。具 SN 之 pesticides 無論以原型或修正模式所獲之 SI ratio，均有 50% 未達模式建議訂定 SN 之恕限值；nitrogen compounds 類則高達 90% 以上之化學物其 SI ratio 超越模式恕限值。以上結果顯示 pesticides 類化學物可能不適

用 NIOSH 對 TSCA ITC 模式所建議之恕限值，或 pesticides 本身不適合以 TSCA ITC 模式評估其可能經由皮膚暴露之潛在危害。與 pesticides 相較，具有 SN 之 nitrogen compounds 大部分均符合 NIOSH 所建議之標準，但由於其數據量不足，無法更進一步比較其 SI ratio 在七 SN 數目群組間之關係，加以確定三型模式對其之適用性。



第五章 結論及建議

第一節 結論

對於 SN 的制定及其制定過程目前所使用與未來可考慮使用的科學準則，在經過分析與討論之後，本研究歸納出下列之主要結論：

- (1) 目前世界各主要職業衛生管理與研究機構所制定的 SN 間缺乏一致性，使得 SN 無法發揮其作為現存惟一職業皮膚暴露管制工具應有的效能，亦無法適當發揮警示皮膚暴露危害因子的作用；
- (2) 在目前常用於支援 SN 制定之科學數據中，dermal LD₅₀ 及 log K_{ow} 無法準確反應工業化學毒物之皮膚暴露危害潛能；傳統的皮膚毒害實驗數據在質與量兩方面均難以有效支援 SN 之制定；
- (3) 與經動物實驗所獲得之急毒性實驗數值 dermal LD₅₀ 比較，經由預測模式推估之化學物經皮暴露危害潛能可適當反應化學物之皮膚危害等級，應可考慮作為 SN 制定之替代性工具；
- (4) TSCA ITC 預測模式中計算呼吸濃度之參考空氣暴露濃度以毒理學數據 LC 替換原型模式使用之 OEL 後，該模式轉型成為以單次暴露、急性毒害效應為基礎，可適用於緊急應變作業先期皮膚暴露危害評估之替代性評估工具。與 TSCA ITC 原型模式相較，修正模式

之預測效能雖未見顯著提升，但其對本研究蒐集、具 SN 標的化學物的預測值仍符合 NIOSH 所建議訂定 SN 之恕限指標；

- (5) 經 Haz-Map 系統分類，屬於 toxic gases and vapors 類之化學物較不適用以動物毒性數據 LC_{50} 及 $LCLo$ 為依據計算呼吸劑量之修正模式預測其經皮暴露危害潛能；
- (6) 經 Haz-Map 系統分類，屬於 solvents 類化學物經 TSCA ITC 原型及修正模式所得之 SI ratio 與其具有之 SN 個數間具有良好的對數線性關係。修正模式之線性關係較原型模式明顯，且其區分化學物皮膚暴露危害等級之敏感性亦較原型模式為高，表示 LC 數據準確時，修正模式確可具高預測效能；
- (7) 經 Haz-Map 系統分類，屬於 nitrogen compounds 類化學物經 TSCA ITC 預測模式所得之 SI ratio 與其 SN 個數間無法以對數線性關係解釋，表 nitrogen compounds 可能不適用 TSCA ITC 模式預測；
- (8) 經 Haz-Map 系統分類，屬於 pesticides 類化學物經 TSCA ITC 模式所得之 SI ratio 具半數以上未達 NIOSH 建議之恕限指標，表 pesticides 可能不適用 NIOSH 建議之指標或其本身不適用以 TSCA ITC 模式預測其經皮潛能。

第二節 研究限制

本研究受限於可支援推估化學物經由皮膚暴露致毒之動物實驗數據與毒理學數據不足，除了 solvents 類化學物外，無法有效比較不同類別化學物之 TSCA ITC 原型模式與修正模式預測值在各 SN 數目群組間之關係；且受限於具有可支援人類皮膚暴露實驗數據之不足，無法有效利用其他數據驗證模式，以致無法進一步分析模式之確切應用限制。

第三節 應用與建議

SN 為目前世界各國職業衛生管理機構用以警示並管理作業環境中可透過皮膚吸收造成健康危害化學毒物的主要工具，但各國間制定過程與作為制定基礎科學準則間之差異使其功能受限。欲有效改善作業環境中勞工因化學毒物皮膚暴露面臨的威脅，首先必須改善 SN 的制定，使其成為有效的皮膚暴露危害辨識與警示工具，此亦為本論文的研究核心。本研究的發現與成果當可循以下二方向應用：

- (1) 本論文發現傳統動物實驗所獲得之急毒性實驗數值 dermal LD₅₀ 並無法確切反應化學物經皮吸收致毒的危害潛能。目前已有 SN 的化學物應當就其 SN 制定之科學基礎逐個分析，若基礎為 dermal

LD₅₀ 時，該化學物應重新評估，確認授與 SN 是否適當。

- (2) 預測性數學模式適合用以作為制定 SN 之科學準則。以 TSCA ITC 模式為例，經由預測模式推估之化學物經皮暴露危害潛能可適當反應化學物之皮膚危害等級，且可信度高於 dermal LD₅₀。另外其應用將可有效降低目前 SN 制定時缺乏充足科學數據之缺陷，是理想的 SN 制定替代性工具。

此外經分析工業化學毒物現有毒理學數據以及利用數學模式推論皮膚暴露危害潛能之預測功能後，本研究建議未來的相關研究可針對以下議題進一步研究：

- (1) SN 之制定目前為定性化的皮膚暴露危害辨識，但 TSCA ITC 皮膚暴露危害潛能預測模式及在本研究中所修正之替代模式均能提供量化的危害潛能預測值，且該預測值已可適切反應如 solvents 類化學物之皮膚危害等級；未來之研究似可嘗試量化利用模式預測值，如建立危害分級系統(hazard ranks)；
- (2) 在修定 TSCA ITC 模式中可能造成呼吸劑量誤差之因子後，模式之預測效能仍無法有效提升；建議後續研究可針對模式中用以估計皮膚劑量指標之 Kp 值進行修正，以實驗數據 Kp 值取代本研究所使用模式推論值，以降低可能造成之不確定性。

表 2-1 世界主要職業衛生政策發展機構對皮膚標記符號之定義^a

國家/機構		皮膚標記符號之定義
美國	NIOSH ^b	若化學物可經由皮膚吸收進入人體，並具造成系統性毒害之潛能，則須授予皮膚標記符號，以“SN”表示
	ACGIH ^b	化學物經由皮膚吸收(包含呼吸道黏膜、眼睛、或皮膚直接接觸)可顯著增加其整體暴露量(overall exposure)者，須授予皮膚標記符號，以“SN”表示；經科學實證為「產生重大皮膚吸收」之化學物應具有皮膚標記符號，但透過皮膚接觸僅能引發局部性皮膚傷害(如皮膚刺激與接觸性皮膚炎)及皮膚過敏之化學物，不應授予 SN
	英國 ^c	化學物質易穿透完整之皮膚，且經吸收進入人體可能造成系統毒性效應者，應授予皮膚標記符號，以“Sk”表示
	德國 ^c	若化學物質(如苯胺、硝基苯及殺蟲劑)可輕易穿透表皮，且經皮膚吸收生成與呼吸暴露相較亦屬顯著之毒害效應，則該化學物質應授予皮膚標記符號，以“H”表示
	荷蘭 ^c	化學物質可輕易經由皮膚進入人體，且會造成體內負荷(body burden)者，須授予皮膚標記符號，以“H”表示
	芬蘭/瑞典 ^c	化學物質可穿透完整皮膚，經吸收至體內，或可經由直接接觸皮膚或皮膚黏膜造成刺激、腐蝕等效應，應授予皮膚標記符號，且應使用防護以避免其經由皮膚暴露產生危害

^a 資料來源：NIOSH: NIOSH, 2007⁽⁶⁾; ACGIH: ACGIH, 2006⁽¹¹⁾; 英國、德國、芬蘭、瑞典: European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), 1998⁽¹⁸⁾

^b NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health; ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

^c 英國、德國、荷蘭、及瑞典之皮膚標記符號制定機構分別為英國衛生暨安全執行委員會(United Kingdom Health and Safety Executive)、德國作業環境化學物健康危害調查委員會(Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Germany)、荷蘭職業標準專家委員會(Dutch Expert Committee on Occupational Standards)、與瑞典國家職業安全衛生暴露限制值委員會(Swedish National Board of Occupational Safety and Health on Occupational Exposure Limit Values)；瑞典之定義亦為北歐三島國家(Nordic Group)含芬蘭與挪威之共同定義。

表 3-1 評估制定皮膚標記符號科學準則所須之標的化學物化性/毒性

數據與建立 TSCA ITC 模式預測值所須參數資料來源

化學物特性	資料庫
Rodent dermal LD ₅₀ ^a	NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS [®]) Database ^b
Log K _{OW} ^a , molecular weight and water solubility	Syracuse Research Corporation (SRC) PhysProp Database ^c
OEL ^a Time-Weighed Average (TWA)	Documentation of the TLVs [®] and BEIs [®] with Other Worldwide Occupational Exposure Values ^d
Rodent LC ₅₀ and LCLo ^a	NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS [®]) Database ^b

^a LD₅₀: lethal dose 50%; log K_{OW}: logarithm of octanol-water partition coefficient; OEL: occupational exposure limit; LC₅₀: lethal concentration 50%; LCLo: lowest observed lethal concentration.

^b 資料來源：NIOSH, 2001⁽¹⁹⁾.

^c 資料來源：SRC, 2007⁽³⁵⁾.

^d 資料來源：ACGIH, 2006⁽¹¹⁾.

表 3-2 美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫(Haz-Map)對工業

化學毒性物質的分類與化學物範例

Haz-Map 化學物分類	化學物範例
金屬(Metals)	砷(arsenic)
氮化物(Nitrogen compounds)	聯苯胺(benzidine)
農藥(Pesticides)	環氧乙烷(ethylene oxide)
塑料及橡膠(Plastics and rubber)	1,3-丁二烯(1,3-butadiene)、 氯乙烯(vinyl chloride)
有機溶劑(Solvents)	苯(benzene)、三氯甲烷(chloroform)
毒性氣體與蒸氣(Toxic gases and vapors)	丙烯腈(acrylonitrile)、氯(chlorine)

資料來源：National Library of Medicine, 2007⁽¹⁰⁾

表 4-1 不同 SN 數目群組具有之化學物數目與各群組中 dermal LD₅₀, log

K_{OW}, 及 TSCA ITC 模式 SI ratio 等三項數據有效使用度

(availability)^a

SN group	Chemical (n)	Availability (%)		
		Dermal LD ₅₀	log Kow	SI ratio
7 SNs	16	81%	94%	75%
6 SNs	30	53%	100%	77%
5 SNs	48	75%	100%	83%
4 SNs	51	67%	98%	73%
3 SNs	40	58%	93%	75%
2 SNs	70	46%	91%	63%
1 SNs	225	26%	80%	46%
Total	480			
Mean±Std. Dev.		57.9±18.8	93.7±6.8	70.2±12.2

^a SN: skin notation (皮膚標記符號);

Rodent dermal LD₅₀: dermal lethal dose 50% (啮齒類動物皮膚半致死劑量);

log K_{OW}: logarithm of octanol-water partition coefficient (正辛醇—水分配係數對數值);

SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as estimated by the OEL-based predictive model developed by the US Toxic Substances Control Act Interagency Testing

Committee (TSCA ITC) and described in Eq. 3-1 (循 Eq. 3-1 TSCA ITC 原型模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值).

表 4-2 具四個以上 SN 化學物之 rodent dermal LD₅₀, log K_{OW}, 及依 TSCA ITC 模式所產生 SI ratio 等三項數據之分佈^a

SN group	Rodent dermal LD ₅₀			Log Kow			SI ratio		
	Median	75%	25%	median	75%	25%	median	75%	25%
≥ 6 SNs	1,000.0	4,740.0	143.3	0.83	1.87	-0.31	0.83	1.87	-0.31
5 SNs	150.0	900.0	40.5	1.65	2.96	0.44	0.64	12.36	0.04
4 SNs	300.5	1,770.0	90.0	1.46	3.12	0.45	0.24	10.11	0.01

^a SN: skin notation (皮膚標記符號);

Rodent dermal LD₅₀: dermal lethal dose 50% (啮齒類動物皮膚半致死劑量);

log K_{OW}: logarithm of octanol-water partition coefficient (正辛醇—水分配係數對數值);

SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as estimated by the OEL-based predictive model developed by the US Toxic Substances Control Act Interagency Testing Committee (TSCA ITC) and described in Eq. 3-1 (循 Eq. 3-1 TSCA ITC 原型模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值).

表 4-3 各 SN 數目群組中化學物之 LC₅₀/LCLo 數據有效使用度(availability)及依 LC₅₀/LCLo 修正模式產生 SI ratio 之分佈^a

Number of SN	Chemical (n)	SI ratio (LC ₅₀)					SI ratio (LCLo)				
		(n)	Availability (%)	median	75%	25%	(n)	Availability (%)	median	75%	25%
7	16	10	63	0.01217	0.01569	0.00158	8	50	0.01069	0.01454	0.00389
6	30	16	53	0.01886	0.15345	0.00042	14	47	0.01239	0.08370	0.00002
5	48	23	48	0.00355	0.09403	0.00021	17	35	0.00162	0.02612	0.00016
4	51	28	55	0.00257	0.05566	0.00027	16	31	0.00122	0.03923	0.00019
3	40	13	33	0.00240	0.00835	0.00036	11	28	0.00152	0.00256	0.00050
2	70	28	40	0.00234	0.07029	0.00019	20	29	0.00217	0.02883	0.00025
1	225	51	23	0.01167	0.07979	0.00151	36	16	0.00165	0.01121	0.00048
Total	480	169	35.2				122	25.4			
Mean±Std. Dev.			44.8±13.9					33.6±11.7			

^a SN: skin notation (皮膚標記符號);

LC₅₀: inhalational lethal concentration 50% (呼吸半致死濃度);

LCLo: Inhalational Lowest Observed Lethal Concentration (最低呼吸致死濃度);

SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as estimated by the LC₅₀-/LCLo-based predictive model as described in Eq. 3-3 (循 Eq. 3-3

LC₅₀/LCLo 修正模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值).

表 4-4 具四個以上 SN 化學物以 LC₅₀/LCLo 修正模式預測之 SI ratio 分佈^a

SN group	SI ratio (LC ₅₀)			SI ratio (LCLo)		
	median	75%	25%	median	75%	25%
≥ 6 SNs	0.0122	0.1313	0.0006	0.0107	0.0703	0.0005
5 SNs	0.0036	0.0940	0.0002	0.0016	0.0261	0.0002
4 SNs	0.0026	0.0557	0.0003	0.0012	0.0392	0.0002

^a SN: skin notation (皮膚標記符號);

LC₅₀: inhalational lethal concentration 50% (呼吸半致死濃度); LCLo: Inhalational Lowest Observed Lethal Concentration (最低呼吸致死濃度);

SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as estimated by the LC₅₀-/LCLo-based predictive model as described in Eq. 3-3 (循 Eq. 3-3 LC₅₀/LCLo 修正模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值).

表 4-5 具四個以上 SN 化學物據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 與 SN 個數之對數線性迴歸關係(化學物經皮暴露之危害潛能等級依化學物所具有之 SN 個數區分為四級；依序為等級七、六、五及四)^a

	Chemicals with 4 or more SNs		
	SI ratio (OEL-based model) ^a	SI ratio (LC ₅₀ -based model) ^a	SI ratio (LCLo-based model) ^a
Intercept	-2.285	-3.685	-4.437
Slope	0.430	0.275	0.371
r ²	0.897	0.730	0.817

^a TSCA ITC 原型模式：predictive model estimating skin exposure hazard potential of chemical using occupational exposure limit (OEL) as the reference concentration in inhalation dose derivation, also referred to in the table as OEL-based model;
TSCA ITC 修正模式：predictive model using inhalational lethal concentration 50% (LC₅₀) or lowest observed lethal concentration (LCLo) in inhalation dose derivation, also referred to as LC₅₀- or LCLo-based model;
SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as described in Eqs. 3-1 and 3-3 (循 Eqs. 3-1 及 3-3 所述模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值);
SN: skin notation (皮膚標記符號).

表 4-6 具四個以上 SN 化學物據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係(化學物經皮暴露之危害潛能等級依 SN 個數 7/6、5、4 區分為高、中及低三危害等級)^a

	All chemicals with 4 or more SNs		
	SI ratio (OEL-based model) ^a	SI ratio (LC ₅₀ -based model) ^a	SI ratio (LCLo-based model) ^a
Intercept	-3.038	-4.009	-4.916
Slope	0.592	0.338	0.472
r ²	0.972	0.898	0.847

^a TSCA ITC 原型模式：predictive model estimating skin exposure hazard potential of chemical using occupational exposure limit (OEL) as the reference concentration in inhalation dose derivation, also referred to in the table as OEL-based model;
TSCA ITC 修正模式：predictive model using inhalational lethal concentration 50% (LC₅₀) or lowest observed lethal concentration (LCLo) in inhalation dose derivation, also referred to as LC₅₀- or LCLo-based model;
SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as described in Eqs. 3-1 and 3-3 (循 Eqs. 3-1 及 3-3 所述模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值);
SN: skin notation (皮膚標記符號).

表 4-7 七 SN 數目群組之標的化學物經 Haz-Map 系統分類產生之八種化學物類別及各類別個數^a

Number of SNs	7	6	5	4	3	2	1	Total
Solvents	9	8	8	12	11	19	18	85
Nitrogen compounds	3	11	11	11	7	12	28	83
Pesticides	0	3	16	10	5	11	18	63
Toxic gases and vapors	2	3	4	6	1	6	14	36
Plastics and rubber	0	1	1	3	2	2	11	20
Other chemicals	1	0	5	7	9	7	26	55
Biological agents	0	0	0	0	0	0	1	1
Metals	1	3	2	1	0	4	6	17
Unknown	0	1	1	1	5	9	103	120
Total	16	30	48	51	40	70	225	480

^a SN: skin notation (皮膚標記符號);

Haz-Map: US National Library of Medicine Occupational Exposure to Hazardous Agents Database (美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫).

表 4-8 所有類別化學物^a與主要暴露途徑含皮膚暴露化學物^b依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 分佈比較

Median	SI ratio (OEL)		SI ratio (LC ₅₀)		SI ratio (LCLo)	
	All ^a	Skin-relevant ^b	All ^a	Skin-relevant ^b	All ^a	Skin-relevant ^b
7 SNs ^c	3.6710	3.3864	0.0122	0.0118	0.0107	0.0107
6 SNs	3.7031	3.7031	0.0189	0.0426	0.0124	0.0245
5 SNs	0.6370	0.5463	0.0036	0.0009	0.0016	0.0012
4 SNs	0.2430	0.2430	0.0026	0.0072	0.0012	0.0015
Wilcoxon	-1.342		-0.73		-0.535	
P(T ≤ t) 雙尾	0.18		0.465		0.593	
	non-significant		non-significant		non-significant	

^a All: all chemicals selected as target compounds in this study, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” “pesticides,” “toxic gases and vapors,” “plastics and rubber,” “Other chemicals,” “biological agents,” “metals,” and “unknown” according to the *US National Library of Medicine Occupational Exposure to Hazardous Agents database* classification (Haz-Map) system (含本研究中所有類別化學物);

^b Skin-relevant: chemicals for which skin exposure is considered a relevant route of exposure, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” “pesticides,” and “toxic gases and vapors” by Haz-Map (含 Haz-Map 分類系統中 solvents、Nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類化學物)。

表 4-9 具四個以上 SN 且主要暴露途徑含皮膚暴露之化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係(化學物經皮暴露之危害潛能等級依化學物所具有之 SN 個數區分為四級；依序為等級七、六、五及四)

Skin-relevant chemicals^b with 4 or more SNs			
	SI ratio (OEL-based model^a)	SI ratio (LC₅₀-based model^a)	SI ratio (LCLo-based model^a)
Intercept	-2.290	-3.376	-4.443
Slope	0.426	0.229	0.384
r ²	0.876	0.185	0.596

^a TSCA ITC 原型模式：predictive model estimating skin exposure hazard potential of chemical using occupational exposure limit (OEL) as the reference concentration in inhalation dose derivation, also referred to in the table as OEL-based model;
TSCA ITC 修正模式：predictive model using inhalational lethal concentration 50% (LC₅₀) or lowest observed lethal concentration (LCLo) in inhalation dose derivation, also referred to as LC₅₀- or LCLo-based model;
SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as described in Eqs. 3-1 and 3-3 (循 Eqs. 3-1 及 3-3 所述模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值);
SN: skin notation (皮膚標記符號).

^b Skin-relevant chemicals: chemicals for which skin exposure is considered a relevant route of exposure, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” “pesticides,” and “toxic gases and vapors” by Haz-Map (含 Haz-Map 分類系統中 solvents、Nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類化學物).

表 4-10 主要暴露途徑含皮膚暴露化學物^a與主要暴露途徑為皮膚暴露化學物^b依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio 分佈比較

Median	SI ratio (OEL)		SI ratio (LC ₅₀)		SI ratio (LCLo)	
	Skin-relevant ^a	Skin-dominant ^b	Skin-relevant ^a	Skin-dominant ^b	Skin-relevant ^a	Skin-dominant ^b
7 SNs	3.3864	2.8620	0.0118	0.0078	0.0107	0.0076
6 SNs	3.7031	1.4016	0.0426	0.0189	0.0245	0.0124
5 SNs	0.5463	0.5463	0.0009	0.0007	0.0012	0.0008
4 SNs	0.2430	0.2286	0.0072	0.0013	0.0015	0.0010
Wilcoxon	-1.604		-1.826		-1.826	
P(T ≤ t) 雙尾	0.109		0.068		0.068	
	non-significant		non-significant		non-significant	

^a Skin-relevant: chemicals for which skin exposure is considered a relevant route of exposure, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” “pesticides,” and “toxic gases and vapors” by Haz-Map (含 Haz-Map 分類系統中 solvents、Nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類化學物);

^b Skin-dominant: chemicals for which skin exposure is considered the dominant route of exposure, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” and “pesticides” by Haz-Map (含 Haz-Map 分類系統中 solvents、Nitrogen compounds、及 pesticides 三類化學物).

表 4-11 具四個以上 SN 且主要暴露途徑為皮膚暴露之化學物依據 TSCA

ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係(化學物經皮暴露之危害潛能等級依化學物所具有之 SN 個數區分為四級；依序為等級七、六、五及四)

	Skin-dominant chemicals ^b with 4 or more SNs		
	SI ratio (OEL-based model ^a)	SI ratio (LC ₅₀ -based model ^a)	SI ratio (LCLo-based model ^a)
Intercept	-2.111	-4.565	-4.634
Slope	0.370	0.380	0.383
r ²	0.997	0.538	0.677

^a TSCA ITC 原型模式：predictive model estimating skin exposure hazard potential of chemical using occupational exposure limit (OEL) as the reference concentration in inhalation dose derivation, also referred to in the table as OEL-based model;
TSCA ITC 修正模式：predictive model using inhalational lethal concentration 50% (LC₅₀) or lowest observed lethal concentration (LCLo) in inhalation dose derivation, also referred to as LC₅₀- or LCLo-based model;
SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as described in Eqs. 3-1 and 3-3 (循 Eqs. 3-1 及 3-3 所述模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值);
SN: skin notation (皮膚標記符號).

^b Skin-dominant chemicals: chemicals for which skin exposure is considered the dominant route of exposure, including those classified as “solvents,” “Nitrogen compounds,” and “pesticides” by Haz-Map (含 Haz-Map 分類系統中 solvents、Nitrogen compounds、及 pesticides 三類化學物).

表 4-12 具四個以上 SN 之 solvent 類化學物依據 TSCA ITC 原型與修正模式產生之 SI ratio^a 與 SN 個數之對數線性迴歸關係(化學物經皮暴露之危害潛能等級依化學物所具有之 SN 個數區分為四級；依序為等級七、六、五及四)

	Solvents with 4 or more SNs		
	SI ratio (OEL-based model) ^a	SI ratio (LC ₅₀ -based model) ^a	SI ratio (LCLo-based model) ^a
Intercept	-4.185	-6.112	-5.823
Slope	0.683	0.609	0.507
r ²	0.976	0.988	0.996

^a TSCA ITC 原型模式：predictive model estimating skin exposure hazard potential of chemical using occupational exposure limit (OEL) as the reference concentration in inhalation dose derivation, also referred to in the table as OEL-based model;
TSCA ITC 修正模式：predictive model using inhalational lethal concentration 50% (LC₅₀) or lowest observed lethal concentration (LCLo) in inhalation dose derivation, also referred to as LC₅₀- or LCLo-based model;
SI ratio: ratio of skin dose to inhalation dose as described in Eqs. 3-1 and 3-3 (循 Eqs. 3-1 及 3-3 所述模式推導而得之化學物皮膚暴露危害潛能預測值);
SN: skin notation (皮膚標記符號).

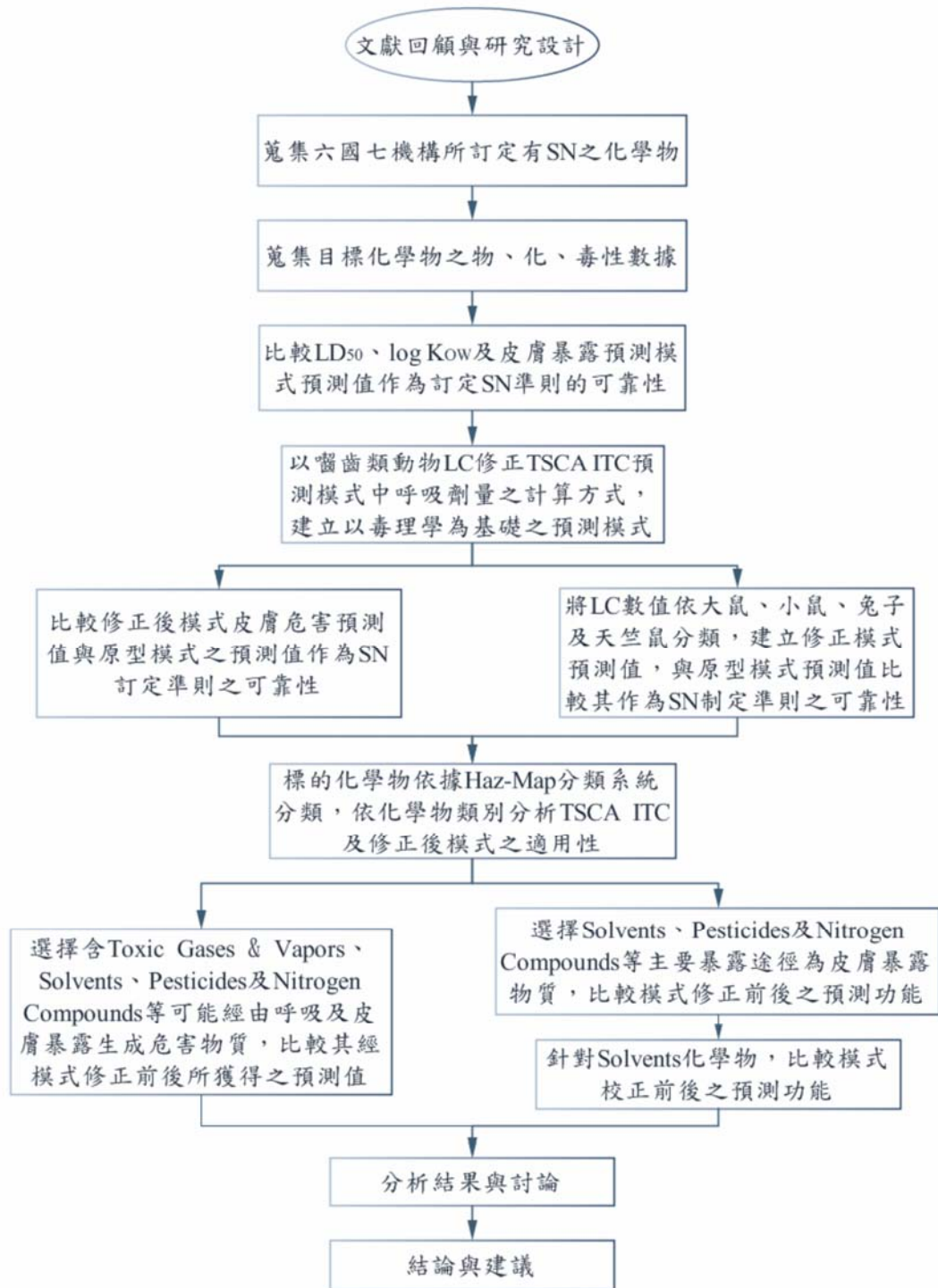


圖 1-1 本論文研究之研究架構與預設進程(SN：皮膚標記符號；LD₅₀：皮膚半致死劑量；log K_{OW}：正辛醇—水分配係數對數值；LC：呼吸致死濃度；TSCA ITC 預測模式：皮膚暴露危害預測模式；Haz-Map：美國國家醫學圖書館危害物質職業暴露資料庫)

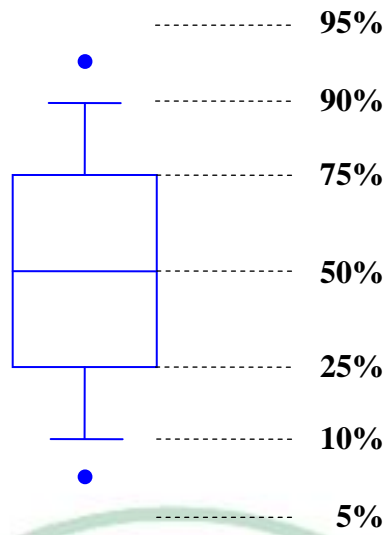


圖 1-2 本研究使用箱型圖(Box-Plot)中各百分位數之區間表示



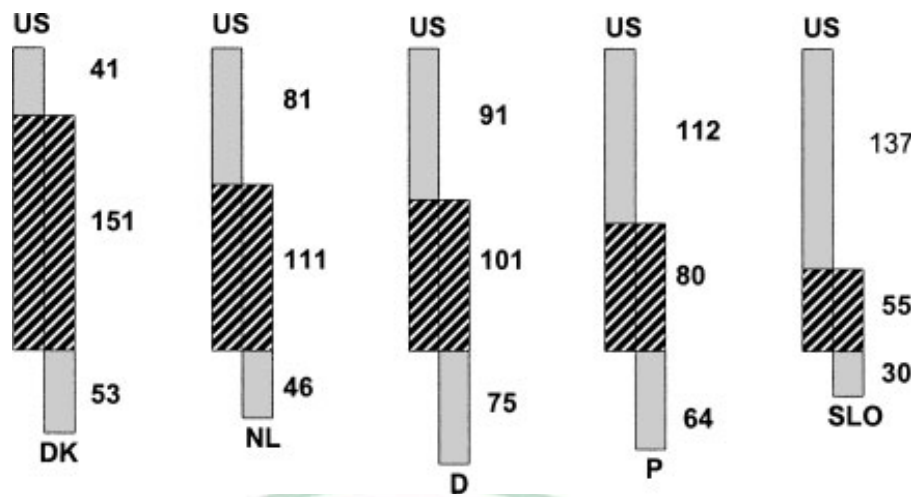


圖 2-1 美國 ACGIH (US)與丹麥(DK)、荷蘭(NL)、德國(DE)、波蘭(PL)及斯洛伐克(SLO)等五國間 SN 之差異⁽⁸⁾



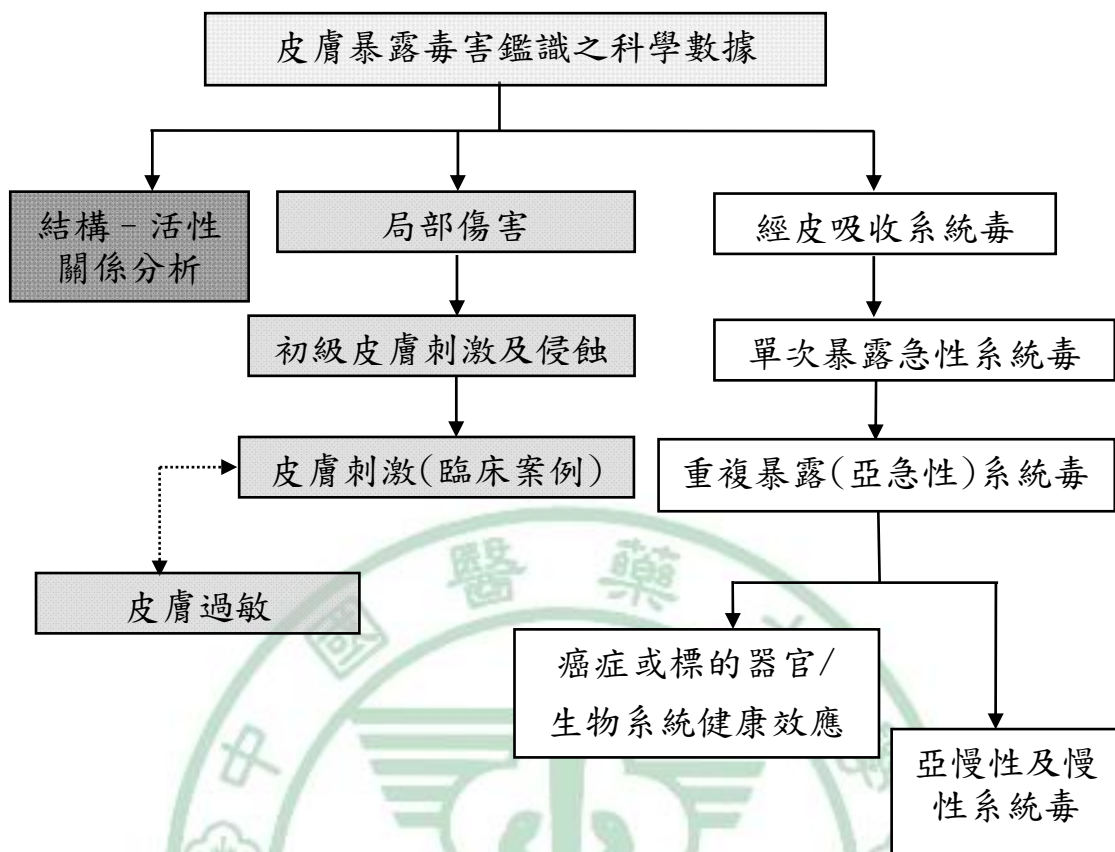


圖 2-2 用於判斷化學物是否為皮膚暴露危害因子之臨床及動物實驗數據⁽⁹⁾

化學物數目佔全體SN總數百分比(%)

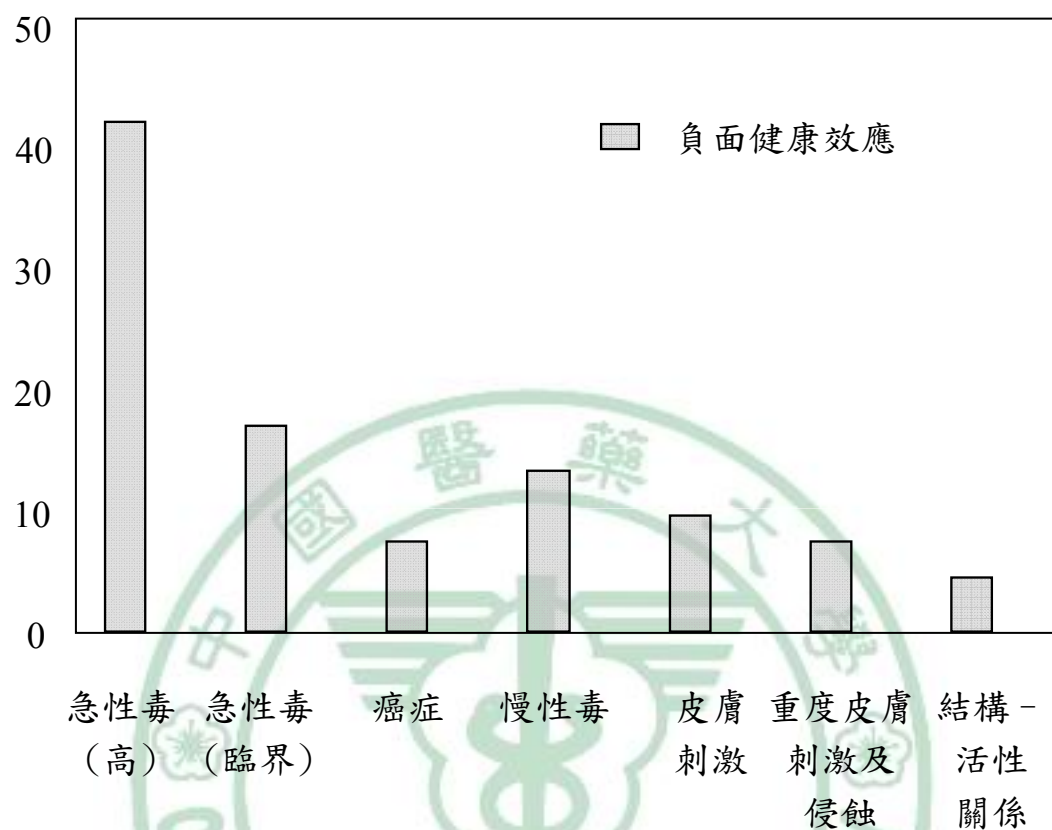


圖 2-3 NIOSH 授予 SN 化學物經由皮膚接觸所引發之主要負面健康效應⁽⁹⁾

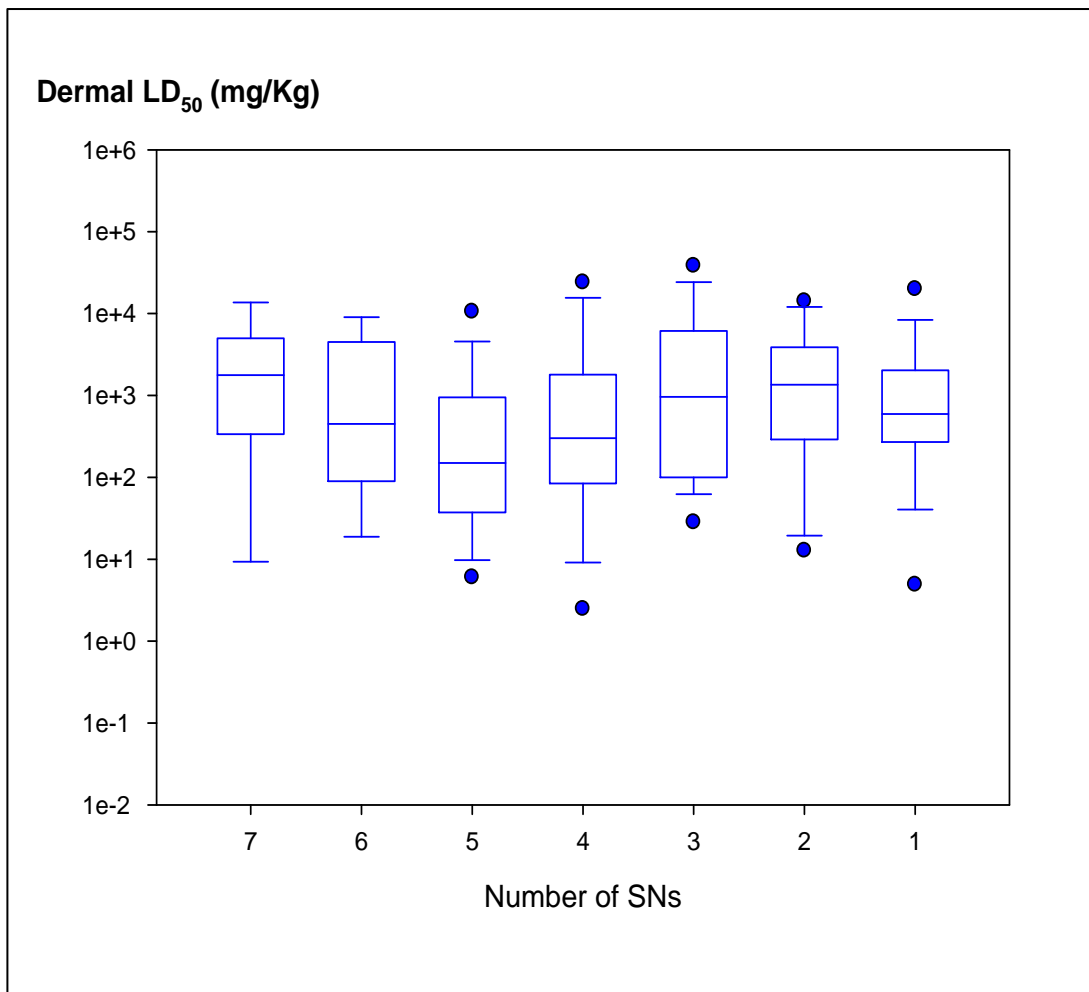


圖 4-1 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物之皮膚半致死劑量(dermal LD₅₀)分佈箱型圖

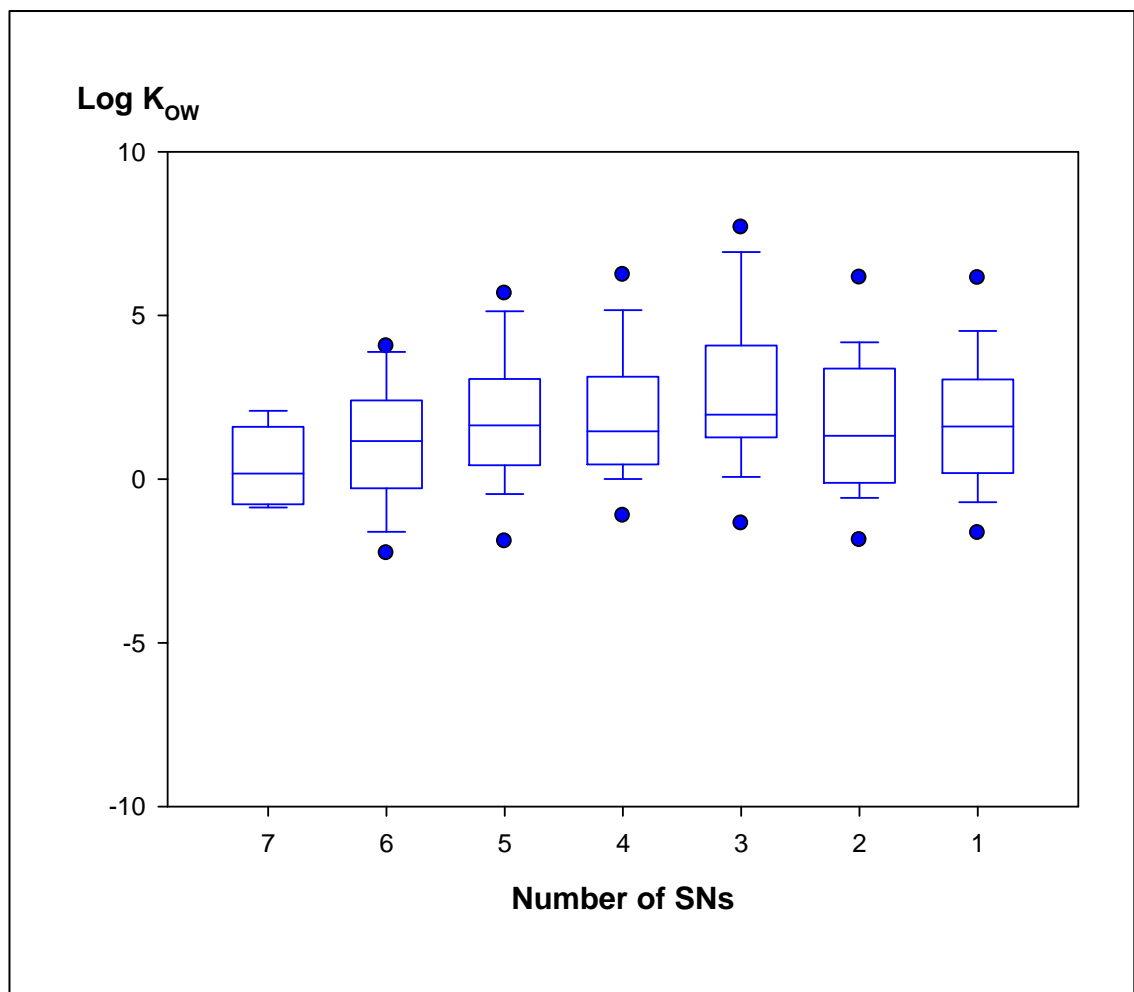


圖 4-2 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物之正辛醇—水分配係數對數值(log K_{ow})分佈箱型圖

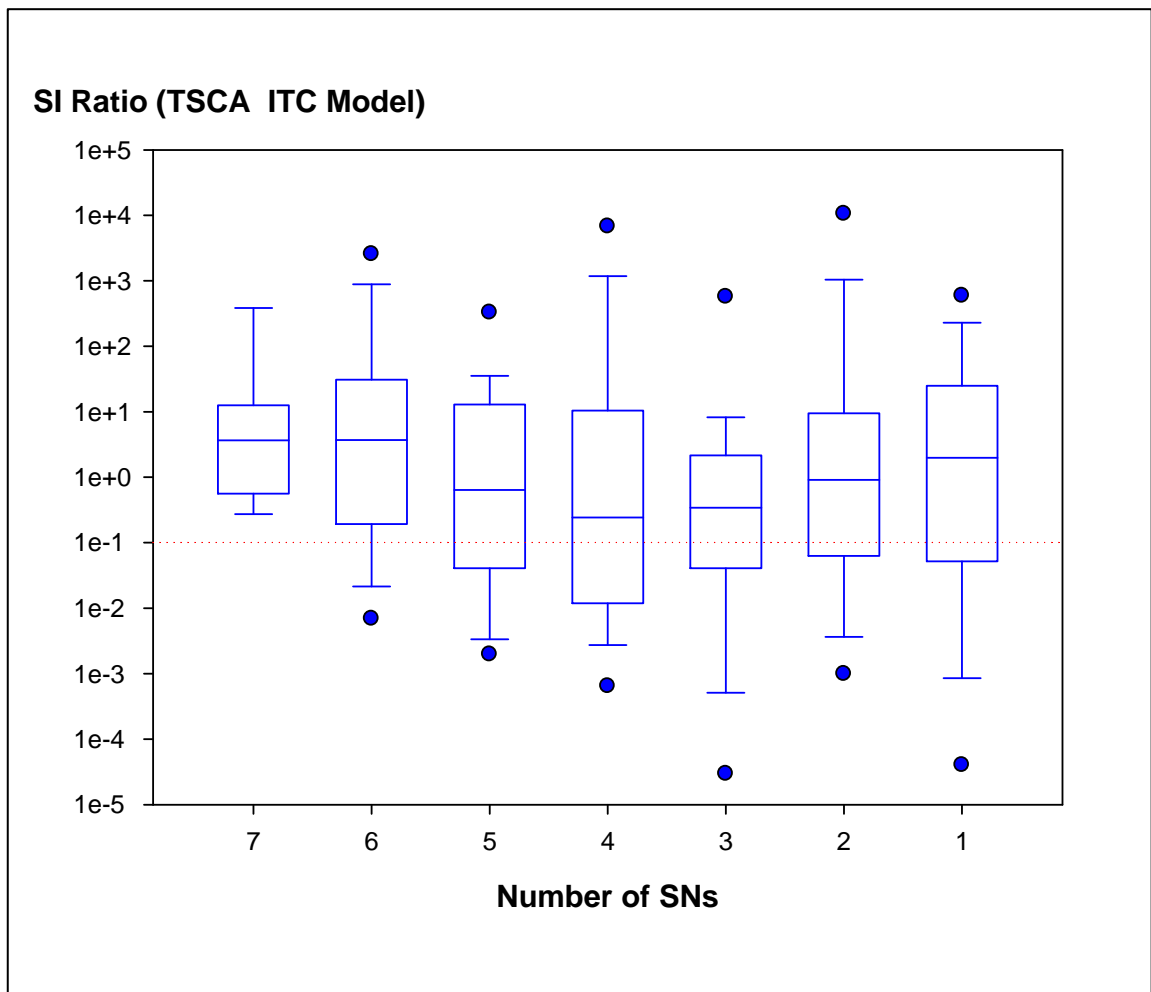


圖 4-3 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物之 TSCA ITC 原型模式(TSCA ITC model)預測值(SI ratio)分佈箱型圖

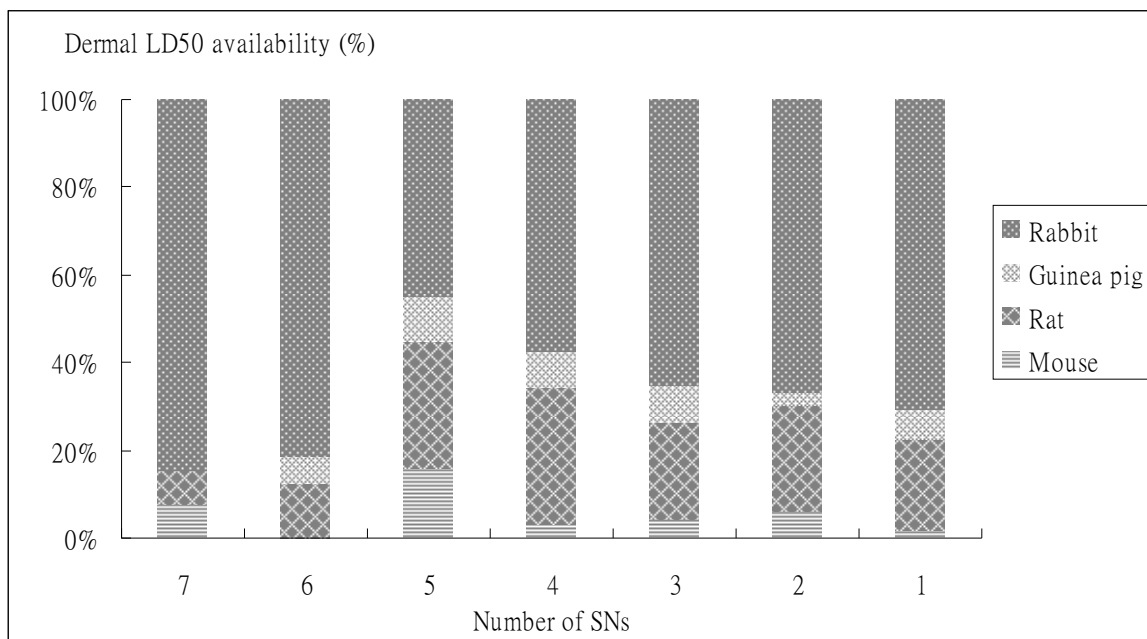


圖 4-4 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物所有之皮膚半致死劑量(dermal LD₅₀)源自兔子(rabbit)、天竺鼠(guinea pig)、大鼠(rat)、及小鼠(mouse)等四類齧齒類動物之比例

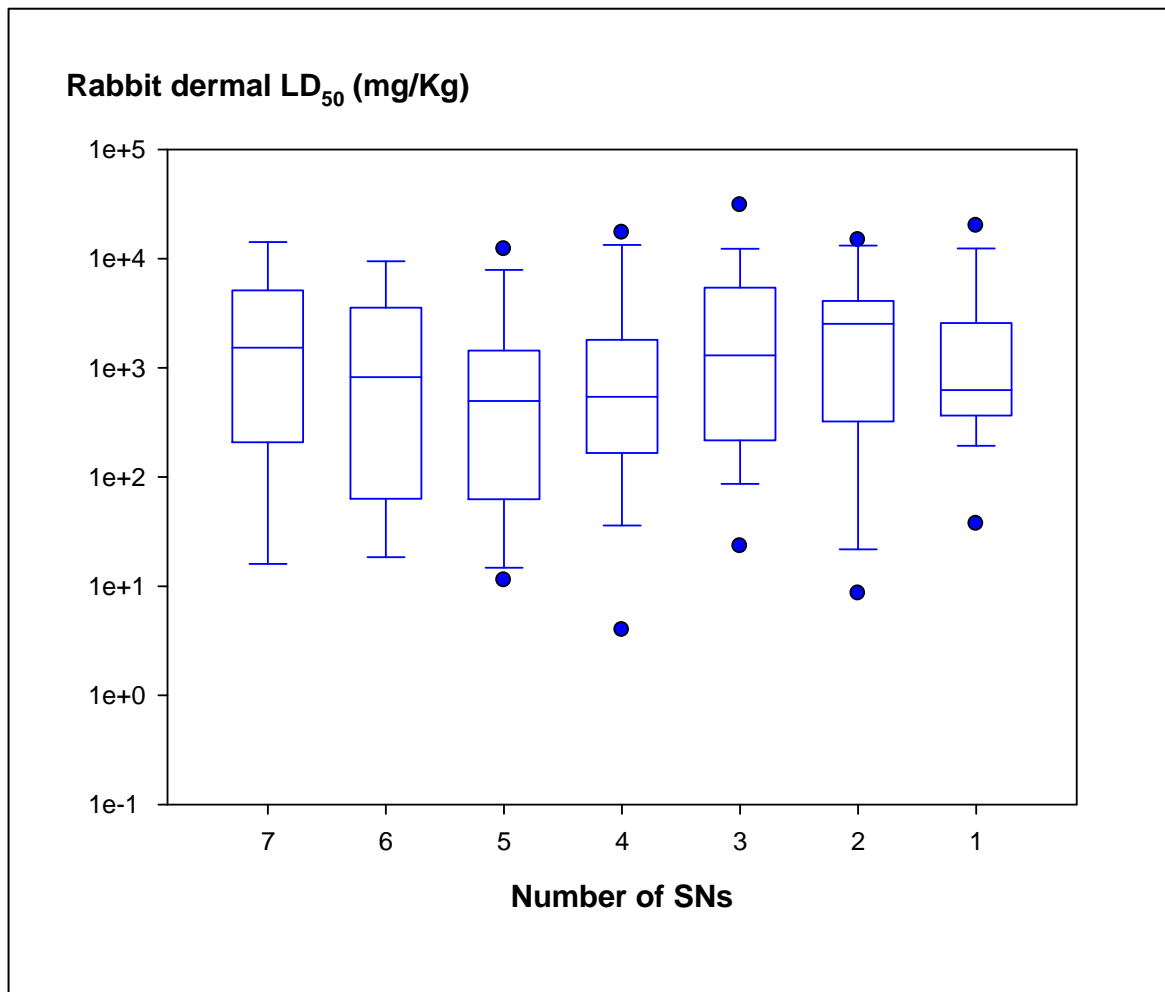


圖 4-5 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物源自兔子(rabbit)之皮膚半致死劑量(dermal LD₅₀)分佈箱型圖

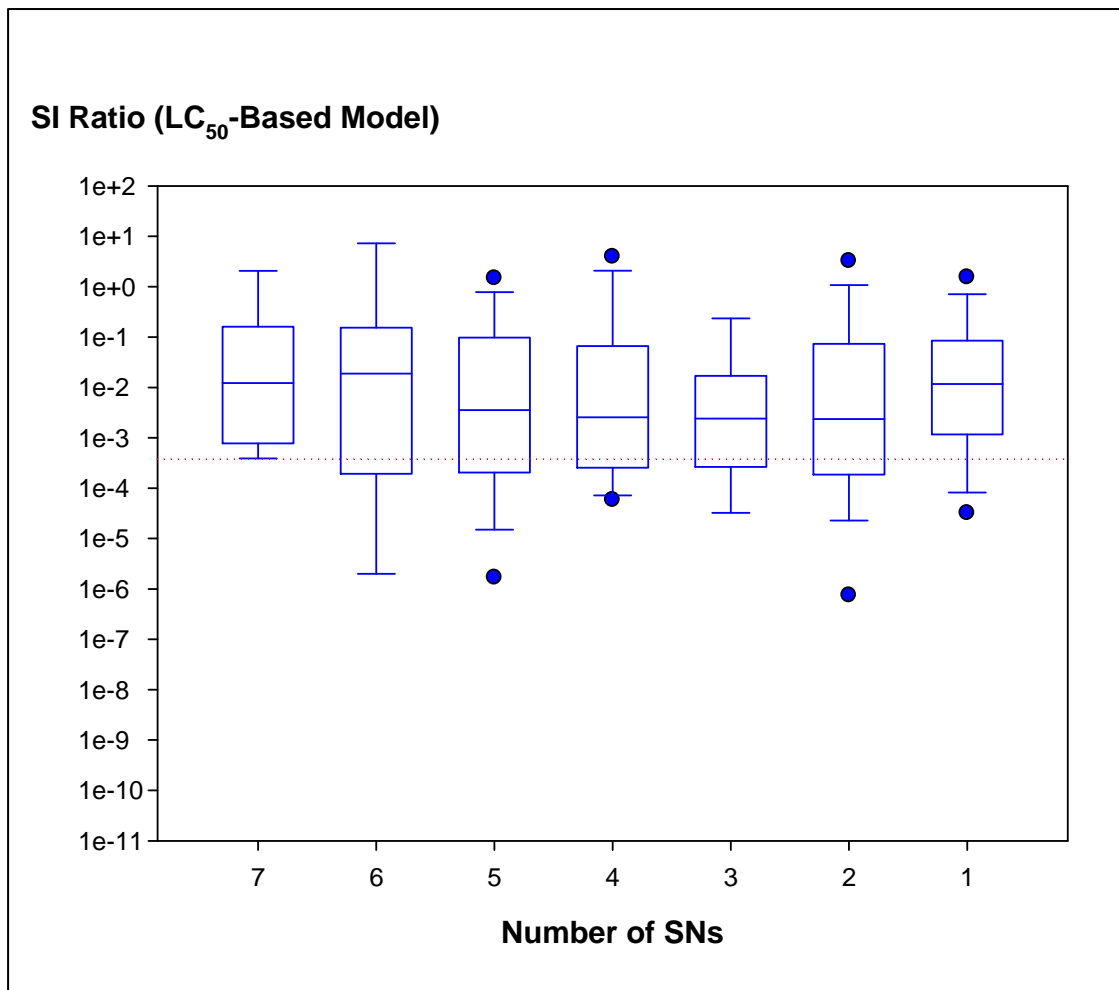


圖 4-6 不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物以呼吸半致死劑量修正模式(LC₅₀-based model)所產生之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈箱型圖(圖中虛線值 0.0004 表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LC₅₀修正模式恕限值)

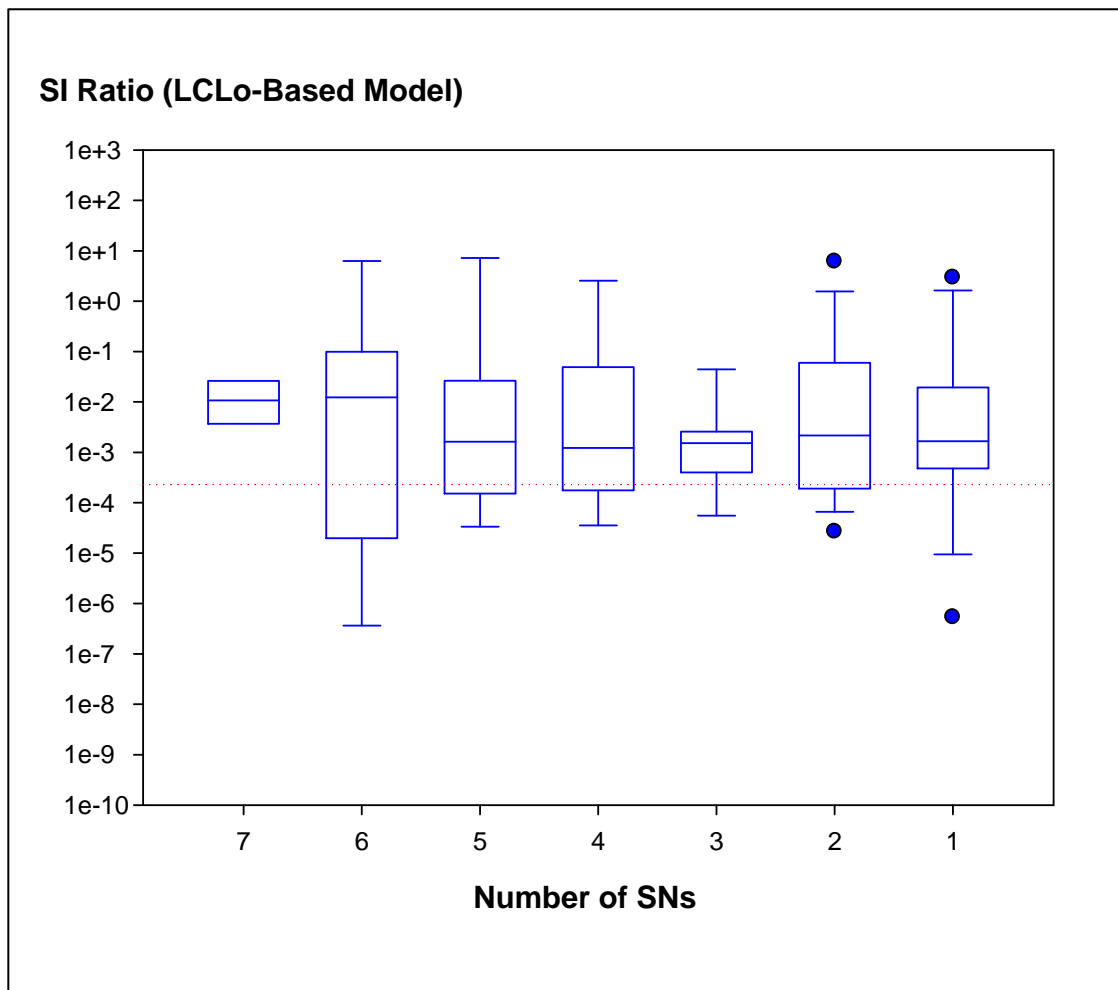


圖 4-7 不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物以最低呼吸致死劑量修正模式(LCLo-based model)所產生之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈箱型圖(圖中虛線值 0.0002 表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LCLo 修正模式恕限值)

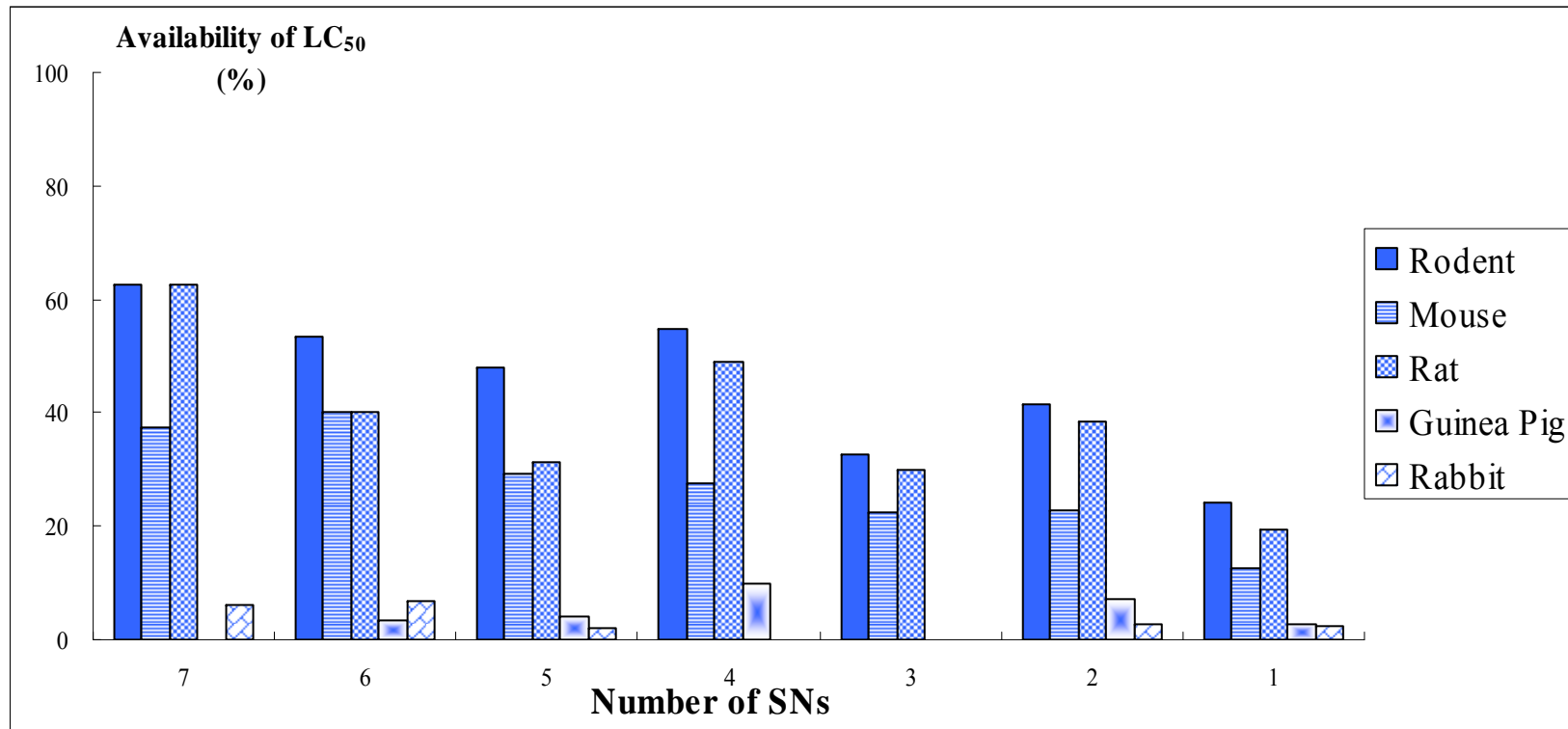


圖 4-8 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物所有之呼吸半致死劑量(inhalational LC₅₀)依齧齒類動物整體 (rodent)與依兔子(rabbit)、天竺鼠(guinea pig)、大鼠(rat)、及小鼠(mouse)等四類動物區分之有效數據百分比

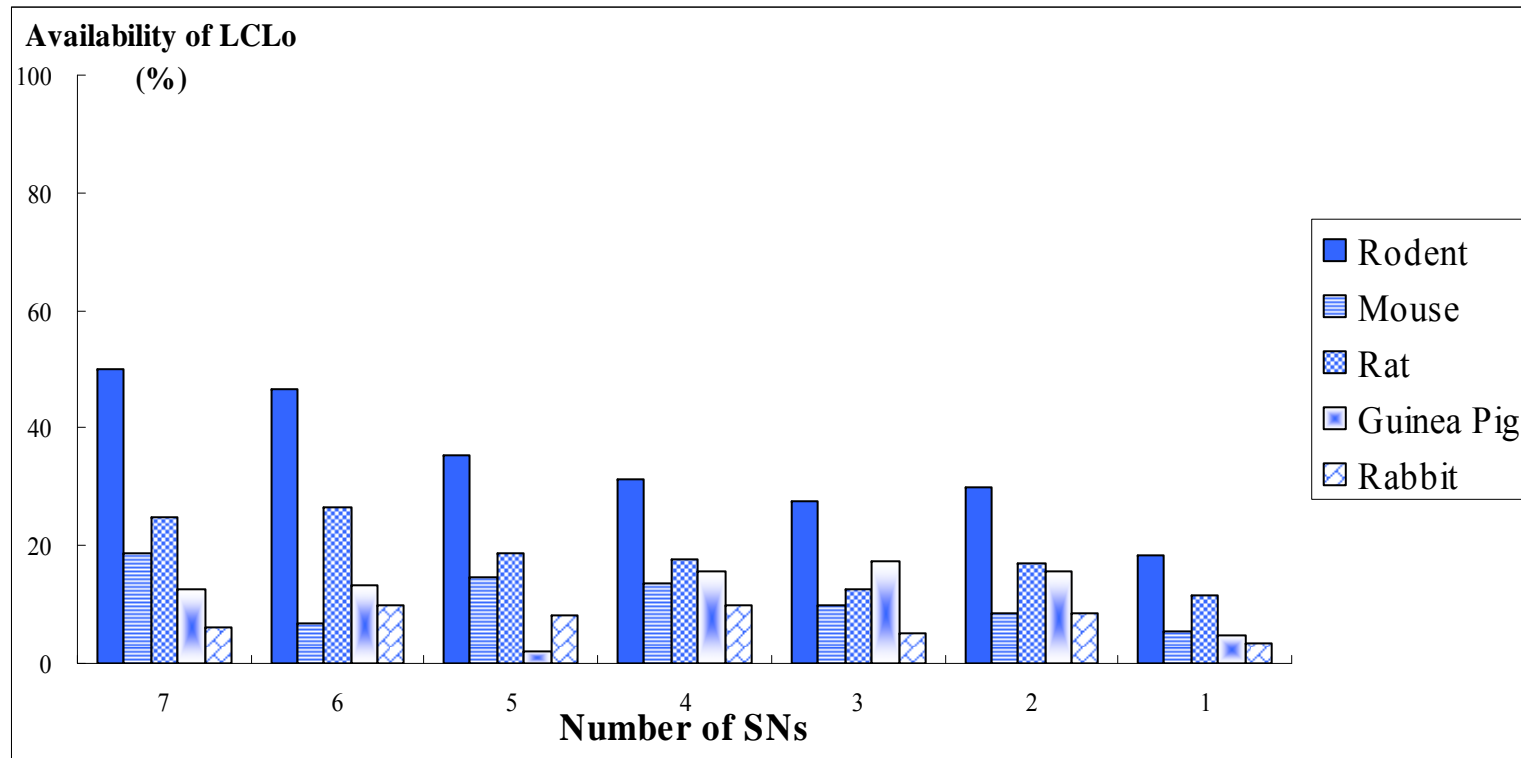


圖 4-9 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)化學物所有之最低呼吸致死劑量(inhalational LCLo)依齧齒類動物
 整體(rodent)與兔子(rabbit)、天竺鼠(guinea pig)、大鼠(rat)、及小鼠(mouse)等四類動物區分有效數據百分比

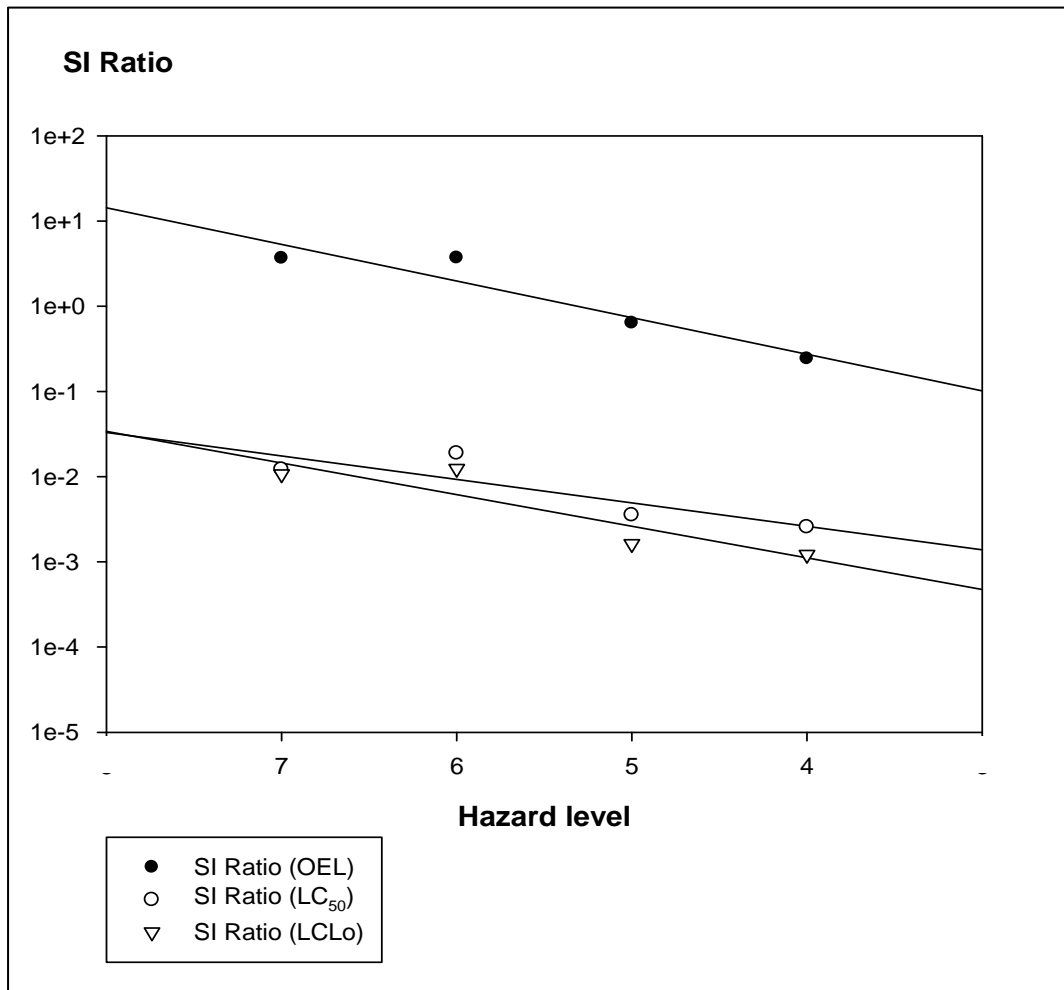


圖 4-10 具 4 個以上皮膚標記符號(SN)之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式計算而得皮膚暴露危害預測值(SI ratio)對數值與皮膚暴露危害等級(Hazard Level)之線性關係(屬危害等級 7、6、5 及 4 之化學物分別具有 7、6、5 及 4 SNs；SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo)分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

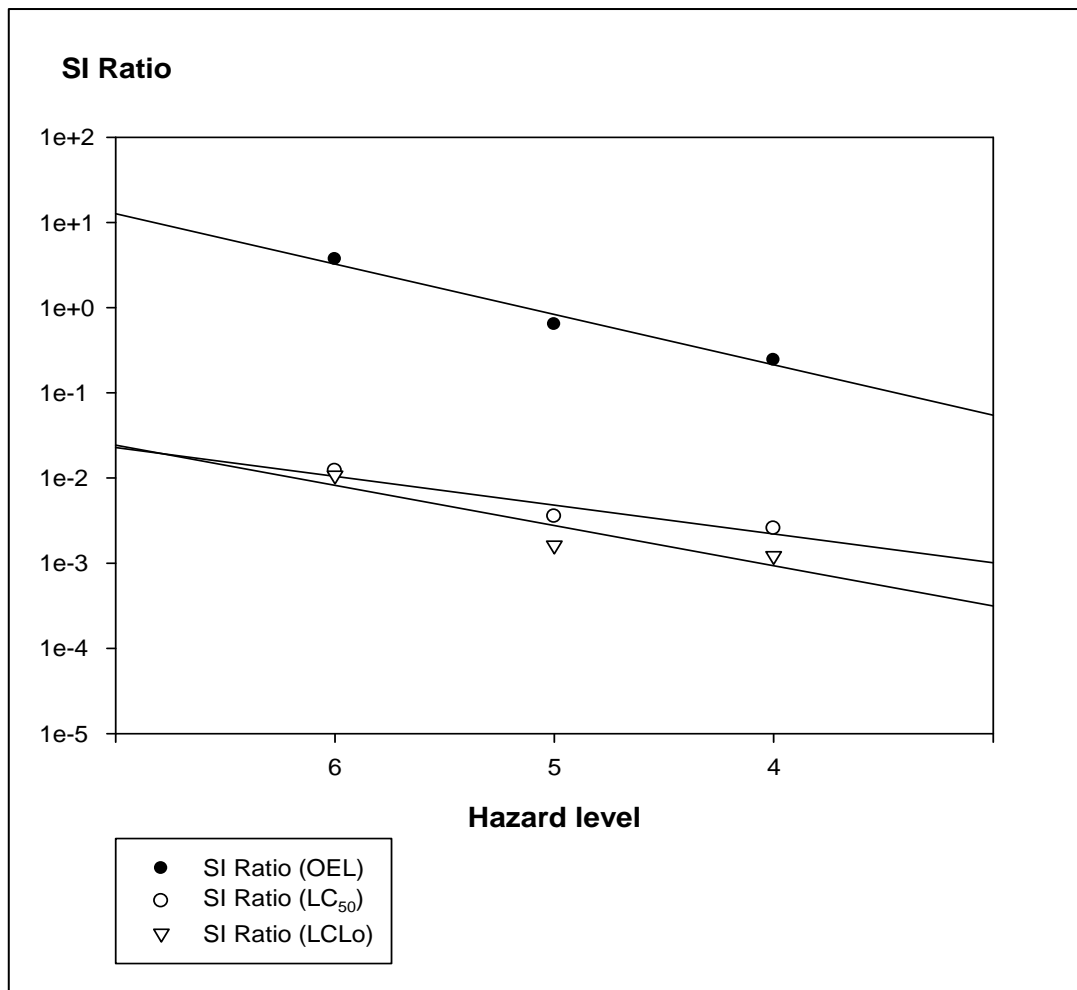


圖 4-11 具 4 個以上皮膚標記符號(SN)之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式計算而得皮膚暴露危害預測值(SI ratio)對數值與皮膚暴露危害等級(Hazard Level)之線性關係(屬危害等級 6、5 及 4 之化學物分別具有 7 加 6、5 及 4 SNs；SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo)分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

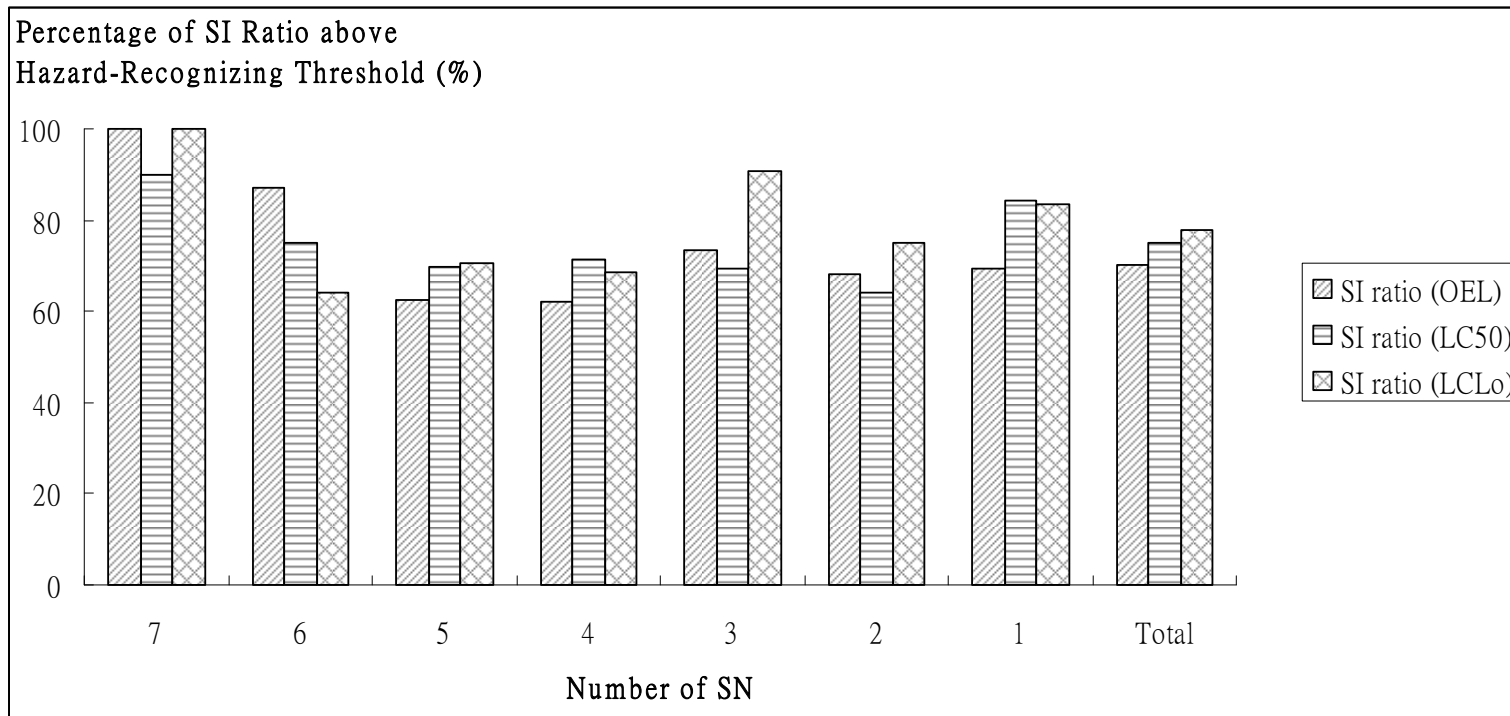


圖 4-12 具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之標的化學物其 TSCA ITC 原型與修正模式皮膚暴露危害預測值 (SI ratio)高於各模式危害辨識恕限值(hazard-recognizing threshold)之比例與分佈(SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo)分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

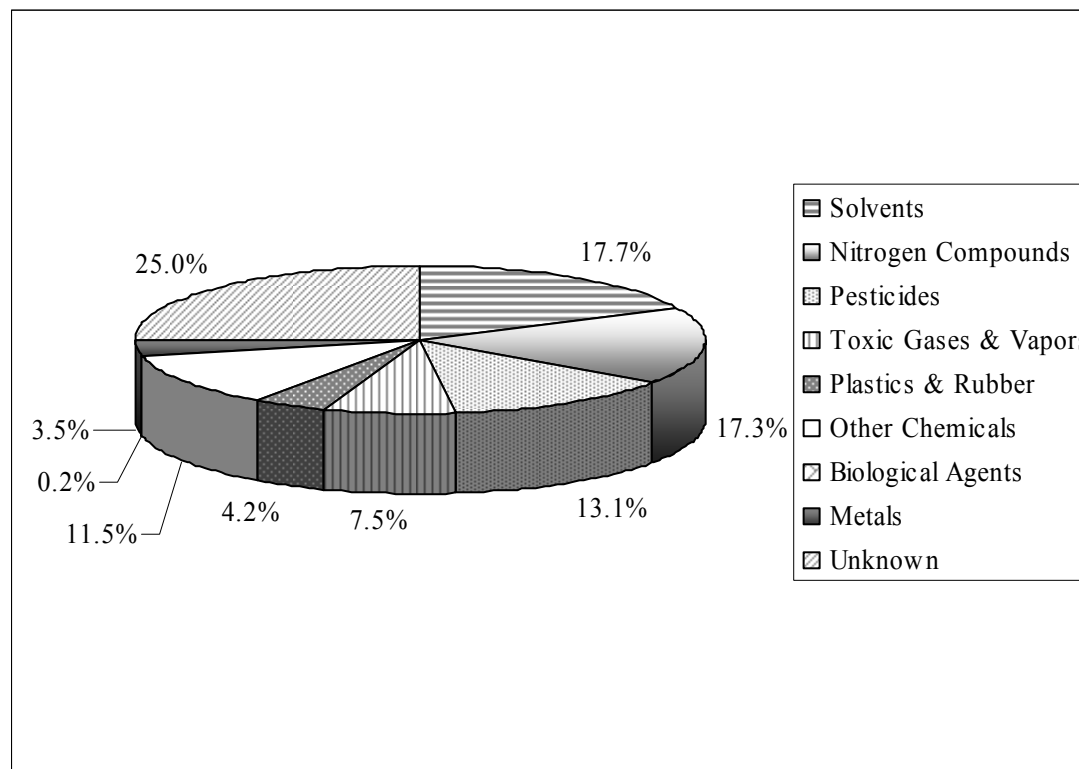


圖 4-13 標的化學物經由美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫系統分類後各類別化學物佔所有化學物之比例

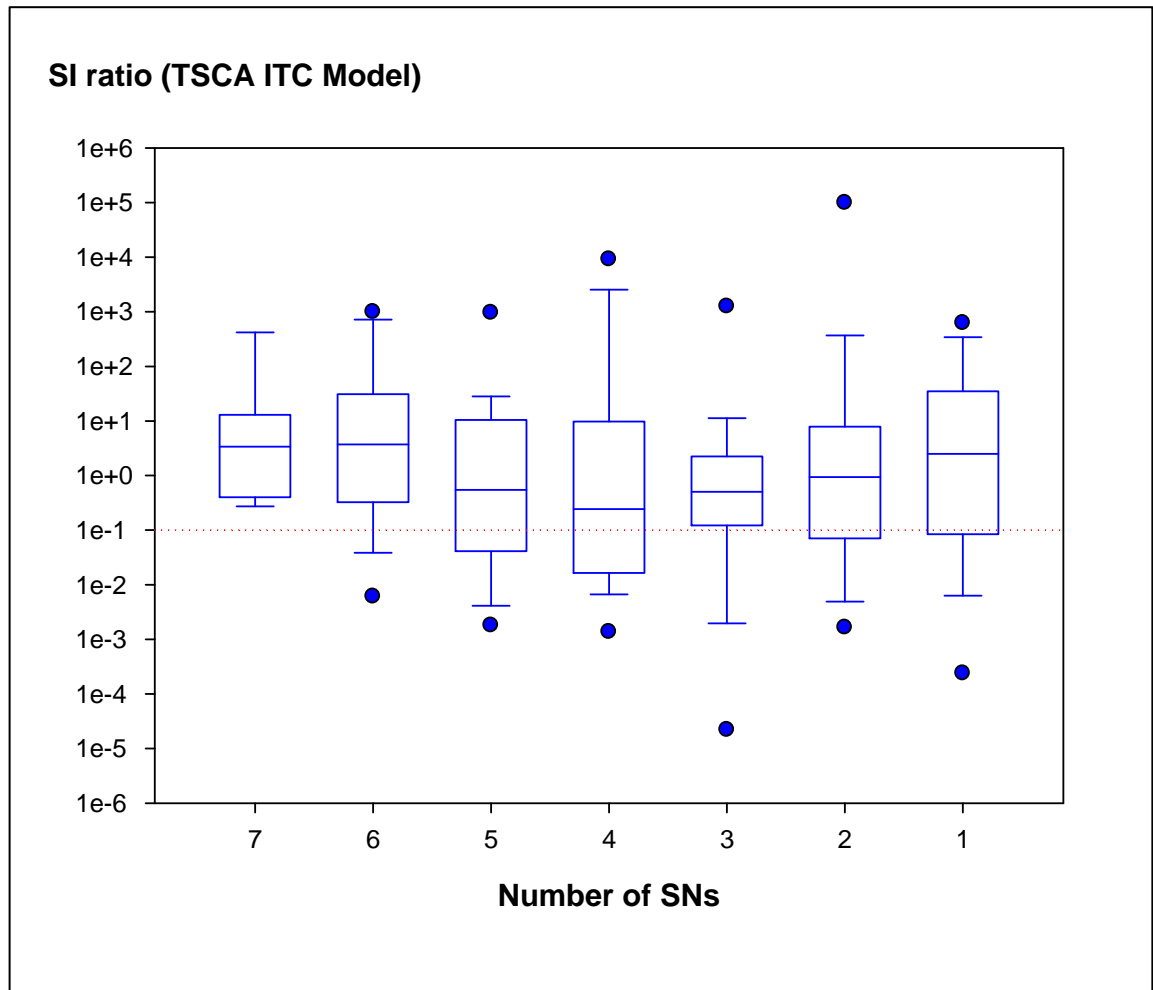


圖 4-14 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之標的化學物經 TSCA ITC 原型模式(TSCA ITC model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式建議之危害辨識界限值)

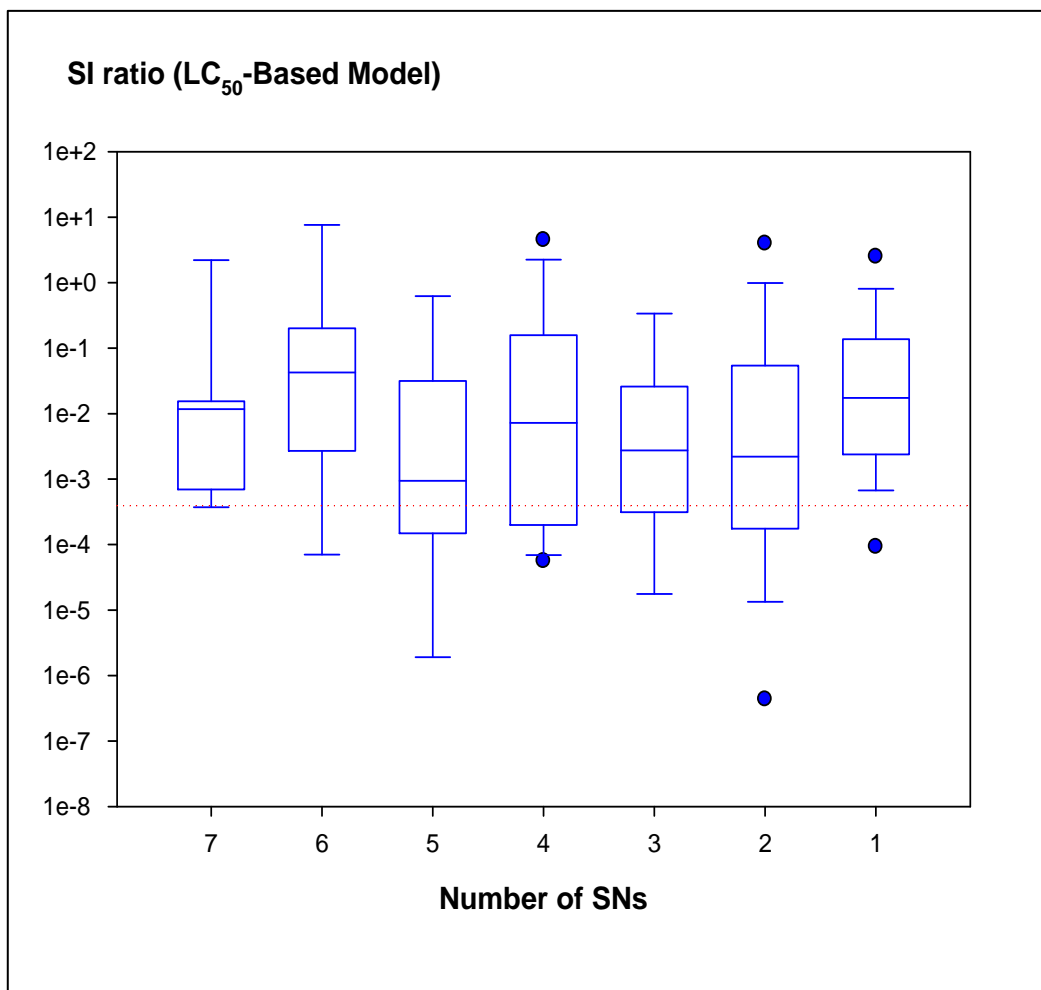


圖 4-15 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之標的化學物經呼吸半致死劑量修正模式(LC₅₀-based model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LC₅₀ 修正模式恕限值)

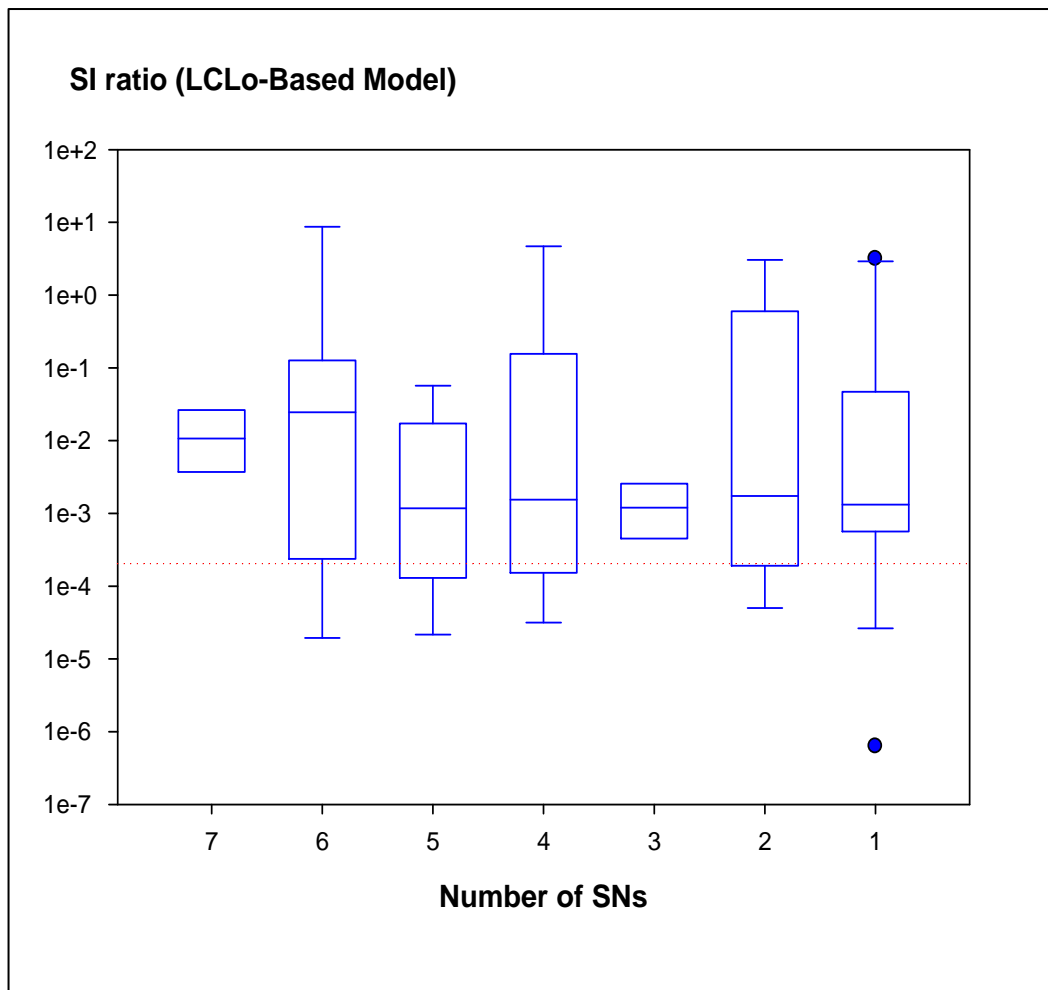


圖 4-16 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之標的化學物經最低呼吸致死劑量修正模式(LCLo-based model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LCLo 修正模式恕限值)

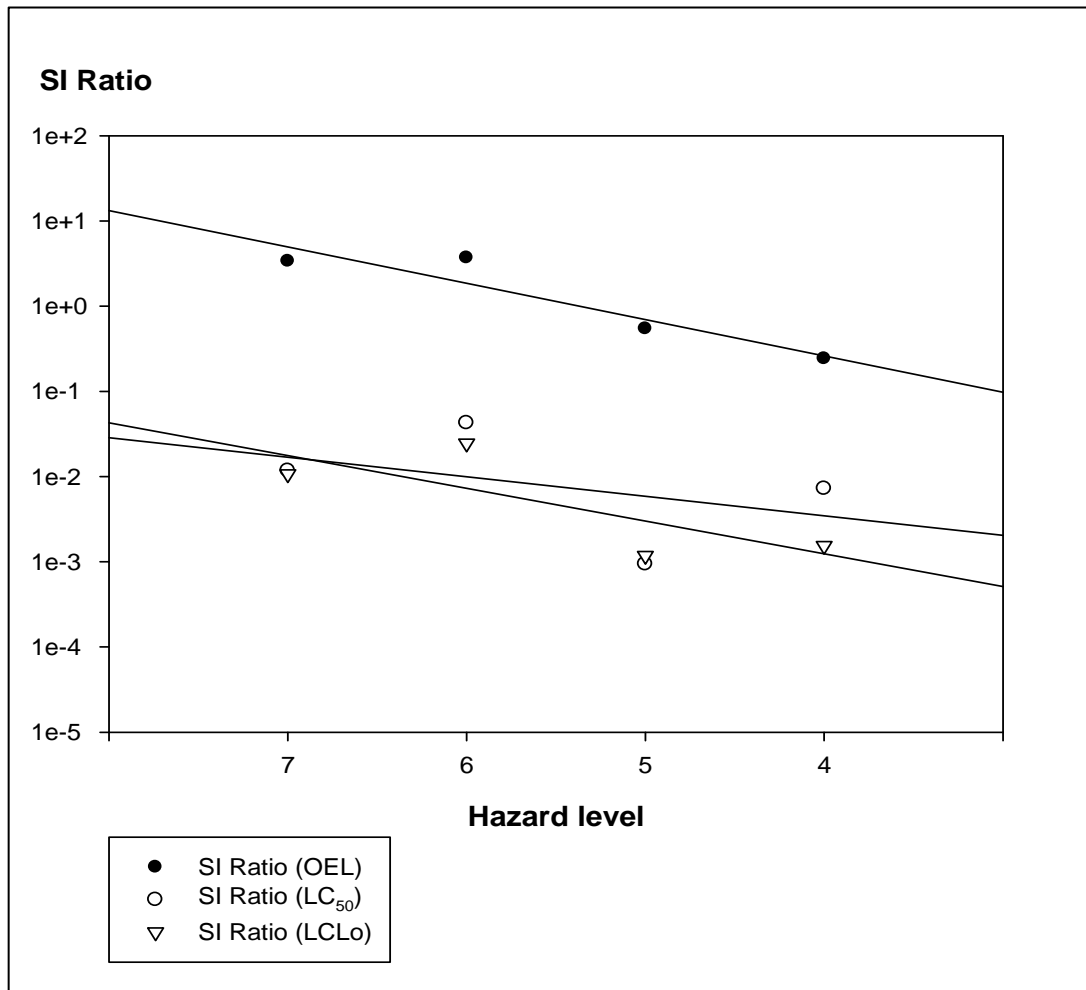


圖 4-17 具 4 個以上皮膚標記符號(SN)且主要暴露途徑包括皮膚之化學物(Haz-Map 資料庫分類系統中之 solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors 四類)以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)對數值與皮膚暴露危害等級(Hazard Level)之線性關係(屬危害等級 7、6、5 及 4 之化學物分別具有 7、6、5 及 4 SNs；SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo)分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

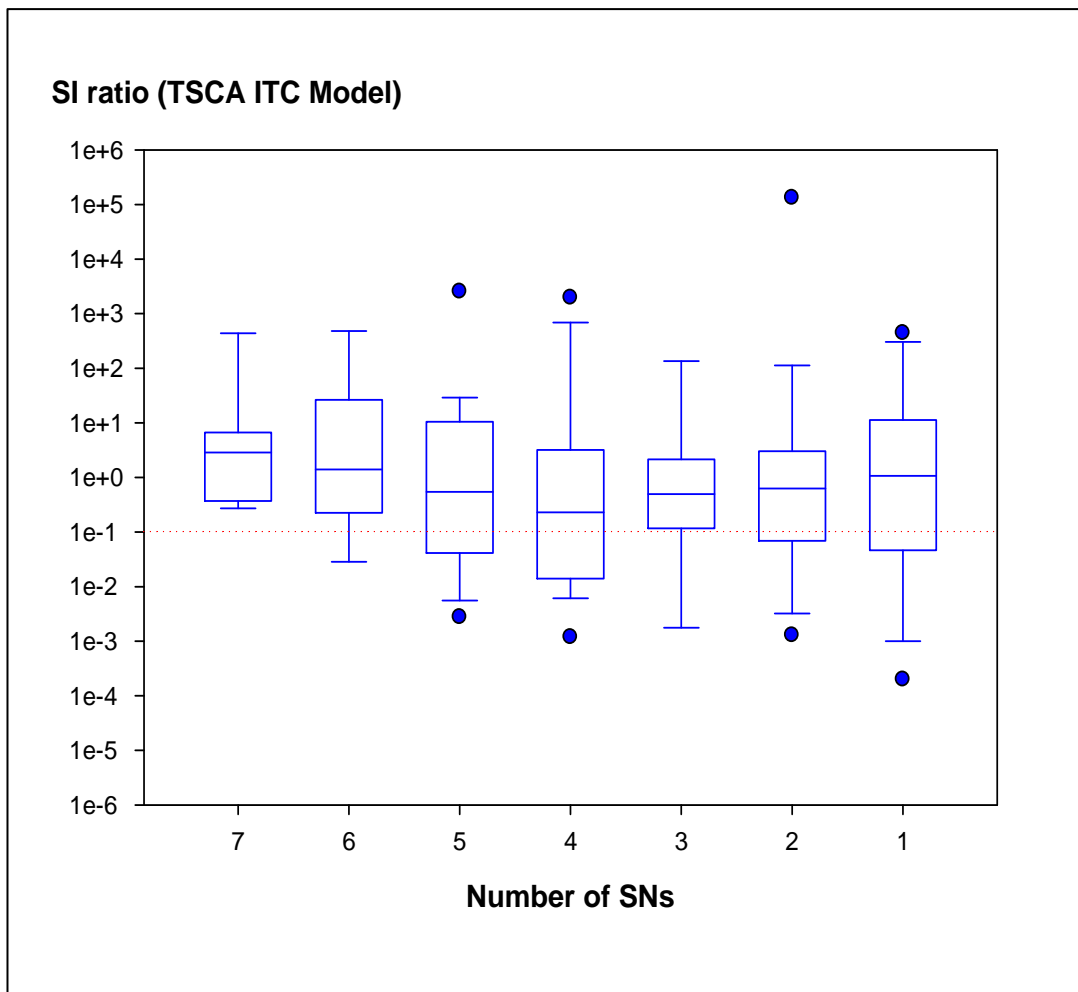


圖 4-18 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之標的化學物經 TSCA ITC 原型模式(TSCA ITC model) 推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式建議之危害辨識界限值)

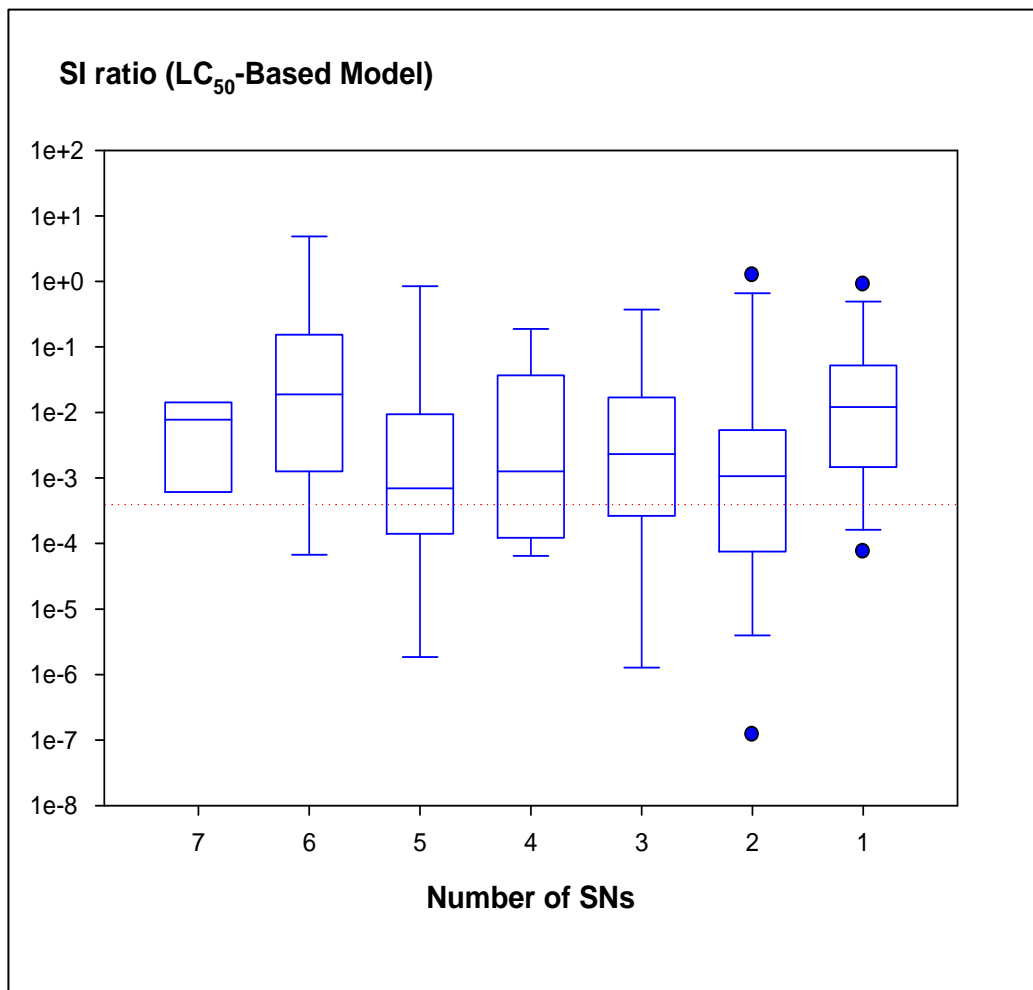


圖 4-19 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號 (number of SNs) 之標的化學物經呼吸半致死劑量修正模式 (LC₅₀-based model) 推估之皮膚暴露危害預測值 (SI ratio) 分佈 (圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LC₅₀ 修正模式恕限值)

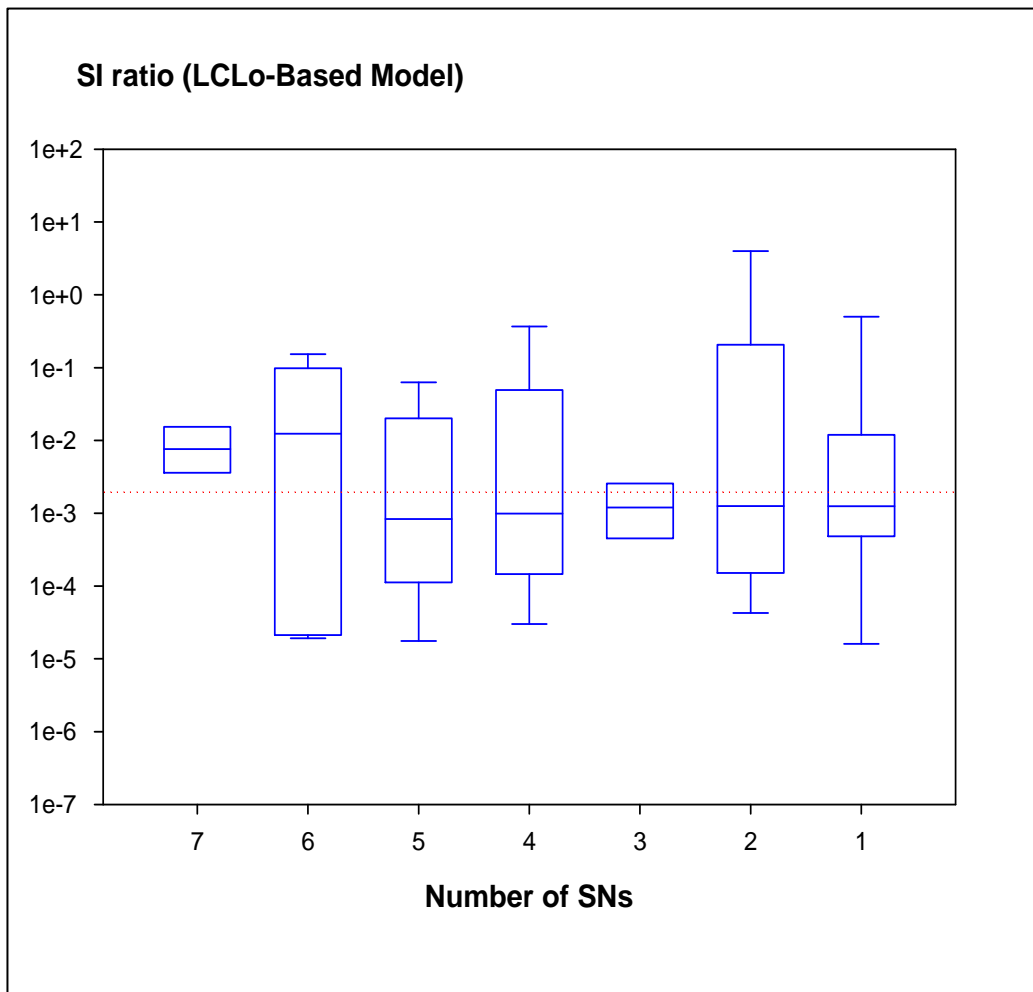


圖 4-20 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類、具不同數目皮膚標記符號 (number of SNs) 之標的化學物經最低呼吸致死劑量修正模式 (LCLo-based model) 推估之皮膚暴露危害預測值 (SI ratio) 分佈 (圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LCLo 修正模式恕限值)

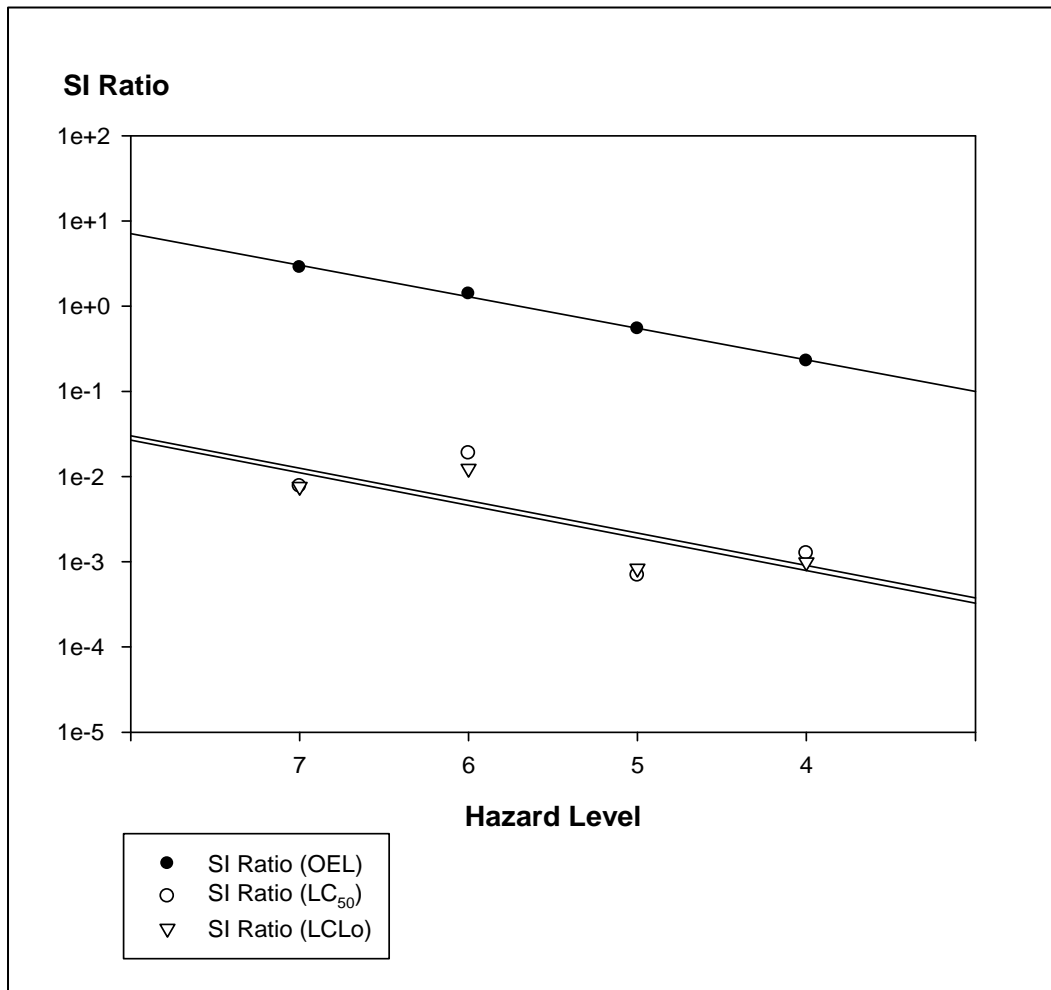


圖 4-21 具 4 個以上皮膚標記符號(SN)且主要暴露途徑為皮膚之化學物 (Haz-Map 資料庫分類系統中之 solvents、nitrogen compounds 及 pesticides 三類) 以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)對數值與皮膚暴露危害等級(Hazard Level)之線性關係(屬危害等級 7、6、5 及 4 之化學物分別具有 7、6、5 及 4 SNs；SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo)分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

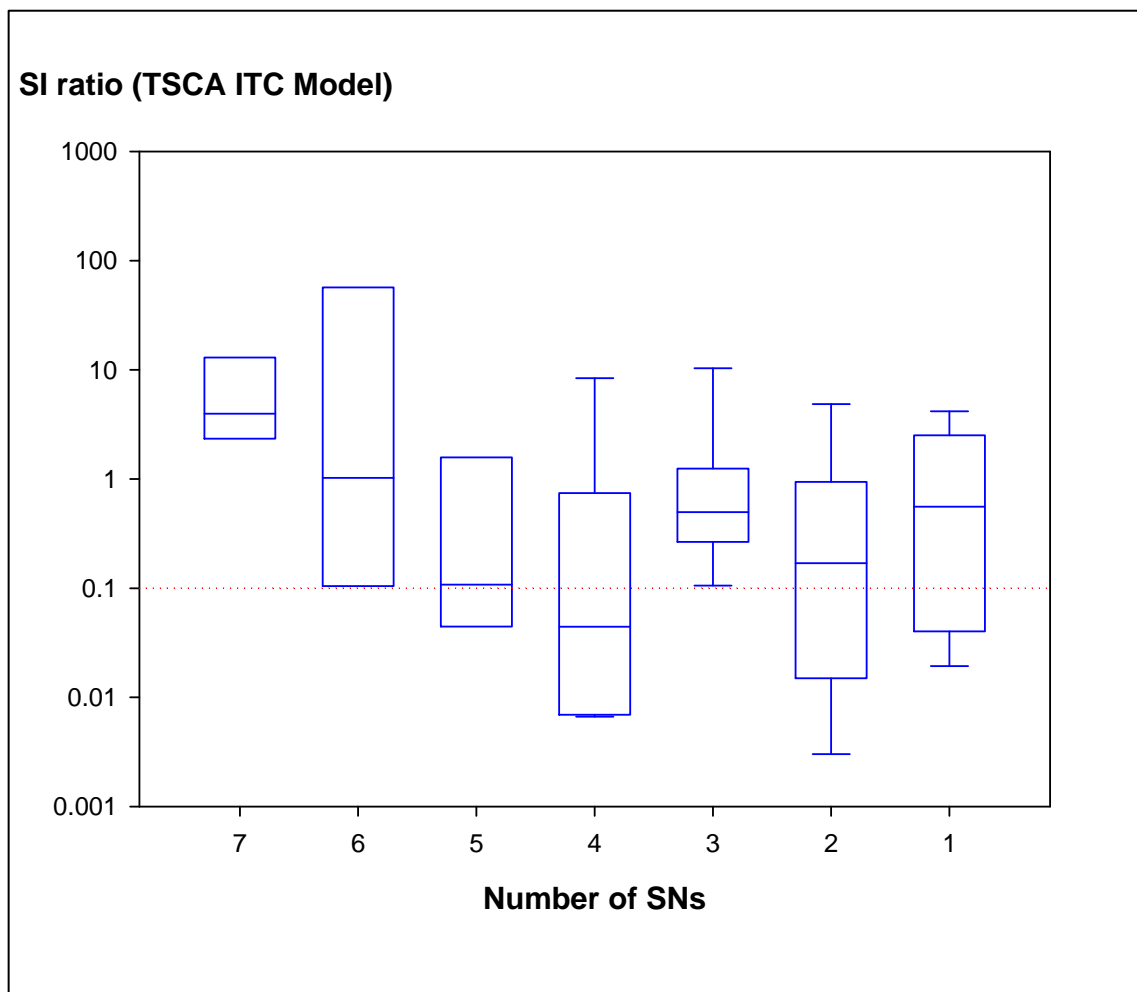


圖 4-22 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之化學物經 TSCA ITC 原型模式(TSCA ITC model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式建議之危害辨識界限值)

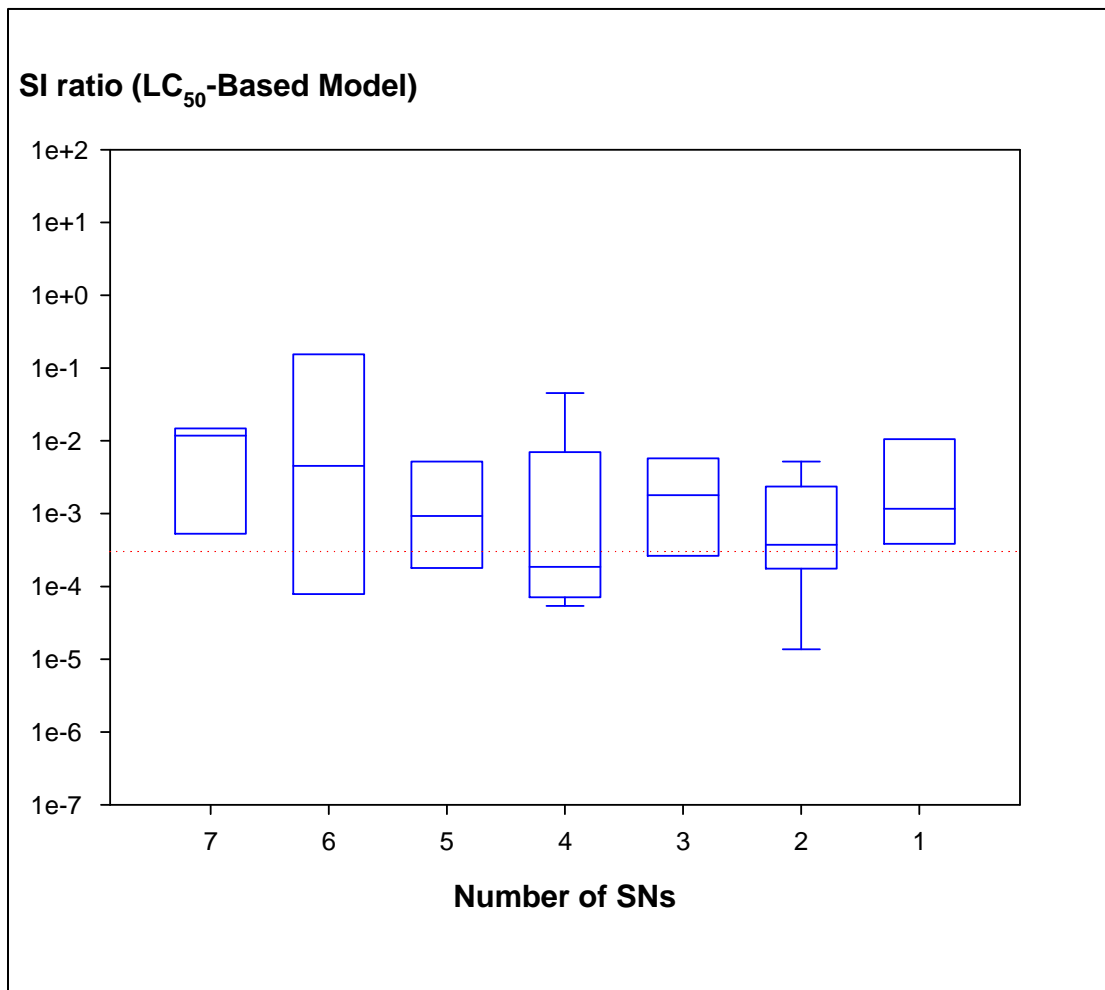


圖 4-23 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之化學物經呼吸半致死劑量修正模式(LC₅₀-based model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LC₅₀ 修正模式恕限值)

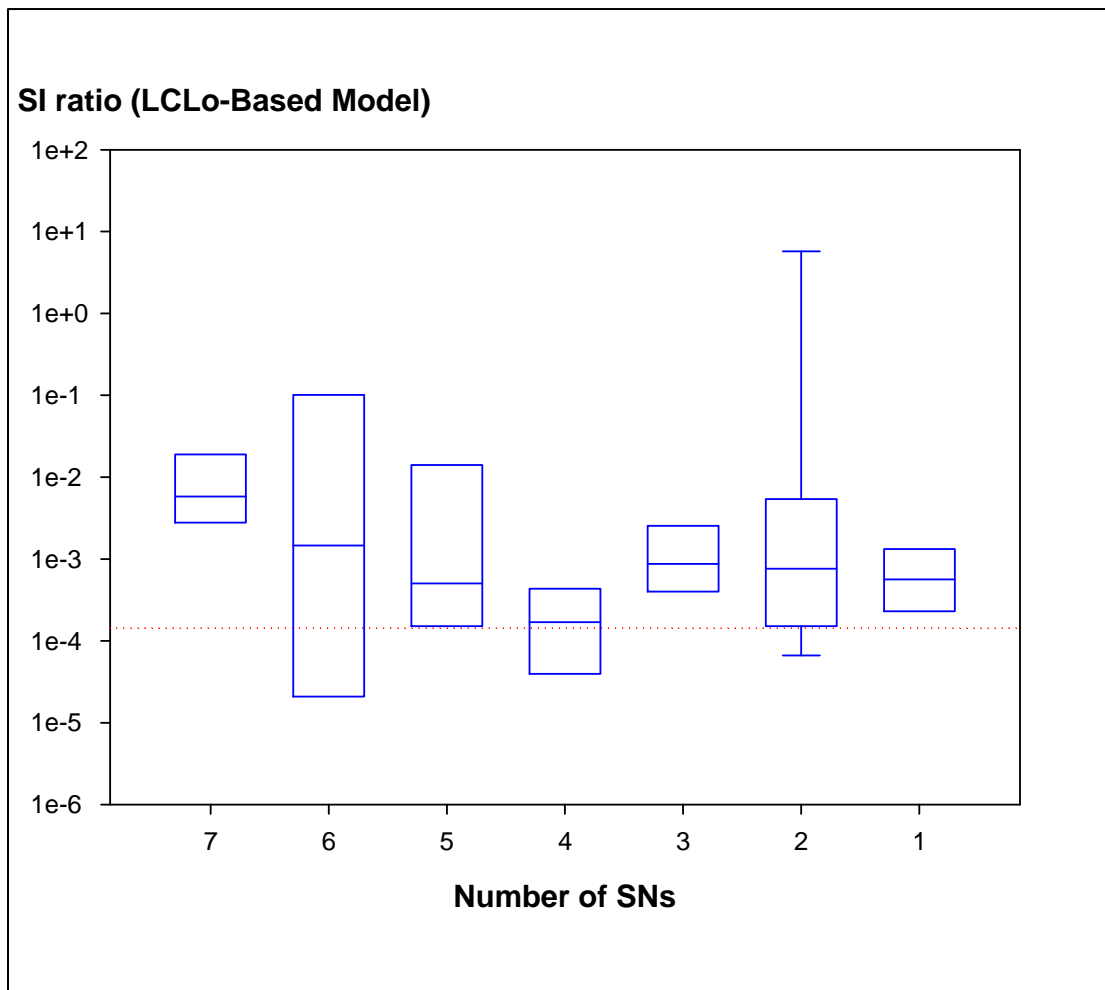


圖 4-24 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統 solvents、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之化學物經最低呼吸致死劑量修正模式(LCLo-based model)推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表依 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式危害辨識恕限值推論之 LCLo 修正模式恕限值)

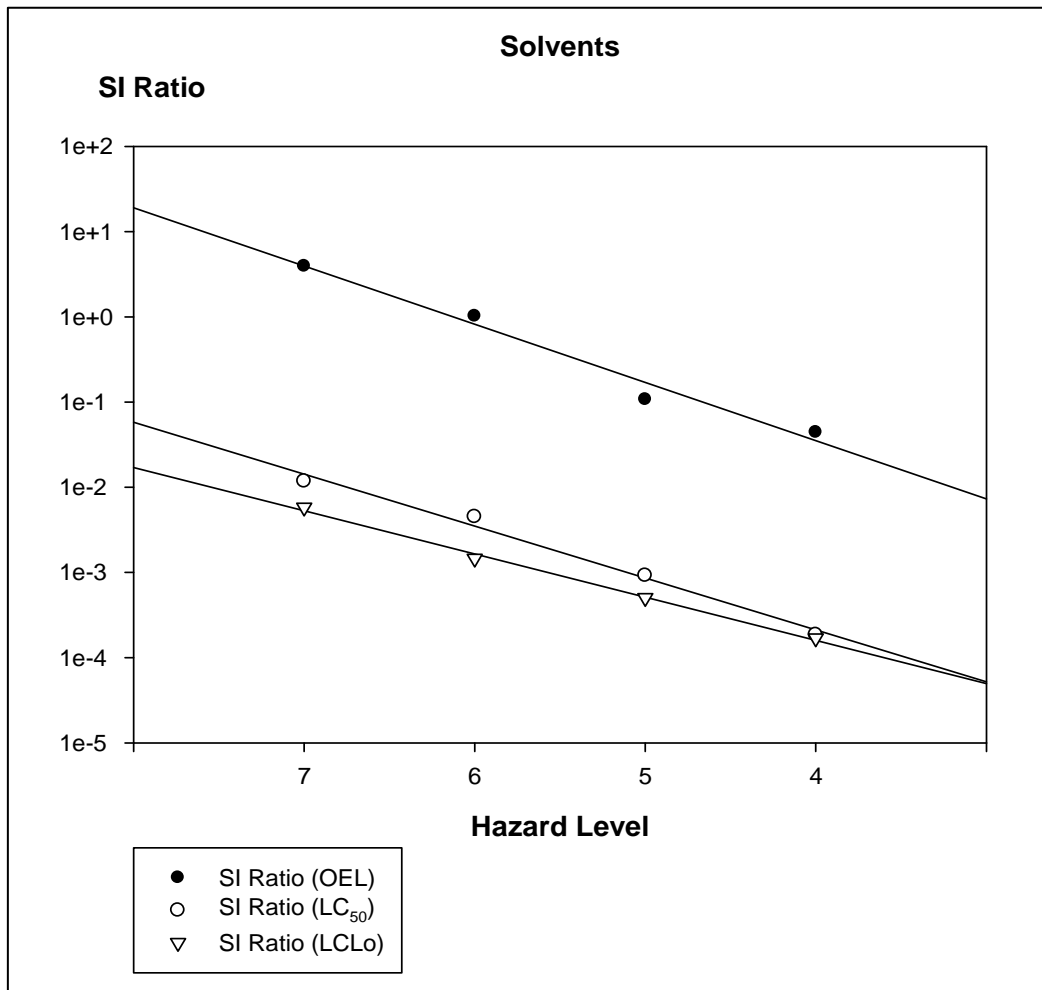


圖 4-25 具 4 個以上皮膚標記符號(SN)、屬於 Haz-Map 資料庫分類系統中 solvents 類之化學物以 TSCA ITC 原型與修正模式推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)對數值與皮膚暴露危害等級(Hazard Level)之線性關係(屬危害等級 7、6、5 及 4 之化學物分別具有 7、6、5 及 4 SNs；SI ratio (OEL)、SI ratio (LC₅₀)、及 SI ratio (LCLo) 分別為經由 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式推估之 SI ratio)

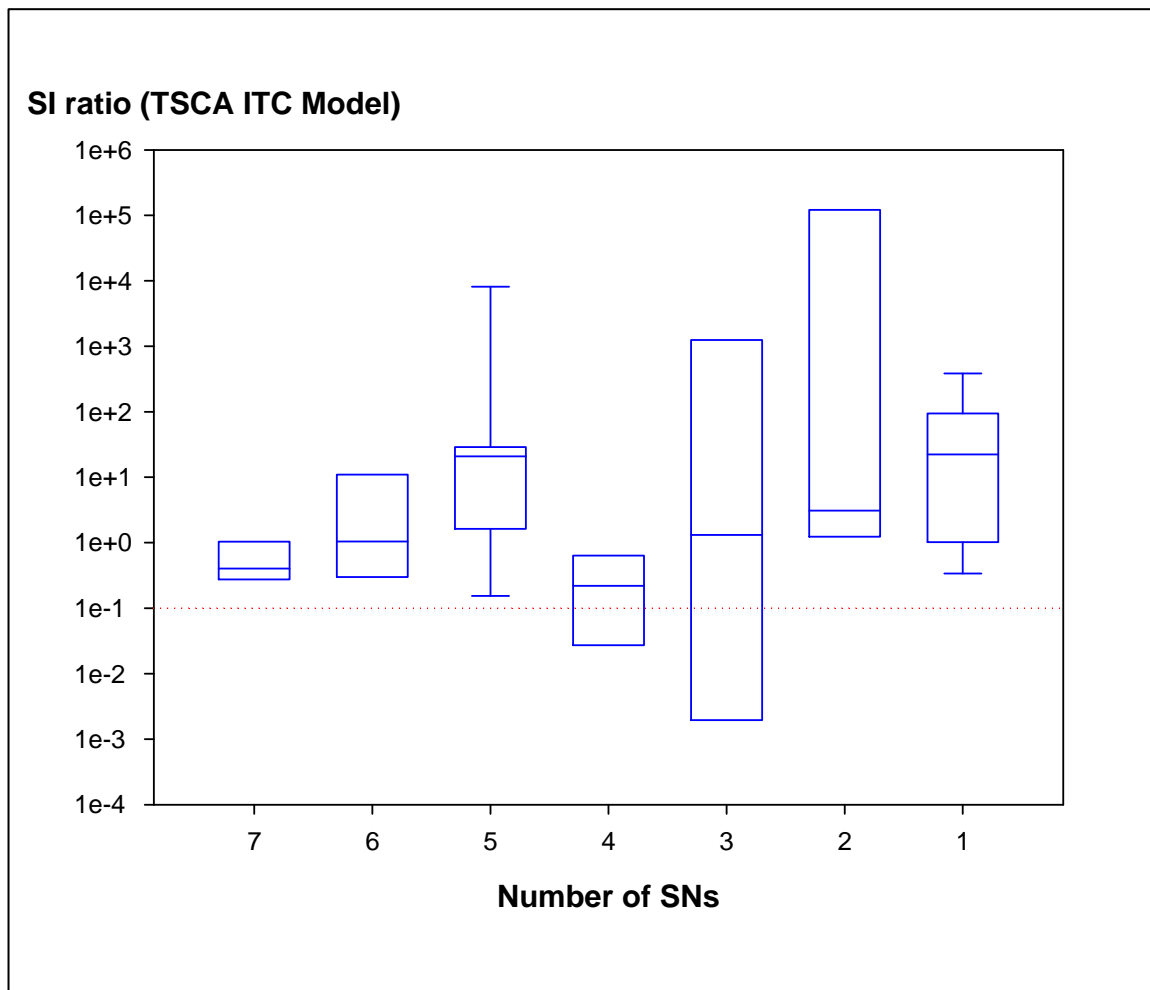


圖 4-26 屬美國國家醫學圖書館 Haz-Map 資料庫分類系統中 nitrogen compounds 類、具不同數目皮膚標記符號(number of SNs)之化學物經 TSCA ITC 原型模式(TSCA ITC model) 推估之皮膚暴露危害預測值(SI ratio)分佈(圖中虛線表 NIOSH 對 TSCA ITC 原型模式建議之危害辨識界限值)

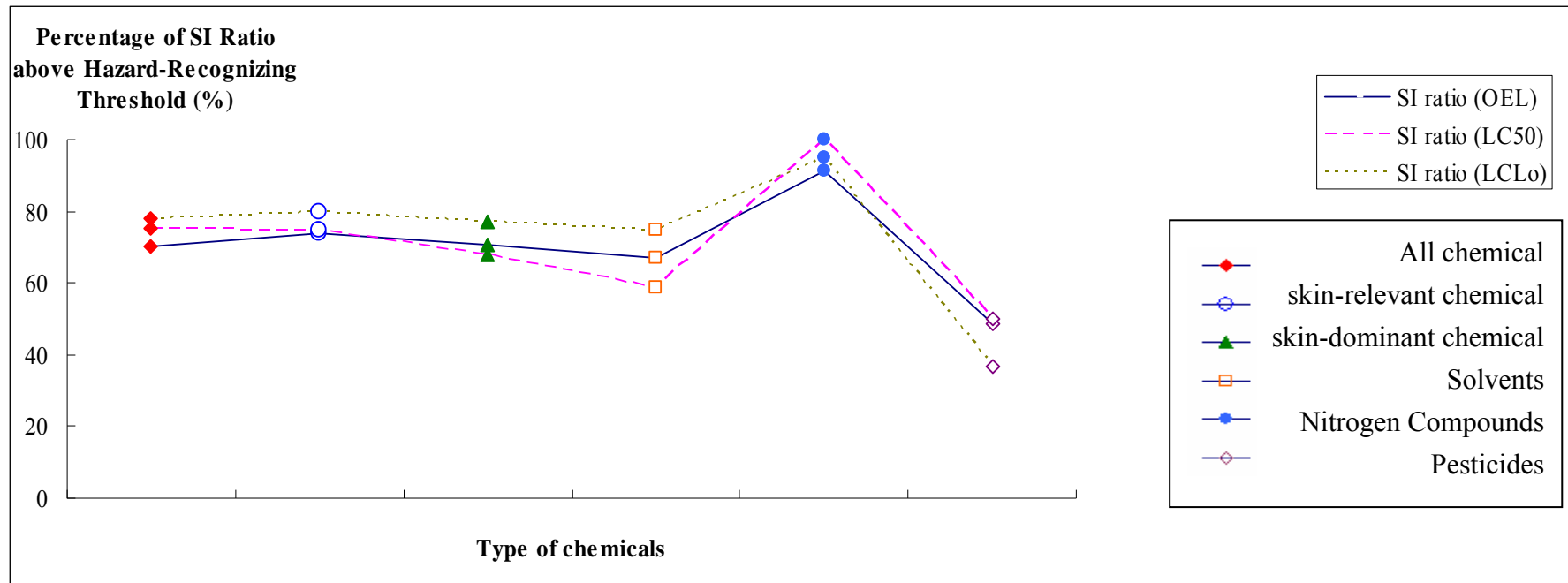


圖 4-27 依據 Haz-Map 分類系統區分之各類標的化學物其 TSCA ITC 原型模式與修正模式皮膚暴露危害預測值(SI ratio)高於各模式危害辨識恕限值(hazard-recognizing threshold)之百分比(skin-relevant chemicals: solvents、nitrogen compounds、pesticides 及 toxic gases and vapors; skin-dominant chemicals: solvents、nitrogen compounds 及 pesticides; OEL、LC₅₀、及 LCLo 分別為 TSCA ITC 原型、呼吸半致死劑量與最低呼吸致死劑量修正模式之縮寫)

參考文獻

1. Bureau of Labor Statistics. Occupational injuries and illnesses in the United States. Washington (DC): Bureau of Labor Statistics, Department of Labor (US); 1999. (BLS Bulletin; no. 2518).
2. Department of Health and Human Services. Objective for improving health focus area 20-8: reduce occupational skin diseases or disorders among full-time workers. Healthy People 2010, Vol. II, 2nd ed. Washington (DC): Department of Health and Human Services (US); 2000.
3. Chen C-P, Sartorelli P. Proceedings of the international conference on occupational and environmental exposures of skin to chemicals: science and policy—session II: health effects and hazard identification. *Reg Toxicol Pharmacol* 2005;41:150-8.
4. Ahlers H, Chen C-P. Skin notation—past, present, future. Short Course S3.3 presented at: OEESC. Proceedings of the Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals (OEESC); 2005 June 12-15; Stockholm, Sweden.
5. Sartorelli P, Ahlers H, Alanko K, et al. How to improve skin notation. Position paper from a workshop. *Reg Toxicol Pharmacol* 2007;49:301-7.

6. National Institute for Occupational Safety and Health. Pocket guide to chemical hazards [CD-ROM]. Cincinnati (OH): National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention (US); 2007. 1 CD-ROM: color, 4 3/4 in. (DHHS Publication; no. 97-140).
7. 行政院勞工委員會。勞工作業環境空氣中有害物容許濃度標準。台北（台灣）：中華民國行政院勞工委員會；2003。（民國 92 年 12 月 31 日修正條文）。
8. Nielsen JB, Grandjean P. Criteria for skin notation in different countries. *Am J Ind Med* 2004;45:275-80.
9. Chen C-P, Boeniger MF, Ahlers HW. A mathematical approach for evaluating dermal exposures and facilitating assignment of skin notations. Paper presented at: ICOEESC. Proceedings of the International Conference on Occupational & Environmental Exposures of Skin to Chemicals (ICOEESC): Science & Policy; 2002 Sept 8-11, Washington, DC, USA.
10. Haz-Map: Occupational exposure to hazardous agents [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, National Institutes of Health (US); 2008 [cited 2008 Mar]. Available from: <http://hazmap.nlm.nih.gov/>.

11. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLVs[®] and BEIs[®] with other worldwide occupational exposure values [CD-ROM]. Cincinnati (OH): American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2006. 1 CD-ROM: color, 4 3/4 in.
12. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guideline for Testing of Chemicals 402: acute dermal toxicity. Paris (France): Organisation for Economic Co-operation and Development; 1987.
13. Chen C-P, Boeniger MF, Ahlers HW. Use of dermal LD₅₀ as a criterion for skin notation. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18:154-5.
14. International Labour Organization (ILO). International Chemical Safety Cards (ICSCs), accessible from ILO International Occupational Safety and Health Information Centre ICSC homepage at <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>. Geneva, Switzerland: United Nations, ILO; 2007c.
15. 59 Fed. Reg. 16334. Occupational Safety and Health Administration: personal protective equipment for general industry; final rules, 1994. (Codified at 29 CFR 1910).
16. Boeniger MF, Ahlers HW. Federal government regulation of occupational skin exposure in the USA. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:387-99.

17. Forsberg K, Mansdorf SZ. Quick selection guide to chemical protective clothing. 4th ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley and Sons; 2003.
18. European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Examination of a proposed skin notation strategy. Brussels (Belgium): European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals; 1998. (ECETOC Special Report; no.15).
19. RTECS[®]: Registry of toxic effects of chemical substances database [CD-ROM]. Cincinnati (OH): National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention (US); 2007. 1 CD-ROM: color, 4 3/4 in. (DHHS Publication; no. 2005-151).
20. European Chemicals Bureau. Technical Guidance Document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market. 2nd ed. Ispra (Italy): European Chemicals Bureau; 2003.
21. Czerczak S, Kupczewska M. Assignment of skin notation for Maximum Allowable Concentration (MAC) list in Poland. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17:187-99.
22. McDougal JN, Boenger MF. Methods for assessing risks of dermal

exposures in the workplace. *Crit Rev Toxicol* 2002;32:291-327.

23. Walker JD, Whittaker C, McDougal JN. Role of the TSCA Interagency Testing Committee in meeting the U.S. government data needs: designating chemicals for percutaneous absorption rate testing. In: Marzulli FN, Maibach HI, ed. *Dermatotoxicology*, 5th ed. Washington (DC): Taylor & Francis; 1996:371-81.
24. Johanson G, Bowman A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind med* 1991;48:788.
25. Chen C, Demchuk E, Boeniger M, Ahlers H. Evaluating dermal exposure hazards for assignment of skin notations, Paper presented at: AIHce 2003. American Industrial Hygiene Conference and Expo 2003 (AIHce 2003); 2003 May 10-15; Dallas, TX, USA.
26. Sartorelli P. Dermal exposure assessment in occupational medicine. *Occup Med* 2002;52:151-6.
27. United Nations Economic Commission for Europe. Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Geneva (Switzerland) and New York (NY): United Nations Economic Commission for Europe; 2003. (UN publication; ST/SG/AC.10/30).
28. de Cook J, Heederik D, Krohout H, Boleij JSM. Strategy for assigning a 'skin notation': a comment. *Ann Occup Hyg* 1996;40:611-4.

29. Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-35.
30. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guideline for testing of chemicals 428: skin absorption—*in vitro* method. Paris (France): Organisation for Economic Co-operation and Development; 2004.
31. Environmental Protection Agency: in vitro dermal absorption rate testing of certain chemicals of interest to the Occupational Safety and Health Administration. Final rule. *Fed Reg* 2004;69:22402.
32. Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund. Vol. I: Human health evaluation manual. Washington (DC): Environmental Protection Agency (US), Office of Superfund Remediation and Technology Innovation; 2004. (USEPA publication; no. EPA/540/R/99/005).
33. Vecchia BE, Bunge AL. Evaluating the transdermal permeability of chemicals. In: Guy RH, Hadgraft J, eds. *Transdermal Drug Delivery*. 2nd ed., revised and expanded. New York (NY): Marcel Dekker, 2003:25-55.
34. Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. Estimating skin permeation: the validation of five mathematical skin permeation models.

Chemosphere 1995;30:1275-96.

35. PhysProp: Physical properties database [Internet]. North Syracuse (NY). Syracuse Research Corporation; 2007 [cited 2007 Jun-Aug]. Available from: <http://www.syrres.com/esc/physprop.htm>.
36. National Institute for Occupational Safety and Health. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health concentrations (IDLH) [CD-ROM]. Cincinnati, (OH); National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention (US); 1994. 1 CD-ROM: color, 4 3/4 in. (NTIS Publication; no. PB-94-195047).
37. ten Berge WF, Zwart A, Appleman LM. Concentration-time mortality response relationship of irritant and systematically acting vapours and gases. *J Haz Mat* 1986;13:301-9.
38. Rosner, B, Chap.12. Multisample inference, *Fundamentals of Biostatistics*, 6th Ed., Thomson Higher Education, Belmont, CA, 2006: 366-372.
39. State of California Department of Pesticide Regulation (Cal DPR). 2002 Pesticide illness and injury summary tables, available from <http://www.cdpr.ca.gov/docs/whs/2002pisp.htm>. Sacramento, CA: Cal DPR, Pesticide Illness Surveillance Program; 2002.

附錄一 本研究選用標的化學物之物、化、毒性數據資料

Number of SNs	Chemical Name	CAS Number	Haz-Map ⁽¹⁰⁾	MW ⁽³⁵⁾	log K _{OW} ⁽³⁵⁾	LD ₅₀ ⁽¹⁹⁾	SI ratio	LC ₅₀ ⁽¹⁹⁾	SI ratio (LC ₅₀)	LCLo	SI ratio (LCLo)
7	Allyl alcohol(丙烯醇)	107-18-6	Toxic gases and vapors	58.08	0.17	45 Rabbit		452.2 rat	2.214994055	4552.78 rabbit	0.220002096
7	Carbon disulfide(二硫化碳)	75-15-0	Solvents	76.14	1.94		0.270709038	16000 mouse	0.000526867	25000 rat	0.000337195
7	Cyclohexanone(環己酮)	108-94-1	Solvents	98.15	0.81	1000 Rabbit		64160 rat	0.000373079	800 guinea pig	0.029920961
7	Dimethyl acetamide(二甲基乙醯胺)	127-19-5	Solvents	87.12	-0.77	2240 Rabbit	3.955691638	11013.75 rat	0.012570578		
7	N,N-Dimethylaniline (N,N-二甲基苯胺)	121-69-7	Nitrogen compounds	121.18	2.31	1770 Rabbit	0.275571097			500.0 rat	0.013778555
7	Dimethylformamide(二甲基甲醯胺)	68-12-2	Solvents	73.10	-1.01	4720 Rabbit	4.571017349	11649.04 rat	0.01177183	34385 rat	0.003988091
7	2-Ethoxyethanol	110-80-5	Solvents	90.12	-0.32	4 Rabbit	12.95662113	16117.92 mouse	0.01481522	15600 mouse	0.015307085
7	2-Ethoxyethyl acetate	111-15-9	Solvents	132.16	0.59	10500 Rabbit	3.386359802				
7	Ethylene chlorohydrin	107-07-3	Toxic gases and vapors	80.52	0.03	18 Mouse	144.8095922				
7	Methyl alcohol(甲醇)	67-56-1	Solvents	32.04	-0.77	15800 Rabbit	2.337673363	162000 rabbit	0.003751821	80000 mouse	0.007597438
7	Methyl Cellosolve	109-86-4	Solvents	76.10	-0.77	1280 Rabbit		11046.72 mouse	0.015982637		

7	Methyl Cellosolve acetate	110-49-6	Solvents	118.13	0.10	5250	Rabbit	487.1030671				67620.0	rat	0.003601768
7	Nitrobenzene(硝基苯)	98-95-3	Nitrogen compounds	123.11	1.85	2100	Rat	1.033023092	6004.8	rat	0.000860164			
7	Phenol(酚)	108-95-2	Other chemicals	94.11	1.46	630	Rabbit	11.0880346	354	mouse	0.595120501			
7	Tin(organic compounds, as Sn) (錫有機化合物)	7440-31-6	Metals											
7	2,4,6-Trinitrotoluene(2,4,6-三硝基甲苯)	118-96-7	Nitrogen compounds	227.13	1.6			0.4029945						
6	Acrylamide(丙烯醯胺)	79-06-1	Plastics and rubber	71.08	-0.67	400	Rat	2954.927857						
6	Acrylonitrile(丙烯)	107-13-1	Toxic gases and vapors	53.06	0.25	63	Rabbit	22.02435189	1445.22	rat	0.0661392	1128.4	rabbit	0.0847090
6	Aniline (and homologs) (苯胺)	62-53-3	Nitrogen compounds	93.13	0.90	820	Rabbit	5.684921174	1600.2	mouse	0.0270711	1905	rat	0.0227397
6	2-Butoxyethanol	111-76-2	Solvents	118.18	0.83	220	Rabbit		4347	rat	0.1530477	4320.0	rat	0.1540042
6	Carbon tetrachloride(四氯化碳)	56-23-5	Solvents	153.82	2.83	5070	Rat	0.137656547	55200	mouse	0.0000785	201280	guinea pig	0.0000215
6	Cumene(異丙苯)	98-82-8	Solvents	120.20	3.66	12300	Rabbit	0.00611075	24000	mouse	0.0000626	78720	rat	0.0000191
6	Diethylenetriamine(二次乙基三胺)	111-40-0	Nitrogen compounds	103.17	-2.13	170	Guinea Pig					140	rat	0.1408641
6	Dinitrotoluene(二硝基甲苯)	25321-14-6	Nitrogen compounds	546.41	2.18			0.038253272						
6	Dioxane(二氧陸園)	123-91-1	Solvents	88.11	-0.27	7600	Rabbit	3.703090162	59200	mouse	0.0045081			

6	Ethylene glycol dinitrate	628-96-6	Nitrogen compounds	152.06	1.16			12.72471984						
6	Furfuryl alcohol(呋喃甲醇)	98-00-0	Solvents	98.10	0.28	400	Rabbit		1868.66	rat	6.7775892	5506.13	mouse	0.0837023
6	2-Hexanone	591-78-6	Solvents	100.16	1.38	4800	Rabbit	1.721899859	65600	rat	0.0005376	40000.0	guinea pig	0.0008816
6	Hydrogen cyanide(氰化氫)	74-90-8	Toxic gases and vapors	27.03	-0.25			715.8390509	177.6	rat	8.4643131	121.58	rat	12.3644826
6	Mercury compounds [except (organo) alkyls] (as Hg)	7439-97-6 (metal)	Metals	200.59	0.62							113.53	rabbit	0.0000001
6	Methyl bromide(溴甲烷)	74-83-9	Pesticides	94.94	1.19				2464	mouse	0.0106573	1000	rabbit	0.0262596
6	4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)	101-14-4	Nitrogen compounds	267.16	3.91			0.613067187						
6	Methyl isobutyl carbinol(4-甲基 2-戊醇)	108-11-2	Solvents	102.18	1.43	3560	Rabbit	0.325277336				16720.0	rat	0.0020326
6	Morpholine(嗎啉)	110-91-8	Nitrogen compounds	87.12	-0.86	500	Rabbit		2112	mouse	0.0581324			
6	Nicotine(菸鹼(尼古丁))	54-11-5	Pesticides	162.24	1.17	50	Rabbit	997.5070432						
6	p-Nitrochlorobenzene(對硝基氯苯)	100-00-5	Nitrogen compounds	157.56	2.39	3040	Rabbit	1.008670736				32200	rat	0.0000200
6	Nitroglycerine(硝化甘油)	55-63-0	Nitrogen compounds	227.09	1.62			1.081311913						

6	m-Nitrotoluene	99-08-1	Nitrogen compounds	137.14	2.45			0.193374348						
6	p-Phenylene diamine	106-50-3	Nitrogen compounds	108.14	-0.3				1840	rat	0.0034295			
6	Potassium cyanide (as CN)	151-50-8	Toxic gases and vapors	65.12	-1.69			9.846764325						
6	Propargyl alcohol	107-19-7	Solvents	56.07	-0.38	16	Rabbit	216.0922419	3200	mouse	0.1546410			
6	Propylene glycol dinitrate(丙二醇二硝酸酯)	6423-43-4	Nitrogen compounds	166.09	1.83			31.00967301						
6	TEDP (Sulfotepp)	3689-24-5	Pesticides	322.32	3.99	20	Rabbit	259.241	76	rat	0.3411062			
6	Tetraethyl lead (as Pb) (四乙基鉛)	78-00-2	Metals	323.44	4.15			0.010224911	1062.5	mouse	0.0000010	1560	mouse	0.0000007
6	Tetramethyl lead (as Pb) (四甲基鉛)	75-74-1	Metals	267.33	2.97			0.137962432	8500	mouse	0.0000024			
6	Calcium cyanide (as CN)	592-01-8	Unknown	92.12	-2.41			8.976362967						
5	Aldrin(阿特靈)	309-00-2	Pesticides	364.92	6.50	15	rabbit	0.001920888				11.6	rat	0.0000414
5	o-Anisidine	90-04-0	Nitrogen compounds	123.16	1.18			27.5554549						
5	p-Anisidine	104-94-9	Nitrogen compounds	123.16	0.95	3200	rat	30.08148256						
5	Azinphos-methyl (谷速松)	86-50-0	Pesticides	317.33	2.75	65	mouse	0.058954412	86.25	rat	0.0001367			

5	Benzene(苯)	71-43-2	Solvents	78.12	2.13	48	mouse	9.794108578	76800	rat	0.0002040	101029	rabbit	0.0001551
5	2-Butoxyethanol acetate	112-07-2	Solvents	160.21	1.57	1500	rabbit	0.061490707						
5	n-Butylamine(丁胺)	109-73-9	Nitrogen compounds	73.14	0.97	500	guinea pig		1280	mouse	1.6159917	23920	rat	0.0864745
5	Chlorinated camphene	8001-35-2	Pesticides	448.26	5.90	250	mouse=rat=rabbit	0.010345493	3200	mouse	0.0000016	3200	mouse	0.0000016
5	Chlorpyrifos	2921-88-2	Pesticides	350.59	4.96	120	mouse	0.083134738						
5	o-Cresol	95-48-7	Other chemicals	108.14	1.95	620	rat		286.4	mouse	0.3380484			
5	m-Cresol	108-39-4	Other chemicals	108.14	1.96	620	rabbit							
5	Decaborane(十硼烷)	17702-41-9	Metals	108.11	0.23	71	rabbit	36.04577173	120	mouse	0.0901144			
5	Demeton(滅賜松)	8065-48-3	Pesticides	516.68	3.21	8	rat	1.93423205				30	rat	0.0032237
5	Diazinon (大利松)	333-41-5	Pesticides	304.35	3.81	180	rat	11.10631579	3200	mouse	0.0000347			
5	Dichlorvos	62-73-7	Pesticides	220.98	1.47	107	rabbit	25.46448037	26	mouse	0.0979403			
5	Dieldrin(地特靈)	60-57-1	Pesticides	380.91	5.40	56	rat	0.007330185						
5	Diethanolamine	111-42-2	Nitrogen compounds	105.14	-1.43	7640	rabbit	20.78674556						
5	2-Diethylaminoethanol (2-二乙胺基乙醇)	100-37-8	Nitrogen compounds	117.19	0.05	1000	guinea pig	24.13477091				9000	rat	0.0257169
5	Dinitro-o-cresol(二硝基-鄰-甲酚)	534-52-1	Pesticides	198.14	2.13	200	rat	1.07954641						
5	Dipropylene glycol methyl ether (二丙二醇甲醚)	34590-94-8	Solvents	148.20	-0.35	10000	rabbit	0.131606477						

5	Endosulfan(安殺番)	115-29-7	Pesticides	406.93	3.83	34	rat	0.003125863	160	rat	0.0000020			
5	Endrin(安特靈)	72-20-8	Pesticides	380.91	5.20	12	rat	0.018614609						
5	N-Ethylmorpholine(N-乙基-1,4-氧氮陸園)	100-74-3	Nitrogen compounds	115.18	0.14				28800	mouse	0.0094395	18840.0	rat	0.0144298
5	Furfural(呋喃甲醛)	98-01-1	Other chemicals	96.09	0.41	620	rabbit		1581.825	mouse	0.0279796	1472	rat	0.0300671
5	Hydrazine(聯胺)	302-01-2	Nitrogen compounds	32.05	-2.07	91	rabbit	8152.106566	208	rat	0.5138179			
5	Lindane(靈丹)	58-89-9	Pesticides	290.83	3.72	50	rabbit	0.041947828				276	mouse	0.0000760
5	Malathion(馬拉松)	121-75-5	Pesticides	330.36	2.36	2330	mouse	0.040637097	87.58	rat	0.0004640			
5	Methyl acrylate(丙烯酸甲酯)	96-33-3	Plastics and rubber	86.09	0.80	1243	rabbit		17928	rat	0.0033591	11096.8	rabbit	0.0054270
5	Methylacrylonitrile(甲基丙烯)	126-98-7	Toxic gases and vapors	67.09	0.68	13	rabbit	13.60384903	197.28	mouse	0.2068712			
5	Methyl iodide(碘甲烷)	74-88-4	Toxic gases and vapors	141.94	1.51	800	guinea pig	1.324489036	2600	rat	0.0059144			
5	Monomethyl aniline	100-61-8	Nitrogen compounds	107.16	1.66			7.227962353						
5	o-Nitrotoluene(對硝基甲苯)	88-72-2	Nitrogen compounds	137.14	2.30			0.209884629						
5	p-Nitrotoluene	99-99-0	Nitrogen compounds	137.14	2.37			0.153665952						
5	Parathion(巴拉松)	56-38-2	Pesticides	291.26	3.83	6.8	rat	0.72771125	168	rat	0.0002166	22.4	guinea pig	0.0016244

5	Pentachlorophenol(五氯酚)	87-86-5	Pesticides	266.34	5.12	26	rat	0.546317146						
5	Sodium cyanide (as CN)	143-33-9	Toxic gases and vapors	49.01	-1.69	10.4	rabbit	0.000720542						
5	Sodium fluoroacetate(氟乙酸鈉)	62-74-8	Pesticides	100.03	-3.78	1.6	guinea pig	162.0999731						
5	1,1,2,2-Tetrachloroethane(1,1,2,2-四氯乙烷)	79-34-5	Solvents	167.85	2.39			0.987491495	7200	mouse	0.0009601	13720	rat	0.0005038
5	Tetrahydrofuran	109-99-9	Solvents	72.11	0.46			1.778640107	111510	rat	0.0094108	38400	mouse	0.0273281
5	Tetramethyl succinonitrile(四甲基琥珀)	3333-52-6	Toxic gases and vapors	136.2	1.11			0.10148323				200	mouse	0.0015222
5	Thallium (soluble compounds, as Tl)	7440-28-0	Metals	205.38	0.23									
5	Thioglycolic acid(乙硫醇酸)	68-11-1	Other chemicals	92.12	0.09	47	mouse		420	rat	0.9563436	11.2	mouse	35.8628861
5	Toluene(甲苯)	108-88-3	Solvents	92.14	2.73	14100	rabbit	0.038847665	47760	mouse	0.0001533	49611.3	rabbit	0.0001475
5	o-Toluidine(鄰-甲苯胺)	95-53-4	Nitrogen compounds	107.16	1.32	3250	rabbit	3.05683531	7551.12	rat	0.0035503			
5	1,2,3-Trichloropropane	96-18-4	Solvents	147.43	2.27	372	rabbit	0.0838079	5440	mouse	0.0009244	6030	rat	0.0008339
5	Monoacetic acid	79-11-8	Other chemicals	94.5	0.22			338.06628						
5	Dinitrobenzene - All isomers	25154-54-5	Unknown	504.33	1.63			0.003239						

5	Xylene-Mixed isomers	1330-20-7	Solvents	106.17	3.16			0.004364						
4	Bromoform(三溴甲烷)	75-25-2	Solvents	252.73	2.40	6480	rabbit	0.469159087	19360	mouse	0.000121167	90000.0	rat	2.60644E-05
4	n-Butyl alcohol	71-36-3	Solvents	74.12	0.88	3400	rabbit	0.744668177	48000	rat	0.002351445			
4	Catechol	120-80-9	Other chemicals	110.11	0.88	800	rabbit							
4	Chlordane(氯丹)	57-74-9	Pesticides	409.78	6.16	690	rat	0.001835648						
4	Chlorodiphenyl (42% chlorine)	53469-21-9	Other chemicals	291.99	6.34			0.010543365						
4	Chlorodiphenyl (54% chlorine)	11097-69-1	Other chemicals	326.44	6.50			0.002970884						
4	-Chloroprene	126-99-8	Plastics and rubber	88.54	2.53				3680	mouse	0.002778766	1500	mouse	0.00681724
4	p-Cresol	106-44-5	Other chemicals	108.14	1.94	301	rabbit							
4	Cyclonite	121-82-4	Nitrogen compounds	222.12	0.87			0.016426817						
4	o-Dichlorobenzene	95-50-1	Solvents	147.00	3.43			0.013298404	16300	rat	0.000122631	11842.1	rat	0.000168795
4	Dichloroethyl ether(二氯乙醚)	111-44-4	Solvents	143.01	1.29	90	rabbit		660	rat	0.021048502	1628.65	guinea pig	0.008529768
4	Dicrotophos(雙特松)	141-66-2	Pesticides	237.19	0.00	42	rat	719.1273816	180	rat	0.199757606			
4	Diethylamine	109-89-7	Nitrogen compounds	73.14	0.58	820	rabbit		23920	rat	0.0505248	4800	mouse	0.251781921
4	Diisopropylamine(二異丙胺)	108-18-9	Nitrogen compounds	101.19	1.40				6720	mouse	0.033206629	3773.92	rabbit	0.059129163
4	1,1-Dimethylhydrazine	57-14-7	Toxic gases and vapors	60.10	-1.19	770	rat	6021.905459	200	Guinea Pig	0.740092181			

4	Dimethyl sulfate(硫酸二甲酯)	77-78-1	Toxic gases and vapors	126.13	0.16				90	rat	0.071085515				
4	o-Dinitrobenzene(二硝基苯)	528-29-0	Nitrogen compounds	168.11	1.69			0.120401057							
4	m-Dinitrobenzene	99-65-0	Nitrogen compounds	168.11	1.49	1900	rabbit	0.219219589							
4	p-Dinitrobenzene	100-25-4	Nitrogen compounds	168.11	1.46			0.027226886							
4	Epichlorohydrin(環氧氯丙烷)	106-89-8	Plastics and rubber	92.53	0.45	250	mouse	22.81815918	2362.5	rat	0.018254527	48199.1	mouse	0.000894752	7
4	EPN(一品松)	2104-64-5	Pesticides	323.31	4.78	25	rat	0.242957786	132.5	rat	0.000183364				
4	Ethyl benzene	100-41-4	Solvents	106.17	3.15	17800	rabbit	0.006866926	56800	mouse	5.259E-05	21700.0	mouse	0.000137655	
4	Ethylene dibromide (二溴乙烷)	106-93-4	Pesticides	187.86	1.96	300	rat=rabbit	11.19660029	14300	rat	0.000274043	2541.15	mouse	0.001542138	
4	Ethyleneimine(次乙亞胺)	151-56-4	Toxic gases and vapors	43.07	-0.28	14	guinea pig		160	rat	5.171116495	3.2	rabbit	7.521623993	
4	Formamide(甲醯胺)	75-12-7	Solvents	45.04	-1.51	17000	rabbit	9.75224884							
4	Heptachlor(飛佈達)	76-44-8	Pesticides	373.32	6.10	119	rat	0.072198919							
4	Hexafluoroacetone(六氟丙酮)	684-16-2	Toxic gases and vapors	166.02	1.46			3.647003502	3042	rat	0.000839218				
4	2-Hydroxypropyl acrylate	999-61-1	Plastics and rubber	130.14	0.35	160	rabbit								
4	2-Isopropoxyethanol (2-異丙氧基乙醇)	109-59-1	Solvents	104.15	0.05	1600	rabbit	2.79160685	6200	rat	0.047948099				

4	o-Methylcyclohexanone(甲基環己酮)	583-60-8	Solvents	112.17	1.54	1770	rabbit	0.044312024				25704.0	rat	0.000396505
4	Methyl cyclopentadienyl manganese tricarbonyl (as Mn) (甲基環戊二烯三羰基錳(以錳計))	12108-13-3	Metals	218.09	3.70	140	rabbit	0.978731394	117.2	mouse	0.00167019	986.4	guinea pig=ra bbit	0.000198445
4	Methyl demeton	8022-00-2	Pesticides	460.57	1.11	300	rat	0.000676075						
4	4,4'-Methylenedianiline	101-77-9	Nitrogen compounds	198.27	1.59	200	rabbit	0.637674831						
4	Methyl hydrazine(甲基聯胺)	60-34-4	Toxic gases and vapors	46.07	-1.05	48	guinea pig	13945.30742	128.52	rat	2.044270089			
4	Methyl isocyanate(異氰酸甲酯)	624-83-9	Toxic gases and vapors	57.05	0.79	220	rabbit		28.9386	guinea pig	2.442959529			
4	Methyl parathion(甲基巴拉松)	298-00-0	Pesticides	263.21	2.86	67	rat	0.235388748	68	rat	0.00069232			
4	p-Nitroaniline(對硝基苯胺)	100-01-6	Nitrogen compounds	138.13	1.39			0.244616336						
4	Phenylhydrazine(苯肼)	100-63-0	Nitrogen compounds	108.14	1.25			415.323213						
4	Phorate(福瑞松)	298-02-2	Pesticides	260.38	3.56	2.5	rat	3.329324646	13.75	rat	0.012106635			
4	Phosdrin(美文松)	7786-34-7	Pesticides	224.15	0.13	4.2	rat	2997.146133	160.475	rat	0.186767168			
4	Propylene imine(丙烯亞胺)	75-55-8	Nitrogen compounds	57.1	0.13	43000	guinea pig					2340	rat	0.415802784

4	TEPP(帖普)	107-49-3	Pesticides	290.19	0.45	2.4	rat	686.4811558							
4	1,1,2-Trichloroethane (1,1,2-三氯乙烷)	79-00-5	Solvents	133.41	1.89	3730	rabbit	0.221742717	5460	rat	0.00182755				
4	Trichloronaphthalene(三 氯萘)	1321-65-9	Other chemicals	231.51	5.2			0.000368392							
4	Triethylamine	121-44-8	Nitrogen compounds	101.19	1.45	570	rabbit					8280	rat=gu inea pig	0.01933625	
4	Vinyl cyclohexene dioxide(二氧化環己烯乙 烯)	106-87-6	Other chemicals	140.18	0.44	620	rabbit	16.19889331	9168	rat	0.00100713				
4	o-Xylene	95-47-6	Solvents	106.17	3.12			0.006989079	45867.29	mouse	6.62836E-05	76677.2	rat	3.965E-05	
4	m-Xylene	108-38-3	Solvents	106.17	3.2	14100	rabbit	0.006921978	12114.1	mouse	0.000248558	6944	rat	0.00043362	
4	p-Xylene	106-42-3	Solvents	106.17	3.15			0.006582497	39494	rat	7.25018E-05				
4	Cresol-Mixture of isomers	1319-77-3	Other chemicals	324.42	1.95										
4	Cyanides (as CN)		Unknown												
3	2-Butanone	78-93-3	Solvents	72.11	0.29	6480	rabbit	0.313583809	58570	rat	0.00315886	121625	guinea pig	0.001521188	
3	o-sec-Butylphenol(鄰-第 二丁酚)	89-72-5	Other chemicals	150.22	3.27	600	guinea pig								
3	Chloroform	67-66-3	Solvents	119.38	1.97			0.506725074	13800	mouse =rat	0.001792999	28315.9	mouse	0.000873831	

3	Cyclohexanol(環己醇)	108-93-0	Solvents	100.16	1.23			0.344415917							
3	2-N-Dibutylaminoethanol	102-81-8	Nitrogen compounds	173.30	2.01										
3	1,3-Dichloropropene (1,3-二氯丙烯)	542-75-6	Pesticides	110.97	2.04	333	rabbit	2.238658941	30	rat	0.373109824	4358.4	guinea pig	0.002568212	
3	Dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichlorethyl phosphate	300-76-5	Pesticides	380.79	1.38	600	mouse	2.20581E-05							
3	Dioxathion(大克松)	78-34-2	Pesticides	456.54	3.45	63	rat	0.005444663	425	mouse	1.2811E-06				
3	Ethion(愛殺松)	563-12-2	Pesticides	384.48	5.07	62	rat	0.246249615							
3	Ethyl acrylate	140-88-5	Plastics and rubber	100.12	1.32	500	rabbit	1.393072045	11594.8	rat	0.002402926	11847.4	guinea pig= rabbit	0.002351700	
3	Ethyl bromide(溴乙烷)	74-96-4	Solvents	108.97	1.61			0.949095796	57600	mouse	0.000362502	34500	mouse	0.000605221	
3	Ethyl chloride	75-00-3	Solvents	64.52	1.43			0.121298144	194080	mouse	0.000164929	120881	guinea pig	0.000264799	
3	Ethylene dichloride	107-06-2	Solvents	98.96	1.48	2800	rabbit	0.50306931	2438	mouse	0.008350785	8000	mouse	0.002544902	
3	Ethylene glycol	107-21-1	Solvents	62.07	-1.36	9530	rabbit	11.25074698							
3	Fenamiphos	22224-92-6	Pesticides	303.36	3.23	80	rat	4.217261973	182	rat	0.002317177				
3	Hexachlorobutadiene (六氯丁二烯)	87-68-3	Other chemicals	260.76	4.78	100	rabbit	0.195340687	592	mouse	7.91922E-05				
3	Hexachloroethane (六氯乙烷)	67-72-1	Other chemicals	236.74	4.14	32000	rabbit	0.046141819				142780	mouse	3.23167E-06	

3	Hexachloronaphthalene (六氯萘)	1335-87-1	Other chemicals	334.85	7.60			0.000349831						
3	Methyl (n-amyl) ketone	110-43-0	Solvents	114.19	1.98	12600	rabbit				37360	rat	0.000399599	
3	Octachloronaphthalene (八氯萘)	2234-13-1	Other chemicals	403.74	8.50			3.58164E-05						
3	Pentachloronaphthalene (五氯萘)	1321-64-8	Other chemicals	300.4	6.9			0.003807844						
3	Phenothiazine(吩噻嗪)	92-84-2	Other chemicals	199.28	4.15									
3	Phenyl glycidyl ether	122-60-1	Plastics and rubber	150.18	1.61	1500	rabbit	4.382647922						
3	Picric acid	88-89-1	Nitrogen compounds	229.11	1.33									
3	n-Propyl alcohol	71-23-8	Solvents	60.1	0.25	5040	rabbit	2.120970444			19600.0	rat	0.054106389	
3	Sodium azide	26628-22-8 (12136-89-9)	Nitrogen compounds	65.01		20	rabbit							
3	Tetryl	479-45-8	Nitrogen compounds	287.15	1.64									
3	p-Toluidine(對-甲苯胺)	106-49-0	Nitrogen compounds	107.16	1.39	890	rabbit	1.317769129						
3	1,2,4-Trichlorobenzene	120-82-1	Solvents	181.45	4.02	6139	rat	0.103613442						

3	Triorthocresyl phosphate(三鄰甲基磷酸酯)	78-30-8	Other chemicals	368.37	6.34			0.025417206							
3	m-Xylene ,'-diamine	1477-55-0	Nitrogen compounds	136.20	0.15	2000	rabbit	1253.811825	4873.75	rat	0.025725813				
3	Xylidine(二甲苯胺)	1300-73-8	Nitrogen compounds	605.92	2.17	1500	rabbit	0.001961891							
3		764-41-0	Other chemicals	125.00	2.60										
3		22967-92-6	Unknown												
3	Polychlorinated biphenyls [PCBs]	1336-36-3	Unknown	291.99	7.1			0.337921843							
3		67-68-5	Solvents	78.13	-1.35	40000	rat	0.490775076							
3	Chloroacetone	78-95-5	Toxic gases and vapors	92.53	0.02	100	guinea pig	8.6102982	1237.95	rat	0.026290987				
3		108-65-6	Unknown	132.16	0.56			0.2604903							
3		2807-30-9	Unknown	104.15	0.08	960	rabbit	2.3051672	15642.72	mouse	0.006277688	17040	rat	0.005762918	
3	Chlorinated naphthalenes		Unknown												
2	Acetone cyanohydrin	75-86-5	Toxic gases and vapors	85.11	-0.03	17	rabbit	113.7870979				438.48	rat	0.903072205	
2	Acetonitrile	75-05-8	Toxic gases and vapors	41.05	-0.34				11812.24	mouse	0.068694353				

2	Acetylene tetrabromide (1,1,2,2-四溴乙烷)	79-27-6	Solvents	345.65	2.55	5250	rat	0.014965905	1098	rat	0.00019273			
2	Acrylic acid(丙烯酸)	79-10-7	Other chemicals	72.06	0.35	280	rabbit	150.4130362	8480	mouse	0.106424318	23600.0	rat	0.038240602
2	Allyl chloride(氯丙烯)	107-05-1	Solvents	76.53	1.93	2066	rabbit	7.851441167	9280	Guinea Pig	0.002538181	3.69	rat	6.380115697
2	Allyl glycidyl ether (丙烯 基縮水甘油醚)	106-92-3	Plastics and rubber	114.15	0.45	2550	rabbit		2521.8	mouse	0.007291693			
2	4-Aminodiphenyl(4-胺基 聯苯及其鹽類)	92-67-1	Nitrogen compounds	169.23	2.86	17	mouse							
2	Benzidine (聯苯胺)	92-87-5	Nitrogen compounds	184.24	1.34									
2	sec-Butyl alcohol	78-92-2	Solvents	74.12	0.61			0.730393711	97000	rat	0.002296599	96960.0	rat	0.002297546
2	tert-Butyl alcohol(第三丁 醇)	75-65-0	Solvents	74.12	0.35			2.864413669						
2	tert-Butyl chromate	1189-85-1	Metals											
2	n-Butyl glycidyl ether(正 丁基縮水甘油醇)	2426-08-6	Plastics and rubber	130.19	0.63	2520	rabbit	0.060921859	13724.75	rat	0.000590897			
2	Cadmium dust (as Cd)(鎘及其化合物)	7440-43-9 (metal)	Metals	112.40	-0.07			13219.99973	25	rat	1.057599978			
2	Captafol	2425-06-1	Pesticides	349.06	3.80	15400	rabbit							
2	Chlorinated diphenyl oxide(氧化氯二苯)	55720-99-5	Unknown											

2	Chloroacetyl chloride(氯乙醯氯)	79-04-9	Toxic gases and vapors	112.94	-0.22	662	rat		3811.5	rat	0.007419063			
2	o-Chlorobenzylidene malononitrile	2698-41-1	Other chemicals	188.62	2.76							1243.38	rabbit	0.000123212
2	Cyclohexylamine	108-91-8	Nitrogen compounds	99.18	1.49	320	rabbit					1461.6	rabbit	1.634680513
2	DDT	50-29-3	Pesticides	354.49	6.91	250	mouse=rat	0.000200744						
2	Diacetone alcohol	123-42-2	Solvents	116.16	-0.34	13500	rabbit					9500	rat	0.01462037
2	3,3'-Dichlorobenzidine (and its salts) (3,3-二氯聯苯胺及其鹽類)	91-94-1	Nitrogen compounds	253.13	3.51									
2	1,1-Dichloroethane	75-34-3	Solvents	98.96	1.79			0.045447789	105300	rat	0.000172641	112000	mouse	0.000162314
2	Diquat (Diquat dibromide)	85-00-7 (2764-72-9)	Unknown	344.05	-4.60	433	rat	4.472200306						
2	Disulfoton(二硫松)	298-04-4	Pesticides	274.41	4.02	5	rabbit	1.674693927						
2	Ethanolamine	141-43-5	Nitrogen compounds	61.08	-1.31	1000	rabbit							
2	Ethylamine	75-04-7	Nitrogen compounds	45.09	-0.13	390	rabbit		12742	rat	0.07508758			
2	Ethylenediamine(乙二胺)	107-15-3	Nitrogen compounds	60.10	-2.04	730	rabbit	2.006314701				24600	rat	0.002038938
2	Ethylene oxide	75-21-8	Pesticides	44.05	-0.30			433.8256725	2880	rat	0.271141045			

2	Fenthion	55-38-9	Pesticides	278.33	4.09	330	rat	0.20142356	1600	rat	2.51779E-05	1600.0	mouse =guinea pig	2.51779E-05
2	Fonofos	944-22-9	Pesticides	246.33	3.94	25	rabbit	1.012041798	2375	rat	4.26123E-05			
2	Hexamethyl phosphoramidate	680-31-9	Other chemicals	179.20	0.28	1175	guinea pig					5840	rat	0.019413357
2	n-Hexane(正己烷)	110-54-3	Solvents	86.18	3.90			0.002614682	240000	mouse	1.61718E-06			
2	Hexone	108-10-1	Solvents	100.16	1.31			0.169667966				80000	mouse =rat	0.000434774
2	Hydrogen fluoride (as F)	7664-39-3	Toxic gases and vapors	20.01	0.23			1.444938966	337.5	mouse	0.010703252	53.75	guinea pig=rabbit	0.067206464
2	Isooctyl alcohol (異辛醇)	26952-21-6	Solvents	130.23	2.73	2520	rabbit							
2	N-Isopropylaniline(異丙苯胺)	768-52-5	Nitrogen compounds	135.21	2.53	3550	rabbit	0.463914897	2200	rat	0.002108704			
2	Manganese cyclopentadienyl tricarbonyl (as Mn) (羰基三羰基戊基錳(以錳計))	12079-65-1	Metals	207.09	-0.57			32.18164774				192.0	rat	0.016761275
2	Methyl chloride(氯甲烷)	74-87-3	Solvents	50.49	0.91			0.176196575	10474.2	mouse	0.001736867	66240.0	guinea pig	0.000274642
2	Methyl chloroform	71-55-6	Solvents	133.41	2.49			0.003291506	34166.49	mouse	0.00018398	104000.	mouse	6.04419E-05

2	Methylene chloride	75-09-2	Solvents	84.93	1.25			0.086907107	86400	mouse	0.000349399	27760	guinea pig	0.001087466
2	Methyl isoamyl ketone	110-12-3	Solvents	114.19	1.88	10000	rabbit	0.068245628	40955.43 3	rat	0.000399921			
2	Naphthalene	91-20-3	Other chemicals	128.18	3.30			0.009086562						
2	Nickel metal and other compounds (as Ni)	7440-02-0 (Metal)	Metals	58.71	-0.57									
2	4-Nitrobiphenyl(4-硝基聯苯)	92-93-3	Nitrogen compounds	199.21	3.82									
2	N-Nitrosodimethylamine	62-75-9	Nitrogen compounds	74.08	-0.57			242620.4638	345.42	mouse	0.702392634			
2	Paraquat (Paraquat dichloride)	1910-42-5	Pesticides	257.16	-2.71	80	rat	29.32386669	2.3	rat	1.274950726	3.76	guinea pig	0.779486421
2	Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	Solvents	90.12	-0.49	13000	rabbit	0.526347435	79335	rat	0.002388417	132840	guinea pig=ra bbit	0.001426416
2	2,4,5-T [2,4,5-Trichlorophenoxy acetic acid]	93-76-5	Pesticides	255.49	3.31	1535	rat	0.070407622						
2	Tetrachloroethylene	127-18-4	Solvents	165.83	3.40			0.01141809	46460	mouse	4.16714E-05	16488.2	rat	0.00011742
2	o-Tolidine	119-93-7	Nitrogen compounds	212.30	2.34			77.47369249						

2	m-Toluidine(間-甲苯胺)	108-44-1	Nitrogen compounds	107.16	1.40	3250	rabbit	3.083032313						
2	Turpentine	8006-64-2	Solvents	136.00					46.4	mouse		20000.0	guinea pig	
2	Ammonium perfluorooctanoate	3825-26-1	Other chemicals	414.07	6.30			4.219467588						
2		98-07-7	Solvents	195.48	3.9	4000	rabbit		96	mouse	0.006335651			
2		598-78-7	Other chemicals	108.53	0.76			1650.19801						
2	Demeton-S-methyl	919-86-8	Pesticides	230.29	1.02	85	rat	9.989931471						
2		2528-36-1	Unknown	286.31	4.27			0.168628953						
2	Diquat	2764-72-9	Pesticides	186.26	2.36									
2	Heptachlor epoxide	7024-57-3	Unknown	389.32	4.98			0.021048168						
2	o-Chlorinated diphenyl oxide	31242-93-0	Other chemicals	376.88	7.08			0.000454603						
2	1,2-Dimethylhydrazine	540-73-8	Toxic gases and vapors	61.10	-0.54			2674.609167						
2	Hexachlorobenzene [HCB]	118-74-1	Pesticides	284.78	5.73				4140	rabbit	4.17619E-08			
2	Methyl vinyl ketone	78-94-4	Toxic gases and vapors	70.09	0.41				12.8	mouse	4.867995246			
2	2-Isopropoxyethyl acetate	19234-20-9	Unknown											
2	Nitrotoluene-Mixture	1321-12-6	Unknown	137.13										

2	Tetrachlorophenol	25167-83-3	Unknown	695.68	4.09			0.004004								
2	2-Propoxyethyl acetate	20706-25-6	Unknown	146.21												
2	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	111-90-0	Solvents	134.18	-0.54	4200	rabbit	0.9408426								
2	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	111-77-3	Unknown	120.15	-1.18	2500	rabbit	0.8836756								
2	2-Phenoxyethanol	122-99-6	Solvents	138.17	1.16	5000	rabbit	0.9788223								
1	Acrolein(丙烯醛)	107-02-8	Toxic gases and vapors	56.07	-0.01	200	rabbit	699.1482576	36	rat	4.855196233	55.2	guniea	3.166432326		
1	Adiponitrile	111-69-3	Toxic gases and vapors	108.14	-0.32				3420	rat	0.003882786					
1	Antimony	7440-36-0	Metals	124.77	0.73											
1	Asphalt fumes	8052-42-4	Other chemicals													
1	Benzenethiol	108-98-5	Toxic gases and vapors	110.18	2.52	134	rabbit	2.831597833	252.56	mouse	0.025226066					
1	Borates, tetra, sodium salts (Decahydrate)	1303-96-4	Pesticides													
1	Cadmium fume (as Cd)	1306-19-0	Unknown						56.25	rat		0.075	rat			
1	Calcium cyanamide(氰胺化鈣)	156-62-7	Nitrogen compounds	82.12	-0.20	590	rabbit									
1	Carbaryl(佳保利)	63-25-2	Pesticides	201.23	2.36	2000	rabbit	0.031480921								

1	Chloroacetaldehyde(— 氯乙醛)	107-20-0	Toxic gases and vapors	78.50	0.09	267	rabbit	18.73814572	812.5	rat	0.07403009	1284	guinea pig	0.046845364
1	Chlorobenzene(氯苯)	108-90-7	Solvents	112.56	2.84			0.118393477						
1	Chlorobromomethane	74-97-5	Solvents	129.38	1.41			0.019062332	28872	mouse	0.000698741	41870	rat	0.000481826
1	o-Chlorostyrene	2039-87-4	Plastics and rubber	138.60	3.54			0.004647471						
1	Chromium - Metal	7440-47-3	Metals	52	0.23									
1	Crotonaldehyde	4170-30-3	Toxic gases and vapors	70.09	0.60	30	guinea pig	40.32678445	320	rat	0.756127208			
1	Cyanamide	420-04-2	Nitrogen compounds	42.04	-0.82	84	rat					172	rat	1.181165002
1	Cyanogen	460-19-5	Toxic gases and vapors	52.04	0.07				931.875	rat	0.166823104			
1	2,4-D	94-75-7	Pesticides	221.04	2.81	1400	rabbit							
1	2,4-Diaminoaniso	615-05-4	Nitrogen compounds	138.17	-0.31									
1	1,2-Dibromo-3-chloropro pane	96-12-8	Pesticides	236.33	2.96	1400	rabbit	256.1279459	196	rat	0.012636517			
1	p-Dichlorobenzene	106-46-7	Pesticides	147.00	3.44	2000	rat	0.017532236	10000	rat	0.000105404			
1	Diglycidyl ether [DGE]	2238-07-5	Plastics and rubber	130.14	-0.85	1000	rat	51.52112265	319.2	mouse	0.085545724			
1	bis(2-(Dimethylamino)et hyl)ether	3033-62-3	Nitrogen compounds	160.26	-0.54	280	rabbit		1765.296	rat	0.028972679			

1	Dimethyl carbamoyl chloride	79-44-7	Toxic gases and vapors	107.54	-0.72				1821.6	rat	0.024757745	690	mouse	
1	Diphenyl	92-52-4	Other chemicals	154.21	3.98			0.147519101						
1	Ethyl butyl ketone	106-35-4	Solvents	114.19	1.73			0.046253362				18680	rat	0.000569501
1	Ethyl ether	60-29-7	Solvents	74.12	0.89			0.090189251	93930	mouse	0.001164308	193920	rat	0.000563962
1	Ethyl formate	109-94-4	Solvents	74.08	0.23							48480	rat	0.001325706
1	Fensulfothion	115-90-2	Pesticides	308.36	2.23	3	rat	6.096038874	141.25	rat	0.00431578			
1	Formaldehyde	50-00-0	Other chemicals	30.03	0.35	270	rabbit		492	rat	2.494078758			
1	Glycidol	556-52-5	Plastics and rubber	74.08	-0.95	1980	rabbit		2727	mouse	0.053258057			
1	Hexachlorocyclopentadiene	77-47-4	Toxic gases and vapors	272.77	5.04	430	rabbit		35.712	rat	0.000858067	40.176	mouse =rabbit	0.000762726
1	Hydroquinone	123-31-9	Other chemicals	110.11	0.59			20.04142305						
1	Iodine	7553-56-2	Other chemicals	253.81	2.49			0.820224023				1777.57	rat	0.000479886
1	Isophorone diisocyanate	4098-71-9	Plastics and rubber	222.29	4.75				147.5	guinea pig	0.000415854			
1	Kerosene	8008-20-6	Solvents											
1	Mercury (organo) alkyl compounds (as Hg) (exclude this entry from further analysis)		Unknown											
1	Mesityl oxide	141-79-7	Solvents	98.15	1.37	5150	rabbit	0.993751308	16000	mouse	0.00373961	5012.5	guinea pig	0.011936911

1	Methacrylic acid	79-41-4	Other chemicals	86.09	0.93	500	rabbit							
1	Methomyl	16752-77-5	Pesticides	162.21	0.60	556	rabbit	5.277790993	1022.56	rat	0.012903377			
1	Methylamine	74-89-5	Nitrogen compounds	31.06	-0.57				972.91	rat	0.920832974			
1	Methylene bis(4-cyclohexylisocyanate)	5124-30-1	Plastics and rubber	262.35	6.11				63.75	guinea pig	7.5965E-05	461.39	rat	1.0496E-05
1	Methyl formate	107-31-3	Solvents	60.05	0.03				10400	rat	0.017326921			
1	Monocrotophos	6923-22-4	Pesticides	223.17	-0.20	112	rat	665.6928853	126	rat	0.264163843			
1	Naphthylamine	91-59-8	Nitrogen compounds	143.19	2.28									
1	Nickel carbonyl	13463-39-3	Toxic gases and vapors						67	mouse		300	rabbit	
1	Nitromethane	75-52-5	Nitrogen compounds	61.04	-0.35			1.004928252				15937.5	rat	0.003148302
1	1-Nitropropane	108-03-2	Nitrogen compounds	89.10	0.87			0.209638594	28210	rat	0.000668822	32760	guinea pig	0.00057593
1	2-Nitropropane	79-46-9	Nitrogen compounds	89.1	0.93			0.637434092	3348.8	rat	0.006936245	18633.7	rabbit	0.001246564
1	Osmium tetroxide	20816-12-0	Metals	254.2								832	mouse =rat	
1	Oxalic acid	144-62-7	Other chemicals	90.04	-2.22			49.19854162						
1	Propane sultone	1120-71-4	Other chemicals	122.14	-0.28							4922	rat	0.004690843

1	beta-Propiolactone	57-57-8	Other chemicals	72.06	-0.8			46.87454604	287.5	mouse	0.239671592			
1	Propionic acid	79-09-4	Other chemicals	74.08	0.33	500	rabbit							
1	Propylene oxide	75-56-9	Pesticides	58.08	0.03	1500	rabbit		8282.4	mouse	0.058798646	19040	guinea pig	0.025577411
1	Pyrethrum	8003-34-7	Pesticides	328.46	6.15	300	rabbit	0.000259104						
1	Pyridine	110-86-1	Nitrogen compounds	79.1	0.65	1000	guinea pig	77.24329561	35625	rat	0.032523493			
1	Resorcinol	108-46-3	Other chemicals	110.11	0.8	3360	rabbit					200	rat	2.667805146
1	Rotenone	83-79-4	Pesticides	394.43	4.1			6.30246E-05				500	rat	6.30246E-07
1	Strychnine	57-24-9	Pesticides	334.42	1.93			0.160338424						
1	Styrene	100-42-5	Plastics and rubber	104.15	2.95			0.052799012	19000	mouse	0.000236734	34080	rabbit	0.000131982
1	Temephos	3383-96-8	Pesticides	466.47	5.96	970	rabbit	0.000235225						
1	2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin	1746-01-6	Other chemicals	321.98	6.8	0.275	rabbit	799.7517736						
1	Tetrachloronaphthalene	1335-88-2	Other chemicals	265.96	5.86			9.63819E-05						
1	Tetranitromethane	509-14-8	Toxic gases and vapors	196.03	-2.05			15.65848465	288.72	rat	0.002174247			
1	Toluene-2,4-diamine	95-80-7	Nitrogen compounds	122.17	0.14	650	rabbit							
1	Tributyl phosphate	126-73-8	Other chemicals	266.32	4			0.615697726	35000	rat	4.39784E-05			
1	Trichloroethylene	79-01-6	Solvents	131.39	2.42	20000	rabbit	0.02190216	80000	mouse	7.35611E-05	25600.0	mouse	0.000229879
1	Trimethyl phosphite	121-45-9	Other chemicals	124.08	-0.73	2600	rabbit	0.05171547				75210.0	mouse =rat	6.87614E-06

1	Vinyl chloride	75-01-4	Plastics and rubber	62.5	1.62			22.23453056	388653.7	rat	0.000146455	231250	mouse	0.000246142
									722					
1	Vinyl toluene	25013-15-4 (inhibited)	Plastics and rubber	354.54	3.44				6040	mouse	1.42624E-05			
1	1-Chloro-2-propanol	127-00-4	Other chemicals	94.54	0.53			24.98601637						
1	2-Chloro-1-propanol	78-89-7	Other chemicals	94.54	0.53			24.98601637						
1	Diesel fuel No. 2-Vapor & aerosol	68476-34-6	Solvents											
1	Diesel fuel No. 4 (Marine diesel)-Vapor & aerosol	77650-28-3	Solvents											
1	Kerosene-Hydrodesulfurized	64742-81-0	Unknown											
1	Terbufos	13071-79-9	Pesticides	288.43	4.48			3.955903453						
1	Thimerosal	54-64-8	Other chemicals	404.81	-1.88			16.14505502						
1	n-Butyl chloroformate	592-34-7	Unknown	136.58	1.61			0.915425202						
1	Coumaphos	56-72-4	Pesticides	362.77	4.13	500	rabbit	0.067981046						
1	Dichloroacetic acid	79-43-6	Other chemicals	128.94	0.92	510	rabbit	234.4331826						
1	Natural rubber latex	9006/4/6	Biological Agents											
1	1-Methyl-2-pyrrolidinone	872-50-4	Solvents	99.13	-0.38	8000	rabbit	1.802470755						
1	Piperidine	110-89-4	Nitrogen compounds	85.15	0.84	276	rabbit	377.9011551	9600	mouse	0.136989169	27840	rat	0.047237644
1	Propranolol	525-66-6	Other chemicals	257.34	3.48			0.095851907						

1	p-Toluenesulfonyl chloride	98-59-9	Unknown	190.65	3.49			0.076129271						
1	Diethyl sulfate	64-67-5	Unknown	154.19	1.14	600	rabbit	11.91967764				3155	rat	0.001208969
1	4-Amino-2-nitrophenol	119-34-6	Unknown	154.13	0.96									
1	Bisphenol A diglycidyl ether	1675-54-3	Plastics and rubber	340.42	3.84	20000	rabbit							
1	2-Bromo-2-nitro-1,3-propanediol	52-51-7	Other chemicals	199.99	-0.64	1600	rat		1600	rat	0.004080231			
1	sec-Butylamine	13952-84-6	Nitrogen compounds	73.14	0.74	2500	rabbit	11.2835749						
1	tert-Butylamine	75-64-9	Nitrogen compounds	73.14	0.4			62.99762686						
1	4-tert-Butylcatechol	98-73-7	Unknown	178.23	3.85			0.189280201						
1	tert-Butyl glycidyl ether	7665-72-7	Unknown	130.19	0.97									
1	p-tert-Butylphenol (p-tert-Butylphenol formaldehyde resin)	98-54-4	Unknown	150.22	3.31	16934	rabbit	12.52579962				11200	rat	0.000548004
1	o-Chloroaniline	95-51-2	Nitrogen compounds	127.57	1.9				8320.68	rat	0.002394932			
1	m-Chloroaniline	108-42-9	Nitrogen compounds	127.57	1.88	100	guinea pig		1100	mouse	0.011666463			
1	p-Chloroaniline	106-47-8	Unknown	127.57	1.83	360	rabbit		4680	rat	0.001849953			
1	p-Chlorobenzotrichloride	5216-25-1	Unknown	229.92	4.54									

1	4-Chloro-o-toluidine	95-69-2	Nitrogen compounds	141.6	2.27												
1	trans-Crotonaldehyde	123-73-9	Unknown	70.09	0.6												
1	1,2-Dichloromethoxyethane	41683-62-9	Unknown	129.09													
1	1,3-Dichloropropene-trans-isomer	10061-02-6	Pesticides	110.97	2.03												
1	Dicyclohexylamine	101-83-7	Unknown	181.32	4.37												
1	Diethylene glycol dinitrate	693-21-0	Unknown	196.12	0.98												
1	Diocetyl tin bis(2-ethylhexyl thioglycolate) (as Sn)	15571-58-1	Unknown	751.79	15.35							4.27124E-13					
1	Diocetyl tin bis(isooctyl maleate) (as Sn)	33568-99-9	Unknown	799.71	13.15							1.49744E-11					
1	Diocetyl tin bis(isooctyl thioglycolate) (as Sn)	26401-97-8	Unknown	751.79	15.35							4.27124E-13					
1	Dioctyl tin dichloride (as Sn)	3542-36-7	Unknown	416.05	5.82							0.002906138					
1	Diocetyl tin maleate (as Sn)	16091-18-2	Unknown	459.2	6.94							2.268825586					
1	Diocetyl tin oxide (as Sn)	870-08-6	Unknown	361.14	9.26							3.26793E-05					
1	1,2-Epoxybutane	106-88-7	Unknown	72.11	0.86	2100	rabbit			12600	rat	1.3739E-10	2348.2	mouse	7.37207E-10		

1	Ethyl methyl kotoxime	96-29-7	Nitrogen compounds	87.12	0.63													
1	Glycidyl trimethyl ammonium chloride	3033-77-0	Nitrogen compounds	151.64	-3.39													
1	alpha-Hexachlorocyclohexane	319-84-6	Unknown	290.83	3.8													0.012779584
1	beta-Hexachlorocyclohexane	319-85-7	Pesticides	290.83	3.78													0.001493478
1	Isobutylamine	78-81-9	Nitrogen compounds	73.14	0.73													99.36651074
1	bis(2-Methoxyethyl)ether	111-96-6	Solvents	134.18	-0.36													3.5803856
1	2-Methoxy-1-propanol	1589-47-5	Unknown	90.12	-0.49													10.28133894
1	2-Methoxy-1-propyl acetate	70657-70-4	Unknown	132.16														
1	Methyl chloroacetate	96-34-4	Unknown	108.53	0.63													6.285418356
1	Monooctyltin oxide (as Sn)	13356-20-2	Unknown	264.92														
1	Monooctyltin trichloride (as Sn)	3091-25-6	Unknown	338.27	2.14													0.205700685
1	Monooctyltin tris(2-ethylhexylthioglycolate) (as Sn)	27107-89-7	Unknown	841.89	14.42													6.31658E-13

1	Monooctyltin tris(isooctyl thioglycolate) (as Sn)	26401-86-5	Unknown	841.87											
1	Mustard gas	505-60-2	Toxic gases and vapors	159.08	2.41	5	rat		69.00	rat	0.028524859	0.675	mouse	2.915874489	
1	o-Nitrochlorobenzene	88-73-3	Nitrogen compounds	157.56	2.24	400	rabbit								
1	m-Nitrochlorobenzene	121-73-3	Unknown	157.56	2.46										
1	Nitrogen mustard	51-75-2	Toxic gases and vapors	156.06	0.91										
1	2-Nitro-p-phenylenedia mine	5307-14-2	Nitrogen compounds	153.14	0.53										
1	2-Octyl-4-isothiazolin-3-one	26530-20-1	Other chemicals	213.34	2.45						13.66333686				
1	Sodium pyrithione	3811-73-2	Unknown	129.18	-3.98						5.765246439				
1	Sodium pyridinethione	15922-78-8	Unknown	127.17	-2.72						9.025223049				
1	1,2,3-Trichlorobenzene	87-61-6	Unknown	181.45	4.05						0.007863212				
1	1,3,5-Trichlorobenzene	108-70-3	Unknown	181.45	4.19						0.003045127				
1	Trichlorobenzene-All isomers	12002-48-1	Unknown	362.9	3.93						0.000698839				
1	Trimethyl phosphate	512-56-1(15-86-6)	Unknown	140.08	-0.65	2830	rabbit								
1	2,3-Xylidine	87-59-2	Unknown	121.18	2.17										
1	2,4-Xylidine	95-68-1	Unknown	121.18	1.68										

1	2,5-Xylidine	95-78-3	Unknown	121.18	1.83									
1	2,6-Xylidine	87-62-7	Unknown	121.18	1.84									
1	3,4-Xylidine	95-64-7	Unknown	121.18	1.84									
1	3,5-Xylidine	108-69-0	Unknown	121.18	2.17									
1	Ammonium dichromate	7789-09-5	Unknown	252.06										
1	R-(-)-2-Butanol	14898-79-4	Unknown	74.12										
1	S-(+)-2-Butanol	4221-99-2	Unknown	74.12										
1	(+/-)-2-Butanol	15892-23-6	Unknown	74.12	0.77			1.26576215	97000	rat	0.001977851	96960	rat	0.001978667
1	Cadmium chloride (as Cd)	10108-64-2	Unknown	183.32								7428.39	rat	
1	Cadmium chloride hydrate (as Cd)	34330-64-8	Unknown	201.33										
1	Cadmium sulfate (as Cd)	10124-36-4	Unknown	208.47										
1	Cadmium sulfide (as Cd)	1306-23-6	Unknown	144.48										
1	Dibutylamine	111-92-2	Nitrogen compounds	129.25	2.83	770	rabbit	1.075504677				5290	rat	0.005373457
1	Diquat dichloride	4032-26-2	Unknown	255.15	-2.82			3.665214607						
1	Diquat hydroxide	94021-76-8	Unknown											
1	Murcuric dichloride (as Hg)	7487-94-7	Metals	271.5	-0.22	41	rat	25.82952212				208.15	mouse	0.006204636
1	Mercuric nitrate (as Hg)	10045-94-0	Metals	324.61		75	rat							

1	Mercuric sulfate (as Hg)	7783-35-9	Unknown	296.68		625	rat							
1	2,3,4,6-Tetrachlorophenol	58-90-2	Unknown	237.89	4.45			0.599346239						
1	Thallium sulfate (as Tl)	7446-18-6	Unknown	504.8	1.58	550	rat	0.05610909						
1	m-Phenylenediamine	108-45-2	Nitrogen compounds	108.05	-0.33			390.4170986						
1	Allylamine	107-11-9	Toxic gases and vapors	57.1	0.03	35	rabbit	181.4528657	1035.45	rat	0.818373541			
1	Benzo[a]pyrene	50-32-8	Unknown	252.32	6.13			0.034492115						
1	Chlorophenol	25167-80-0	Unknown	385.68	2.16			6.815734639						
1	3-Chlorophenol	108-43-0	Unknown	128.56	2.5			278.9369222						
1	2-Chlorophenol	95-57-8	Unknown	128.56	2.15			76.07969464				7130	rat	0.005335182
1	4-Chlorophenol	106-48-9	Unknown	128.56	2.39	1000	rat	222.6863818				5120	mouse	0.021746717
1	Chlorophenol, sodium salt	35535-81-0	Unknown	15052										
1	Diethylene glycol	111-46-6	Unknown	106.12	-1.47	11890	rabbit	0.896998616				208	mouse	0.187162211
1	2-(2-Ethoxyethoxy)ethyl acetate	112-15-2	Unknown	176.21	0.32			1.157564011						
1	2-Hydroxyethyl acrylate	818-61-1	Plastics and rubber	116.12	-0.21			34.88300586						
1	N-Methyl morpholine	109-02-4	Nitrogen compounds	101.15	-0.33			9.075544151						
1	Pentachlorophenol, sodium salt	131-52-2	Unknown	288.32	2.05	124	mouse	198.5087996	384	mouse	0.258474999			

1	Trichlorophenol	25167-82-2	Unknown	592.35	3.45			0.025561001										
1	4-Vinyl cyclohexene	100-40-3	Solvents	108.18	3.93	20000	rabbit	4.240549023						70880	rat	2.63239E-05		
1	1,3-Dichloro-2-propanol	96-23-1	Unknown	128.99	0.78													
1	Pyridaphenthion	119-12-0	Unknown	340.34	3.2			0.005830507										
1	Calcium chloride dihydratae (as Cd)	72589-96-9	Unknown	189.32														
1	Mercury iodide (as Hg)	7783-30-4	Unknown	327.51														
1	Pyridine hydrochloride	623-13-7	Unknown	115.56														
1	Vinyltrichlorosilane	75-94-5	Toxic gases and vapors	161.49	2.36			0.508458307										
1	Biphenyl phenyl ether	28984-89-6	Unknown	246.31	5.81			0.001011814										
1	2-(2-Butoxyethoxy)ethanol	112-34-5	Solvents	162.23	0.56	2700	rabbit	2.152841492										
1	Thiourea	62-56-6	Nitrogen compounds	76.12	-1.08			33.12048285										
1	Nickelous oxide	1313-99-1	Unknown	74.71														
1	Nickel oxide	11099-02-8	Unknown															
1	Nickel sesquioxide	1314-06-3	Unknown	165.39														
1	Nickel subsulfide	12035-72-2	Unknown	240.19														
1	Nickel (II) sulfide	16812-54-7	Unknown	90.76														
1	Diquat dibromide monohydrate	6385-62-2	Unknown	362.07														

1	Fuel oil No. 2 - Vapor & aerosol	68476-30-2	Solvents																
1	Fuel oil No. 4 - Vapor & aerosol	68476-31-3	Solvents																
1	Jet fuels		Unknown																
1	o-Aminoazotoluene	97-56-3	Unknown	225.3	4.29														
1	Auramine	492-80-8	Unknown	267.38	2.98														
1	Auramine hydrochloride	2465-27-2	Unknown	303.84	2.98														
1	Benzal chloride	98-87-3	Unknown	161.03	2.97			337.408	mouse	0.004343316									
1	Benzyl chloride	100-44-7	Other chemicals	126.59	2.3			624	mouse	0.003584312									
1	alpha-Chlorinated toluenes		Unknown																
1	3,4-Dichloroaniline	95-76-1	Unknown	162.02	2.69											130	rat	0.002829671	
1	3,4-Dichloronitrobenzene	99-54-7	Unknown	192	3.12			20000	rat										
1	4-(2,4-Dichlorophenoxy)benzenamine	14861-17-7	Unknown	254.12															
1	Diglycidyl resorcinol ether	101-90-6	Unknown	222.24	1.23														
1	2,5-Dimethoxy-4-chloroaniline	6358-64-1	Unknown	187.63	1.88														
1	Dimethylsulfamoyl chloride	13360-57-1	Unknown	143.59	1.98														

1	Fluorides (as F)		Other chemicals											
1	Furan	110-00-9	Other chemicals	68.08	1.34				150	mouse	0.258031657			
1	Glyoxal	107-22-2	Other chemicals	58.04	-1.66	6600	guinea pig	844.3905694						
1	Hard metal- Containing tungsten carbide & cobalt		Metals											
1	4,4'-Methylene bis(2-methylaniline)	838-88-0	Unknown	226.328										
1	N-Nitrosodiethanolamine [NDELA]	1116-54-7	Unknown	134.14	-1.28									
1	N-Nitrosodiethylamine [NDEA]	55-18-5	Unknown	102.14	0.48									
1	N-Nitrosodi-n-propylamine [NDPA]	621-64-7	Nitrogen compounds	130.19	1.36									
1	N-Nitrosomorpholine [NMOR]	59-89-2	Unknown	116.12	-0.44									
1	N-Nitrosopiperidine [NPIP]	100-75-4	Unknown	114.15	0.36									
1	N-Nitrosopyrrolidine [NPYR]	930-55-2	Unknown	100.12	-0.19									
1	Perfluorooctanoic acid	335-67-1	Unknown	414.07	6.3			34260.63426						

1	Pyrrolidine	123-75-1	Nitrogen compounds	71.12	0.46				2080	mouse	0.516662017			
1	2,3,4-Trichloro-1-butene	2431-50-7	Unknown	159.44	3.1									
1	2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7	Unknown	135.21	2.27									
1	Urethane	51-79-6	Unknown	89.1	-0.15									
1	1-Vinyl-2-pyrrolidone	88-12-0	Plastics and rubber	111.14	0.37	560	rabbit	91.24946623	6400	rat	0.003279278			

