

附件四 風險特徵評估

一、風險特徵評估的定義與內涵

所謂風險特徵評估（risk characterization）係針對危害性鑑定、劑量效應評估及暴露量評估所得之結果，加以綜合計算，以估計各種暴露狀況下對人體健康可能產生之危害性，並提出預測數值。在預測過程中，對於各種未知數之推論或假定，均應提出合理之解釋，同時應詳細說明所採用之推測模式，以供其他學者專家分析及檢討。由於在風險特徵評估過程中，最大的弱點乃已知數據不足及有許多未知數存在，而此等未知數均需進行各種假設，故在推測模式中，各種假設是否合理（合於現有知識及推理），乃風險特徵評估正確與否最重要一環。如果有愈多的已知數據，愈少的假設與推估，風險特徵評估之準確度將愈高。

風險特徵評估包含二個部分，第一部分為關於風險度數值之估計，第二部分則為一可以用來判斷風險度之顯著性（significance of the risk）的完整架構。風險特徵評估用於單一毒性物質之風險度估計，亦可用於多種暴露同時發生時之風險度估計。

二、風險度數值之表示之方式

依據計畫之需要，風險度數值之估計可用以下三種方式之一或綜合二種以上之方式表示之：

（一）單位風險度（Unit Risk）

在低劑量線性（low-dose linearity）假設下，單位癌症風險度即為由於在整個生命期中持續不斷地暴露於某一致癌物質特定濃度下，所增加之生命期癌症發生風險度。典型單位風險度之表示，包括存在於飲水或食物中經口攝入者以 ppm^{-1} 或 ppb^{-1} 表示；存在於空氣中經呼吸道攝入者以 ppm^{-1} 或 $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 表示；經皮膚吸收者以 $(\text{mg}/\text{m}^2)^{-1}$ 表示之。

（二）劑量相當於某一給定之危險程度（Dose Corresponding to a Given Level of Risk）

此種方式相當有用，尤其是在使用非線性外插模式時，單一劑量風險度必定與其他不同劑量所造成之綜合風險度有所不同。

（三）個體及族群的風險度（Individual and Population Risks）

風險特徵評估可以用個體在生命期中所增加之風險度來表示，亦可以用在某一暴露族群中每年所產生之癌症病患增加數來表示之。

以上三種方式不管選擇那一種方式，在風險度數值估計上，其精確度及準確度均需達到某種要求以上。在進行風險度估計時，由於可能同時暴露於多種致癌性物質中，故依加成原理應將其風險度相加，但若有特殊資料顯示違反加成原理時，則需另外考慮之。與已知致癌性物質相互作用之輔助致癌因子（cocarcinogens）、促進因子（promoters）及起始因子（initiators）則需以個案方式考慮之。無論使用何種方法進行風險特徵評估，風險度數值的估計不能單獨存在，而必須包含其各種基本假設及不確定性。

三、風險度數值之估算

致癌性及非致癌性風險度之計算如下所示：

（一）致癌風險度

1、方法一：

$$\text{Risk} = \text{LADD}_{\text{total}} \times \text{SF}$$

$\text{LADD}_{\text{total}}$ ：經由各暴露途徑加總之終生平均每日總暴露劑量（mg/kg/day）

SF：Slope factor，斜率因子， $(\text{mg/kg/day})^{-1}$

2、方法二：

$$\text{Risk} = C \times \text{Unit Risk}$$

C：環境介質中致癌物質之濃度（ mg/Nm^3 ，mg/L，mg/kg）

Unit Risk：單位風險度，暴露於每濃度單位致癌物質會導致癌症的風險。

除非有明確之證據顯示多種致癌物質具有交互作用，否則各種致癌物質應以各自計算其致癌風險度後，再加總為總致癌風險，總致癌風險高於 10^{-6} 時，開發單位應提出最佳可行風險管理策略，並經行政院環境保護署環境影響評估審查委員會認可。

(二) 慢性非致癌風險度

非致癌風險度之意義，在於比較平均每日暴露劑量（Average Daily Dose）與危害性化學物質的參考劑量，針對特定之暴露途徑，求得兩者的比值而得危害商數（hazard quotient, HQ）：

$$\text{HQ} = \frac{\text{ADD}}{\text{RfD}}$$

再將各種危害性化學物質之各種暴露途徑之危害商數加總後，獲得危害指標（hazard index, HI）如下式：

$$\text{HI} = \sum \text{HQ}$$

如果危害指標小於 1，預期將不會造成顯著損害，表示暴露低於會產生不良反應的閾值。如果危害指標大於 1，則表示暴露劑量超過閾值可能產生毒性。

(三) 急性非致癌風險度

計算吸入性急毒危害指標（Acute Hazard Quotient, AHQ_{inh} ）如下：

$$\text{AHQ}_{\text{inh}} = C_{\text{acute}} \cdot 0.001/\text{AIEC}$$

其中 C_{acute} 採最大小時模擬濃度 ($\mu g/m^3$)，AIEC (Acute Inhalation Exposure Criteria) 為美國環保署 (第 6 區) 發展之急性吸入暴露標準 (mg/m^3)，可以在以下網址找到：<http://www.epa.gov/waste/hazard/tsd/td/combust/risk.htm>，為含 434 種物質之資料庫檔案 (ACCESS)。當 AHQ 大於 1 時表示有急毒性危害之可能。

四、不確定性評估

在風險度評估過程中，最大的弱點乃在已知數據不足及有許多未知數存在，而此等未知數均需進行各種假設，故在推測模式中各種假設是否合理（合於現有知識及推理），乃是風險度評估正確與否最重要一環。由於在風險評估過程中所使用之各種參數或模擬模式大多存在不確定性。而不確定性之來源如數據本身的變異、模擬模式或暴露參數的不確定性，因而影響風險估計的不確定性和變異性。因此，除了在風險評估過程中對於各項假設或使用之模式、參數應詳加說明其合理性外，為降低所有評估皆無法避免的不確定性，應描述在族群中個人風險的分布，除了計算風險的上限估計值外，也需同時考量風險的中數值即中位暴露估計值（第 50 百分位）來推估風險，可表示族群承受風險的變異性。風險的不確定性及變異性可以用數值分析的方法蒙地卡羅模擬法 (Monte Carlo simulation)。使用蒙地卡羅模擬法進行不確定性分析，可以經由累積分布函數描述機率性風險的分布，以呈現毒性物質可能產生風險的中數值（如第 50 百分位）及上限值（第 95 百分位）。以下針對蒙地卡羅模擬 (Monte Carlo Simulation) 進行介紹：

模擬係為針對某一假設環境條件與過程，將各種情境予以複製呈現之方法，在已知的流程架構下，藉由參數之變更即可模擬系統之反應與變化程度。蒙地卡羅模擬多應用於產生已知或假定機率分布之隨機亂數，並將此一符合特定機率分布的亂數帶入模式中予以運算，以求得因參數變化而反應出的變異性，所造成輸出結果之變化情形。

在不同暴露介質之下的暴露劑量推估與健康風險評估模式中，使用了大量的參數資料，然而在模式中所使用的參數值，大都是各項研究結果的平均值或單一測量值，但對於整個族群而言，這些參數存在有一定的變異特徵與機率分布情形，若是將這些參數的變異性予以忽略，則無法真正瞭解推估結果的不確定性為何。蒙地卡羅模擬法可解決具有特定機率分布的隨機變數問題，在其它的科學領域中，不論是地下水流分布、金融交易、氣後變遷或機械動力等，均曾使用蒙地卡羅模擬來解決模式中複雜的不確定性問題，以求得一客觀之模擬結果。

蒙地卡羅模擬法能處理非線性及非常態分配的參數組合，特別是一些難以進行估算的非線性預測，只要假設合理，並依據蒙地卡羅理論，便能將參數的分布情形精確呈現出來。另外也可處理不對稱等非常態分配和極端狀況等特殊情形。蒙地卡羅模擬法最主要的缺點在於需要繁雜演算與大量隨機重複抽樣，但受惠於今日電腦科技快速的發展，運算系統的建置成本與演算時間都已大幅縮減，但對於任何一個套用蒙地卡羅模擬法的隨機模型而言，模式設計的複雜度與參數分布的選擇，均對直接影響演算時間的長短。在健康風險評估範疇內，蒙地卡羅分析可以用於許多不同的部分，以下敘述為針對蒙地卡羅用於本評析方法的暴露評估程序。

(一) 確認評估執行之適宜性

使用蒙地卡羅分析方法可分析暴露劑量之分布機率，並於風險特徵描述時進一步分析風險之機率分布，以決定更符合實際狀況之狀況，而非僅用保守之單點估計結果來判斷。然而，若蒙地卡羅分析無法達成前述目的，或所能獲得之資料無法符合蒙地卡羅分析之需求，則不考慮進行蒙地卡羅分析。例如，若風險推估僅是以單一個案（某位暴露者）為對象，並已收集到完整且準確的各項參數資料，由於參數不確定性並不存在，因此蒙地卡羅模擬法在此個案中並不適用。

(二) 事先排除較不重要的因子

對於變異程度（不確定性）較大的參數才需要進行蒙地卡羅模擬。在整個模式之中，每個參數都具有不同的變異特徵，某些對於風險評估結果不重要的參數可事先排除，但有些參數（如暴露年限與壽命）需滿足不同族群間的可比較性，因此亦無需進行蒙地卡羅模擬。

(三) 選擇參數的分布

選定模式參數以進行蒙地卡羅分析後，亦需設定各個參數的分布型態。市售之商用軟體（如：@Risk）可設定分布型態與描述統計分布所需參數，以產生符合特定分布之參數。分布型態之選擇，至少應考慮下列因素並於評估報告中詳敘理由：

- 1、是否有任何機制來選擇此數學分布，是否以取代性數值資料（surrogate data）來判定參數的分布？
- 2、此分布是否由任何物理或生物性之機制所造成？
- 3、此分布為連續性分布或非連續性分布？
- 4、此分布是否有極值（邊界）？
- 5、是否為對稱分布？
- 6、若為非對稱分布，則為向左或向右偏移？
- 7、針對此參數是否有其他分布型態可選擇，如何選擇？

(四) 進行蒙地卡羅計算

蒙地卡羅模擬是以抽樣機率為基礎，為能滿足先前針對每一個參數所設定的變異特徵，蒙地卡羅模擬至少需要進行 1,000 次的抽樣才能產生足夠的樣本，以符合當初設定的分布型態與描述性統計值（如：平均數、標準差……等）。此外，在電腦系統中進行蒙地卡羅模擬時，電腦硬體必須提供隨機亂數子，且需注意軟體或電腦系統的亂數子是否為非靜態亂數，若為靜態亂數，則每次的蒙地卡羅模擬會導致一樣的結果，無法產生特定分布型態的數據資料。

進行參數分布設定時，也需要注意各參數間相關性，以避免不切實際運算。若執行電腦蒙地卡羅模擬運算前進行參數相關性的設定，則應於報告中敘明設定的原因及設定關係式。

(五) 風險值分布觀察及判定

若以蒙地卡羅模擬進行評估時，通常會結合暴露劑量分布與劑量－效應評估（一般為單點估計之定值）相結合，計算出風險值之分布。以往健康風險推估多以各個參數的平均值代入風險計算式中進行演算，但最後計算所得之風險值，並無法確定是否能代表絕大多數的暴露族群，亦即無法得知整個健康風險的不確定性為何。在絕大部分的情況下，風險值的分布形態多以 Log Normal 分布為主，以參數平均值所求得之風險結果，可能會高於此分布下的幾何平均值，但又未必與第 50 百分位的風險值相近，因此，過去單以參數平均值所求得之風險值，可能無法完整適用於整個暴露族群的健康風險說明。以蒙地卡羅模擬風險值之分布，建議以 95% 百分位（95% percentile）值為風險描述之估計值。