

## 附件二 劑量效應評估

### 一、劑量效應評估的定義

劑量效應評估 (Dose Response Assessment) 的定義為 “一種物質給予或接受的劑量與暴露族群中某種健康效應發生率二者之間關係之特性描述，並且以人類暴露於此物質的函數來估計此效應發生率之過程” (NRC, 1983)。此定義包括由數據評估物質多寡與健康效應間所存在的定量關係，以及某種物質量化數據可預測其受暴露後效應。而在進行劑量效應評估時，應將暴露強度，暴露者年齡及其他所有影響健康的影響因子等列入考量。劑量效應評估常由高劑量外推到低劑量，由動物外推到人類，但必須說明及證明用以預測人體效應之外推方法與評估時的不確定性。對於劑量效應評估方式，可經由實驗數據或流行病學資料作為基礎，判別物質是否有具有閾值效應；如具有閾值，則推估參考劑量 RfD (reference dose) 或參考濃度 RfC (reference concentration)；如不具閾值，則需查詢斜率因子 (slope factor)，來作為非致癌性或致癌性風險計算的基礎。

### 二、名詞英譯及其單位

- (一) 參考劑量 RfD (reference dose) [mg/kg-day]，
- (二) 參考濃度 RfC (reference concentration) [mg/L (水)，mg/m<sup>3</sup> (空氣)，mg/kg (土壤)]
- (三) 斜率因子 (slope factor) [(mg/kg-day)<sup>-1</sup>]
- (四) 危害指數 (Hazard index) [無單位，如果危害指數小於 1，預期將不會造成損害，因為暴露低於會產生不良反應的閾值。如果危害指數大於 1，表示可能會超過此閾值而產生毒性]
- (五) 致癌風險 (cancer risk) [無單位，一般可接受是介於 10<sup>-6</sup>~10<sup>-4</sup>]

### 三、劑量效應評估的意義原理與影響因素

劑量效應評估最主要所要解答的問題為“危害性化學物質在不同暴露狀態下，可能其產生之反應或效應是否增加？有些危害性化學物質在低劑量或極低劑量情況下，有可能為無反應或效應的現象；也有可能因為研究族群本身感受性不同，造成在相同劑量下之健康效應有差異的現象。許多危害性化學物質在不同族群的暴露劑量有很大的差異，也會造成在毒性反應與健康效應嚴重程度的變異性，劑量效應是以最低的劑量所可能產生的嚴重效應或是導致嚴重效應開始發生的前驅效應作為風險評估依據；其潛在假設就是如果這樣的劑量不會產生上述的嚴重效應或是前驅效應，則其他的效應也應該就不會發生，而這樣的假設符合風險評估的想法與精神。而這裡談到引起嚴重效應或是前驅效應的最低劑量，也就是“會發生顯著效應的劑量界限”，亦稱為閾值。閾值有以下幾種評估狀況：

未觀察到不良效應之劑量（No-observed-adverse effect level, NOAEL）

可觀察到不良效應之最低劑量（Lowest-observed-adverse effect level, LOAEL）

閾值的應用主要用於評估非致癌物質的健康危害風險。但致癌性物質雖然僅有微量的暴露，被暴露之生物仍可能會產生效應，且生物效應與劑量成正比，這樣的劑量則沒有前述之閾值，必須以致癌性物質的致癌性健康效應風險評估來進行。

影響劑量效應的因素包括危害性化學物質的物化特性、效應的種類(癌症產生、疾病發生率、死亡...)、實驗或調查的研究對象(人類、動物...)等。另外暴露途徑也是影響因素之一，不同暴露途徑產生的效應可能有差別。例如多環芳香碳氫化合物(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)的致癌性在所有的暴露途徑(包括食入、空氣吸入或皮膚吸收)都可能發生；石綿若是由吸入暴露引起肺癌及間皮瘤，但在飲水管線中的食入暴露可能致癌部分，仍有許多研究在繼續探討。還有一個重要的考量是暴露環境介質進入生物體內的內在劑量以及暴露濃度與最終標的器官實際劑量的關係。毒理學上對於毒

物進入體內後的吸收、分布、代謝與排泄作用會直接或間接在標的器官產生的劑量變化，可透過毒物動力學(toxicokinetics)的方式加以探討；而對於標的器官劑量定量的預測，以生理學基礎的藥物動力學模式(physiological based pharmacokinetics, PBPK)則是相當重要且有用的工具。

#### 四、劑量效應評估的步驟與方法

劑量效應評估包括兩個階段，第一階段係依據實驗或調查數據資料，進行劑量與效應關聯性評估，而實驗劑量係由實際實驗所得到的數據。但由於在一般民眾之暴露劑量多屬低暴露量的情況，不能直接藉著動物實驗或流行病學研究的結果，來評估其致癌效應。因此，目前已經發展出許多數學模式以便由高劑量數值，經外插方式粗估到低劑量暴露之風險。因此，第二階段即是利用外插法來進行劑量效應的評估。

##### (一)基本劑量效應計算與概念

劑量效應評估的第一步驟為瞭解實際已進行之實驗數據中的劑量效應關係，此瞭解可分為對何種危害性化學物質之暴露造成何種特定效應之定性評估，以及多少危害性化學物質暴露造成多少特定效應之定量評估。發生特定效應的劑量可稱為“mode of action”，意即這樣的劑量已經引發了效應(包括危害性化學物質與暴露個體的健康效應或是癌症的發生)。以這樣“mode of action”的定量為基礎，可繼續進行第二步驟的非線性與線性劑量效應評估。

##### (二)非線性劑量效應評估

非線性劑量效應評估通常用在危害性化學物質對於健康效應具有閾值的情況下。在非線性劑量效應評估中，前述的未觀察到不良效應之劑量(NOAE)指的是無論在統計上或是生物意義上，暴露組的健康效應均與對照組無明顯不同的最高劑量。但在實驗上NOAE的觀察有一定的難度，因此以在暴露組可觀察到不良效應之最低劑量(LOAE)替代NOAE。在非線性劑量效應評估中進行參考劑量(reference dose, RfD)或參考濃度

(reference concentration, RfC)的推估中，另外要考慮不確定因子(uncertainty factors, UFs)的存在。所謂UFs指的是在實際推估中利用不同種類生物(例如動物資料推估人類資料)進行所可能存在的差異性。RfD或RfC可以下列公式計算：

$$\text{RfD (mg/kg/day) or RfC (mg/m}^3\text{/day) = NOAEL (or LOAEL) / UFs}$$

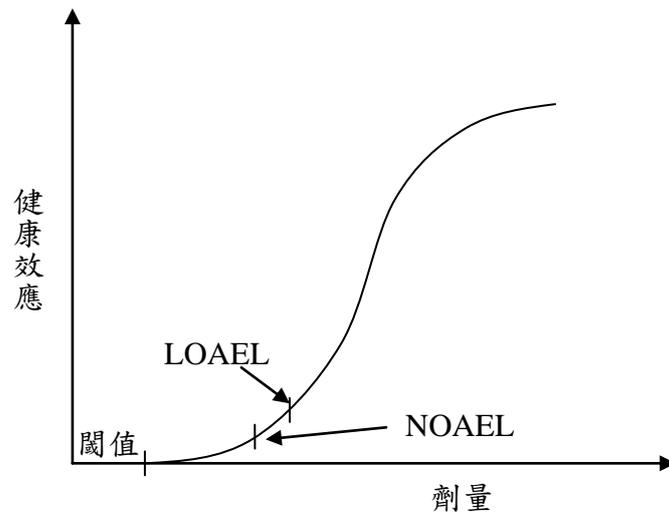


圖 1 非線性劑量效應關係圖

### (三)線性劑量效應評估

危害性化學物質暴露與健康效應間沒有閾值的情況是以線性劑量效應進行評估，癌症風險的評估即屬於這樣的狀況。在線性劑量效應評估中，理論上在沒有暴露的情況下，是不會有例如癌症發生的效應產生。在現實的實驗數據中，可利用已知的劑量觀察發生癌症的情況，而與原點(意即沒有劑量亦沒有效應的情況)所觀察得到的直線，其斜率稱為斜率因子(slope factor or cancer potency)。而癌症的終生風險評估主要就是以暴露的強度與斜率因子來進行推估，可以下公式表示：

$$\text{Cancer Risk} = \text{Exposure Dose} \times \text{Slope factor}$$

終身致癌風險評估可將多種污染物之暴露情況與多種不同途徑暴露管道的情況進行總合性的推估，以求得某地區生物體的綜合性終身癌症風險值。

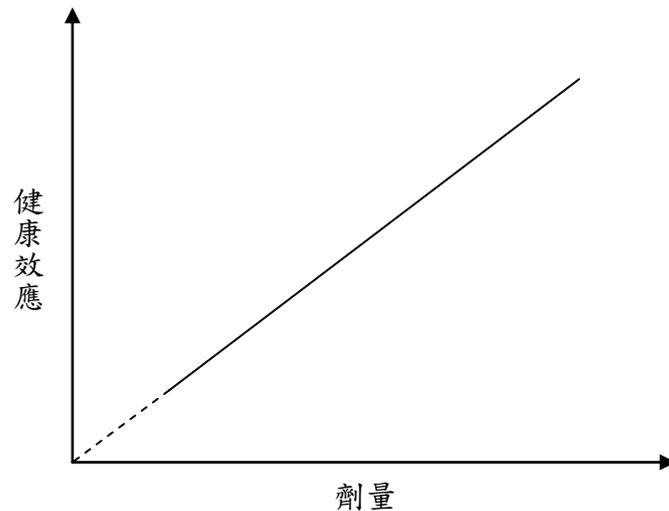


圖 2 線性劑量效應關係圖

#### 五、劑量效應因子之收集與解析

由於劑量效應因子常見於毒理資料庫中，因此對於危害性化學物質的劑量效應因子，可查詢常用之毒理資料庫，以下提供七個常用之毒理資料庫依序供使用者查詢：

- (一) 美國環保署綜合風險資訊系統(Integrated Risk Information System, IRIS)
- (二) 美國能源署風險評估資料管理系統(The Risk Assessment Information System，簡稱 RAIS)
- (三) 世界衛生組織簡明國際化學評估文件與環境衛生準則(WHO Concise International Chemical Assessment Documents，WHO CICAD；WHO Environmental Health Criteria, WHO EHC)
- (四) 美國環保署暫行毒性因子(Provisional Peer Reviewed Toxicity Values, PPRTVs)
- (五) 毒性物質與疾病登錄署(Agency for Toxic Substance and Disease Registry, ATSDR)最小風險濃度(Minimal Risk Level, MRL)

(六) 美國環保署健康效應預警摘要表格(Health Effect Assessment Summary Table , HEAST)

(七) 美國加州環保局所建立之毒性因子

所有危害性化學物質無論屬於致癌性或非致癌性物質，均須依上述順序依序查詢其致癌斜率與參考劑量或濃度。此外，應利用相關文獻資料進行劑量效應評估如基標劑量分析 (Benchmark dose analysis) 而獲得移開點劑量 (Point of Departure, POD) (依據實驗數據所建立之劑量效應曲線，效應發生率介於1%~10%之劑量即稱之為移開點劑量)，並以移開點劑量 (POD) 作為NOAEL。此外，亦可參考國內外經審查接受之學術期刊文獻所載引用實際量測調查資料之流行病學研究結果，以獲得致癌斜率與參考劑量或濃度，利用相關文獻資料時應說明其合理性，並須載明引用文獻之假設、限制、適用條件或情況，若無相關文獻資料時，得經說明後予以排除之。危害性化學物質之致癌斜率與參考劑量或濃度資料格式如表1：

表 1 危害性化學物質之致癌斜率與參考劑量或濃度資料格式

危害性化學物質	致癌性分類	斜率因子(SF)或單位風險度(UR)	參考劑量或濃度(RfD, RfC)	標的器官	不確定係數(UF)	無可見效應之最低劑量(NOAEL)	移開點劑量(Point of departure)