



Global Perspectives of Risks

2017 年第 5 期-整合型機率架構下的劑量反應關係在風險評估的應

用簡介

Release: April 23, 2017

傳統風險評估主要分為兩個區塊—非致癌物與致癌物風險評估，前者假設暴露劑量有一定的閾值 (threshold)，超過此劑量才有若干健康風險，因此在動物實驗劑量反應關係的探討，便側重在最低無害劑量 (no adverse effect level, NOAEL) 或最輕微有害劑量 (lowest observed adverse effect level, LOAEL) 的檢定，以作為風險偏離點 (point of departure, POD)，再除以跨物種、人與人間差異，以及其他不確定性因子 (uncertainty factor, UF)，以推導參考劑量 (reference dose, RfD)，通常以每日可容許暴露量 (allowable daily dose, ADI) 的形式呈現，作為法定建議可容許暴露標準，而在風險特性 (risk characterization) 分析方面，便計算危害指標 (hazard index, HI)，或邊際暴露 (margin of exposure, MOE)，以初步評估可能的健康風險。但此做法並無法將風險數量化，在低劑量暴露時，有可能有相對於背景暴露值的線性外差風險，NOAEL (LOAEL) 的推導，也受限於實驗設計的暴露分組，以及每組動物隻數的問題，而無法忠實反映實際風險 (Crump 1984)。因此，以此方式推導而得的參考劑量，便存在若干科學論證上的不確定性，在後續的風險溝通與風險治理方面，必須格外謹慎演繹與應用。

反之，致癌物的風險，並未假設存在一個暴露閾值，而是有一個連續性的劑量反應關係，在制定容許暴露量時，便依據體重換算或藥物動力學與藥效學 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)，推算人相對於動物的劑量，再推導可接受風險的 POD，以及斜率因子 (slope factor, SF)，用線性外插計算低劑量暴露風險。此做法並未考慮人與人之間的差異，此外，低劑量的反應關係也可能是非線性，因此，在風險特性化的描述，同樣存在不確定性的問題。

隨著健康風險研究的與時俱進，今日有許多研究結果顯示，若干非致癌物在低劑量暴露時，呈現線性劑量反應關係，例如空氣懸浮微粒與死亡率的關係 (Schwartz et al. 2002)，以及鉛或甲基汞暴露對智力或神經行為的影響。因此，

暴露閾值的假設，並不成立。另一方面，人與人之間的差異，也使得致癌物的低劑量線性風險的假設，存在過於簡化的疑慮，加諸上述做法的若干限制，已難以應付現今風險評估複雜的需求。有鑒於此，美國國家研究委員會（National Research Council, NRC）於 2009 年，提出一個非致癌物與致癌物的劑量反應評估整合架構（Science and Decisions, NRC 2009），將個體（individual）的致病風險，與群體（population）的風險明確區分，亦即無論致癌物或非致癌物，由於個體的背景暴露值、性別、年齡，生理健康狀況，以及其他內因性與外因性的暴露，都會影響毒理的啟動反應（mode of action, MOA）與進程，因而導致個體與群體的風險曲線，有所差異。因此，概括而論，所有非致癌物與致癌物的劑量反應曲線，都可歸納為三種概念模式（conceptual model）之一：

- (1). 個體反應為非線性(存在暴露閾值)，但群體反應在低劑量暴露時為線性(不存在閾值)，與背景暴露值相關；
- (2). 在低劑量暴露時，個體反應與群體反應均為非線性（存在閾值），低劑量暴露反應與背景暴露值無關；(現行非致癌物劑量反應概念模式)
- (3). 在低劑量暴露時，個體反應與群體反應均為線性（不存在閾值）。

在風險評估時，該選擇哪一種概念模式，取決於背景暴露、MOA，以及是否可鑑定出易感族群（susceptible subpopulation），尤其是第二種模式，必須確認符合兩個先決條件：生物機制，以及化學暴露的加成性（additivity），對於反應關係不構成顯著效應。

以上 NRC 所提出的整合架構，其結論明確指出，現行參考劑量 RfD，在應用時，將可能風險一分為二（yes or no）的明顯缺失，而且也無法顯示在不同暴露值時，量化的風險，因此，無法最佳總結呈現已知的科學證據，提供風險治理與決策者的最終依據。由於三種概念模式，無論是否假設存在閾值，均牽涉到可接受額外風險（additional risk）的暴露劑量的計算，因此，Crump(1984;1995) 所提出的，相對於背景反應（background response）的基準反應（benchmark response, BMR）的基準劑量（benchmark dose, BMD）的推估方式，便扮演一個重要的關鍵角色。

雖然 NRC 所提出的整合架構，已在風險評估研究領域，往前邁了一大步，但學界仍存在若干爭議，尤其是在低劑量外插的視為理所當然（default）的做法。奠基在 NRC（2009）的架構上，以及世界衛生組織的國際化學安全計畫（International Program on Chemical Safety, IPCS），2014 年的人體劑量反應評估的不確定性報告草案（IPCS 2014），Chiu & Slob（2015）進一步提出人體劑量反應評估的整合性機率架構，由於動物實驗的最終目的，還是要回到人體相對劑量（human dose, HD），因此，若將實際毒理效應的程度（magnitude）表示為 M，在群體的致病發生率（incidence）表示為 I，則其相對應的人體劑量可表示為 HD_M^I

或 $HD_{(I \geq M)}$ ，例如會導致 1% 的人體重 10% 的變化的 HD，即可表示成

$HD_{10}^{01} = HD_{(1\% \geq 10\% BM)}$ 。這在概念上，類似 BMD 的做法，M 相當於 BMR，I 相當

於對應的風險，而在實際執行面上，則主要分三個步驟：

- (1). 選擇一個毒理效應相當的計量方式 (metric) 與影響程度 M，進行 BMD 分析，並推估相對的動物劑量 AD_M 的不確定性分布；
- (2). 將跨物種的不確定性與其他調整係數，以機率分布方式呈現，推估在相對 AD_M 下，群體中位數 (median) 的人體劑量的不確定性分布；
- (3). 選擇一個群體變異性的機率分布，代入步驟 2 的群體中位數，得到相對的群體反應分布，亦即 $HD_M^I = HD_M \times HV_I$ ，其中 HV_I 為群體相對於群體中位數有 I 風險的比例的變異性分布。

如此一來，若要看對於整個群體，會導致嚴重程度 M 的致病風險 I 的暴露，則只需要看 HD_M^I 的 95% 下限，Chiu & Slob 稱此下限為機率參考值 (probabilistic RfD)，這跟傳統的 RfD 的做法，將 BMD 的 95% 下限 BMDL，再除以跨物種、亞慢性/慢性 (subchronic/chronic)，以及實驗限制等不確定性因子而得，例如 $RfD = BMDL/100$ ，兩者有明顯的差異。而他們也在實例分析中，發現機率參考值會比傳統的 RfD 來得低。另外，相對於致癌物低劑量線性外插，再調整跨物種體重換算的做法 ($BMDL_{10} \times (BM_{animal} / BM_{human})^{0.25}$)， HD_M^I 的 95% 下限也會比較低，因此在風險治理方面，可以有更好的保護作用。

由於 Chiu & Slob 所提出的人體劑量反應評估的整合性機率架構，可以某種程度上，進一步解決 NRC (2009) 的非致癌物與致癌物的劑量反應評估整合架構，留下來的難題與爭議，並將近數十年來，風險評估研究所面臨的問題，如整合不同研究結果的毒理效應相當的計量方式，藥物動力學與藥效學，以及群體變異 (Zeise et al. 2013) 等，一併代入相關的不確定性分布，以機率方式描述所對應風險的不確定性，可望在未來風險評估研究的發展，持續受到高度重視，並可能取代現行的風險評估做法，成為國際間採用的主流。

最後，隨著風險評估的持續發展，面對國內層出不窮的食安事件，還在將上一世紀的 RfD 的風險二分法，用來跟民眾做風險溝通的做法，實在應該揚棄了。

國衛院群體健康研究所

陳主智 謹識

參考文獻

- Chiu WA, Slob W. A unified probabilistic framework for dose-response assessment of human health effects. *Environmental Health Perspectives* 2015;123(12):1241–1254.
- Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundamental Applied Toxicology* 1984;4:854–871.
- Crump KS. Calculation of benchmark doses for continuous data. *Risk Analysis*, 1995; 15:79–89.
- IPCS. Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization. Harmonization Project Document 11. Geneva: World Health Organization, 2014.
- National Research Council. *Science and Decisions*. The National Academies Press, Washington, 2009.
- Schwartz J, Laden F, Zanobetti A. The concentration-response relation between PM_{2.5} and daily death. *Environmental Health Perspectives* 2002;110(10):1025–1029.
- Zeise L, Bois FY, Chiu WA, Hattis D, Rusyn I, Guyton KZ. Addressing human variability in next-generation human health risk assessments of environmental chemicals. *Environmental Health Perspectives* 2013;121(1):23–31.