

食品中化學性物質風險評估 參考手冊

中華民國 110 年 12 月

中英對照表

英文	英文縮寫	中文
Absorption fraction	AF	吸收分率
Absorption function	-	吸收函數
Absorption, distribution, metabolism and excretion	ADME	吸收、分布、代謝與排泄
Acceptable daily intake	ADI	每日容許攝取量
Acute reference dose	ARfD	急性參考劑量
Agency for Toxic Substances and Disease Registry	ATSDR	毒性物質與疾病登錄署
Averaging time	AT	平均時間
Benchmark dose	BMD	基準劑量
Benchmark response	BMR	基準反應
Body weight	BW	體重
Cancer risk	-	致癌風險
Codex Alimentarius Commission	CAC	食品法典委員會
Dietary exposure	-	攝食暴露劑量
Dose response assessment	-	劑量效應評估
Estimated daily intake	EDI	每日估計攝入量
European Food Safety Authority	EFSA	歐洲食品安全局
Exposure assessment	-	暴露評估
Exposure duration	ED	暴露時間
Hazard characterization	-	危害特徵描述
Hazard identification	-	危害鑑定
Hazard quotient	HQ	危害商數
Health-based guidance values	HBGVs	健康參考值
<i>In vitro</i>	-	體外試驗
Intake rate	IR	食物攝食量
Integrated Risk Information System	IRIS	整合性風險資料系統
International Agency for Research on Cancer	IARC	國際癌症研究署
International Programme on Chemical Safety	IPCS	國際化學品安全規劃小組

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	JECFA	糧農組織/世衛組織食品添加物聯合專家委員會
Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	JMPR	糧農組織/世衛組織農藥殘留聯合會議
Life-time average daily dose	LADD	終生平均每日暴露劑量
Limit of detection	LOD	偵測極限
Limit of quantitation	LOQ	定量極限
Lower confidence limit of the benchmark dose	BMDL	基準劑量之下信賴限
Lowest-observed-adverse-effect level	LOAEL	最低可見有害作用程度
Margin of exposure	MOE	暴露限值
Maximum Residue Level	MRL	最高殘留容許量
Minimal Risk Level	MRL (ATSDR)	最小風險值
Monte Carlo simulation	-	蒙地卡羅模擬法
National Toxicology Program	NTP	美國國家毒理學計畫
No-observed-adverse-effect level	NOAEL	無可見有害作用程度
Not detected	ND	未檢出值
Not quantified	NQ	未定量值
Organisation for Economic Cooperation and Development	OECD	經濟合作暨發展組織
Physiologically based pharmacokinetic	PBPK	以生理學為基礎的藥物動力學模式
Point of departure	POD	起始點
Problem formulation	-	問題描述
Provisional maximum tolerable daily intake	PMTDI	暫定每日最大耐受攝入量
Provisional tolerable monthly intake	PTMI	暫定每月耐受攝入量
Provisional tolerable weekly intake	PTWI	暫定每週耐受攝入量
Reference dose	RfD	參考劑量
Risk characterization	-	風險特徵描述
Slope factor	SF	斜率係數

Stepwise Regression	-	逐步迴歸法
Total Diet Study	TDS	總膳食研究
Uncertainty factors	UFs	不確定係數
Unit Risk	UR	單位風險
United States Environmental Protection Agency	US EPA	美國環境保護署

目錄

中英對照表	1
第一章 前言	5
第二章 危害鑑定 (Hazard identification)	11
第三章 危害特徵描述 (Hazard characterization) ...	19
第四章 暴露評估 (Exposure assessment)	27
第五章 風險特徵描述 (Risk characterization)	36
第六章 風險評估範例-食鹽加氟風險評估研究	41
參考資料	65

第一章 前言

隨著食品供應全球化及複雜化，新穎食品不斷推陳出新，農業用藥物、農業生產與食品加工過程等所使用之化學物質或中間污染物，以及環境污染物對食品安全造成之衝擊，導致食品安全衛生問題日趨複雜，加上消費者健康意識高度抬頭，使得各界重視與關切食品安全衛生。政府有必要確保國人飲食安全、推動食品安全政策，解決突發重大食品安全事件，因此，行政院於 2014 年 10 月 22 日正式成立「行政院食品安全辦公室」，旨在統籌規劃食品安全政策，協調中央及地方權責機關預防及處理重大食品安全事件，以保障國民健康。2015 年依食品安全衛生管理法訂定「行政院食品安全會報設置要點」，成立「行政院食品安全會報」，其任務為（一）跨部會協調食品安全風險評估與管理措施，建立食品安全衛生之預警及稽核制度；（二）其他加強全國食品安全之協調、監督、推動及查緝事務。

針對上市前法規列管之產品必須經過安全性評估審查，以及特定食品安全風險議題科學性研析，風險評估遂於食品安全扮演一重要角色，風險評估結果亦為制定食品安全衛生管理政策參考依據。依食品安全衛生管理法第 4 條規定，主管機關採行之食品安全衛生管理措施應以風險評估為基礎，符合滿足國民享有之健康、安全食品以及知的權利、科學證據原則、事先預防原則、資訊透明原則，建構風險評估以及諮議體系。同法第 15 條規定國內外之肉品及其他相關產製品，除依中央主管機關根據國人膳食習慣為風險評估所訂定安全容許標準者外，不得檢出乙型受體素；第 16 條食品器具、食品容器或包裝、食品用洗潔劑經風險評估有危害健康之虞者，不得製造、販賣、輸入、輸出或使用；第 18 條規定食品添加物之品名、規格及其使用範圍、限量標準，由中央主管機關定之，必須以可以達到預期效果之最小量為限制，且依據國人膳食習慣為風險評估，同時必須遵守規格標準之規定；第 21 條規定食品所含之基因改造食品原料非經中央主管機關健康風險評估審查，並查驗登記發給許可文件，不得供作食品原料。

前述條文說明風險評估體系之建置，以及於食品安全衛生管理法中所扮演之角色。

健康風險評估（Health Risk Assessment）係利用各種方法及技術來估計有害物質在排放後對人體或環境造成影響之風險特性，其範疇包括評估有害物質對人體或環境之影響並加以量化，從而推估其發生之機率。風險分析（Risk analysis）程序，包括風險評估（Risk assessment）、風險管理（Risk management）及風險溝通（Risk communication）三大要素，風險評估以科學為基礎，風險管理則以政策為導向，兩者之間須透過風險溝通妥善運用，作為推動食品安全衛生管理之利器[1]。食品法典委員會（Codex Alimentarius Commission, CAC）將風險評估定義為以科學的數據評估特定暴露情況的風險，其過程包括危害鑑定（Hazard identification）、危害特徵描述（Hazard characterization）、暴露評估（Exposure assessment）及風險特徵描述（Risk characterization）。風險管理之定義為保護消費者健康和促進公平貿易原則下權衡風險評估後的政策選擇過程，考慮風險評估結果及其他相關因素如加工技術可行性、社會經濟因素、政治因素後，決定可行之管理行動方案，並在必要時介入適當的預防措施和控制選項。風險溝通則是將評估結果、技術資訊及決策內容與利害關係人進行多向溝通，協助管理單位達成使命，並在傳達對公眾安全的承諾時，能以不具威脅性的方式，與民眾討論科學決策，此步驟為順利推動政策的關鍵[2, 3]。

為使學者、研究人員或政府機構、業界所聘專家於執行風險評估時，能有參考之依據且具有一致性，並使上述人員及政府管理人員了解風險評估之程序，參考國際間風險評估相關作業指引及手冊，包含世界衛生組織、美國、法國及德國，同時亦參考臺灣其他機關如衛生福利部國民健康署、行政院環境保護署等已發布之健康風險評估規範或手冊，建立適合我國之食品中化學性物質風險評估參考手冊，以標準化的資訊進行科學性的風險分析、預防警示及教育，並與消費者溝通，增加社會大眾對食品的信任並降低社會的不安。

本手冊之適用範圍為所有食品中可能存在或污染之化學物質，包括擬用為農用藥物、動物用藥、食品添加物之化學物質、環境污染物或毒素及加工污染物等。針對已屬正面表列之食品添加物，則無需再進行風險評估，但符合下列情境者，則需執行風險評估：

1. 食品添加物之毒理資料有新的科學證據。
2. 欲變更食品添加物之規格、使用範圍或限量標準。

於風險評估前，為了確定風險評估的必要性以及需要風險評估程度，應針對食品安全相關問題及其背景進行說明及描述，即問題描述（Problem formulation），常見之問題描述包括以下內容：簡要說明化學物質之預期用途、民眾對於風險或危害之看法、可能存在風險之暴露族群及化學物質可能引起之危害等[4]。

進行風險評估常會受制於多項因素，例如風險優先級、急迫性和管理政策需求等。世界衛生組織分別對於可能需進行風險評估及可能不需進行風險評估之情況進行介紹[1]。

在以下情況下，可能不需進行風險評估：

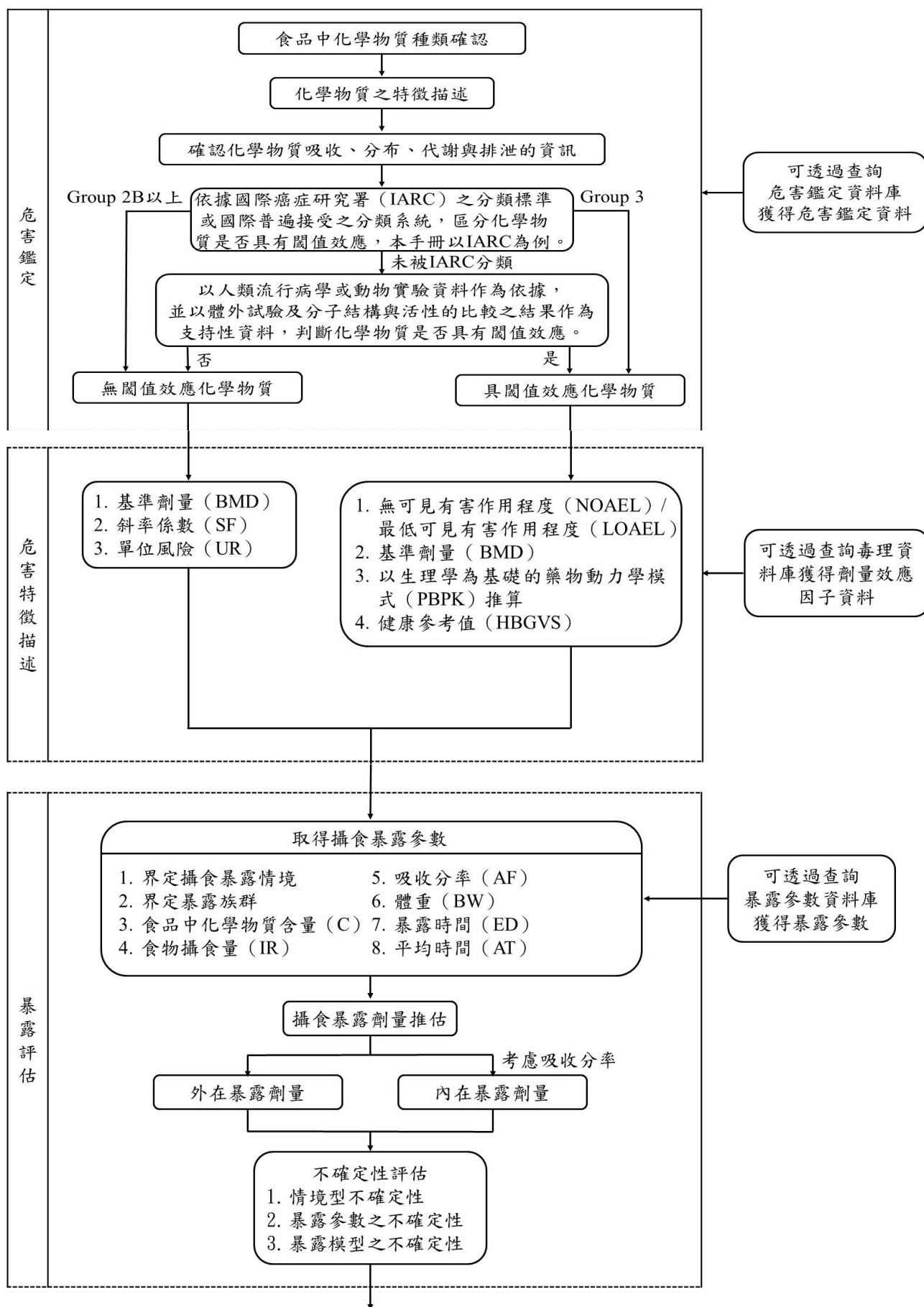
1. 透過數據即可描述風險。
2. 較為簡單的食安議題。
3. 不受法規限制的食安議題。
4. 緊急狀況。

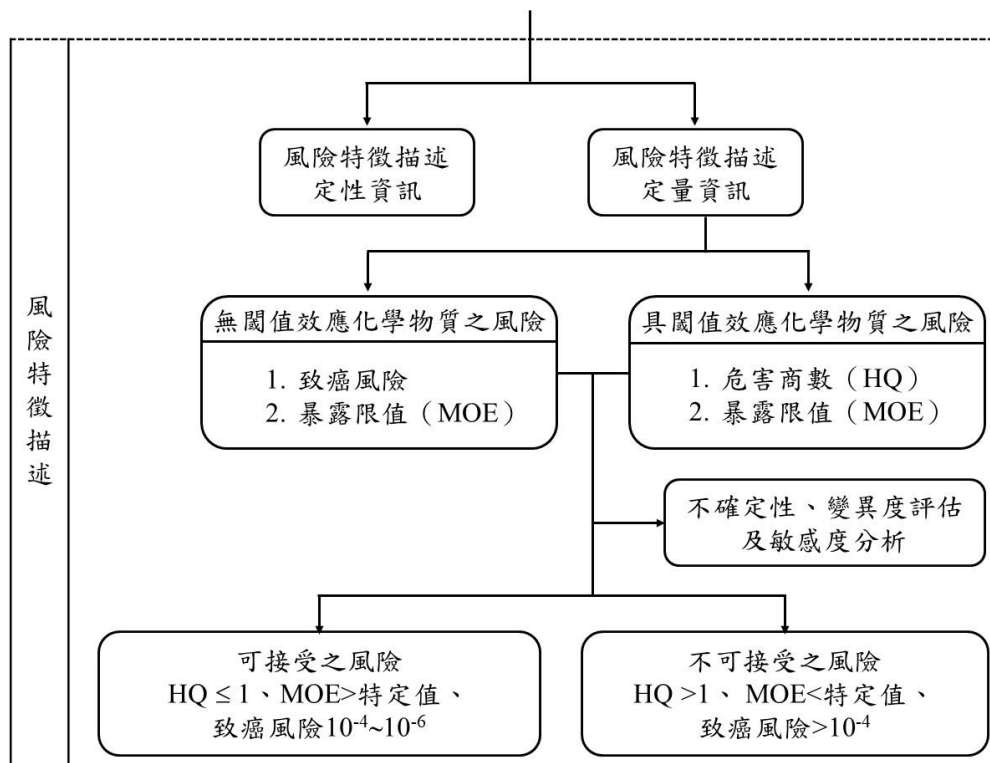
在以下情況下，可能需進行風險評估：

1. 暴露途徑複雜。
2. 危害或健康影響數據不完整。
3. 問題影響層面較大。
4. 強制性的管理政策，應要求而進行風險評估。
5. 用以預防或臨時的食安問題發生時，使管理政策的措施符合科學。

本手冊的四個章節，針對風險評估四個步驟的執行方式進行介紹，風險評估四個步驟之流程圖如圖一所示，此外，本手冊不具強制性，但風險評估者執行風險評估時，可參考本手冊之程序，建立一完整的

風險評估報告。





圖一、風險評估流程圖

第二章 危害鑑定 (Hazard identification)

壹、危害鑑定的定義

風險評估四個步驟的第一步驟是危害鑑定，美國國家科學院將危害鑑定定義為決定某一物質是否會增加某種健康狀態（如癌症、先天缺陷等）之發生率的過程[5]。食品中化學物質危害鑑定的目的為鑑定化學物質與產生健康危害之關係，包括確認潛在風險來源的特徵及透過流行病學、動物試驗、體外試驗(*In vitro*)亦或是分子結構的比較，以鑑定其毒性等。

貳、食品中化學物質種類確認

食品中可能存在各式各樣的化學物質，其來源可分為兩種，一為自然存在於食品中之化學物質，如碳水化合物、蛋白質、脂質與礦物質等營養素；一為透過人為因素而產生之化學物質，如從農場到餐桌，食品於各階段可能使用化學物質，如食品於製造及加工的過程中，為了增加風味、口感等刻意添加之化學物質，導致這些化學物質存在於食品中，亦或是食品於加工過程中可能產生加工污染物，此外，環境中污染物會透過空氣、水與土壤等媒介，或農業生產過程使用之農業用藥物化學物質等，進入食品中。若化學物質具有毒性，則可能對人體健康產生不利影響，因此於危害鑑定應確認食品中化學物質種類，針對化學物質及風險來源進行定性評估，以利建立危害鑑定資料，確認化學物質之特性及毒性。

參、化學物質危害性確認

一、建立危害鑑定資料

(一) 化學物質之特徵描述

鑑定內容包含化學物質之特性與純度、穩定度、物化特性、分析方法及毒理資料等，亦可針對環境中、動物中、農產品中及食物鏈中化學物質分布狀況進行定性及定量，並依據該化學物質的預定用途、生產與使用情形進行描述[3]。食品中化學物質之毒理資料建立，尚需綜合考量代謝、構造與活性之關聯性及暴露情境（如主要暴露途徑、頻率及時間等）。

(二) 吸收、分布、代謝與排泄

為了確認化學物質進入人體內到排出人體外之作用機制，毒物動力學或藥物動力學提供化學物質於體內吸收、分布、代謝與排泄的資訊，吸收為物質進入體內循環的過程，分布為物質移動至體內組織與液體的分布情形，代謝為身體將物質轉換成新的化學物質或代謝物，物質由體內排出的方式則為排泄。

(三) 無閾值效應化學物質確認

無閾值效應化學物質與具閾值效應化學物質的風險評估方式不同，因此於危害鑑定應區分化學物質是否具有閾值效應，首先針對無閾值效應化學物質之確認方式進行說明。無閾值效應適用於遺傳毒性、致癌性物質，表示無論暴露劑量高低，均可能對健康產生不良影響。本手冊將以國際癌症研究署（International Agency for Research on Cancer, IARC）為例(亦可參考國際普遍接受之分類系統)，以人類流行病學與動物實驗資料為基礎，作為無閾值效應化學物質之分類標準，以下引用 IARC 之分類標準，針對 4 個類別進行介紹[6]：

1. 對人類有致癌性（Group 1, Carcinogenic to humans）：具充分人類流行病學及動物實驗證據，表示暴露於該物質會導致人類及動物產生癌症。
2. 疑似對人類致癌（Group 2A, Probably carcinogenic to humans）：Group 2 的分類依據，分別為流行病學證據有限或不足、動物實驗證據充分與足夠數據證明該物質具有致癌的特徵，Group 2A 的物質須至少符合上述兩項條件，且至少一項涉及人體、人體細胞或組織的暴露試驗，意即若人類流行病學致癌性的證據不足，則應提供證據表示該物質在人體細胞或組織中具有致癌的潛力，且如果人類致癌性的證據有限或不足，則動物致癌性實驗應證據充足。Group 2A 有足夠的證據表示物質會導致實驗動物一個或多個部位產生腫瘤而致癌，而人類流行病學試驗未觀察到該致癌現象，其餘部位動物實驗證據充足。
3. 可能對人類致癌（Group 2B, Possibly carcinogenic to humans）：採

用 Group 2 分類依據，Group 2B 的物質僅需符合一項條件，即動物實驗證據充分，不要求該物質具有人類流行病學、人體細胞或組織產生致癌性之充分證據。Group 2B 有足夠的證據表示物質會導致實驗動物一個或多個部位產生腫瘤而致癌，而人類流行病學試驗未觀察到該致癌現象，其餘部位動物實驗證據充足。

4. 無法歸類為對人類致癌（Group 3, Not classifiable as to its carcinogenicity to humans）：無法歸類至前三個組別之物質，其包括有足夠的證據表示物質不會導致實驗動物一個或多個部位產生腫瘤而致癌，其餘部位動物實驗產生腫瘤之證據不足，而人類流行病學試驗未觀察到致癌現象。

（四）具閾值效應化學物質確認

具閾值效應化學物質超過一定劑量會引起毒性反應，其嚴重性隨吸收的劑量增加而改變。毒理資料可由流行病學、動物試驗、體外試驗亦或是分子結構的比較進行確認。

毒理效應依研究類型可分為急性毒性及慢性毒性，經濟合作暨發展組織（Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD）針對幾項毒理試驗發布指引，包括口服急性毒性試驗（No. 420, No. 423）[7, 8]、慢性毒性試驗（No. 452）[9]、慢性毒性/致癌性試驗（No. 453）[10]、基因毒性體外試驗（No. 471, No. 487）[11, 12]、基因毒性體內試驗（No. 474, No. 488, No. 489）[13-15]與神經毒性試驗（No. 424）[16]等，而美國環境保護署（United States Environmental Protection Agency, US EPA）亦發布慢性毒性試驗指引[17]。

於危害鑑定，可參考具閾值效應化學物質之毒理資料，針對各個毒理效應進行描述，若目前尚未存在該具閾值效應化學物質之研究，則應註明資料無法取得(Not available)。

1. 急性毒性

急性毒性為生物體在短時間內暴露單一劑量化學物質，或是 24 小時內多次暴露化學物質所觀察到的反應，急性毒性作用通常包括嚴重的不良反應或者死亡[4]。急性毒性試驗主要測定半數致死劑量（濃

度)，即實驗動物暴露於一定劑量（濃度）的化學物質，結果造成半數動物死亡的劑量。

2. 慢性毒性

(1) 基因毒性

化學物質之基因毒性可透過動物或體外實驗進行評估，毒性作用為直接或間接對基因、染色體或去氧核糖核酸造成損傷，進而可能導致生物體突變與癌症的發生[18]。參考世界衛生組織所發布之食品中化學物質風險評估的方法和原則（Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food），基因毒性常用之實驗為：

- A. 細菌基因突變；
- B. 哺乳動物細胞基因突變；
- C. 哺乳動物細胞中染色體數目異常與畸變；
- D. 親代哺乳動物細胞（通常為大鼠肝細胞）的 DNA 損傷；
- E. 檢測體內 DNA 損傷（如肝臟中 DNA 合成、肝臟中非預期之 DNA 合成或多種組織的彗星試驗）；
- F. 利用哺乳動物之造血細胞評估染色體損傷；
- G. 檢測基因突變的體內實驗[4]。

(2) 生殖/發育毒性

生殖/發育毒性試驗於實驗動物懷孕前、懷孕及授乳期間執行。

生殖毒性作用為影響雌性與雄性生物之生殖系統，包括生殖器官構造、懷孕週期、分娩與生育能力改變等不利影響。而發育毒性則為親代懷孕前至子代出生後因暴露於化學物質，導致發育能力受到干擾，主要毒性作用涉及發育中的生物體死亡、結構異常、發育遲緩以及功能缺陷[19]。參考世界衛生組織所發布之食品中化學物質風險評估的方法和原則（Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food），生殖與發育毒性關注之健康終點可分為：

- A. 親代與子代：精子（數量、活動度或形態）、動情週期、激素檢測、懷孕率、器官重量（生殖腺、子宮、副睪及副性器）、生殖器官的組織病理學與生殖行為；

B. 子代：產子數與存活率、體重、性別比、肛門與生殖器距離、乳頭、陰道與睪丸構造[4]。

此外，致畸胎性亦屬於生殖/發育毒性，行政院環境保護署將致畸胎性定義為毒性化學物質在生物體內能產生影響其生殖繁衍過程之缺陷，或因致使胚胎死亡而產生之繁殖率降低，或造成子代生理、心理、或行為上之缺陷。化學物質若具此一特性則稱之為致畸胎性物質[20]。

(3) 其他系統毒性

A. 神經毒性：

當暴露於化學物質而改變神經系統的運作時，即為神經毒性，化學物質或其代謝產物可能對神經系統直接作用，或是透過對其他系統的間接作用而引起神經系統的不良效應。神經元為大腦與其他部分神經系統傳輸與處理訊號的細胞，具神經毒性的物質可能會導致神經元的損害甚至是壞死。神經毒性作用不良影響包括肢體無力、喪失記憶力、視力衰退、頭痛、認知障礙以及性功能障礙等，這些異常症狀可能於暴露後立即出現或延遲發生，不良反應可能是暫時性或永久性[4, 21]。

B. 免疫毒性：

免疫毒性主要發生於免疫系統調節異常而引起之不利影響，可能包含兩種類型之影響：容易受到細菌、病毒等感染或增加腫瘤生成的機率之免疫抑制，以及可能引發過敏或自體免疫疾病之免疫增強 [22]。參考世界衛生組織所發布之食品中化學物質風險評估的方法和原則（Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food），免疫毒性常用之實驗為：

- a. 病理組織學；
- b. 淋巴細胞表現型分析；
- c. 免疫反應之功能測定：體液免疫反應、細胞介導之免疫反應與先天性免疫反應；
- d. 抗病力或寄主抵抗性試驗；

e. 流行病學研究[4]。

3. 人類流行病學資料

以流行病學資料進行化學物質毒性評估之證據力最佳。流行病學研究探討不良健康反應於人群中的分布及危險因子，常見之調查類型包括世代研究與病例對照研究。世代研究於特定期間持續追蹤一群人，並將暴露於危險因素（化學物質）的人群與未暴露人群比對，可了解疾病的發病率並計算相對風險，但研究時間長且花費高。而病例對照研究，則將受試者分為患有該疾病的病例組與沒生病的對照組，比較二組暴露於危險因素（化學物質）的風險，這項調查研究費用較低，時間較短，但是無法計算出不良健康影響的發生率[18]。

4. 動物實驗資料

由於流行病學資料較難以取得，動物實驗被廣泛運用於化學物質毒性之評估，但動物與人類之間存在物種間代謝的差異，須以毒理學為基礎，將動物實驗結果外推至人類。建立完整的毒理資料需獲取許多數據，如代謝與藥物動力學、口服急性毒性研究、慢性毒性研究。

5. 體外試驗

體外試驗具快速且試驗費用不高之優點，可支持動物實驗及流行病學調查結果，但不能作為直接證據只能作為支持性資料。

6. 分子結構與活性的比較

分子結構與活性的比較是將化學物質之物化特性與已知健康影響特性之物質進行比對，預測化學物質對健康之潛在不良影響，許多研究及實驗資料結果顯示化學物質之毒理特徵與其結構與種類相關。

二、危害鑑定資料庫查詢

危害鑑定資料可透過查詢國際間建置之資料庫或是已發表之科學文獻，並將可運用的資訊進行彙整。以下提供常用之資料庫：

1. 糧農組織/世衛組織食品添加物聯合專家委員會

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/>

2. 世界衛生組織簡明國際化學評估文件

WHO Concise International Chemical Assessment Documents (WHO CICAD)

<https://inchem.org/pages/cicads.html>

3. 糧農組織/世衛組織農藥殘留聯合會議

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR)

<http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/lpe/en/>

4. 歐洲食品安全局

European Food Safety Authority (EFSA)

<https://www.efsa.europa.eu>

5. 經濟合作暨發展組織

Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)

<http://www.echemportal.org/>

6. 歐洲化學總署

European Chemicals Agency (ECHA)

<https://echa.europa.eu/>

7. 國際癌症研究署

International Agency for Research on Cancer (IARC)

<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

8. 國際化學品安全規劃小組

International Programme on Chemical Safety (IPCS)

<http://www.inchem.org/#/search>

9. 整合性風險資料系統

Integrated Risk Information System (IRIS)

<http://www.epa.gov/IRIS>

10. 美國國家衛生研究院化學品資料庫PubChem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

11. 美國加州環境健康風險評估局所建立之毒性分類標準資料庫

California Office of Environmental Health Hazard Assessment

(OEHHA) Toxicity Criteria Database

<https://oehha.ca.gov/chemicals>

12. 美國加州環境健康風險評估局所建立之參考暴露濃度

California Office of Environmental Health Hazard Assessment
(OEHHA) Reference Exposure Level (REL)

<https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>

13. 美國國家毒理學計畫

National Toxicology Program (NTP), USA

<https://seek.niehs.nih.gov/texis/>

14. 美國毒性物質與疾病登錄署

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), USA

<http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/#bookmark02>

第三章 危害特徵描述 (Hazard characterization)

壹、危害特徵描述的定義

危害特徵描述是風險評估的第二步驟，主要描述化學物質在給予劑量或暴露劑量與某種不良健康效應發生率之間的關係，對於化學物質引起潛在不良作用進行定性或定量的評估[4]，可選擇適於定量評估的資料進行劑量效應評估 (Dose response assessment)。危害特徵描述之進行，係依據流行病學研究、臨床個案資料或動物實驗等數據，判別化學物質是否存在閾值效應，經劑量效應評估具閾值效應的物質則可計算出化學物質的健康參考值 (Health-based guidance values, HBGVS)，如每日容許攝取量 (Acceptable daily intake, ADI)、每日耐受攝取量 (Tolerable daily intake, TDI)、或者是急性參考劑量 (Acute reference dose, ARfD)；至於無閾值效應的物質，可使用基準劑量 (Benchmark dose, BMD)、斜率係數 (Slope factor, SF) 或單位風險 (Unit Risk, UR) 推估暴露風險。

貳、危害特徵描述的原理

劑量效應是以未觀察到健康危害之最高劑量為基準，該劑量即為閾值，其所代表的意義為該劑量不會產生健康危害，低於這個劑量可被認定為對生物體是安全的[23]。但對於無閾值效應的物質，不宜計算預期不會產生健康危害的安全劑量，亦即即使是微量暴露也可能對人體健康造成不良影響，當暴露劑量增加，產生危害的機率亦會增加，因此對於無閾值效應的物質須以 BMD、SF 或 UR 計算風險。

由於人體試驗數據較為缺乏，化學物質劑量效應的關係多以動物實驗進行確認，又動物實驗之劑量可能比人體實際暴露劑量高，因此須應用外推法，從試驗物種外推到人類，由高劑量外推到低劑量，在劑量效應評估時，應同時考量動物與人之間的差異與暴露人群的效應差異，包括性別、年齡或暴露情境（如飲食差異）的不同等。另外，評估時所使用的統計方法與生物間的不確定性亦須納入考量並詳細描述之。

參、危害特徵描述的步驟與方法

一般有三種方式應用毒理學或人體試驗資料於危害特徵描述，分別為進行風險定量或定性分析、制定 HBGVS、或是估計暴露限值（Margin of exposure, MOE）[4]。

劑量效應關係的影響因素包括化學物質的物化特性、健康效應的類別、實驗動物物種與暴露情境（暴露途徑、頻率及時間）等。劑量效應評估可依據毒物動力學/藥物動力學或毒性效應描述劑量與反應之關係，在劑量效應評估時，大部分毒理學資料多由動物實驗取得，應同時考量暴露化合物的純度、實驗方法、實驗動物物種、實驗動物數量、暴露情境、施用劑量以及統計分析數據，以選擇最適當之毒理試驗。

一、無閾值效應化學物質

對於無閾值效應化學物質如致癌物質，可使用BMD、SF或是UR計算風險。

(一) 基準劑量（BMD）

利用劑量-效應模型可預測劑量效應曲線，其用於確認觀察範圍內或低於觀察範圍產生不良健康效應的劑量，實驗中使某一百分比試驗族群產生不良健康效應之劑量為 BMD，試驗族群產生不良健康效應之比率為基準反應（Benchmark response, BMR），而基準劑量之下信賴限（Lower confidence limit of the benchmark dose, BMDL）是統計上基準劑量的低信賴區間，通常選擇 BMDL₁₀ 做為參考基準，即引起 10% 試驗族群不良健康效應之劑量的低信賴區間，再依此推估 MOE。另外，BMDL 亦可作為線性低劑量外推的起始點（Point of departure, POD），以計算無閾值效應化學物質的風險[4]。

(二) 斜率係數（SF）

由於化學物質不具閾值效應，將實驗數據中觀察到癌症發生之劑量與原點（意即沒有暴露亦沒有致癌效應的情況）相連而成一直線，其斜率稱為 SF，表示劑量效應曲線中，隨著暴露劑量增加，所增加之致癌機率的程度，可依 SF 推估致癌風險。

(三) 單位風險（UR）

將實驗數據中觀察到癌症發生之濃度與原點相連而成一直線，其斜率稱為 UR，與 SF 不同的地方在於 UR 是以濃度為基準，表示隨著暴露濃度增加，所增加致癌機率的程度，故可使用 UR 推估致癌風險。

二、具閾值效應化學物質

對於具閾值效應化學物質之劑量效應評估，可使用無可見有害作用程度（No-observed-adverse-effect level, NOAEL）、最低可見有害作用程度（Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL）或 BMD 外推評估人體暴露於特定劑量的風險、計算 MOE 或是 HBGVS[4]，其中，計算 HBGVS 所引用之毒理參數，如 NOAEL、LOAEL 或 BMD，應針對毒理參數之健康終點(Endpoint)進行描述。除了 NOAEL、LOAEL 或 BMD，亦可利用以生理學為基礎的藥物動力學模式(Physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 進行劑量效應關係評估。

(一) 無可見有害作用程度（NOAEL）與最低可見有害作用程度（LOAEL）

在毒性試驗中，將試驗中各劑量暴露組與對照組的反應進行比較，無論在統計上或是生物意義上，無顯著健康效應或未觀察到不良效應的最高劑量為 NOAEL，而 LOAEL 則為顯著能產生有害作用或不良效應的最低劑量，兩者皆可作為劑量-效應關係推估之起始點（Point of departure, POD）。

進行化學物質 POD 的選擇時，JMPR 經常會考量多項觀察同一個健康終點的毒理研究，在不同的研究中，劑量間距可能不同，進而得到不同的 NOAEL 與 LOAEL。綜合所有研究，最高的 NOAEL 值應該與最低 LOAEL 值有一個合理差值（ ≥ 2 ），以建立適當的劑量效應曲線[24]。

(二) 基準劑量（BMD）

在 BMD 方法中，可利用 BMD 及 BMDL 作為 POD，雖然不需要確定 NOAEL，但是必須至少提供三個或四個不同的劑量組（包括對照組），以及在不同劑量下產生的不同效應，以建立最佳模型。BMD 及 BMDL 將所有試驗組的劑量效應資料以適當之模型建置，並測試

於不同劑量下所造成的效應程度及低信賴區間的效應，或是將劑量效應模型外推，估計低於觀察範圍所產生不良健康效應的劑量，由於外推結果難以驗證，因此以不同模型針對相同數據進行建置，可能會產生不同結果[4]。

(三) 以生理學為基礎的藥物動力學模式 (PBPK)

PBPK 可以減少劑量效應評估時的外推問題（劑量間、物種間、個體間），從而降低不確定性，該模式利用生物體之生理及暴露情境等參數，經由模擬程式運算，以推估化學物質於生物體之吸收、分布、代謝及排除的情形，並預測暴露劑量對於生物體之影響。它們還可以考量化學物質暴露與特定器官影響的特異性，並模擬血漿濃度與時間的關係，以確定標的器官中化學物質的濃度[18]。

(四) 以 NOAEL 與 LOAEL 制定健康參考值 (HBGVS)

制定 HBGVS 的目的為確定化學物質不會產生健康危害的最高暴露劑量，第一種方式是將 NOAEL 或 LOAEL 作為 POD，在具閾值效應化學物質 HBGVS 制定中，由人類流行病學資料、動物實驗結果推估化學物質對人體影響存在不確定性，因此不確定係數（Uncertainty factors, UFs）須納入考慮， UFs 通常為 100，即 10 與 10 之乘積，10 為物種間的差異，10 為個體間的差異，若以動物高劑量外插至人類暴露之低劑量，可外加 10，變為 1000，若尚存在其他不確定係數，則需一併納入計算。參考食品中化學物質風險評估的方法和原則（Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food）[4]，列出可能影響不確定係數之因素如下：

1. 實驗動物與人體的毒性作用機制可能不同，因此存在物種間的差異。若使用人體試驗資料進行評估，代表物種間差異的不確定係數為不需要或是可以減少。
2. 人類間存在個體差異，如高敏感族群（如懷孕婦女、嬰幼兒及年長者等）與一般人對於化學物質的反應之差異。
3. 人體試驗研究或動物實驗的數據品質。
4. 使用之資料庫可能會影響不確定性，若有資料不足的情形會使不

確定係數變大，須說明原因。

5. 代謝因素可能影響不確定係數的選擇。
6. 如果化學物質對人體健康之初始毒性效應（Initial toxic response）是微量的或可逆的反應，則不確定係數可降低。

制定 HBGVS 時，通常使用 NOAEL 作為 POD，當缺乏化學物質之 NOAEL，可用 LOAEL 代替，但兩者制定 HBGVS 所使用之不確定係數不同，HBGVS 可由下列公式進行計算：

$$\text{HBGVS} = \frac{\text{NOAEL (LOAEL)}}{\text{UFs}}$$

風險評估中對於准用之化學物質之 ADI，通常以 NOAEL（LOAEL）與不確定係數的比值來表示，如以下公式所示：

$$\text{ADI} = \frac{\text{NOAEL (LOAEL)}}{\text{UFs}}$$

(五) 以 BMD 制定健康參考值（HBGVS）

對於利用 BMD 制定 HBGVS 的方法中，與上述 LOAEL 法相似，HBGVS 為 BMD（BMDL）與不確定係數的比值。公式如下所示：

$$\text{HBGVS} = \frac{\text{BMD (BMDL)}}{\text{UFs}}$$

(六) 每日容許攝取量（ADI）

對於食品添加物、農藥及動物用藥殘留物，可建立 ADI 作為健康參考值。ADI 定義為人體終生每日攝入食品或飲用水中某化學物質而未觀察到健康效應的健康風險估計值，通常以最敏感物種之最低 NOAEL 值來制定 ADI。

1. 針對食品添加物，當化學物質經評估後顯示短期暴露不致健康危害，但無法確定其終身攝入之安全性時，JECFA 通常會制定臨時 ADI，臨時 ADI 所使用的不確定係數，通常比常用的值增加 2 倍。但當根據毒理學資料評估後，認為食品添加物毒性很低，且透過食物中攝取到該物質的危害劑量低於毒性產生的量，則代表攝食

不會造成風險，可不制定 ADI [4]。

2. 針對農藥，1988 年 JMPR 建議新化合物不應制定臨時 ADI，且資料庫數據不充分時，也不應制定 ADI [25]。
3. 最高殘留容許量（Maximum Residue Level, MRL）為長期食用於食品、飼料或農產品中殘留之農藥或動物用藥，不會造成人體健康不良影響之最大殘留量。若農藥與動物用藥殘留量遵循良好農業生產規範，則 ADI 的制訂有助於 MRL 的設定，這些農藥與動物用藥及其殘留物與代謝產物的毒性都會影響 ADI 的訂定[4]。

(七) 每日耐受攝取量（TDI）

非刻意被添加入食品中的污染物，包括環境中的重金屬、戴奧辛與食品加工過程中所產生之污染物等，可針對食品污染物訂定 TDI，其建立方法與 ADI 相同。

若人類暴露劑量與健康危害相關資料不足時，JECFA 建議無蓄積性食品污染物可使用暫定每日最大耐受攝入量（Provisional maximum tolerable daily intake, PMTDI），具蓄積性之食品污染物如重金屬可使用暫定每週耐受攝入量（Provisional tolerable weekly intake, PTWI），或是針對於人體中半衰期長的化學物質制定暫定每月耐受攝入量（Provisional tolerable monthly intake, PTMI）[26]。

(八) 急性參考劑量（ARfD）

根據化學物質的危害特徵，若該化學物質具有潛在不利的健康影響，包括具有與急性毒性相關的健康終點，可制定 ARfD，亦即 24 小時內化學物質不會對人體產生不良健康效應的劑量。如農藥的 ARfD 通常會大於其可能的殘留量，意旨即使暴露量達到 MRL 之暴露值，亦不會造成潛在不利的健康影響。

通常一個化學物質制定一個 ARfD 即可，但下列特殊情況可制定兩個 ARfD：

1. 針對敏感族群與一般人制定不同的 ARfD。
2. 化學物質的代謝物與該化學物質產生不同急性毒性作用，或者於人體中形成的代謝產物未在動物實驗中觀察到，則可能需要針對

其代謝產物制定額外的 ARfD。

下列情況不需要制定 ARfD，但應明確解釋不制定 ARfD 之原因：

1. 急性暴露劑量達到約 500 mg/kg bw/day，仍未觀察到明顯健康不良效應。
2. 單次口服劑量達到 1000 mg/kg，仍未觀察到化學物質導致試驗生物死亡的現象。
3. 若導致生物體死亡是化學物質唯一的毒性效應，應明確描述死亡原因與人類暴露的相關性[4]。

(九) 暴露限值 (Margin of exposure, MOE)

若現有資料不足，未能建立健康參考值的情況下，可針對於動物觀察到的效應之對應劑量，與估計的人體攝食暴露劑量之間的 MOE 進行評估，其為 POD 與估計人體攝食暴露劑量的比值[4]，MOE 不能量化化學物質的風險，但可表示化學物質值得關注之程度，當 MOE 越高，則對暴露族群的潛在健康風險越低。

肆、劑量效應因子之收集

劑量效應因子可由毒理資料庫取得，提供下列資料庫以資參考：

1. 糧農組織/世衛組織食品添加物聯合專家委員會 (JECFA)
<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/>
2. 糧農組織/世衛組織農藥殘留聯合會議 (JMPR)
<http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/lpe/en/>
3. 整合性風險資料系統 (IRIS)
<http://www.epa.gov/IRIS>
4. 美國風險評估資料管理系統 The Risk Assessment Information System (RAIS), USA
<https://rais.ornl.gov/tools/profile.php>
5. 世界衛生組織簡明國際化學評估文件 WHO Concise International Chemical Assessment Documents (WHO CICAD)
<https://inchem.org/pages/cicads.html>

6. 美國環保署暫行同儕檢視毒性因子
Provisional Peer Reviewed Toxicity Values (PPRTVs), USEPA
<https://www.epa.gov/pprtv/provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs-assessments>
7. 毒性物質與疾病登錄署之最小風險值 Minimal Risk Level (MRL), ATSDR
<http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/#bookmark02>
8. 健康效應預警摘要表格
Health Effect Assessment Summary Table (HEAST)
<https://epa-heast.ornl.gov/heast.php>
9. 美國加州環境健康風險評估局所建立之毒性分類標準資料庫
California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) Toxicity Criteria Database
<https://oehha.ca.gov/chemicals>

第四章 暴露評估 (Exposure assessment)

壹、暴露評估的定義

暴露評估是風險評估的第三步驟，IPCS將暴露評估定義為對生物、系統或人類暴露於某種因素（如化學物質及其衍生物）所進行的評估[4]；食品法典委員會（Codex Alimentarius Commission, CAC）亦針對食品中化學物質之暴露評估提出定義為針對化學物質經食物攝入，並考量其他相關暴露途徑後，所進行人體暴露量之定性與定量評估[27]。

暴露評估主要依據人群的食物攝食量與食物中化學物質之含量等數據，評估特定人群之暴露期間、頻率及強度[23]。對於食品中的化學物質，攝食暴露評估應考慮食品及相關產品中之流布情形及殘留濃度、攝食習慣、大量食用含有該化合物食品的消費者（高暴露族群）、食物中含有高濃度化學物質的可能性及其他相關暴露頻率資訊[3,4]。

貳、攝食暴露參數的取得

攝食暴露參數主要包括食物中化學物質之含量、食物攝食量、食物攝食頻率、食物攝食期間等，攝食暴露參數應使用特定族群之本土化參數，同時應檢核該參數之來源及品質，如參數來源是否為全國性調查結果、數據是否經統計分析、是否具備不同性別及年齡族群之數據等。當食物中化學物質含量、食物攝食量或其他暴露參數資料不精確時，風險評估人員為了做出保護性的決策，可以最保守的情況進行假設，而得最大的攝食暴露劑量，惟此作法雖可以保護消費者，但會高估風險[18]。主管機關以使用最保守的情況進行攝食風險評估之結果進行風險管理時，應詳加考量各種不利情境。

一、攝食暴露情境之界定

攝食暴露評估之首要步驟為定義暴露族群及其各種可能暴露情境，且須考量特定暴露族群之年齡及體重等參數[3]，並於攝食風險評估報告清楚描述此特定暴露族群之暴露來源、暴露途徑及暴露參數。暴露途徑為人體接觸到化學物質之途徑，一般暴露途徑包括吸入、食入及皮膚接觸，而食品中之化學物質多是透過食入暴露。除了食入外，化學物質亦可能透過吸入或皮膚接觸進入人體，因此，於風險評估的

過程中，通常會預留一定的比例作為其他可能暴露來源之貢獻暴露。如農藥殘留容許量之安全設定，農藥攝入量應低於80%健康參考值，表示預留20%每日容許攝入量作為吸入及皮膚接觸等之貢獻暴露。

二、暴露族群之界定

風險評估結果可能隨暴露族群的不同而改變，故應界定暴露族群，尤其是敏感族群（年紀較小或較大之民眾、懷孕婦女等），通常敏感族群可接受或容許的攝食暴露劑量較低，比起一般民眾更容易因暴露至化學物質而產生健康不良反應。於暴露族群之界定，應依據飲食習慣及化學物質之危害特徵進行影響族群界定，將可能受影響之民眾設定為暴露族群。

三、食品中化學物質含量（Concentration of chemical in food）

（一）食品中化學物質含量資料的來源方法

1. 後市場監測資料

我國以中央與地方分工合作的方式執行後市場管理，後市場監測針對農藥殘留、動物用藥殘留、基因改造食品、食品攙偽、重金屬、食品添加物、微生物及其他毒性物質等項目進行檢測，因此，可藉由後市場監測資料獲取食品中化學物質含量。

此外，國家因管理需要，亦會定期或不定期進行食品中化學物質含量監測，該監測計畫之數據，亦為食品中化學物質含量數據的來源之一。同時，研究學者亦會進行食品中化學物質含量監測工作，亦為來源之一。

2. 總膳食研究（Total Diet Study, TDS）

總膳食研究係於研究地區，選擇當地民眾攝食量較高之食品，並根據當地居民之烹煮及飲食習慣，將樣品製備成可食用之狀態，並分析食品中化學物質含量，期能獲得與真實情境相近之結果。

3. 使用校正係數進行食品中化學物質含量校正

對於特定食品，可以使用加工係數校正食品中化學物質含量，以進行攝食暴露評估。通常針對食品、活性成分與加工過程進行加工實驗，以取得加工係數。在缺乏加工實驗的情況下，有時可以根據加工

程序（例如：葡萄曬乾後製成葡萄乾），使用標準的質量守恆定律來估計食品中化學物質含量[28]。此外，有時風險評估者需要考慮國產與進口的作物或食品比例，精確估計農用藥物殘留的攝食暴露。於暴露評估，可以將這些資料作為校正係數納入濃度估算中，從而得到更準確的長期膳食暴露評估結果[4]。

4. 其他來源

除了後市場監測資料、總膳食研究與使用校正係數進行食品中化學物質含量校正外，也可以由以下方式獲取食品中化學物質含量資料，包括目標食品中該物質的預期使用量、限量標準、自行檢驗、已發表之科學研究、國際間與其他國家的風險評估、尚未公開的商業研究、國際食品安全資料庫以及由政府機關或外包的研究，以填補數據的不足[1, 29]。

(二) 樣品規範，參考自食品中化學物質風險評估的方法和原則
(Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food)
[4]：

於樣品採集時，應選擇具代表性之食品，並依照暴露族群之飲食習慣進行樣品製備，包括沖洗、去皮、烹調等。製備過程中，應針對不穩定或易揮發的化學物質採取特別的處理措施（如冷凍等），以避免化學物質含量減少。

欲獲取食品中化學物質含量數據，應考量採樣、分析方法之精密度、準確度、靈敏度，以及使用之分析方法是否經過方法驗證程序。在某些特定情況下，會透過分析整個生物體（例如植物、魚類等）來取得食品中化學物質之濃度資料，而非僅分析生物體之可食用部分。因此，應確認化學物質在生物體中是否平均分布，如化學物質在動物不同部位的肉中之濃度可能不同，肉與皮膚中之濃度亦可能顯著不同[29]。

食品中化學物質含量可以兩種型式獲取，分別為分析食物組化學物質含量與分析單個食品化學物質含量。

1. 分析食物組中化學物質含量：將相似種類的食品（例如：奶、乳

酪、奶油及霜淇淋)混合成一組食品(例如:乳製品),每種食品的含量依照一般民眾的攝食量數據進行調整。選擇10~20個對於國家、社會經濟、地區或人群的膳食習慣具代表性之食品組,分析各食品組之化學物質含量,該方法可以透過分析最少量的樣本,推估化學物質攝食暴露劑量,但分析數據僅適用於符合該攝食量數據之族群,總膳食研究通常使用此方法。

2. 分析單種食品中化學物質含量:依據品牌、零售管道、城市/地區或季節,選擇具代表性之樣品,並將多個同一種類之食品進行製備及分析。此方法只要獲取適當的攝食量資訊,即可估計單種食品對攝食暴露劑量的貢獻,且可更彈性地計算不同族群的攝食暴露劑量[30],但相較於第一種方法,分析單種食品中化學物質含量需要分析大量的樣品,以表示暴露族群的攝食情況。

建立最佳攝食暴露評估的關鍵因子為濃度資料的品質。此外,對於未檢出值(Not detected, ND)或未定量值(Not quantified, NQ),以下提供兩種方式作為樣品濃度值的設定標準:

- (1) 將樣品的濃度值訂為偵測極限(Limit of detection, LOD)的二分之一或定量極限(Limit of quantitation, LOQ)的二分之一,但若有大量的樣品為ND或NQ,此作法會使濃度平均值與變異數失真。歐洲的GEMS/Food建議若少於60%樣品中化學物質濃度小於LOD或LOQ,則可以將ND或NQ濃度值定義為 $\frac{1}{2}$ LOD或 $\frac{1}{2}$ LOQ [31]。
- (2) 使用偵測下界濃度值或上界濃度值(例如:0與LOD)評估攝食暴露劑量。惟下界濃度值可能低估風險,上界濃度值則可能高估風險,但對研究的族群有保護作用。因此,實際攝食暴露劑量便位於兩者之間[18]。下界濃度值的計算方式是將所有低於LOD/LOQ的樣品濃度定義為0,上界濃度值的計算將低於LOD的樣品濃度值定義為LOD,而低於LOQ但高於LOD的數值定義為LOQ。

總而言之,當有大量的數據低於LOD或LOQ時,可以先將所有的ND或NQ濃度值設定為0以進行攝食暴露評估,另將所有的ND或NQ

濃度值以LOD或LOQ再次進行攝食暴露評估後，比較攝食暴露評估結果的變化，即為敏感性分析。另外，可用最大概度估計值或是逐步迴歸法（Stepwise Regression）來比較使用ND或NQ對於濃度值之影響。

四、食物攝食量（Intake rate, IR）

評估食物攝食量，經常使用國家攝食資料庫之數據，以下提供國家攝食資料庫之介紹：

（一）國家攝食資料庫

本資料庫係使用衛生福利部國民健康署之國民營養健康調查資料，樣本包含各年齡層之人口，排除懷孕、哺乳婦女、無自主意識者及機構照護之居民，以24小時飲食回憶法綜合飲食頻率，評估國人飲食習慣，該調查每4年執行一次，以統計國人攝食量數據[32, 33]。

國家衛生研究院於民國110年6月發布國家攝食資料庫使用指引（<https://reurl.cc/IRK7ZY>），提供詳細使用方式供參考。透過資料庫可依據食物分類、年度、年齡分層、性別及攝食量數據類型，呈現食品生、熟食攝食量之最小值、最大值、平均值、標準誤差與標準差等數據[34]。

1. 食物分類將食物分為4層次，分別含17大類、67小類、199細項以及131食物品項[35]。
2. 年度：可查詢104、105、106及108年度攝食量資料，另外102及103年度攝食量資料可於資料下載（<https://reurl.cc/1YN3bV>）獲取。
3. 年齡分層：0－3歲、3－6歲、6－12歲、13－15歲、16－18歲、19－65歲、65歲以上及育齡婦女19－49歲。
4. 性別：男性、女性及所有受訪者。
5. 攝食量數據類型：Consumer only選項分為Yes與No，選項為Yes已排除攝食量為0者之計算結果，亦即只納入有食用該食品受訪者之攝食量數據；選項為No表示所有受訪者之攝食量數據。

五、吸收分率（Absorption fraction, AF）

吸收函數（Absorption function）可能受到不同因素的影響，如化

學物質含量高低、載體介質 (Carrier medium) 等。吸收函數從暴露開始到特定時間隨時間積分，可得吸收分率，即為特定時間後被吸收的應用劑量。吸收分率是可以累積的，並且可能隨時間增加而達到最大值(100%)，但亦可能在吸收分率尚未達到100%就形成穩定狀態[36]。若推估潛在暴露劑量，可以使用100%作為吸收分率，可能高估風險[23]，但若於文獻中查詢到化學物質之吸收分率，亦可採用文獻之數值。

六、體重 (Body weight, BW)

在公式計算中代表人體平均體重，參考國家攝食資料庫資料，可於國家攝食資料庫 - 資料下載 - 攝食量數據 (<https://tnfcds.nhri.edu.tw/index.php?action=download&cid=2>) 一併獲得各年齡層之平均體重資料。

七、暴露時間 (Exposure duration, ED)

在公式計算中代表人體平均暴露時間，指人體平均暴露於化學物質之時間，通常以年為單位進行計算。

八、平均時間 (Averaging time, AT)

在公式計算中代表暴露發生的平均時間，指化學物質暴露發生的平均時間，通常以平均餘命進行計算，可於內政部獲取相關資料 (<https://www.moi.gov.tw/Default.aspx>)。

ED與AT之比值為暴露頻率，一般食物採用 $ED/AT=1$ ，但是對於特定食品如：嬰幼兒食品或是限制使用年齡層之食品添加物等，若於國家攝食資料庫無法獲得攝食量資訊，則可以參考食品製造廠商建議的使用量，依照使用量評估 ED/AT ，以估算攝食暴露劑量。

參、攝食暴露劑量推估

攝食暴露劑量推估的基本原則與考慮[4]：

1. 建議採用階段性的評估方法，在大量的化學物質中，以最短的時間、最少的資源，篩選出不致引起安全疑慮的化學物質。對於此類物質，不需要執行精確的暴露評估。
2. 使用篩選法進行評估，需要保守假設食物攝食量與食品中化學物

質含量，以高估高暴露族群的攝食暴露劑量。此外，為了有效地篩選化學物質與確定風險評估的優先順序，篩選法對於無法持續之飲食習慣（Unsustainable diets）不適用於估計食物攝食量。

3. 當進一步執行精確的攝食暴露評估時，應確保不會低估高暴露族群之攝食暴露劑量。

暴露評估可依據急、慢性影響的不同，以及暴露時間長短如長期或終生暴露的情境進行化學性危害風險評估，急性暴露如某些污染物、農用藥物、動物用藥的殘留等。食品於生產時至食用時的危害程度有所不同，必要時可以評估整個生產過程中的危害變化[1]。推估攝食暴露劑量時，亦可將暴露族群進行分組，如依照年紀大小估計不同年齡層之攝食暴露劑量，亦或是將高暴露族群與一般民眾進行分組，以確認各組別之風險度。攝食暴露劑量的推估方法可分為內在暴露劑量及外在暴露劑量。

一、外在暴露劑量

外在暴露劑量表示在受控的實驗環境中，透過特定暴露途徑以及特定頻率施予實驗動物或人類化學物質的劑量，屬於觀察性流行病學研究常使用的劑量指標。JECFA通常稱外在暴露劑量為暴露劑量或攝入量[4]，以下提供兩個公式以計算外在暴露劑量。

- (一) 急性與慢性攝食暴露劑量（Dietary exposure）的通用公式如下：

$$\text{Dietary exposure} = \frac{\sum C \times \text{Food consumption}}{BW}$$

C：食品中化學物質含量

Food consumption：食物攝食量

BW：體重（kg），亦即人體平均體重

JECFA 於 2006 年決定使用每日估計攝入量（Estimated daily intake, EDI）估計動物用藥殘留的慢性攝食暴露劑量[4, 37]。

- (二) 終生平均每日暴露劑量（Life-time average daily dose, LADD）

暴露族群經由攝食暴露化學物質之終生平均每日暴露劑量，可依

下列公式計算之：

$$LADD = \frac{C \times IR \times AF}{BW} \times \frac{ED}{AT}$$

C：食品中化學物質含量

IR：食物攝食量

AF：吸收分率

BW：體重（kg），亦即人體平均體重

ED：暴露時間，亦即人體平均暴露時間

AT：平均時間，亦即暴露發生的平均時間

二、內在暴露劑量

內在暴露劑量為體內化學物質可以利用的量，可視為外在暴露劑量經吸收並進入全身循環代謝的一部分。內在暴露劑量受化學物質吸收、代謝與排泄的影響，可以從適合的毒物動力學及藥物動力學研究取得相關資訊[4]。

肆、不確定性

於攝食暴露劑量推估的過程中存在不確定性，其型態包括暴露情境、暴露參數及暴露模型[36]，應清楚描述風險評估過程之不確定性。

一、情境型不確定性的產生，出於缺乏足夠的資訊，用以描述暴露及劑量[38]，於風險評估報告應詳細描述風險評估所設定之暴露情境。

二、在暴露資料不足的情況下，通常使用預測的方式取得暴露參數，包括食品中化學物質含量、食物攝食量及人體平均體重等，由於考量個體之間存在差異及樣本的代表性等情況，風險評估者所使用之數值通常難以與實際情況完全相同，因此產生暴露參數之不確定性。

三、採用數學公式如EDI或LADD推估出與實際上最相近的攝食暴露劑量，可能產生誤差，因而存在暴露模型之不確定性。

伍、暴露參數資料庫

國家攝食資料庫提供食物攝食量及人體平均體重，可作為暴露評估參數之參考（<https://tnfcds.nhri.edu.tw/>）。

第五章 風險特徵描述 (Risk characterization)

壹、風險特徵描述的定義

風險特徵描述是風險評估的第四步驟。IPCS對風險特徵描述的定義為在特定且具體的暴露條件下，定量描述某因子對特定生物、系統或人類族群所產生的已知或潛在不良健康影響之可能性，並說明相關之不確定性[39]。

此一步驟係綜合危害鑑定、危害特徵描述及暴露評估之結果，針對特定族群暴露於化學物質，而產生之不良健康影響發生率與嚴重度進行定性或定量評估，進而評估化學物質所致風險是否在可接受範圍內，同時針對評估過程之不確定性進行分析。

風險評估結果可提供風險管理者定性或定量的資訊[4]，因此，風險特徵描述之結果可作為風險管理者於訂定政策之參考建議。

一、定性資訊可能包括：

- (一) 提供即使在高暴露劑量下化學物質也不具有毒性之證據，並進行描述，表示可忽略化學物質對人體健康之疑慮。
- (二) 提供符合規定的情況下使用化學物質，可認定為安全的相關證據，並進行描述。
- (三) 提供避免、減少或降低暴露的建議。

二、定量資訊可能包括：

- (一) 攝食暴露劑量與健康參考值之比較。
- (二) 不同攝食暴露劑量之風險估計。
- (三) 最低與最高攝食暴露劑量所致風險。
- (四) 暴露限值 (MOE)。

貳、風險量化之方式

風險特徵描述分為無閾值效應化學物質之風險及具閾值效應化學物質之風險，以下將針對兩者之評估方法進行詳細介紹。

風險特徵描述需針對受影響暴露族群或部分族群產生危害風險事件之機率、頻率及時間進行評估及描述，且需考量化學物質對健康造成之不良影響是否具可逆性，最後，依據科學證據及評估結果提供

因果關係[3]。

一、無閾值效應化學物質之風險

對於無閾值效應化學物質，有兩種方式可用於風險特徵描述，一為使用化學物質之SF或UR計算致癌風險，若未查詢到該物質之SF或UR，則可以另一方式，即為估算化學物質之MOE，風險評估者可自行選擇較適用之評估方式。

(一) 致癌風險 (Cancer risk)

無閾值效應化學物質之劑量效應因子，可參考危害特徵描述提供之資料庫，並查詢無閾值效應化學物質之SF或UR，以推估暴露族群經由攝食暴露化學物質之致癌風險，該方法可定量風險，當致癌風險越高，表示無閾值效應化學物質對人體所產生之危害越大。參考2002年行政院衛生署國民健康局(衛生福利部國民健康署前身)所發布之健康風險評估指引，一般公認致癌風險之可接受範圍為 10^{-6} - 10^{-4} ，超出該範圍表示致癌風險不可被接受，化學物質可能對人體產生不利影響[40]。

致癌風險之計算公式如下所示：

1. $Risk = LADD \times SF$

LADD：終生平均每日暴露劑量 (mg/kg/day)

SF：斜率係數 (Slope factor) (mg/kg/day)⁻¹

2. $Risk = C \times UR$

C：食物或飲水中之危害物質濃度 (mg/kg, mg/L)

UR：單位風險 (Unit risk) (mg/kg, mg/L)⁻¹

(二) 暴露限值 (MOE) 估算

評估無閾值效應化學物質之風險時，首先假設為無閾值效應，即預期無閾值效應化學物質於暴露情境下不會產生致癌事件，但仍可能有最低風險存在，因此採用MOE進行風險排序[41]。MOE表示化學物質值得關注之程度，當MOE越高，則對暴露族群的潛在健康風險越低。MOE小於或等於特定值時可能存在致癌風險，需進行風險管理。針對特定值，EFSA建議具有遺傳毒性與致癌性的化合物，若以動物致癌

性研究之BMDL₁₀做為參考基準，並考慮到不確定性，特定值通常為10,000 [18]，但MOE判定值會隨著化學物質的不確定性而不同。根據BMD，MOE為BMDL與估計人體攝食暴露劑量之比值，計算方式如下所示[4]：

$$\text{MOE} = \frac{\text{BMDL}}{\text{估計人體攝食暴露劑量}}$$

BMDL：基準劑量之下信賴限 (Lower confidence limit of the benchmark dose)

二、具閾值效應化學物質之風險

對於不同種類具閾值效應的化學物質，可容許的%ADI不同，因此，本參考手冊建議使用危害商數 (Hazard quotient, HQ) 推估風險。當具閾值效應的化學物質無健康參考值，則可估算化學該物質之MOE，以下針對兩種方法進行介紹，風險評估者可自行選擇較適用之評估方式。

(一) 危害商數 (HQ)

若具閾值效應的化學物質可建立健康參考值，其風險特徵描述可以將估算的攝食暴露劑量與健康參考值（例如每日容許攝入量、每日耐受攝入量及參考劑量等）進行比較，兩者之比值即為 HQ，公式如下所示：

$$\text{HQ} = \frac{\text{暴露劑量}}{\text{HBGVS}}$$

暴露劑量：mg/kg/day

HBGVS：健康參考值 (mg/kg/day)

當 HQ 大於 1，表示該物質可能對人體健康產生風險。除了個人風險度，暴露劑量通常採用平均值（中位數）或是 90、95 百分位數 [18]。

(二) 暴露限值 (MOE) 估算

在未能建立健康參考值的情況下，可利用對動物觀察到的劑量效應關係與估計之人體攝食暴露劑量之比值，即 MOE，進行評估[4]。若物質具有 NOAEL，其風險特徵描述可以採用 NOAEL 與暴露劑量

之比值；若物質具有 BMD，其風險特徵描述可以採用 BMDL 與暴露劑量之比值。MOE 越高，則對暴露族群的潛在健康風險越低，計算方式如下所示：

$$\text{MOE} = \frac{\text{NOAEL (BMDL)}}{\text{估計人體攝食暴露劑量}}$$

NOAEL：無可見有害作用程度 (No observed adverse effect level)

BMDL：基準劑量之下信賴限 (Lower confidence limit of the benchmark dose)

參、不確定性與變異度評估

在風險評估中不確定的資料可分為兩種，分別為不確定性與變異度。於風險特徵描述的最後，應描述風險評估過程中各類型資料的品質、變異程度及不確定性[3]。不確定性是指風險評估者所使用的參數、假設與模式方面的限制性，如風險評估之數據缺乏或不足時，使用動物性實驗的資料進行評估，其可能與實際值產生誤差。變異度反應數據本身的變異度與個體之間的差異，如不同個體間之暴露資料可能不同，或敏感族群可接受或容許之化學物質暴露劑量較低。若風險評估資料如暴露資料與健康效應資料非常完整，推估的暴露劑量則為一定值，但這種情況通常不存在，考量使用之模式及參數存在不確定性，應執行不確定性分析，其不確定性與變異度可以使用機率分布進行特徵描述[4]。風險評估者必須要讓風險管理者了解有限的數據對風險評估結果的影響，並說明不確定性及其來源，也需要說明假說測試 (default assumptions) 對於結果的影響[1]。

不確定性的執行方式包括定性、半定量或定量評估。完整的定量評估應包含敏感性分析，但若無法執行敏感性分析，需明確提出風險評估中不確定性的主要來源。即使只能進行半定量評估，也應提供關於風險高低的觀點，並指出它們是否趨於增加或降低評估的保守性[4]。

不確定性與變異度可以使用蒙地卡羅模擬法 (Monte Carlo simulation) 進行不確定性分析。風險評估過程中存在許多變數，如食

品中化學物質含量或食物攝食量資料等，蒙地卡羅模擬法於各變數中抽取一筆數據，綜合計算各變數後推估風險，理論上，蒙地卡羅模擬法需要進行1,000次的變數抽樣，即分別於各變數中抽取1,000筆數據，以計算出1,000筆風險值，方能形成預先設定的分布型態，但於風險評估通常會將各項變數進行10,000筆隨機抽樣的模擬推估，形成更完整的分布，以評估人體暴露於化學物質可能產生風險之上限值（第95百分位）。

肆、敏感度分析

敏感度分析為一種定量分析技術，評估各種輸入變數對最終總體風險評估結果的影響，以確定對結果貢獻程度最大的因子（如食品中化學物質含量或食物攝食量資料等）。敏感度分析最簡單的方法為每次改變一個不確定性的輸入變數，而其他的變數保持為定值（即中位值或最可能的值），然後將產生的輸出結果範圍與每個輸入值進行比較[4]。蒙地卡羅模擬法亦可執行敏感度分析，此工具可以推估每個因子對於風險評估的不確定性與變異度的影響，以確定最大影響的因子分布，幫助找到降低不確定性的研究目標，幫助風險管理者對於不同措施的控制[1]。

第六章 風險評估範例-食鹽加氟風險評估研究

齲齒為臺灣兒童族群常見且嚴重之口腔疾病，故維護口腔健康成為重要公共衛生議題。

牙醫界及科學界積極尋求抑制齲齒的方法，其中一項顯著效益即為採用氟化物防齲。WHO 及文獻研究皆證實氟化物預防齲齒之成效[42-45]。氟化物的使用方式可分為局部性作用及全身性作用，局部作用包括含氟牙膏、含氟漱口水、醫用塗氟等；而全身性作用則包括飲水加氟、食用氟錠、牛奶氟化及食鹽加氟。

食鹽加氟(Salt Fluoridation)即是將氟化物加入人體食用鹽中，目的為供應適當之氟元素，以達到預防齲齒。食鹽加氟相較於飲水加氟，其成本低、操作容易、爭議性小，且目前全球已有二十多個國家應用食鹽加氟以預防齲齒。

然而研究顯示，過度使用氟反而對牙齒與骨骼造成傷害，甚至可能造成腦及內分泌系統之傷害，例如甲狀腺[46, 47]。美國國家研究委員會專家小組指出，氟化物尚可能引發更嚴重的健康問題，包括骨癌以及腦和甲狀腺的損傷，雖然這些效應仍未經證實，但值得進一步研究[48, 49]。

過去，台鹽公司受衛生福利部要求擬於食鹽加氟，唯為評估加氟量不致引致健康危害又能具有預防齲齒功效，因而委託國立成功大學環境微量毒物研究中心完成食鹽加氟之健康風險評估，除瞭解一般族群(不同年齡層、性別)於食用含氟食鹽之情境，並考慮其他食物背景來源之氟攝入劑量下，暴露氟而導致可能之健康風險，且該評估已經衛生福利部食品藥物管理署審查通過，該產品亦已經上市。故本計畫以食鹽加氟為例，依照本參考手冊之四個主要步驟，檢視食鹽加氟健康風險評估之適用性。

壹、危害鑑定

一、食品中化學物質種類確認

於危害鑑定，應確認食品中化學物質種類，氟化鈉為本風險評估欲評估之化學物質

再者，應建立氟化鈉的危害鑑定資料，危害鑑定資料包括特徵描述、吸收、分布、代謝與排泄的資訊以及確認化學物質是否具閾值效應，其可透過危害鑑定資料庫與文獻資料中蒐集。

二、化學物質之特徵描述

以下將針對氟化鈉進行特徵描述，包括物化特性、毒理資料等。

氟化鈉是一種無色或白色，無臭的結晶或粉末，屬無機物質，具水溶性，能在水中解離，但不會水解。氟為鹵族化學元素，人體主要藉由食物途徑暴露到無機氟化物。

毒理效應依研究類型可分為急性毒性及慢性毒性，氟化鈉的毒理資料可由流行病學、動物試驗、體外試驗亦或是分子結構的比較進行確認。

氟化鈉的急性毒性資料庫完整，經口服攝入過量氟化鈉會引起噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛或食慾不振的症狀，美國環保署於農藥毒性報告中將氟化鈉的急性口服毒性歸為須標示「警告(Warning)」之第2類毒性(Toxicity Category II)。皮膚接觸到氟化鈉會產生皮疹，吸入氟化鈉會刺激鼻子、喉嚨和肺部，引起咳嗽、氣喘和/或呼吸急促。經由皮膚和吸入途徑之暴露被歸為較溫和毒性，標示為「小心(Caution)」之第3類毒性 (Toxicity Category III)。眼睛接觸到氟化鈉會產生嚴重的刺激，甚至造成損害，因此氟化鈉對眼睛的刺激被分類為標示「危險(Danger)」之第1類毒性(Toxicity Category I)。

歐盟執行委員會的健康與環境科學委員會(Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER)審議關於氟化物危害特性及對健康不良及/或有益效應的流行病學證據後，歸類其對於健康的影響如下[50]：

(一) 基因毒性

1. 動物實驗資料

於高劑量動物實驗(*in vivo*)觀察到氟化物具遺傳毒性。小鼠動物實驗中，氟化物暴露劑量為 8 mg/kg bw 時觀察到染色體變異和骨髓細胞微核；於低氟化物口服暴露時，則連續七代皆未觀察到影響[51]。

(二) 生殖/發育毒性

1. 人類流行病學資料

英國國民醫療健康服務機構(National Health Service, NHS)檢視公共飲水加氟相關資料後，並未發現造成人類生殖毒性之可歸因證據[52]。職業暴露調查顯示，高濃度氟化物職業暴露會影響男性生殖荷爾蒙濃度；不過於高或低氟暴露組之精液品質參數未發現異常[53]。目前未有新的人類研究證據顯示飲用水中加氟對男性與女性生殖能力產生不良影響，僅少數研究指出氟化物可能與生殖荷爾蒙及生育之改變有關。SCHER 認為，飲用水中加入歐盟限值範圍內之氟化物濃度不致影響生殖能力。

2. 動物實驗資料

小鼠與大鼠動物實驗結果皆呈現氟化物對精子或雄性生育能力之影響。雄性大鼠飲水含氟化鈉實驗結果顯示對其生育力和生殖系統產生不良影響[54]。雄性 Wistar 大鼠餵食實驗中，觀察到受氟化物暴露之大鼠的穿孔體反應(acrosomal reaction)下降，且卵母細胞受精的百分比顯著較對照組低。研究學者認為氟化物暴露會導致氧化性壓力損傷與粒線體跨膜電位下降，進而降低雄性生育能力[55]。小鼠動物實驗中，給予 5.2 mg/kg bw 以上之氟化物，於交配後 6-15 天並未產生不利懷孕與著床的影響；給予 4.5 及 9.0 mg/kg/day 之劑量 30 天，觀察到小鼠之精子活動率和活力均降低[56]。

此外，美國環境保護署於氟化鈉毒性試驗文件(Sodium Fluoride Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document)中指出，雌性 Wistar 大鼠於飲用水中給予氟化鈉之實驗發現，高攝入量組(30 和 60 mg/L)幼鼠之股骨軸部與頸部骨含量顯著減少，而控制組(8 mg/L)的股骨強度則顯著增加[57]。20 隻雌性成年小白鼠餵食劑量為 10 mg/kg/day 之氟化鈉達 30 天，結果觀察到卵巢蛋白、3- β -和 17- β -羥類固醇去氫酶(HSD)活性顯著下降，推測可能因卵巢膽固醇濃度的升高造成類固醇合成的改變[58]。

3. 體外試驗(*in vitro*)資料

體外哺乳動物細胞染色體變異試驗中，觀察到氟化鈉給藥後染色體變異隨劑量和時間增加，顯示氟化鈉致突變能力為陽性[59-64]。此外，亦有文獻指出，氟化鈉對於誘導姐妹染色單體交換呈現陽性[62, 63]。

(三) 其他系統毒性

1. 氟斑齒(Dental Fluorosis)

歐洲食品安全局膳食、營養與過敏專家組(EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, EFSA NDA panel)指出，8歲以下兒童族群之氟化物攝入量若小於 0.1 mg/kg/day，則不會顯著出現“中等程度”之恆齒氟中毒[51]。飲用水加氟地區(暴露濃度為 0.7-1.2 mg/L)所觀察到之牙釉質氟中毒(氟斑齒)被歸因於早期之刷牙行為，以及不恰當的食入高含量氟化物[65]，例如使用含氟化物飲用水沖泡嬰兒配方奶或直接飲入加氟飲用水[66]。氟斑齒亦可能會發生在非加氟地區，例如因使用氟化物補充劑及含氟牙膏之故[67]。SCHER 指出歐盟地區之兒童在早期生長發育階段即存在氟斑牙風險，然而閾值尚未能確認。

2. 氟骨症(Skeletal Fluorosis)

氟骨症是長期暴露於高濃度氟化物所致病症。氟骨症可能於特定情況下造成嚴重癱瘓。研究指出，印度、中國和非洲居民之氟化物暴露程度相當高，例如飲用水加入高濃度氟化物或室內燃燒富含氟化物之煤料，因而導致室內空氣氟化物濃度偏高。在歐洲，已於鋁業、氟石加工業和磷酸鈣生產業工人發現氟骨症個案[68]。然而，目前大部分文獻調查之研究設計並不適用於推估劑量效應關係，以及罹患氟骨症之「無可見有害作用程度」(No-observed-adverse-effect level, NOAEL)或「最低可見有害作用程度」(Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)。

於骨骼之生長發育階段，若攝入較高比例氟化物則將造成氟離子沉積在骨骼。飲水中氟化物濃度為 0.6 至 1.1 mg/L 與骨折的風險並沒有明顯關聯[69]，然而，水中氟化物濃度 ≥ 4 mg/L 則會增加骨折風險[48]。SCHER 之結論認為，尚未有足夠數據可評估飲水加氟地區之骨

折風險與氟化物濃度的相關性。

(四) 致癌性

1. 人類流行病學資料

美國之研究發現，居住於飲用水加氟社區，20 歲以下之男性居民骨肉瘤發生率較非加氟社區居住者高[70, 71]。於病例對照研究中，則未發現男性年輕族群之飲用水加氟(劑量 0.7 mg/L 以上)與骨肉瘤增加有關[72]。另一項病例對照研究，則發現男童族群之氟化物暴露與骨肉瘤發病率具關聯性，而女童則無[73]。

2. 動物實驗資料

美國國家毒理學計畫(National Toxicology Program, NTP)中，雄性大鼠之飲用水給予氟化物，劑量分組為 0.2(設定為對照組)、0.8、2.5 和 4.1 mg/kg bw 等四組，實驗結果觀察到與骨肉瘤之發生具顯著劑量效應關係；而於雌性大鼠則無觀察到骨肉瘤。故 NTP 研究結論認為氟化鈉之致癌活性證據並不明確。從長期致癌性研究結果數據，氟化物對雄性大鼠之致癌性證據並不明確，而小鼠動物實驗之致癌性證據亦不一致[56]。

SCHER 認為現今流行病學研究數據無法證明飲用水中氟化物與骨肉瘤或癌症具相關性，動物實驗結果亦未支持此相關性，故氟化物不能被歸類為無閾值效應化學物質[50]。

三、確認化學物質吸收、分布、代謝與排泄的資訊

一項紐西蘭成年兔動物實驗顯示，於穩定地食物和水途徑攝入氟化物，約 15%被吸收，15%經尿排泄，以及 85%經由糞便排泄[74]。

四、依據國際癌症研究署 (IARC) 之分類標準區分化學物質是否具有閾值效應

於危害鑑定的最後一個步驟，可透過國際癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 區分化學物質是否具有閾值效應，若化學物質被歸類為 Group 1 (Carcinogenic to humans)、Group 2A (Probably carcinogenic to humans) 或 Group 2B (Possibly carcinogenic to humans)，可被認定為無閾值效應化學物質；

若被歸類為 Group 3 (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)，則可被認定為具閾值效應化學物質。

國際癌症研究署 (IARC) 於 1987 年將飲用水中之無機氟化物歸類為 Group 3 (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)，故氟化鈉可被視為具閾值效應化學物質。

貳、危害特徵描述

蒐集劑量效應因子資料

於危害特徵描述中，可由毒理資料庫取得氟化鈉之劑量效應因子。透過各毒理資料庫所蒐集之無可見有害作用程度(NOAE)、最低可見有害作用程度(LOAE)與健康參考值健康參考值 (Health-based guidance values, HBGVS) 如下所述。

美國國家毒理學計畫(National Toxicology Program, NTP)於 10 隻 F344/N 大鼠之飲用水投予氟化鈉共 6 個月，劑量為 0、10、30、100 及 300 ppm；於胃腺體增生效應得到之「無可見有害作用程度」(NOAE)為 30 ppm，「最低可見有害作用程度」(LOAE)為 100 ppm，目前還沒有關於氟化鈉給藥後之致死影響。NTP 一項去離子水加入氟化鈉之 B6C3F1 小鼠動物實驗，劑量為 0、10、50、100、200、300 及 600 ppm，暴露時間長達 6 個月。結果獲得雌性小鼠之亞慢毒性效應的 NOAE 為 50 ppm，雄性小鼠則無法確認。且於 50 ppm 劑量下，10 隻雄性小鼠中有 5 隻觀察到脛骨的骨質增加[63]；依據骨組織病理學觀察結果，雄性小鼠脛骨骨質增加之 LOAE 為 50 ppm，雌性小鼠則為 100 ppm。雌性 Wistar 成年大鼠之氟化鈉口服給藥實驗中，非致命劑量為 20 或 40 mg/kg。體重顯著減少與自主性活動減少效應的 NOAE 為<20 mg/kg/day，LOAE 則為≤20 mg/kg/day[75]。瑞士白化小鼠動物實驗[76]所得之亞慢性毒性 NOAE 為<5.2 mg/kg/day，LOAE 則為≤ 5.2 mg/kg/day。

於生殖方面之動物實驗研究中，大鼠連續三代於飲水含氟化鈉之實驗中，投予劑量為 0、25、100、175、和 250 ppm；生殖毒性之 NOAE

和 LOAEL 分別被確認為 ≥ 250 ppm 與 < 250 ppm 時，黃體值、著床部位平均數目、著床率、胎兒平均存活數，以及每隻母鼠的胎兒早期和晚期死亡平均百分比則皆未觀察到與給藥劑量具相關性。舌骨骨化情形降低之發育毒性效應的 NOAEL 為 175 ppm，LOAEL 為 250 ppm；此外，胎兒體重未受到氟化鈉給藥影響[77]。Sprague-Dawley 大鼠之飲用水投予氟化鈉實驗，依據母體增重的減少確認母體毒性 NOAEL 為 18 mg/kg/day，妊娠 LOAEL 為 27 mg/kg/day[78]。新紐西蘭懷孕白兔之去離子/過濾飲用水氟化鈉給藥實驗，依據母體體重減少，母體毒性 NOAEL 為 18 mg/kg/day，LOAEL 為 29 mg/kg/day[79]。

Sprague-Dawley 大鼠之致癌性實驗中，給予含有 0、4、10、25 mg/kg/day 劑量氟化鈉長達 99 週，結果顯示餵食濃度雖高達 25 mg/kg/day，於 2 年後未觀察到致癌率出現上升[80]。

小鼠動物實驗結果，依據鹼性磷酸酶、血清磷(雄性)之臨床化學變化和骨病變(牙本質發育異常)，雄性小鼠之 NOAEL 為 9.6 mg/kg/day，LOAEL 為 16.7 mg/kg/day。依據鹼性磷酸酶和骨病變(骨髓纖維化)之臨床化學變化，雌性小鼠之 NOAEL 為 11.3 mg/kg/day，LOAEL 為 18.8 mg/kg/day[63]。

由於國際癌症研究署(IARC)未將氟離子歸列為無閾值效應化學物質，故健康風險評估主要針對具閾值效應之風險進行分析。目前共有四個先進國家之相關機構單位對氟化物進行風險評估，並且基於人類研究提出風險值或上限攝取量，分別是歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)、美國的毒性物質與疾病登錄署(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)、美國國家環境保護署(United States Environmental Protection Agency, U.S. EPA)與加拿大健康部(Health Canada)。毒性物質與疾病登錄署及加拿大健康部是根據氟化物對肌肉骨骼的效應影響來制定風險值，美國環保署是根據氟化物對牙齒之影響後提出參考劑量，而歐洲食品安全局則是分別根據氟化物對牙齒及骨骼的影響，訂定不同的上限攝取量。此四個機構針對具閾值效應之風險值建立內容，詳述如下：

- (一) EFSA (2005)：歐洲食品安全局科學小組根據臨床上觀察到的健康危害，對於不同族群訂定上限攝取量(Tolerable Upper Intake Level, UL)。於牙齒琺瑯質形成至成熟時期若攝入過量的氟化物會產生氟斑齒，因此根據相關研究結果中，低於 5%之研究對象產生中度氟斑齒的臨界暴露劑量--0.1 mg/kg bw/day [81, 82]，設定為 1-8 歲兒童族群的上限攝取量。此外，根據研究所列，給予停經婦女數年之 0.6 mg/kg bw/day 氟化物口服治療，會顯著增加非椎骨骨折的風險[83, 84]；歐洲食品安全局採用不確定係數為 5，因此 9 歲以上族群的上限攝取量訂為 0.12 mg/kg bw/day [52]。
- (二) ATSDR (2003)：根據長期經由飲用水途徑之氟化物暴露所致骨折風險的人類流行病學研究，該研究於中國大陸 6 個飲水中含氟量不同之社區進行調查，研究對象為 50 歲以上社區住民，各社區平均年齡分布為 62.6 至 64.0 歲。隨機選擇各社區 10%研究對象進行 3 天之飲食調查以計算其氟的日暴露劑量，並且調查研究對象之骨折狀況[85]。所獲得之無可見有害作用程度(NOAE)為 0.15 mg/kg bw/day。考量研究族群為敏感之老年族群，故將不確定係數設定為 3，因此，美國的毒性物質與疾病登錄署將長期氟化物暴露所造成之骨折的最小風險值(Minimal Risk Levels, MRL)訂為 0.05 mg/kg bw/day [57]。
- (三) Health Canada (1993)：加拿大衛生部與環境部彙整長期暴露無機氟化物，包含氫氟酸(HF)、氟化鈉(NaF)、螢石(CaF₂)、六氟化硫(SF₆)等對人類骨骼影響之相關研究，由數個不同研究設計之數據資料提出結論，認為與氟骨症相關之潛在不良效應可能在攝食量大於 0.2 mg/kg bw/day 時被觀察到，因此訂定加拿大無機氟化物的暫定每日耐受攝入量 (Provisional tolerable daily intake, PTDI) 為 0.2 mg/kg bw/day [86]。
- (四) U.S. EPA (1988)：根據兒童於飲用水暴露途徑之氟攝入流行病學研究，該研究調查兒童所暴露之飲用水中氟化物含量(0~14 ppm)，並觀察牙斑狀況。研究結果顯示，氟化物含量在 2~10 ppm 之間

呈現線性劑量效應曲線，而 0.1~1.0 ppm 則未觀察到效應[87, 88]。故所得之未觀察到不良效應之最高劑量值，即無可見有害作用程度(NOAE)為 1 ppm，同時進一步假設 1 名體重為 20 公斤之兒童於其他食物暴露來源所食入的氟化物劑量為 0.01 mg/kg bw/day，並採用不確定係數為 1 之情況下，經計算後將氟化物之參考劑量(Reference Dose, RfD)訂為 0.06 mg/kg bw/day [89]。

進行健康風險評估時宜採取保守的推估，選取最低的健康參考值(HBGVS)。再者，於最為敏感之兒童及老人族群進行具閾值效應之風險特徵描述時，每日容許攝取量(Acceptable daily intake, ADI)應有不同之考量，因 12 歲以下族群，其暴露時間尚不致產生氟骨症，故採用美國環保署的整合性風險資料系統(Integrated Risk Information System, IRIS)所公告之針對兒童氟斑齒(dental fluorosis)的氟化物暴露效應參考劑量--0.06 mg/kg bw/day。而對於 12 歲以上族群則採用美國的毒性物質與疾病登錄署(ATSDR)公布之長期氟化物暴露效應為骨折的最小風險值(Minimal Risk Levels, MRL) --0.05 mg/kg bw/day。

參、暴露評估

一、取得攝食暴露參數

於暴露評估中，應清楚界定暴露情境及取得暴露參數，暴露參數中食鹽攝食量及人體平均體重資料，可參考國家攝食資料庫提供之數據。

本健康風險評估之目的為以保守方式進行一般族群(不同年齡層、性別)在全數食用加氟食鹽之情境下，因暴露氟而導致之健康風險評估，所使用之暴露參數及情境假設如下：

(一) 假設所食用之鹽皆為加氟食鹽。

(二) 食鹽之攝食量，為依據衛生福利部與國家衛生研究院共同建立之國家攝食資料庫中各年齡層之鹽類每日攝食量數據(使用 102 年度攝食量資料，區分不同年齡及性別)(<https://tnfcds.nhri.edu.tw/>)，如表 1 所示。國家攝食資料庫是

以國民營養狀況調查為原始目的所蒐集之數據資料；根據攝食暴露評估需求，對各類食品細項、各年齡層及性別進行彙整統計，以提供國人食物攝取量的可靠數據，為目前國內主要供進行食品攝食風險評估之各種食品攝食量資料庫。

(三) 考慮預防齲齒所需食鹽加氟之最低濃度為 200 ppm，而目前以實施食鹽加氟之加氟濃度多為 250 ppm 下，本報告評估時，食鹽中氟離子濃度分別以 250 ppm 及 200 ppm 進行評估。

(四) 暴露族群體重依據國家攝食資料庫中各年齡層之體重(區分不同年齡及性別) (<https://tnfcds.nhri.edu.tw/>)，體重資料如表 2。

(五) 在不確定分析上，針對暴露族群之食鹽攝食量與體重以蒙地卡羅模擬法(Monte Carlo Simulation)描述機率性風險分布，並設定 95% 上限值為具閾值效應之風險描述的判定值。

(六) 依據研究文獻之風險值評估結果，12 歲以下族群之氟化物健康參考值為 0.06 mg/kg bw/day；12 歲以上族群之氟化物健康參考值為 0.05 mg/kg bw/day。

(七) 假設來自其他食物所攝取(意即背景食入)之氟每日暴露劑量為 0.01 mg/kg bw/day [89, 90]。

二、攝食暴露劑量推估

取得攝食暴露參數後，應推估攝入加氟食鹽所致之氟暴露劑量，各年齡族群經由食入途徑暴露到化學物質之攝食暴露劑量可依下列公式計算之：

$$\text{Dietary exposure} = \frac{C \times \text{Food consumption}}{BW}$$

其中，

Dietary exposure：攝食暴露劑量 (mg/kg bw/day)

C：食品中化學物質含量 (mg/kg)

Food consumption：食物攝食量 (g/day)

BW：體重 (kg)，亦即人體平均體重

由於氟骨症(skeletal fluorosis)為終生長期的暴露所造成，因此推估經由食入途徑暴露到氟化物之終生平均每日暴露劑量(Life-time average daily dose, LADD)，其公式如下：

$$LADD = \frac{C \times IR \times AF}{BW} \times \frac{ED}{AT}$$

其中，

C：食品中化學物質含量（mg/kg）

IR：食物攝食量（g/day）

AF：吸收分率，若以潛在劑量(Potential Dose)計算，則 AF=1。

BW：體重（kg），亦即人體平均體重

ED：人暴露時間（day），亦即各年齡層食用加氟食鹽的暴露時間

AT：平均時間（day），亦即暴露發生的平均時間

依據國家攝食資料庫提供之各年齡層及性別每日鹽類攝取量，進行一般族群之氟攝食暴露劑量(Dietary exposure)及終生平均每日暴露劑量(Life-time average daily dose, LADD) 推估。各年齡及性別族群因攝入加氟濃度為 250 ppm 及 200 ppm 食鹽所致之氟暴露劑量推估結果分別如表 3 及表 4 所示。

三、不確定性評估

推估暴露劑量及風險量化過程中，不確定性的來源包括：

- (一) 情境型不確定性：因缺乏足夠的資訊，以描述暴露與劑量之不確定性。
- (二) 暴露參數之不確定性：國家攝食資料庫中攝食量資料採用 24 小時飲食回憶法進行調查，可能具回憶偏差及個體變異性，此外，人體平均體重亦可能具個體變異性，而產生不確定性。
- (三) 暴露模型之不確定性：採用攝食暴露劑量(Dietary exposure)及終生平均每日暴露劑量(LADD)推估攝入加氟食鹽所致之氟暴露劑

量，該數值可能實際之攝食暴露劑量產生誤差，因而存在暴露模型之不確定性。

表 1 國家攝食資料庫提供之鹽類攝食量資料

族群	樣 本 數 (N)	攝食量 (g/day)			
		Mean	SD	Min	Max
0-3 歲嬰幼兒	429	0.61	1.45	0.00	9.04
3-6 歲兒童	464	1.27	1.94	0.00	9.12
6-12 歲男性	416	2.09	3.47	0.00	19.69
6-12 歲女性	411	1.74	2.84	0.00	21.91
12-16 歲男性	614	3.03	4.46	0.04	23.50
12-16 歲女性	688	2.63	3.15	0.01	19.88
16-18 歲男性	633	2.46	4.28	0.00	18.16
16-18 歲女性	641	1.93	4.05	0.00	17.75
19-65 歲男性	976	2.54	3.12	0.00	44.22
19-65 歲女性	1004	2.32	4.75	0.00	50.84
65 歲以上男性	446	2.68	4.86	0.00	43.57
65 歲以上女性	447	1.96	2.75	0.00	21.29

*資料來源：國家攝食資料庫（102 年度攝食量資料）

表 2 國家攝食資料庫提供之體重資料

族群	樣 本 數 (N)	體重 (kg)			
		Mean	SD	Min	Max
0-3 歲嬰幼兒	429	12.92	3.14	5.40	21.60
3-6 歲兒童	464	20.56	4.51	12.00	45.60
6-12 歲男性	416	34.77	10.97	18.40	75.60
6-12 歲女性	411	33.22	10.66	15.90	95.00
12-16 歲男性	614	57.62	15.12	17.50	126.90
12-16 歲女性	688	50.44	10.16	27.70	96.50
16-18 歲男性	633	66.52	14.93	39.40	129.30
16-18 歲女性	641	54.22	10.79	36.40	122.20
19-65 歲男性	976	69.43	11.09	43.50	122.00
19-65 歲女性	1004	57.38	9.71	39.00	109.80
65 歲以上男性	446	63.83	9.91	42.50	107.20
65 歲以上女性	447	57.07	9.68	31.20	86.00

表 3 一般族群因攝入加氟濃度為 250 ppm 之食鹽所推估之氟暴露劑量及終生平均每日暴露劑量

族群	平均攝食量 及 範 圍 (g/day)	平均體重 及範圍 (kg)	攝食暴露劑量 (mg/kg bw/day)		
			50%	95%	99%
0-3 歲嬰幼兒	0.61 (0.00-9.04)	12.9 (5.4-21.6)	0.005	0.044	0.105
3-6 歲兒童	1.27 (0.00-9.12)	20.6 (12.0-45.6)	0.008	0.049	0.085
6-12 歲男性	2.09 (0.00-19.69)	34.8 (18.4-75.6)	0.008	0.051	0.099
6-12 歲女性	1.74 (0.00-21.91)	33.2 (15.9-95.0)	0.007	0.047	0.093
12-16 歲男性	3.03 (0.04-23.50)	57.6 (17.5-126.9)	0.008	0.045	0.082
12-16 歲女性	2.63 (0.01-19.88)	50.4 (27.7-96.5)	0.008	0.039	0.072
16-18 歲男性	2.46 (0.00-18.16)	66.5 (39.4-129.3)	0.005	0.029	0.053
16-18 歲女性	1.93 (0.00-17.75)	54.2 (36.4-122.2)	0.004	0.030	0.058
19-65 歲男性	2.54 (0.00-44.22)	69.4 (43.5-122.0)	0.006	0.029	0.055
19-65 歲女性	2.32 (0.00-50.84)	57.4 (39.0-109.8)	0.004	0.037	0.083
65 歲以上男性	2.68 (0.00-43.57)	63.8 (42.5-107.2)	0.005	0.036	0.080
65 歲以上女性	1.96	57.1	0.005	0.028	0.053

	(0.00-21.29)	(31.2-86.0)			
男性族群之 LADD			0.008	0.024	0.039
女性族群之 LADD			0.007	0.026	0.053
健康參考值 (HBGVS)			Teeth : 0.06 Musculoskeletal : 0.05		

表 4 一般族群因攝入加氟濃度為 200 ppm 之食鹽推估之氟暴露劑量
及終生平均每日暴露劑量

族群	平均攝食量 及 範 圍 (g/day)	平均體重 及範圍 (kg)	攝食暴露劑量 (mg/kg bw/day)		
			50%	95%	99%
0-3 歲嬰幼兒	0.61 (0.00-9.04)	12.9 (5.4-21.6)	0.004	0.036	0.078
3-6 歲兒童	1.27 (0.00-9.12)	20.6 (12.0-45.6)	0.007	0.039	0.067
6-12 歲男性	2.09 (0.00-19.69)	34.8 (18.4-75.6)	0.006	0.041	0.077
6-12 歲女性	1.74 (0.00-21.91)	33.2 (15.9-95.0)	0.005	0.037	0.077
12-16 歲男性	3.03 (0.04-23.50)	57.6 (17.5-126.9)	0.006	0.036	0.065
12-16 歲女性	2.63 (0.01-19.88)	50.4 (27.7-96.5)	0.007	0.032	0.057
16-18 歲男性	2.46 (0.00-18.16)	66.5 (39.4-129.3)	0.004	0.023	0.042
16-18 歲女性	1.93 (0.00-17.75)	54.2 (36.4-122.2)	0.003	0.024	0.045
19-65 歲男性	2.54 (0.00-44.22)	69.4 (43.5-122.0)	0.005	0.023	0.046
19-65 歲女性	2.32 (0.00-50.84)	57.4 (39.0-109.8)	0.004	0.030	0.069
65 歲以上男性	2.68 (0.00-43.57)	63.8 (42.5-107.2)	0.004	0.030	0.065
65 歲以上女性	1.96	57.1	0.004	0.022	0.043

	(0.00-21.29)	(31.2-86.0)			
男性族群之 LADD			0.007	0.019	0.032
女性族群之 LADD			0.006	0.021	0.043
健康參考值 (HBGVS)			Teeth : 0.06 Musculoskeletal : 0.05		

肆、風險特徵描述

一、具閾值效應化學物質之風險

具閾值效應化學物質可使用危害商數 (Hazard quotient, HQ) 推估風險，或估算化學該物質之暴露限值 (Margin of exposure, MOE)。由於氟化鈉具有健康參考值，採用危害商數 (HQ) 進行風險特徵描述。

危害商數 (HQ) 為攝食暴露劑量與每日可接受攝入劑量之比值，當攝食暴露劑量大於每日容許攝取量 (ADI) 時，表示攝入加氟食鹽所致氟暴露劑量會使人體產生健康危害。因此，危害商數小或等於 1 為可接受風險(意即評估標準：Hazard quotient ≤ 1)。危害商數 (HQ) 計算公式如下式：

$$HQ = \frac{\text{Dietary exposure}}{\text{Acceptable Daily Intake}}$$

Acceptable Daily Intake：

(一) 對於 12 歲以下族群，因其暴露時間不致產生氟骨症 (Skeletal Fluorosis)，故採用美國環保署的整合性風險資料系統 (Integrated Risk Information System, IRIS) 公告之氟化物造成兒童氟斑齒 (Dental Fluorosis) 的參考劑量 (Reference Dose ; RfD)--0.06 mg/kg bw/day。

(二) 對於 12 歲以上族群採用美國的毒性物質與疾病登

錄署 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry ; ATSDR) 公布之長期暴露氟化物造成骨折的最小風險值 (Minimal Risk Levels ; MRL) --0.05 mg/kg bw/day。

二、不確定性、變異度評估

在風險評估中不確定的資料可分為不確定性與變異度，不確定性與變異度可以使用蒙地卡羅模擬法 (Monte Carlo simulation) 進行不確定性分析。在擬定之暴露情境下，以蒙地卡羅模擬法 95% 上限值為具閾值效應之風險描述的判定值，一般族群因攝入加氟濃度為 250 ppm、200 ppm 食鹽及其他背景食物來源之氟所致具閾值效應之風險分別如表 5 及表 6 所示。

表 5 一般族群因攝入加氟量為 250 ppm 食鹽及其他背景食物來源之
氟所致之暴露劑量、終生平均每日暴露劑量及具閾值效應之風
險

族群	食鹽加氟攝入之 95% 暴露 劑量 (mg/kg bw/day)	背景食入 與食鹽加 氟攝入總 和之 95% 暴露劑量 (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	Dietary exposure #/ADI (%)	危害商數 [#] (HQ)
0-3 歲嬰幼兒	0.044	0.054	0.06	90%	0.90
3-6 歲兒童	0.049	0.059		99%	0.99
6-12 歲男性	0.051	0.061		101%	1.01
6-12 歲女性	0.047	0.057		94%	0.94
12-16 歲男性	0.045	0.055	0.05	110%	1.10
12-16 歲女性	0.039	0.049		99%	0.99
16-18 歲男性	0.029	0.039		79%	0.79
16-18 歲女性	0.030	0.040		79%	0.79
19-65 歲男性	0.029	0.039		77%	0.77
19-65 歲女性	0.037	0.047		94%	0.94
65 歲以上男性	0.036	0.046		93%	0.93
65 歲以上女性	0.028	0.038		76%	0.76
終生平均累積 _男性	0.024	0.034	0.05	68%	0.68
終生平均累積 _女性	0.026	0.036		72%	0.72

#：氟背景食入設為 0.01 mg/kg/day 與加氟濃度 200 ppm 之食鹽氟攝入之總和劑量。

表 6 一般族群因攝入加氟量為 200 ppm 食鹽及其他背景食物來源之
氟離子所致之暴露劑量、終生平均每日暴露劑量及具閾值效應
之風險

族群	食鹽加氟攝入之 95% 暴露劑量 (mg/kg bw/day)	背景食入 與食鹽加 氟攝入總 和之 95% 暴露劑量 (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	Dietary exposure #/ADI (%)	危害商數 [#] (HQ)
0-3 歲嬰幼兒	0.036	0.046	0.06	77%	0.77
3-6 歲兒童	0.039	0.049		81%	0.81
6-12 歲男性	0.041	0.051		85%	0.85
6-12 歲女性	0.037	0.047		78%	0.78
12-16 歲男性	0.036	0.046	0.05	91%	0.91
12-16 歲女性	0.032	0.042		84%	0.84
16-18 歲男性	0.023	0.033		67%	0.67
16-18 歲女性	0.024	0.034		68%	0.68
19-65 歲男性	0.023	0.033		66%	0.66
19-65 歲女性	0.030	0.040		79%	0.79
65 歲以上男性	0.030	0.040		79%	0.79
65 歲以上女性	0.022	0.032		65%	0.65
終生平均累積 _男性	0.019	0.029	0.05	57%	0.57
終生平均累積 _女性	0.021	0.031		61%	0.61

#：氟背景食入設為 0.01 mg/kg/day 與加氟濃度 200 ppm 之食鹽氟攝入之總和劑量。

三、評估化學物質所致風險是否在可接受範圍內

由表 5 可知，一般族群於日常所食用的鹽皆為加氟食鹽之情境，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，若加氟濃度為 250 ppm 之食鹽，則不同年齡層之氟攝入 95%暴露劑量佔 ADI（即 Dietary exposure /ADI 之百分比）之 76%-110%；各年齡層之危害商數（HQ）分布範圍為 0.76-1.10。其中，6-12 歲男性族群與 12-16 歲男性族群的危害商數（HQ）超出 1，分別為 1.01 與 1.10，顯示此兩年齡族群之非致癌健康危害風險超出可接受範圍。12 歲以下兒童族群中，觀察到部份年齡層之氟攝食暴露劑量些微超過可接受劑量（即超過 0.06 mg/kg bw/day），代表存在著氟斑齒發生的風險。

由於氟在長期暴露之情況下，才會出現氟骨症的健康效應，雖然 12-16 歲男性族群的氟攝食暴露劑量些微超出 ADI 值（即超出 0.05 mg/kg bw/day），不過當推估至終生平均每日暴露劑量時，則男性與女性的危害商數分別為 0.68 與 0.72，均是可接受範圍內。

由表 6 可知，一般族群於日常所食用的鹽皆為加氟食鹽之情境，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，若加氟量為 200 ppm 之食鹽，則不同年齡層之氟攝入 95%暴露劑量佔 ADI（即 Dietary exposure /ADI 之百分比）之 65%~91%，各年齡層的危害商數（HQ）均小於 1，表示各年齡層的非致癌健康危害之風險均在可接受範圍內。依據男性與女性之終生平均每日暴露劑量來評估長期暴露風險，則危害指標分別為 0.57 與 0.61，均屬可接受風險。

伍、結論與建議

由以上保守推估結果，可得到以下結論：

- 一、若加氟濃度為 250 ppm 之食鹽，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，各年齡層之 95%危害商數（HQ）上限分布範圍為 0.76-1.10。其中，6-12 歲男性族群與 12-16 歲男性族群的危害商數（HQ）超出 1，分別為 1.01 與 1.10，顯示此兩年齡族群之健康風險高於可接受範圍。

- 二、若加氟濃度為 200 ppm 之食鹽，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，各年齡層的 95% 危害商數（HQ）上限均小於 1，表示各年齡層的健康風險均在可接受範圍。

依據健康風險評估結論，提出以下建議事項：

- 一、對於 12 歲以內之兒童族群，應將氟的暴露量控制在 0.06 mg/kg bw/day 之內，以防止發生氟斑齒。
- 二、人體之終生平均每日暴露劑量應控制在 0.05 mg/kg bw/day 之內，以防止成人發生氟骨症。
- 三、依據健康風險評估結果可知，食鹽加氟濃度為 250 ppm，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，6-12 歲男性族群將有潛在氟斑齒之健康風險，12-16 歲男性族群將有潛在氟骨症之健康風險；而食鹽加氟濃度若為 200 ppm，且亦考量其他食物背景來源之氟暴露（0.01 mg/kg/day）下，則各年齡層的氟斑齒與氟骨症之健康風險均在可接受範圍內，故建議食鹽加氟量應採用添加 200 ppm 氟離子之濃度。
- 四、在考量氟之背景來源暴露後，雖各年齡層及性別族群之攝食暴露劑量與終生每日平均暴露劑量之 95% 上限值均在可接受範圍內，不過有鑑於部分特殊族群，例如高科技產業之作業勞工或其鄰近居民，其實際之氟暴露來源尚可能包括空氣中之高濃度氟離子，此族群較一般民眾具高風險潛勢，故對於含氟食鹽之食用風險，需再行評估。
- 五、在情境設定上，假設其他背景食物來源之氟暴露約佔總暴露劑量之 20%（即 0.01 mg/kg bw/day），此為背景暴露臨界值，故當食用加氟食鹽時，建議民眾應減少含氟量高之食物，如茶葉、鮭魚罐頭；或者減少其他氟化物暴露如減少含高氟量牙膏使用、降低牙齒塗氟量及頻率等。

六、攝取鹽漬食物是國人的飲食習慣之一，故建議鹽漬食物之處理過程中避免使用加氟食鹽為鹽漬材料，以免增加氟之攝取劑量。

參考資料

- [1] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Food safety risk analysis; 2007.
- [2] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Government; 2007.
- [3] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Guidance Document for Health Assessments; 2010.
- [4] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food; 2009.
- [5] National Research Council. Risk assessment in the federal government: Managing the process; 1983.
- [6] International Agency for Research on Cancer. Preamble to the IARC Monographs; 2019.
- [7] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 420: Acute Oral Toxicity-Fixed Dose Procedure; 2002.
- [8] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 423: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method; 2002.
- [9] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 452: Chronic Toxicity Studies; 2018.
- [10] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies; 2018.
- [11] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test; 2020.
- [12] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test; 2016.
- [13] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test; 2014.
- [14] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays; 2020.
- [15] Organisation for Economic Co-operation Development. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay; 2016.
- [16] Organization for Economic Cooperation and Development. Test No. 424: Neurotoxicity Study in Rodents; 1997.
- [17] United States Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines. OPPTS 870.4100. Chronic Toxicity; 1998.
- [18] French Agency for food, environmental and occupational health safety. Risques chimiques liés aux aliments Principes et applications; 2018.
- [19] European Union. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European

Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006; 2008.

- [20] 行政院環境保護署. 環境保護統計名詞定義. 2017. Available at <https://www.epa.gov.tw/DisplayFile.aspx?FileID=4484D88062145F6D&P=745809d0-b01a-4e10-bc74-1363436cc958>. [Accessed July 29, 2021].
- [21] National Institutes of Health. Neurotoxicity Information Page. 2019. Available at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Neurotoxicity-Information-Page#disorders-r1>. [Accessed July 29, 2021].
- [22] Trizio D, Basketter DA, Botham PA, Graepel PH, Lambré C, Magda SJ, Pal TM, Riley AJ, Ronneberger H, Van Sittert NJ, Bontinck, W.J. Identification of immunotoxic effects of chemicals and assessment of their relevance to man. *Food Chem Toxicol* 1988;26:527-39.
- [23] 行政院環境保護署. 健康風險評估技術規範; 2011.
- [24] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Pesticide Residues in Food-2004: Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residue 2004. Available at <https://www.fao.org/publications/card/en/c/ebf95954-e6af-504c-a2e8-bf8671009bf7/>.
- [25] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Pesticide residues in food—1988. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues; 1988.
- [26] Pascal G. Safety impact—the risk/benefits of functional foods. *European Journal of Nutrition* 2009;48:33.
- [27] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Codex Alimentarius Commission procedural manual, 18th ed; 2008.
- [28] United States Environmental Protection Agency. Residue Chemistry Test Guidelines; 1996.
- [29] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food; 2006.
- [30] Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Guidelines for the Study of Dietary Intakes of Chemical Contaminants; 1985.
- [31] World Health Organization. Second workshop on reliable evaluation

- of low-level contamination of food. Report on a workshop in the frame of GEMS/Food-Euro Kulmbach, Federal Republic of Germany. 1995. Available at <http://toolbox.foodcomp.info/References/LOD/GEMS-Food-EURO%20-%20-%20%20Reliable%20Evaluation%20of%20Low-Level%20Contamination%20of%20Food.pdf>.
- [32] 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康調查(原國民營養健康狀況變遷調查). 2016. Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. [Accessed August 10, 2021].
- [33] 國家衛生研究院. 國家攝食資料庫計畫緣起. 2021. Available at <https://tnfcds.nhri.edu.tw/index.php?action=about>. [Accessed August 10, 2021].
- [34] 國家衛生研究院. 攝食量數據與食物碼之檢索. 2017. Available at https://tnfcds.nhri.edu.tw/index.php?action=search_list. [Accessed August 10, 2021].
- [35] 國家衛生研究院. 國家攝食資料庫使用指引. 2021. Available at <https://tnfcds.nhri.edu.tw/upload/files/202108101341359627.pdf>. [Accessed August 10, 2021].
- [36] United States Environmental Protection Agency. Guidelines For Exposure Assessment; 1992.
- [37] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006. Available at https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43464/9241209399_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [38] 行政院衛生署疾病管制局. 生物危害物質之公共衛生風險評估與風險管理研究; 2006.
- [39] World Health Organization. IPCS risk assessment terminology; 2004.
- [40] 行政院衛生署國民健康局. 健康風險評估指引; 2002.
- [41] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Leitfaden für die Bewertung gesundheitlicher Risiken; 2020.
- [42] Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. Community dentistry and oral epidemiology 2004;32:319-21.
- [43] Marinho V. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. European Archives of Paediatric Dentistry 2009;10:183-91.
- [44] Twetman S. Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update. European Archives of Paediatric Dentistry 2009;10:162-7.

- [45] Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane database of systematic reviews 2010.
- [46] H. Maurice G. Basic Medical Endocrinology, 3rd Ed. San Diego, CA: Academic Press 2003.
- [47] Larsen PR and Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. P.R. Larsen HMK, S. Melmed, and K.S. Polonsky, editor. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002, p. 423-455.
- [48] National Research Council. Health effects of ingested fluoride: National Academies Press; 1993.
- [49] National Research Council. Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards. Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11571.html>. Accessed 4 May 2011.
- [50] Scientific Committee on Health Environmental Risk. Opinion on critical review of any new evidence on the hazard profile, health effects and human exposure to fluoride and the fluoridating agents of drinking water, European Commission; 2011.
- [51] European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) on the tolerable upper intake level of fluoride; 2005.
- [52] McDonagh M WP, Bradley M, Cooper J, Sutton A, Chestnut I, Misso Kate, Wilson P, Treasure E, Kleijnen J. A systematic report on public water fluoridation; 2000.
- [53] Ortiz-Pérez D, Rodríguez-Martínez M, Martínez F, Borja-Aburto VcH, Castelo J, Grimaldo JI, de la Cruz E, Carrizales L, Díaz-Barriga F. Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. Environmental Research 2003;93:20-30.
- [54] Gupta R, Khan T, Agrawal D, Kachhawa J. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. Toxicology and Industrial Health 2007;23:507-13.
- [55] Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, Del Razo LM. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. Toxicology and Applied Pharmacology 2008;230:352-7.
- [56] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine. US Department of Health and Human Services, Public Health Service Atlanta; 2003.
- [57] Bohatyrewicz A. Effects of fluoride on mechanical properties of femoral bone in growing rats. Fluoride 1999;32:47-54.

- [58] Chinoy N, Patel TN. Effects of sodium fluoride and aluminium chloride on ovary and uterus of mice and their reversal by some antidotes. *Fluoride* 2001;34:9-20.
- [59] Aardema MJ, Gibson DP, LeBoeuf RA. Sodium fluoride-induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle: a proposed mechanism. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1989;223:191-203.
- [60] Albanese R. Sodium fluoride and chromosome damage (in vitro human lymphocyte and in vivo micronucleus assays). *Mutagenesis* 1987;2:497-9.
- [61] Khalil AM. Chromosome aberrations in cultured rat bone marrow cells treated with inorganic fluorides. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1995;343:67-74.
- [62] National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Drinking water studies). National Toxicology Program technical report series 1990;393:1-448.
- [63] Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M. Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Cancer Research* 1984;44:938-41.
- [64] Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M, Maizumi H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. *Mutation Research Letters* 1984;139:193-8.
- [65] Ellewood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. *Dental Caries. The Disease and its Clinical Management*, 2nd Ed. Blackwell Publishing. 2008.
- [66] FORSMAN B. Early supply of fluoride and enamel fluorosis. *European Journal of Oral Sciences* 1977;85:22-30.
- [67] Ismail AI, Hasson H. Fluoride supplements, dental caries and fluorosis: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association* 2008;139:1457-68.
- [68] Hodge H, Smith FA. Occupational fluoride exposure. *Journal of Occupational Medicine* 1977;19:12-39.
- [69] McDonagh M, Whiting P, Bradley M, Cooper J, Sutton A, Chestnutt I, Misso K, Wilson P, Treasure E, Kleijnen J. A systematic review of public water fluoridation: University of York, Centre for Reviews and Dissemination; 2000.
- [70] Cohn PD. A brief report on the association of drinking water and incidence of osteosarcoma in young males. New Jersey Department of Health Environ 1992; Health Service 1-17.

- [71] Hoover R, Devesa S, Cantor K, Fraumeni Jr J. Time trends for bone and joint cancers and osteosarcomas in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, Nation-al Cancer Institute. Appendix F in Review of Fluoride Benefits and Risks Report of the Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Com-mittee to Coordinate Environmental Health and Related Programs Washington, DC: US Public Health Service 1991.
- [72] Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatric Blood & Cancer* 2009;53:941-52.
- [73] Bassin EB, Wypij D, Davis RB, Mittleman MA. Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma (United States). *Cancer Causes & Control* 2006;17:421-8.
- [74] Hall LL, Kilpper RW, Smith FA, Morken DA, Hodge HC. Kinetic model of fluoride metabolism in the rabbit. *Environmental Research* 1977;13:285-302.
- [75] Paul V, Ekambaram P, Jayakumar A. Effects of sodium fluoride on locomotor behavior and a few biochemical parameters in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1998;6:187-91.
- [76] Pillai K, Mathai A, Deshmukh P. Effect of subacute dosage of fluoride on male mice. *Toxicology Letters* 1988;44:21-9.
- [77] Collins T, Sprando R, Black T, Shackelford M, Olejnik N, Ames M, Rorie J, Ruggles D. Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:867-76.
- [78] Bates et al. Final report on the developmental toxicity of sodium fluoride (Cas No. 7681-49-4) in Sprague-dawley rats. RTI, RTP NC, for NTP (PB95-110193); 1994.
- [79] Heindel JJ, Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA. Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996;30:162-77.
- [80] Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Anderson RL. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1990;82:1118-26.
- [81] Dean HT. The investigation of physiological effects by the epidemiological method. *Fluorine and Dental Health* 1942:23-31.
- [82] Fejerskov O BV, Richards A. Dose-response and dental fluorosis. In: *Fluoride in Dentistry*. 2nd edition. Fejerskov O EJ, Burt BA, editor 1996.
- [83] Riggs BL, Hodgson SF, O'fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melon III LJ. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New*

- England Journal of Medicine 1990;322:802-9.
- [84] Riggs B, O'Fallon W, Lane A, Hodgson S, Wahner H, Muhs J, Chao E, Melton III L. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9:265-75.
- [85] Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji R, Sun S, Cao J, Emsley CL, Ma F, Wu Y, Ying P. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16:932-9.
- [86] Environmental Health Directorate, Health Canada. Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumorigenic Doses/Concentrations for Priority Substances. Health Canada 1996.
- [87] Hodge HC. The concentration of fluorides in drinking water to give the point of minimum caries with maximum safety. *Journal of the American Dental Association* 1950;40:436-9.
- [88] Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition, 4th Ed. ScienceDirect. 1977.
- [89] United States Environmental Protection Agency. Fluorine (soluble fluoride); CASRN 7782-41-4. 1998. Available at: https://iris.epa.gov/static/pdfs/0053_summary.pdf.
- [90] McClure FJ. Ingestion of fluoride and dental caries: quantitative relations based on food and water requirements of children one to twelve years old. *American Journal of Diseases of Children* 1943;66:362-9.

委託單位：衛生福利部食品藥物管理署

執行單位：國立成功大學環境微量毒物研究中心

計畫主持人：李俊璋 副校長

協同主持人：陳秀玲教授、張偉翔助理教授

計畫參與人員：藍翊

研究期間：中華民國 110 年 1 月至 12 月