建立我國利用風險分析作為化學物質管理決策工具之前期規劃專案工作計畫

成果報告

計畫編號：109D016

委託單位：行政院環境保護署毒物及化學物質局

執行單位：國立臺灣大學

計畫主持人：吳焜裕

計畫執行人員：黃紹祖、陳禹翰、郭郁萱、吳宗憲、田諾恩

計畫經費：玖拾陸萬元整

計畫執行期間：109年06月12日~109年12月20日

行政院環境保護署毒物及化學物質局委託研究

中 華 民 國 一 〇 九 年 十 二 月

「建立我國利用風險分析作為化學物質管理決策工具之前期規劃專案工作計畫」計畫期末報告基本資料表

<table>
<tr><td>委辦單位</td><td colspan="3">行政院環境保護署毒物及化學物質局</td></tr>
<tr><td>執行單位</td><td colspan="3">國立臺灣大學</td></tr>
<tr><td>參與計畫人員姓名</td><td colspan="3">吳焜裕、黃紹祖、陳禹翰、郭郁萱、吳宗憲、田諾恩</td></tr>
<tr><td>年　　度</td><td>109年度</td><td>計畫編號</td><td>109D016</td></tr>
<tr><td>研究性質</td><td colspan="3">■基礎研究　□應用研究　□技術發展</td></tr>
<tr><td>研究領域</td><td colspan="3">科技類研究計畫</td></tr>
<tr><td>計畫屬性</td><td colspan="3">■科技類　　□非科技類</td></tr>
<tr><td>全程期間</td><td colspan="3">109年06月～109年12月</td></tr>
<tr><td>本期期間</td><td colspan="3">109年06月～109年12月</td></tr>
<tr><td rowspan="6">本期經費</td><td colspan="3">960千元</td></tr>
<tr><td colspan="2">資本支出</td><td>經常支出</td></tr>
<tr><td colspan="2">土地建築___千元</td><td>人事費 758.387 千元</td></tr>
<tr><td colspan="2">儀器設備___千元</td><td>業務費 201.613 千元</td></tr>
<tr><td colspan="2">其　　他___千元</td><td>材料費___千元</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>其　他___千元</td></tr>
<tr><td colspan="4">摘要關鍵詞（中英文各三則）
Risk Assessment 風險評估
Concerned Chemical Substances 關注化學物質
Decision-making benchmarks 決策基準</td></tr>
</table>

目錄

第 1 章　計畫概述 1

1.1　緣起 1

1.2　背景 1

1.2.1　毒性及關注化學物質管理法 1

1.2.2　關注化學物質 8

1.2.3　以風險評估為核心之化學物質管制 8

1.2.4　整合試驗策略 9

1.3　計畫目標 10

1.4　計畫成果說明 12

1.5　整體工作概述 13

第 2 章　國際間以風險評估作為化學物質分類之架構 21

2.1　章節摘要 21

2.2　歐盟 21

2.2.1　法規架構背景 21

2.2.2　評估篩選流程 21

2.3　美國 29

2.3.1　法規架構背景 29

2.3.2　評估篩選流程 29

2.4　加拿大 34

2.4.1　法規架構背景 34

2.4.2 評估篩選流程 37

2.5 我國現行毒性化學物質及關注化學物質之分類方法 38

第 3 章 化學物質之評估與篩選方法趨勢 41

3.1 章節摘要 41

3.2 化學物質之分類 (Grouping of Chemicals) 的使用趨勢 41

3.3 以作用模式 (Mode of action) 做化學物質分類的發展現況探討 43

第 4 章 現有毒理資料探勘與篩選工具及演算法 61

4.1 章節摘要 61

4.2 高通量試驗工具：ToxCast 與 ExpoCast 61

4.3 QSAR 63

4.3.1 條件毒性值 (Conditional Toxicity Value, CTV) 63

4.3.2 Threshold of toxicological concern (TTC) 66

4.4 文字探勘工具：以 CRAB 為例 69

第 5 章 國際現行以風險評估作為化學物質分類所依據之風險評估報告項目 71

5.1 章節摘要 71

5.2 各國風險評估報告之項目之比較 71

5.3 我國各部會現行風險評估報告之項目之比較 77

5.4 討論 81

5.4.1 風險評估中問題界定之範疇 82

第 6 章 風險管理架構與技術規範規劃 87

6.1 章節摘要 87

6.2 以經濟、政策、技術與社會面向作為化學物質管理考量之案例探討 87

6.2.1 成本效益分析 (Cost-Benefit Analysis) 與社會經濟分析 (Socio-Economic Analysis, SEA) 89

6.2.2 多準則決策分析模型 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 92

6.2.3 系統性回顧與證據地圖（Evidence Map） 94

第 7 章 專家諮詢會議建議 99

7.1 章節摘要 99

7.2 專家會議議程彙整 99

7.3 專家諮詢會議意見與答覆統整 102

第 8 章 結論與建議 107

8.1 章節摘要 107

8.2 結論 107

8.2.1 分析我國現行毒性及關注化學物質管理法：分析第四類毒性化學物質之定義再新增關注化學物質後之適用性並建議篩選定義條件 107

8.2.2 協助完成自動化分類篩選工作之可行性建議 110

8.2.3 我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目規範建議 111

8.2.4 風險管理架構與技術規範規劃方向建議 111

8.3 短中長期策略建議 112

8.3.1 短期規劃建議 113

8.3.2 中期規劃建議 114

8.3.3 長期規劃建議 115

參考文獻 117

圖目錄

圖 1. 毒性及關注化學物質篩選認定流程圖 7

圖 2. 既有化學物質之三階段管理流程 31

圖 3. 化學品優先流程 (Chemical prioritization process) 31

圖 4. CEPA 化學物質篩選架構 (Government of Canada, Environment & Canada, 2016) 38

圖 5. Read-across 交互比對法示意圖 (Escher et al., 2019) 42

圖 6. 改良之作用模式架構 (M. E. Meek et al., 2014) 44

圖 7. 判斷動物致癌性實驗數據之作用模式於人類之適用性流程圖 46

圖 8. Expocast 暴露情境建立 (Wambaugh et al., 2013) 62

圖 9. CTV 流程摘要 (Wignall et al., 2018) 65

圖 10. TTC 決策流程圖 (Government of Canada, Environment & Canada, 2016) 67

圖 11. 作用模式自動分類圖 (Korhonen et al., 2012) 70

圖 12. 功利主義與道義主義之可接受風險定義比較 83

圖 13. 政策主導與科學主導之風險評估架構比較 85

圖 14. 加拿大風險管理架構 88

圖 15. 社會經濟分析流程圖 (OECD 指引) 91

圖 16. 依據暴露篩選化學物質之多準則決策分析 (MCDA) 認知樹架構 (Mitchell et al., 2013) 93

圖 17. 化學物質暴露風險矩陣 (Mitchell et al., 2013) 94

圖 18. 證據地圖視覺化呈現現有文獻完整度 (Wolffe, Whaley, Halsall, Rooney, & Walker, 2019) 96

圖 19. SciRAP 輸入資訊頁面 97

圖 20. SciRAP 視覺化呈現現有數據完整性 97

圖 21. 建議之關注化學物質篩選認定架構 109

表目錄

表 1. 專有名詞中英對照表.....viii

表 2. 毒性化學物質與關注化學物質分類及篩選認定.....3

表 3. 預定工作進度內容說明.....13

表 4. 預定工作進度甘特圖.....15

表 5. 契約書預定進度以及實際執行情形.....17

表 6. 歐盟化學物質和混合物分類、標示與包裝法規 (classification, labelling and packaging of substances and mixtures, CLP) 25

表 7. 美國 TSCA 針對化學物質之危害性的評估指標.....32

表 8. CEPA 化學物質第二階段管理計畫化學物質類別.....36

表 9. 常見物質相似分類依據 (Kuseva et al., 2019) 42

表 10. 作用模式與人類適用性判定表 (M. E. B. Meek et al., 2014).....47

表 11. ECETOC 內分泌干擾素鑑定步驟說明 53

表 12. 內分泌干擾素的關鍵機轉 (Combarnous & Nguyen, 2019).....55

表 13. 內分泌干擾素定義檢測準則.....55

表 14. TTC 之作用模式分類定義 (Scientific Committee et al., 2019).....68

表 15. 加拿大、歐盟與美國之風險評估報告項目（問題界定與毒性評估）.....72

表 16. 加拿大、歐盟與美國之風險評估報告項目（暴露評估與風險特徵化）.....73

表 17. TSCA 風險評估資料品質鑑定準則.....76

表 18. 我國各部會現行風險評估報告之項目彙整（問題界定與毒性評估）.....78

表 19. 我國各部會現行風險評估報告之項目彙整（暴露評估與風險特徵化）.....79

表 20. 加拿大風險評估之報告項目中不確定性標準化表格.....81

表 21. 第一次專家會議出席人員.....99

表 22. 第一次專家會議議程.....100

表 23. 第二次專家會議出席人員.....101

表 24. 第二次專家會議議程.....101

表 1. 專有名詞中英對照表

中文	英文	縮寫
無環狀酮基的橋環狀物質	A Bicyclic Substance with or without A Ring Ketone	
吸收、分佈、代謝和排泄	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion	ADME
酸	Acid	
活性物質	Active substance	
吸入性急毒危害指標	Acute Hazard Quotient	AHQinh
無環縮醛	Acyclic Acetal or Ketal	
非環狀脂肪族碳氫化合物	Acyclic Aliphatic Hydrocarbons	
危害結局路徑	Adverse Outcome Pathways	AOPs
醇基	Alcohol	
醛基	Aldehyde	
擁有三種官能基的脂族化合物	Aliphatic Substances containing more than three types of Functional Groups	
決策備案	Alternatives	
比喻法	Analogy	
階級分析流程	Analytical Hierarchy Process	AHP
雄激素	Androgenic Hormone	
芳族偶氮與聯苯胺類化合物	Aromatic Azo and Benzidine-Based Substance Grouping	
屬性	Attributes	
平均每日暴露劑量	Average Daily Dose	ADD
基準值	Baseline	
基準劑量模擬	Benchmark Dose Modeling	BDM

配體結合分析	Binding Assays	
生物濃縮因子	Bioconcentration Factor	BCF
生物一致性	Biological Concordance	
含硼類化合物	Boron-Containing Substances	
而下至上	Bottom-Up Approach	
磺酸鈣	Calcium Sulfonate or Sulfamate	
生物醫學致癌風險評估	Cancer Risk Assessment in Biomedicine	CRAB
碳	Carbon	
致癌、突變以及生殖毒性	Carcinogen, Mutagen, and Reproductive	CMR
致癌性	Carcinogenicity	
部分苯衍生物	Certain Benzene Derivatives	
部分雜環的衍生物	Certain Heterocyclic Substances	
特定國際分類物質	Certain Internationally Classified Substances	
特定的有機阻燃劑類化合物	Certain Organic Flame Retardants Substance Grouping	
加拿大環境保護法	Canadian Environmental Protection Act	CEPA
化學品管理計畫科學委員會	Chemical Management Plan Scientific Committee	CMPSC
化學安全評估	Chemical Safety Assessment	CSA
物質安全報告書	Chemical Safety Report	
化學物質資料庫	Chemical Space	
化學物質管理計畫	Chemicals Management Plan	CMP
化學物質和混合物分類、標示與包裝法規分類標示	Classification Labelling and Packaging of Substances and Mixtures	CLP
含鈷類化合物	Cobalt-Containing Substance Grouping	

食品法典委員會	Codex	
常見的碳水化合物	Common Carbohydrates	
共同化學類別	Common Chemical Classes	
共同作用方式	Common Modes of Action	
共同主管機關	Common Sectors	
常見的萜烯類化合物	Common Terpenes	
共同使用情境	Common Uses	
歐盟境內滾動行動計畫清單	Community Rolling Action Plan	CoRAP
概念模式	Conceptual Model	
關鍵事件之間劑量反應關係的一致性	Concordance of Dose-Response Relationships among Key Events	
關鍵事件與不良效應之間的發生率一致性	Concordance of Incidence Between Key Events and End Effects	
關鍵事件之間的時間一致性	Concordance of Temporality Among Key Events	
暴露情境	Condition of Use	
條件	Conditional	
條件毒性值	Conditional Toxicity Value	CTV
運作條件	Conditions of Use	
一致性	Consistency	
成本效益分析	Cost-Benefit Analysis	CBA
決策基準	Decision Criteria	
道義主義	Deontological Approach	
二價硫元素	Divalent Sulfur	
國內物質清單	Domestic Substances List	DSL
劑量反應關係評估	Dose-Response Assessment	

內分泌干擾素	Endocrine Disrupter	ED
內分泌相關指標	Endocrine-Relevant Endpoints	
歐盟委員會環境總局	Environment Directorate General of the European Commission	
環境危害評估	Environmental Hazard Assessment	
同等程度的關注與疑慮	Equivalent Level of Concern	
關鍵事件的必要性	Essentiality of Key Events	
酯類	Ester	
雌激素	Estrogenic Hormones	
化學品生態毒理學與毒理學之針對性風險評估	Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals Targeted Risk Assessment	ECETOC TRA
歐洲化學品生態毒理學與毒理學中心	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology Of Chemicals	ECETOC
歐洲化學品管理局	European Chemicals Agency	ECHA
歐洲食品安全局	European Food Safety Authority	EFSA
歐洲聯盟物質評估系統	European Union System for the Evaluation of Substances	EUSES
證據地圖	Evidence Map	
暴露預測	Expocast	
出口管制清單	Export Control List	
暴露評估	Exposure Assessment	
致突變性	Germ Cell Mutagenicity	
化學物質調和制度	Globally Harmonised System	GHS
物質分類	Grouping	
化學物質分類	Grouping of Chemicals	
半數抑制濃度	Half Maximal Inhibitory Concentration	IC50

有害物質鑑定	Hazard Identification	
危害指標	Hazard Index	HI
高通量	High-Throughput	
Hill 準則	Hill Criteria	
人類概念模型	Human Conceptual Model	
人類健康危害評估	Human Health Hazard Assessment	
氫	Hydrogen	
吸入單位風險	Inhalation Unit Risk	IUR
電腦運算方法	In-silico Method	
美國整合風險資訊中心	Integrated Risk Information System	IRIS
整合試驗策略	Integrated Testing Strategies	ITSs
國際癌症研究署	International Agency for Research on Cancer	IARC
國際生命科學會之風險科學研究所	International Life Sciences Institute Risk Sciences Institute	ILSI RSI
國際化學品安全規劃小組	International Programme on Chemical Safety	IPCS
國際分類物質化合物	Internationally Classified Substance Grouping	
體外實驗	In-vitro	
活體內實驗	In-vivo	
食品添加物	Joint FAO / WHO Expert Committee On Food Additives	JECFA
美國 21 世紀化學物質安全法案	Lautenberg Chemical Safety for The 21st Century Act	LCSA
終生平均每日暴露劑量	Life-time Average Daily Dose	LADD
最低觀察到效應濃度	Lowest Observed Effect Concentration	LOEC

作用機制	Mechanism Of Action	MOA
二苯基甲烷二異氰酸酯與二元胺化合物	Methylenediphenyl Diisocyanate and Diamine Substance Grouping	MDI/MDA
日本環境省	Ministry of The Environment	
作用模式	Mode of action	MoA
作用模式的人類適用性架構	Mode of action/Human Relevance	MoA/HR
單環酮基	Monocycloalkanone	
蒙地卡羅模擬法	Monte Carlo Simulation	
含吞	Mouthing	
多準則決策分析	Multiple Criteria Decision Analysis	MCDA
美國國家環境衛生科學研究所	National Institute of Environmental Health Sciences	NIEHS
淨現值	Net Present Value	NPV
氮	Nitrogen	
美國國家衛生院	National Institutes of Health	NIH
美國國家毒性專案	National Toxicology Program	NTP
無明顯不良反應劑量	No Observable Adverse Effect Level	NOAEL
未觀察到效應濃度	No Observed Effect Concentrations	NOEC
化學結構骨架	Normal Constituents of the Body	
食入斜率因子	Oral Slope Factor	OSF
經濟合作暨發展組織	Organisation for Economic Co-operation and Development	OECD
氧	Oxygen	
持久性累積性評估	Persistent Bioaccumulative and Toxic Assessment	PBT
持久性有機污染物	Persistent Organic Pollutants	POPs

塑化劑類化合物	Phthalate Substance Grouping	
物理化學特性危害評估	Physicochemical Hazard Assessment	
植物保護產品法規	Plant Protection Production Regulation	PPPR
移開點劑量	Point Of Departure	POD
政策主導	Policy-led	
磷	Potassium	
優先篩選	Prioritization	
優先物質清單	Priority Substances List	
問題界定	Problem Formulation	
保護目標	Protection Goals	
定量構效關係	Quantitative Structure Activity Relationship	QSAR
交互比對法	Read-across	
參考濃度	Reference Concentration	RfC
參考劑量	Reference Dose	RfD
關於化學品註冊、 評估、授權及限制法規	Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals	REACH
法規管制策略分析	Regulatory Management Option Analysis	RMOA
生殖毒性	Reproductive Toxicity	
限制使用	Restriction	
致癌風險度	Risk	
風險評估報告之呈現項目規範	Risk Assessment Report Criteria	
風險特性化	Risk Characterization	
風險評估	Risk Evaluation	
風險治理	Risk Government	

風險管理	Risk Management	
規則分類	Rule-Based	
風險評估與政策中之科學證據評鑑	Science In Risk Assessment And Policy	SciRAP
基於科學證據	Science-based	
科學主導	Science-led	
含硒類化合物	Selenium-containing substance grouping	
單鍵酮基	Side-chain Ketone	
風險度之顯著性	Significance of the Risk	
顯著新活動	Significant New Activity	
側鍵	Simply-Branched	
社會經濟分析	Socio-Economic Analysis	SEA
社會經濟分析委員會	Socio-Economic Analysis Committee	SEAC
鈉	Sodium	
類固醇生成荷爾蒙	Steroidogenic Hormones	
高度關注的物質	Substances of Very High Concern	SVHC
具有磺酸鹽結構之物質	Substances that are Sulfonate or Sulfamate Salts	
替代性二苯胺類化合物	Substituted Diphenylamines Substance Grouping	
支持向量機	Support Vector Machine	SVM
毒理關切閾值	Threshold of Toxicological Concern	TTC
甲狀腺激素	Thyroidal Hormones	
第一階篩選	Tier 1 Screening	
第二階篩選	Tier 2 Screening	
分層分析	Tiered Assessment	

由上至下	Top-down Approach	
毒理預測	ToxCast	
毒性物質管制法	Toxic Substance Control Act	TSCA
有毒物質清單	Toxic Substances List	
取捨	Trade Off	
針對性風險評估	Targeted Risk Assessment	TRA
聯合國之國際化學物質管理策略方針	UN Strategic Approach to International Chemicals Management	UN SAICM
美國食品藥品監督管理局	U.S. Food and Drug Administration	USFDA
美國國家環境保護局	United States Environmental Protection Agency	USEPA
功利主義	Utilitarian Approach	
認知樹	Value Tree	
生物累積性評估	Very Persistent and Very Bioaccumulative Assessment	vPvB
虛擬淘汰清單	Virtual Elimination List	
證據強度	Weight Of Evidence	WOE
世界衛生組織	World Health Organization	WHO

報告大綱

臺灣過去曾發生數起不當使用化學物質事件，可能造成民眾健康的潛在危害，其中，食品和生活用品中不當的有害物質使用，引發民眾的高度關注，因為最直接影響了一般大眾的生活，促使提升預防性及效率的化學物質管理成為國人相當重視的議題。在毒物及化學物質局成立後，修訂毒性及關注化學物質管理法，利用最先進的科學資訊及技術作為毒性及關注化學物質評估與管理依據。在我國毒性與關注化學物質管理法擴大管制的化學物質的同時，雖已逐步規劃毒性資料庫與風險評估架構的建立，在執行健康風險評估後，仍風險管理與風險溝通架構與規範也逐步建立，才能完善毒性與關注化學物質的科學管理制度。

面對管制項目由原先 340 種毒性化學物質，將於未來五年內擴大至 3,000 種關注化學物質，不管是在評估過程與類別認定的篩選過程都將會是一大挑戰。另外，在這些關注化學物質中，納入具有潛在食品安全疑慮的化學物質的同時，可能面臨許多毒理資訊不完整之化學物質的問題，導致執行健康風險評估的困難。同時，隨著國際趨勢的走向未來動物實驗數據勢必將逐漸減少，因此必須正視未來風險評估流程中可能會面臨的資料形式改變的問題，以及規劃其應對此問題的方法。

本研究目標為探討我國之化學物質管理上如何導入風險分析作為決策工具並點出目前的挑戰與規劃未來改善之方向，包括探討現有工具建立基於風險評估之自動化篩選過程的可行性，進而增加管制效率。工作項目包括（一）分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議篩選定義條件；（二）規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率；（三）建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria)，確保評估品質以及透明度；（四）建議規劃風險管理與溝通架構與技術規範方向，包含成本效益分析與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。（五）辦理兩場次專家會議，廣泛蒐集專家學者與部會機關意見，作為本計畫之建議修正參考。

本計畫針對目前毒性與關注化學物質管理之短中長目標提供建議加強風險分析與管理決策之連結。規劃建議以風險評估為管理監督之核心，進而更明確且透明化管制與評估之決策過程。此外，建議長期計畫導入自動化、評估決策電腦輔助工具，更有效率的執行化學物質評估與篩選。提升篩選與評估過程之效率將大幅降低未來面對新化學物質隨著科技進步而增加的挑戰。

期末報告摘要（詳細版）

計畫名稱：我國利用風險分析作為化學物質管理決策工具之前期規劃專案工作計畫

計畫編號：109D016

計畫執行單位：國立臺灣大學

計畫主持人(包括協同主持人)：吳焜裕

計畫期程：109 年 06 月 12 日起 109 年 12 月 20 日止

計畫經費：玖拾陸萬元整

摘　要

臺灣近年發生的數起化學物質不當使用之事件，造成環境與民眾的危害，為了更有效的進行源頭控管，我國於 105 年 12 月成立行政院環境保護署毒物及化學物質局，強化有害化學物質之控制、理和監督，進而維護民眾的健康。

本計畫彙整歐盟、美國與加拿大之化學物質分類評估架構，探討其中以風險評估作為基準的化學物質分類方式作法，針對其法規架構、評估篩選流程以及使用工具與準則依序詳細說明。此外，也探討國際在化學物質篩選過程中之趨勢。國際化學物質之管理與評估逐漸開始將化學物質單一評估轉變成先將化學物質依據相似之特性分類以後，再同時評估同一類的物質。其中，依據作用模式分類也逐漸被重視，不僅用於原先的致癌性評估，在非致癌效應與內分泌效應甚至是生態評估都逐漸的使用依據作用方法分類的評估方式。

風險評估過程需要依賴相關的毒理資料，特別是在有害物質鑑定與劑量反應評估的步驟中。 有害物質鑑定與劑量反應評估的毒理資料主要來自於動物實驗數據。因此，本研究開始建立資料品質評估與使用非實驗的毒理數據的方法，包括：高通量 (high-throughput)、計算毒理學 (computational toxicology) 電腦運算方法 (in-silico methods)

以及整試驗策略 (Integrated Testing Strategies, ITSs)。希望藉由上述之方法運用在風險評估中來取代活體內實驗 (in-vivo) 與體外實驗 (in-vitro)。

為提升化學物質管制效率，本研究也同時探討現有高通量 (high-throughput)、計算毒理學以及電腦運算方法 (in-silico methods) 、整試驗策略 (Integrated Testing Strategies, ITSs) 的使用，也探討現有風險評估報告項目準則，以及風險評估結果與政策決策之連結。

依據目前趨勢以及國際化學物質管理架構，本計畫分析在國內管理架構下第四類毒性化學物質與關注化學物質的定義差別，討論作用模式 (Mode of action) 與人類適用性 (Mode of action/human relevance, MoA/HR) 來區分兩種化學物質可行性，規劃現有工具與 QSAR 模型來建立基於風險評估之自動化篩選過程的可行性，提出目前挑戰與規劃未來改善之建議，進而提升我國化學物質之管理量能。本計畫統整歐盟、美國與加拿大之風險評估標準並一一陳述上述各國之風險評估範疇、問題界定、毒性、劑量反應關係、不確定性分析以及資料呈現的方法。相對而言，臺灣所公告之風險評估指引則缺乏暴露情境的重視、作用模式以及基準劑量方法。

在化學物質管理的過程中，時常必須在資料不全的情況下訂定決策。然而，決策最大的挑戰並非一定來自資料的缺乏，而是來自並未能清楚定義決策的目標與基準。決策基準的不確定性來自於定義的不明確。在風險評估過程中需考量所有的利害團體的利益，因此需要花費長時間來達成群體的共識。為了要適當的考慮社會、經濟、政治、科技項目以及健康與環境風險，本計畫在經濟、政策與社會面針對化學物質管理之工具與案例分析進行探討。因此本研究研析了包括社會經濟分析 (socio-economic analysis, SEA) 、多準則決策分析 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 、證據地圖 (Evidence Map) 等基於化學物質的暴露情況來協助化學物質篩選與決策過程之工具並提出建議。

Abstract

In recent years, several incidents of improper use of chemical substances have occurred in Taiwan, causing harm to the environment and the public. In order to more effectively control the source, in 2016, the Toxic and Chemical Substances Bureau of the Environmental Protection Administration of the Executive Yuan was established to strengthen the control, management and supervision of hazardous chemicals for the safeguard of people's health.

This project consolidates the classification and assessment frameworks of chemical substances in the European Union, the United States and Canada to discuss the risk-assessment-based classification methods of chemical substances, specifically focusing on their regulatory framework, evaluation and screening process, and use of tools and selection criteria. In addition, the current international trend of advancements in the process of chemical screening are also discussed. The management and evaluation of chemical substances has gradually begun to transform from evaluating single substances to a grouping approach where chemical substances are first classified into groups with similar characteristics, and then evaluating the same class of substances at the same time. Among the many classification schemes, classification based on the chemical's mode of action is gradually being emphasized, not only for carcinogens, but also non-carcinogenic effects, endocrine effects and ecological assessments.

The risk assessment process relies heavily on relevant toxicological information, especially in the steps of hazard identification and dose-response assessment, which make use of data collected from animal experiments. Research has begun to establish methods for data quality assessments and the use of non-experimental toxicological data, including high-throughput screening, computational toxicology, in-silico methods, and integrated testing strategy in risk assessment in hope to replace traditional in-vitro and in-vivo approach.

Based on current international trends of chemical substance management framework, this project analyzes the definition of the class 4 toxic chemical substances and concerned chemical substances under the current regulatory framework. The feasibility of distinguishing the two classes of chemicals by their mode of action and human relevance is discussed. Recommendations are made for planning future development and applications of

automated chemical screening tools based on existing data analysis tools and Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) models. For risk assessment report criteria, recommendations are made to strengthen requirement for characterizing problem formulation, dose response and uncertainty analysis. Finally, for risk management decision-making, we recommend consideration for adopting multi-criteria decision analysis and evidence map development. This project summarized the risk assessment criteria of various countries, including the European Union, the United States, and Canada. The description of each criteria, such as the scope, problem formulation, toxicity, dose-response assessment, uncertainty analysis, and the presentation of information were investigated. In comparison, Taiwan's risk assessment guidance lacks the emphasis on the characterization of the exposure scenario, mode of action and the use of benchmark dose methods.

In the process of managing chemical substances, it is often necessary to make decisions without complete information. However, the difficulty of decision-making is not necessarily due to the lack of information, but from the lack of clear definition of decision goals and benchmarks. The uncertainty of the decision-making benchmark comes from the difficulty of its definition. In the process, all aspects of the stakeholders must be considered. It often takes a long time to communicate to reach a consensus. To adequately consider social, economic, political and technical objectives in addition to health and environmental risks, tools and case studies for chemical management considering economic, policy, technical and social aspects were examined. Reviewed tools include socio-economic analysis (SEA), multiple criteria decision analysis (MCDA), Evidence Map and other tools to assist in screening and decision-making recommendations based on the exposure status of chemical substances.

前　言

臺灣近年發生數起化學物質不當使用之事件，造成環境與民眾的危害，其中，又以食品安全和生活用品中不當使用有害物質引發民眾的高度關注，因為最直接影響了一般大眾的生活，因此化學物質的管制迅速成為社會各界相當重視的議題。這些事件也一再顯示國內對化學物質之管制需要有更嚴謹之管制系統，以確保國人的健康與安全。為了能有效改善並落實嚴格把關，行政院於 105 年 6 月通過衛生福利部、農業委員會、環境保護署推動的食安五環推動策略，希望能夠從食品源頭直到市場監督的各個環節都達成實際的介入監督。而其中為了更有效的進行源頭控管，在同年的 12 月也成立行政院環境保護署毒物及化學物質局，強化有害化學物質之管理和監督，進而維護民眾的健康。

執行方法

本計畫彙整歐盟、美國與加拿大之化學物質分類評估架構，探討其中以風險評估作為基準的化學物質分類方式作法，針對其法規架構、評估篩選流程、以及使用工具與準則依序詳細說明。此外，也彙整目前發展中的毒理資料分析工具以及演算法之主要方向，探討國際在化學物質篩選過程中之趨勢。

結　果

面對需要評估之化學物質持續增加，且往往缺乏完整實驗數據的情況下，國際化學物質之管理與評估逐漸開始將化學物質單一評估轉變成先將化學物質依據相似之特性分類以後，再同時評估同一類的物質。其中，依據作用模式分類也逐漸被重視，不僅是致癌性評估，在非致癌效應、內分泌效應、乃至生態評估都逐漸的考量依據作用方法分類的應用。風險評估過程中仰賴一定程度的毒理資訊，其中特別又以有害物質鑑定以及劑量反應評估此兩環節特別仰賴動物實驗的數據成果進行推估。但因應國際上動物保護倫理意識的重視，各國在化學品管制上將逐漸停止使用動物實驗數據。面對此改變，諸多研究已開始建立風險評估的資料品質鑑定方法以及非實驗性的毒理判定資料，包括高通量 (high-throughput)、計算毒理學以及電腦運算方法

(in-silico methods) 、整試驗策略 (Integrated Testing Strategies, ITSs) 的使用，希望能發展出減少依賴體外實驗 (in-vitro) 與活體內實驗 (in-vivo) 實驗數據的方法。

結　論

我國現行第四類毒性化學物質分類之界定標準涉及致癌與突變性歐盟分類為 1B 與 1A，顯示主要以動物實驗證據較完善者，且毒性機制較明確者則應符合第四類毒性化學物質。根據歐盟致癌性與致突變性之分類 1B 與 1A 之定義，兩者皆假設有證據足以假定此毒性也會發生於人體。以作用模式的角度解讀，第四類毒性化學物質之定義必須要基於作用模式的明確建立，且有足夠的人類適用性架構 (Mode of action/human relevance, MoA/HR) 之證據權重，方可被納入第四類。危害性管制在農藥管制上已是常見的做法，在歐盟之植物保護產品法規 (Plant Protection Production Regulation, PPPR) 凡含有內分泌干擾毒性之農藥皆會被禁止。

化學物質的管理逐漸的從基於危害的方法轉變成以風險為基準的評估方式，許多國家開始在考慮化學品的危害性的同時，也必須考量潛在的暴露與風險。暴露預測 (ExpoCast) 以及毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 的開發正是為了更有效率地進行潛在暴露的推估而逐步發展。本計畫回顧之毒理資料篩選工具大多是基於定量構校關係 (Quantitative Structural-Activity Relationship, QSAR) 模型之原因為現代計算毒理學工具之一大目標為鑑定相似作用模式的化學物質，因此也表示化學物質也多半會有相似之結構。加上 QSAR 是目前相對較被廣泛使用之模型，因此，我們建議在化學品管理過程中逐步納入使用 QSAR 工具於評估流程。一應用面向是用於鑑定關注化學物質，此類化學物質往往具有較高的不確定性以及較低的健康和環境風險。以 QSAR 評估此類物質與國際上使用 QSAR 和高通量分析作為鑑定低優先之化學物質的篩選工具相一致。而對於內分泌干擾素，目前仍較缺乏用於生殖毒性和內分泌毒性的電腦運算方法 (in-silico methods)。由於內分泌干擾涉及多種機制，因此目前方法主要根據於雌激素和雄激素受體結合機制的鑑定，此方法可能導致具有其他不同機制的內分泌干擾素的錯誤疏漏。

針對風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) 進行探討以確保評估品質以及透明度；本計畫彙整各國風險評估準則，包括歐盟、美國以及加拿大在進行風險評估時的考量項目，而其考量項目包括範疇、問題界定、毒性、劑量反應評估、不確定性分析等各環節之敘述，以及資訊呈現方式。各國在風險評估的要求項目之定義包含評估之問題界定、彙整風險危害之來源、暴露的受體（要保護之對象）以及使用之數據及其品質與架構，都需要在風險評估報告中敘述。特別是針對暴露情境、作用模式之陳述，以及基準劑量模擬 (Benchmark Dose Modeling, BDM) 的使用指引上，是相較之下我國之風險評估較為缺乏。

化學物質之管理過程中經常面臨必須在資訊不完整的情況下進行決策，但決策的困難並不一定完全是來自資訊的缺乏，而是來自缺乏明確決策目標與基準的定義。決策基準的不確定性來自其定義的困難，過程中必須彙整利害關係者各個面性的考量，往往需要長時間溝通才能達到共識。其中的面相包含社會、經濟、政治、技術等健康與環境風險以外的考量。因此，本計畫彙整以經濟、政策、技術與社會面向作為化學物質管理考量之案例探討，包含社會經濟分析 (Socio-Economic Analysis, SEA) 、多準則決策模型 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 決策模型、證據地圖 (Evidence Map) 等工具來協助依據化學物質之暴露狀況進行篩選決策建議。

<u>建議事項</u>

- 在內分泌干擾素方面，雖在國際上仍未有明確定義之共識，本計畫建議可同時考量以危害性與風險性的定義作為兩階段的認定基準。例如：在資料缺乏時，無法明確推估暴露量因而可能造成風險的低估，在此情況下若有認定具有內分泌干擾毒性，則應直接納入管制。
- 關注化學物質依據現行的法規定義考量重大事件以及民生暴露，因此本計畫建議強調暴露可能性的概念，加強其以風險為基準的認定標準。民生暴露之定義可透過建立國人民生暴露因子，參考暴露預測 (ExpoCast) 之應用方式以高通量的模式推估暴露量。

- 預測化學代謝或對致癌與非致癌性進行分類的工具已廣泛用於各種決策環境。雖然目前大多的工具僅能判斷是否具危害性，而無法推估劑量反應與參考劑量，但這些模擬的結果是進行風險管理決策時的重要資訊。目前僅有毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 與條件毒性值 (Conditional Toxicity Value, CTV) 能夠提供參考劑量或限量值，建議可使用此工具協助化學物質初步的篩選 (Wignall et al., 2018)。
- 鑑定化學物質之作用模式可增強後續之風險評估信心以及效率。本計畫建議採用分層方法，首先使用較簡單的模型（例如：TTC 和 CTV）來篩選化學物質。然後，當評估結果之風險仍有疑慮，再針對高關注的化學物質進行全面的風險評估過程。在此階段就可利用文字探勘工具以建立特定作用模式和危害。
- 風險評估報告項目上，建議在問題界定上新增定義利害關係者以及確認評估目標之過程；劑量反應評估應更新建議在資料充足的情況下以基準劑量模擬 (Benchmark Dose Modeling, BDM) 之方式計算；增加標準化資料不確定性描述
- 風險管理決策上，考量關注化學物質之篩選需要建立快速之評估方式，且除了健康安全和環境的風險以外也須考量民眾關注議題特性，因此建議在篩選用評估時可參考災害風險評估常用之風險量表概念，除了傳統危害與暴露以外，尚考慮脆弱性之描述。對應到關注化學物質之定義脆弱性可以反應民眾對議題之關注程度以及社會、經濟受影響程度，並以風險矩陣的方式呈現判斷。
- 化學物質之管理導入自動化評估以及決策輔助工具需仰賴適當的資料庫建立。本計畫建議風險評估之文獻回顧鑑定流程可規劃建立證據地圖的方式。為促使資料應用，建議前項風險評估報告項目若能制式化，則可協助證據地圖資料庫擷取過去風險評估報告資訊。

第1章　　計畫概述

章節摘要

依照本計畫工作項目與計畫書，執行進度符合規劃進度 100 %，本章節以計畫緣起、背景、計畫目標、整體工作概述與目前成果說明依序詳細說明。

1.1 緣起

臺灣近年發生的數起化學物質不當使用之事件，造成環境與民眾健康的危害，其中，又以食品安全和生活用品中不當使用有害物質引發民眾高度關注，因為最直接影響了一般大眾的生活，因此導致化學物質的管制迅速成為社會各界相當重視的議題。這些事件也一再顯示國內對化學物質之管制需要有更嚴謹之管制系統，以確保國人的健康與安全。為了能有效改善並落實嚴格把關，行政院於 105 年 6 月通過衛生福利部、農業委員會、環境保護署推動的食安五環推動策略，希望能夠從食品源頭直到市場監督的各個環節都達成實際的介入監督。而其中為了更有效的進行源頭控管，在同年的 12 月也成立行政院環境保護署毒物及化學物質局，強化有害化學物質之管理和監督，進而維護民眾的健康。

1.2 背景

1.2.1　毒性及關注化學物質管理法

毒物及化學物質局目標根據聯合國之「國際化學物質管理策略方針」 (UN Strategic Approach to International Chemicals Management, UN SAICM)，落實化學物質之登錄與管理。同時，毒性化學物質管理法也在 108 年 1 月 16 日立法院通過修正為毒性及關注化學物質管理法，從原本的五章調整為八章。其中，除了原有的毒性化學物質之評估、預防及管理以外，也新增了針對關注化學物質的定義以及管制規範。另外，同時針對事故預防和查核項目的細項修正，藉此加強查核和預防危害的功效。

毒性化學物質之分類共有四類（表 2），包括 1) 第一類 （難分解物質）： 在環境中不易分解或因生物蓄積、生物濃縮、生物轉化等作用，致污染環境或危害人體健康者； 2) 第二類（慢毒性物質）：有致腫瘤、生育能力受損、畸胎、遺傳因子突變或其他慢性疾病等作用者； 3) 第三類（急毒性物質）：化學物質經暴露，將立即危害人體健康或生物生命者；4) 第四類：化學物質具有內分泌干擾素特性或有污染環境、危害人體健康者。目前在毒性及關注化學物質之篩選認定步驟作業方式，如以下四步驟（詳流程如圖 1）：

1. 參考國內外規範與科學文獻建立化學物質名單，包含各國列管項目、我國各部會列管名單、國內外提出有科學證據疑似危害或曾影響民生之相關物質。
2. 基於化學物質之毒理、環境、物質特性、民生議題等考量，篩選納入觀察名單。
3. 依各分類認定參考原則，並經諮詢專家學者與利害關係人意見列入候選名單。
4. 評估列入候選名單物質之運作現況及列管方案，提出毒性及關注化學物質建議列管名單。

表 2. 毒性化學物質與關注化學物質分類及篩選認定

類別	特性
第一類 (難分解物質)	以空氣、地面水體及土壤為主要介質而具環境遷移之潛力，符合下列不易分解性或生物濃縮性特性一項以上，或具生物轉化性，致污染環境或危害人體健康者: 1. 不易分解性： (1) 空氣中之半生期大於或等於五日。 (2) 地面水體中之半生期大於或等於一百八十日。 (3) 土壤中之半生期大於或等於一百八十日。 2. 生物濃縮性： (1) 生物濃縮因子 (BCF) 大於或等於五百。 (2) 辛醇-水分布係數之對數值 (Log Kow) 大於或等於三。
第二類 (慢毒性物質)	符合下列慢毒性特性一項以上或具其他慢性疾病等作用者： 1. 致癌性依國際癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 分類為 1、2A 或依歐盟分類為 1A、1B。 2. 致突變性依歐盟分類為 1A。 3. 生殖毒性（包括致畸胎性及生殖能力受損）依歐盟分類為 1A、1B。
第三類 (急毒性物質)	符合下列哺乳動物急毒性特性一項以上，或符合生態急毒性特性一項以上者： 1. 哺乳動物急毒性：

	(1) 食入之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤二十五毫克。 (2) 皮膚接觸之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤五十毫克。 (3) 吸入之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每立方公尺二五毫克。 2. 生態急毒性： (1) 魚類之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每公升一毫克。 (2) 水蚤之半數致效應濃度 (EC50) 小於或等於每公升一毫克。
第四類	符合下列特性一項以上者： 1. 致癌性依歐盟分類為 1B。 2. 致突變性依歐盟分類為 1B。 3. 國際上（如歐盟、美國及日本等）關切具有內分泌干擾素特性。 4. 經科學報告證明有污染環境或危害人體健康。
關注化學物質	(一) 符合下列條件一項以上，或短期或長期暴露可能對人體健康或環境生態具危害之虞： 1. 人體健康危害： (1) 哺乳動物食入之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤三百毫克。

	(2) 哺乳動物皮膚接觸之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤一千毫克。 (3) 哺乳動物吸入之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每立方公尺一萬毫克。 (4) IARC 分類為 2B，或其他證據顯示對人體健康造成負面影響。 2. 生態環境危害： (1) 空氣中之半生期大於或等於一日。 (2) 水體中之半生期大於或等於六十日。 (3) 土壤中之半生期大於或等於六十日。 (4) 沉積物中之半生期大於或等於六十日。 (5) 毒理試驗或生物監測數據顯示具生物濃縮潛力。 (6) 魚類之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每公升十毫克。 (7) 水蚤之半數致效應濃度 (EC50) 小於或等於每公升十毫克。 (8) 藻類之半數抑制濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC50) 小於或等於每公升十毫克。 (9) 水生生物未觀察到效應濃度 (No Observed Effect Concentrations, NOEC) 或最低觀察到效應濃度 (Lowest Observed Effect Concentration, LOEC) 小於或等於每公升一毫克。 (10) 其他證據顯示對其他物種具生態毒性。

	(二) 具廣泛終端消費者，或使用於民生消費品，可能危害人體健康或污染環境生態之虞者。 (三) 曾發生重大災害，經評估有管制必要者。

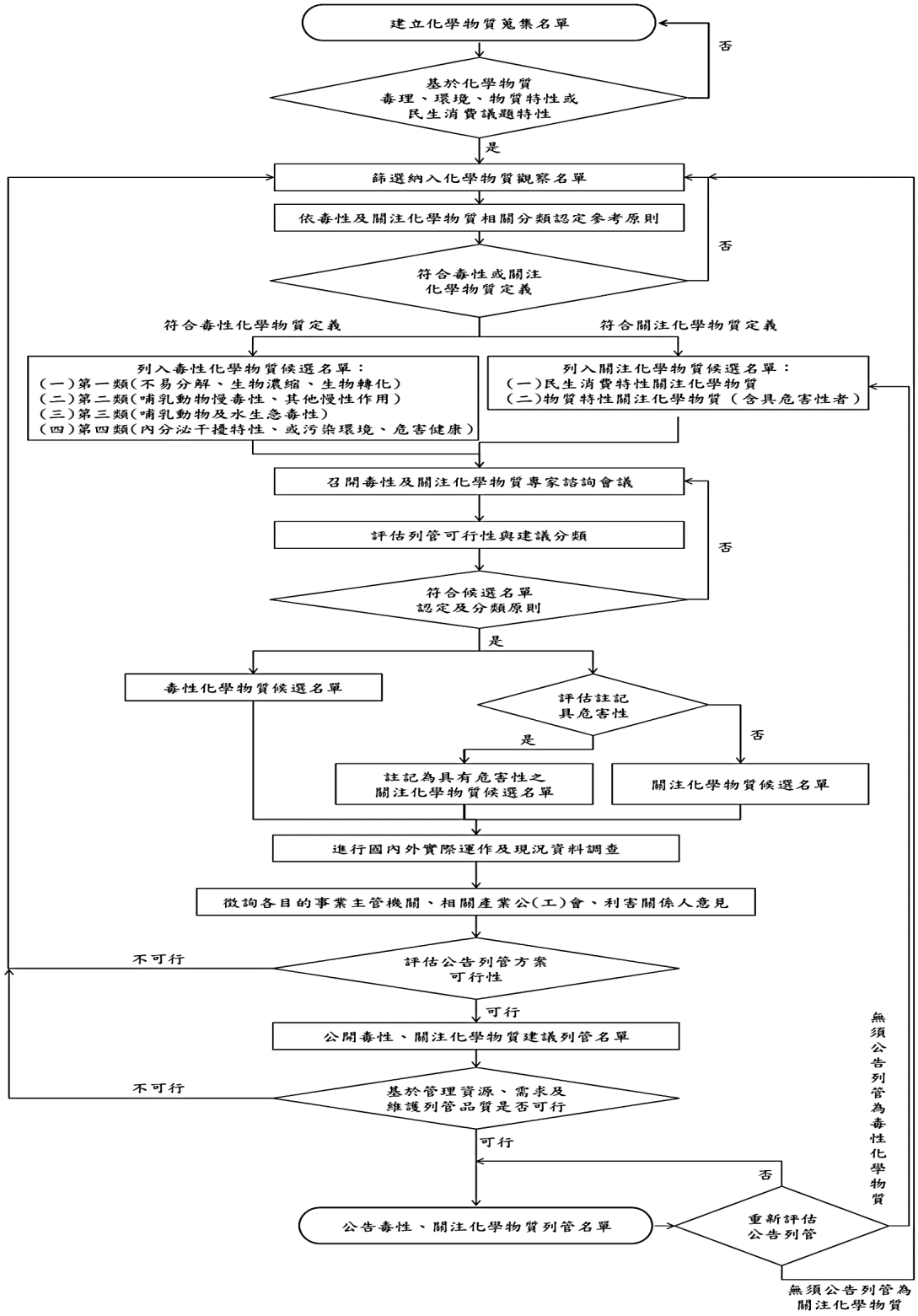


圖 1. 毒性及關注化學物質篩選認定流程圖

1.2.2 關注化學物質

新修法之毒性化學物質管制的一大改變在於擴大化學物質的管制範疇，新增了關注化學物質之分類以監督雖非屬毒性化學物質，但仍可能於環境、職場、食品中產生危害的化學物質。關注化學物質之分類定義為「係指毒性化學物質以外之化學物質，基於其物質特性或國內外關注之民生消費議題，經中央主管機關認定有污染環境或危害人體健康之虞，並公告者」。其候選名單之認定則來自徵詢利害關係人與相關機關，考量國內外運作與管制狀況、危害性、環境流布等情況建議列管名單。此外，過程中也會優先針對據科學證據顯示對人體健康或環境有危害之虞，或經常用於民生消費商品之化學物質。在擴大管制的同時，除了列管核心的毒性化學物質以外，新增之關注化學物質也將具有食安風險、爆炸或腐蝕性等危害性、毒品先驅物、物理性爆裂疑慮的化學物質納入，並僅針對各物質必要的運作情境管制來達到分級管理。例如將對於食安風險疑慮物質之販賣與使用列為管制重點，而腐蝕性與爆裂性物質則以運送過程為重點。

1.2.3 以風險評估為核心之化學物質管制

我國毒性與關注化學物質管理法的修正演進除了回應近年的食品安全等事件以外也同時與國際的化學物質管制制度調和，而風險評估在近年逐漸成為許多公共衛生政策決策上的重要考量之一，在環境與職業衛生以及食品安全等領域的使用也更加頻繁，因此本研究旨在導入風險分析之概念與方法於我國化學物質管理中。

健康風險評估是風險分析過程的核心，其架構目標為整合現有科學資訊以做出及早預防的判斷以降低危害風險，進而保護民眾健康 (United States Environmental Protection Agency, 2014a, 2014b) 。依據風險評估的結果在風險管理時更能透明化決策的過程與考量，也能更明確的與利害關係者溝通潛在不確定性與疑慮。健康風險評估的注重客觀的推估參考值，考量現有科學證據尚無法釐清的不確定因子和變異性，藉此以不低估風險的原則訂定決策。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 定義化學性之健康風險評估分為四大步驟：有害物質鑑定 (Hazard identification) 、暴

露評估 (Exposure assessment) 、劑量反應關係評估 (Dose-response assessment) 及風險特性化 (Risk characterization) 。

在國際上，化學物質的管制也在過去十年逐漸轉變成基於風險評估的管制方式，從早期歐盟在 2007 年正式實施化學物質之評估管制 REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals EC 1907/2006)，可視為化學物質管理概念上的一大轉變。REACH 的發展也開啟了各國跟進，促進國際化學物質管制的調和。以美國為例，早在 1976 年設有毒性物質管制法 (Toxic Substance Control Act, TSCA) 由環保署列管特定物質，但早期並未要求針對化學物質進行風險評估，隨著 REACH 的出現，TSCA 在修法後規範美國環保署必須針對管制物質進行風險評估，並依據其結果管理物質，排除潛在風險 (Applegate, 2008)。

1.2.4 整合試驗策略

風險評估過程中仰賴一定程度的毒理資訊，其中特別又以有害物質鑑定以及劑量反應評估此兩環節特別仰賴動物實驗的數據成果進行推估。由於國際對於動物保護倫理的重視，各國在化學品管制上將逐漸停止使用動物實驗數據。面對此改變，諸多研究已開始建立風險評估的資料品質鑑定方法以及非實驗性的毒理判定資料，例如計算毒理學或是電腦運算方法 (in-silico method) 取代傳統的動物實驗 (in-vivo) 或體外實驗 (in-vitro) 方法 (Ahlers et al., 2008; Nendza et al., 2013)。電腦運算方法最早由藥學領域發展 (Valerio et al., 2009)，近年因高通量 (high-throughput) 技術的普及而逐漸發展，國際也逐漸發展出對應工具，如危害性數據預測方法包含定量構效關係 (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) 、物質分類 (Grouping) 、交互比對法 (Read-across) 等 (Bakhtyari et al., 2013; Benfenati et al., 2011; Milan et al., 2011; Nicolotti et al., 2014)。為了能判斷資料完整性與更加客觀的整合風險評估用的資料，整合試驗策略 (Integrated Testing Strategies, ITSs) 的建立與研究目標在於更有效率的將非動物實驗的資訊使用於化學物質之風險評估與管制之中。此架構是基於 REACH 管制上的要求以及進展方向。過去文獻上提出了系統性進行 ITSs 的方法來達到量化化學物質之潛在毒性的可能性以及資訊的可信度，例如利用量化描述證據權重 (Weight-

of evidence, WoE) 的方式來更客觀的判斷目前對一化學物質毒性的瞭解，另也有文獻提出利用貝氏統計網路模型來量化數據的資訊量，進而描述有新數據產生時能預期增加多少信心(Rorije et al., 2013)。

1.3 計畫目標

在我國毒性與關注化學物質管理法擴大管制的化學物質的同時，雖已逐步規劃毒性資料庫與風險評估架構的建立，面對管制項目由原先 340 種毒性化學物質將於未來五年內擴大至 3,000 種關注化學物質，不管是在評估過程與類別認定篩選過程中都將會是一大挑戰。在這些關注化學物質中，納入具有潛在食品安全疑慮的化學物質的同時，其中可能包含許多毒理資訊不完整之化學物質，導致健康風險評估的困難。同時，考量未來動物實驗數據將逐漸減少，也必須考量規劃未來風險評估流程中可能會面臨的資料形式改變的問題。

綜合以上問題，本研究目標為探討探討我國化學物質管理應用風險分析作為決策工具之作法，研析目前國內化學物質分類管理架構中風險評估之應用與整合程度，規劃現有工具建立基於風險評估之自動化篩選過程的可行性，提出目前挑戰與規劃未來改善之建議，進而提升我國化學物質之管理量能。

計畫目標與內容如下：

(一) 分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議篩選定義條件

鑒於修法第四類毒性化學物質與關注化學物質之界定有部分重疊，本計畫探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構毒理作用模式 Mode of Action (MoA) 等，強化分類管理適當性。目前第四類毒性化學物質與關注化學物質皆包含經科學證據顯示可能對人體產生危害之化學物質。在致癌性的定義上，第四類依據之歐盟 GHS 分類 1B 也與關注化學物質依據之 IARC 分類 2B 有部分重疊，因此在界定分類上較難透明呈現。為加強考量風險之分類方式，本研究蒐

集國際文獻探討以風險評估資料完整性作為分類的機制之一。相似於 IARC 或歐盟 GHS 對致癌性之分類，此作法的分類將能反映該物質之危害不確定性。

(二) 規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。

面對管制物質與毒理資料量的增加，評估與分類篩選之決策過程將逐漸需要電腦輔助工具以維持管理品質與效率。本計畫蒐集文獻探討可導入之機器學習與資料探勘方法，協助進行初級篩選分類之可能性。

過去文獻已提出包括運用貝氏統計網路模型進行資料整合 (Jaworska et al., 2010) 、文字探勘協助毒理資料彙整 (Korhonen et al., 2009) 、以及群聚分析判斷化學物質之相似程度 (Zhang et al., 2016) 等方法。本計畫將依據這些方法規劃未來導入化學物質初級篩選分類之可行性。

(三) 建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) ，確保評估品質以及透明度。

在落實基於風險評估之決策管制過程需對風險評估結果的呈現有一定的品質管控。過去研究已蒐集各國作法及相關格式。本計畫將針對各檢視項之目的探討，建議我國風險評估報告項目適用性，以及各項目檢驗品質時之指標。

(四) 建議規劃風險管理與溝通架構與技術規範方向，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。

整合風險評估與決策過程需考量健康風險以外，實際政策必然考量其他環節，包含經濟衝擊、政策可行性等評估。本計畫也將蒐集決策科學文獻針對決策過程考量提出建議。此外，針對風險評估的結果，執行單位必須與各利害關係者進行風險溝通，確保資訊與決策過程能夠透明且明確傳達，並建立雙向之溝通。本計畫將參考國際風險溝通做法建議未來建立架構之考量。

(五) 辦理兩場次專家會議，廣泛蒐集專家學者與部會機關意見，作為本計畫之建議修正參考。

針對上述 4 項工作項目完成之規劃方向建議，辦理兩場專家會議，蒐集專家學者與機關意見，以確保更廣泛納入各面向之考量，藉此提供更加穩健之規劃建議。每場次邀請預定邀請 5 位專家參加。

1.4 計畫成果說明

- 本計畫已完成分析歐盟、美國與加拿大之化學物質分類評估架構，探討以風險評估作為基準的化學物質分類方式作法。
- 本計畫已藉由探討各國對關注化學物質之分類方法研析我國目前第四類毒性化學之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議未來篩選分類考量。
- 本計畫已透過回顧毒理資料分析研究之文獻與現有計算毒理學工具發展，探討與規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。
- 本計畫已完成分析歐盟、美國與加拿大之風險評估報告之項目統整並研提我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目建議。
- 本計畫已研析多篇有關以經濟、政策、技術、社會作為化學物質管理考量之文獻並研析國際上利用風險評估建立政策之決策工具或模型，包括成本效益分析、社會經濟分析、多準則決策模型、系統性回顧與證據地圖，以對化學物質管理決策上有理論科學依據。
- 本計畫已於 109 年 8 月 12 日與 109 年 10 月 19 日，辦理兩場次專家諮詢會議，廣泛蒐集專家學者與部會機關意見，作為本計畫之建議修正參考。

1.5 整體工作概述

依據計畫目標、規劃工作項目及執行時程，各項工作項目皆依照進度完成，項目進度內容說明如表 3 至表 5。

表 3. 預定工作進度內容說明

查核點	預定完成時間	實際完成時間	內容說明	契約工作項目	章節
A	109 年 7 月	109 年 7 月 30 日	完成分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議可新增之篩選定義條件。	(一)	第 2 章
B	109 年 8 月	109 年 8 月 20 日	完成蒐集現在有自動化篩選化學物質資訊完整程度與風險評估演算法與基準之文獻回顧。	(二)	第 4 章
C	109 年 9 月	109 年 9 月 30 日	規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。完成建議未來研究規劃與導入計畫。	(二)	第 4 章
D	109 年 8 月	109 年 7 月 30 日	完成探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構作用模式 (Mode of Action, MoA) 等考量。	(一)	第 3 章

E	109 年 11 月	109 年 11 月 3 日	完成建議風險評估報告之呈現項目規範(risk assessment report criteria)，確保評估品質以及透明度。	(三)	第 5 章
F	109 年 11 月	109 年 11 月 3 日	完成蒐集國際風險管理架構與科學決策文獻，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。	(四)	第 6 章
G	109 年 11 月	109 年 8 月 20 日以及 109 年 10 月 19 日，辦理兩場專家諮詢會議。	針對前述工作項目規劃方向建議，辦理兩場專家會議，每場次邀請預定 5 位專家學者參加。第一場於 109 年 8 月 20 日辦理完成，針對期中報告內容（完成工作項目 A、B、D）討論，第二場 109 年 10 月 19 日辦理完成，針對計畫其餘工作項目 (C、E、G) 與統整計畫成果討論。	(五)	第 7 章

表 4. 預定工作進度甘特圖

預定進度(以甘特圖表示)								
工作內容項目	月次	1	2	3	4	5	6	7
	年別	109	109	109	109	109	109	109
	月份	6	7	8	9	10	11	12
1. 分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議篩選定義條件。								
2. 化學物質資訊完整程度與風險評估篩選演算法與基準文獻回顧。								
3. 規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。								
4. 探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構 Mode of Action (MOA) 等，強化分類管理適當性。								
5.建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) ，確保評估品質以及透明度。								
6.規劃風險管理架構與技術規範，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。								

7.完成辦理兩場專家會議							
期中報告完稿							
期末報告完稿							
預定進度累積百分比（%）	15	30	50	65	80	90	100

查核點	預定完成時間	查核點內容說明
A	109年7月	完成分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議可新增之篩選定義條件。
B	109年8月	完成蒐集現在有自動化篩選化學物質資訊完整程度與風險評估演算法與基準之文獻回顧。
C	109年9月	規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。完成建議未來研究規劃與導入計畫。
D	109年8月	完成探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構 Mode of Action (MOA) 等考量。
E	109年11月	完成建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) ，確保評估品質以及透明度。
F	109年11月	完成蒐集國際風險管理架構與科學決策文獻，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。
G	109年11月	針對前述工作項目規劃方向建議，辦理兩場專家會議，每場次邀請預定5位專家學者參加。第一場預定將於8月辦理，針對期中報告內容（完成工作項目A、B、D）討論，第二場預定將於10月辦理，針對計畫其餘工作項目 (C、E、G) 與統整計畫成果討論。

表 5. 契約書預定進度以及實際執行情形

契約書之預定進度累積百分比（%）		100			實際執行進度（%）	100	
工作內容項目	實際執行情形	差異分析（打√）			落後原因	困難檢討及對策	預計改善完成日期
		符合	落後	超前			
1. 分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議篩選定義條件。	已完成分析第四類毒性化學物質與關注化學物質之定義建議	√					
2. 化學物質資訊完整程度與風險評估篩選演算法與基準文獻回顧。	已完成化學物質篩選演算法工具文獻回顧	√					
3. 規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。	已完成毒理資料文字探勘與機器學習之文獻彙整應用與建議	√					

4. 探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構作用模式 (Mode of Action, MoA) 等，強化分類管理適當性。	已完成以作用模式 (Mode of Action, MoA)建立分類管理之適用性分析	√					
5. 建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) ，確保評估品質以及透明度。	已完成歐盟、加拿大、以及美國之風險評估報告呈現項目分析	√					
6. 規劃風險管理架構與技術規範，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。	已完成分析三種風險管理決策輔助工具及模型以及案例探討	√					
7. 完成辦理兩場專家會議	已完成辦理兩場專家會議	√					

查核點	預定完成時間	查核點內容說明
期中報告	8月	1. 完成分析第四類毒性化學物質之定義在新增關注化學物質後之適用性，並建議可新增之篩選定義條件。 2. 完成蒐集現在有自動化篩選化學物質資訊完整程度與風險評估演算法與基準之文獻回顧。

		3. 規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。完成建議未來研究規劃與導入計畫。 4. 完成探討考量風險評估之毒性化學物質分類判定機制，包含毒理資料完整性、能否建構作用模式 (Mode of Action, MoA)等考量。
期末報告	11月	1. 規劃基於風險評估之毒理資料庫分析自動化，包括應用機器學習與資料探勘，主動判別分類之可行性，以增加化學物質的管理效率。完成建議未來研究規劃與導入計畫。 2. 完成建議風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) ，確保評估品質以及透明度。 3. 完成蒐集國際風險管理架構與科學決策文獻，包含成本效益分析，與政策影響分析等，加強風險評估結果與政策決策之連結。

第2章　國際間以風險評估作為化學物質分類之架構

2.1 章節摘要

本章節彙整歐盟、美國與加拿大之化學物質分類評估架構，探討其中以風險評估作為基準的化學物質分類方式作法，針對其法規架構、評估篩選流程、以及使用工具與準則依序詳細說明。

2.2 歐盟

2.2.1　法規架構背景

歐盟核心之化學物質管理規範制度為註冊、評估、授權和限制(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, REACH) – EC 1907/2006。該規範提倡藉由註冊、評估、授權和限制的過程來達成更好與更快的化學物質特性辨別，以改善人類健康和環境保護，提高化學品產業的競爭力。REACH 規範適用於所有化學品，從工業原物料到清潔用品、油漆、衣物、家具及電器等產品中的化學成分都受規範。

REACH 強調資料的標示和揭露，製造商和進口商必須彙整該化學物質特性，並向歐洲化學品管理局 (European Chemicals Agency, ECHA) 登記。ECHA 建立之資料庫則可供消費者和專業人員在其中找到相關資訊。此外，REACH 亦要求在確定有合適的化學物質替代品時，須逐步取代較危險的化學品，這些需要逐步被取代的化學物質被定義為高度關注的物質 (Substances of Very High Concern, SVHC)。

2.2.2　評估篩選流程

在 REACH 制度下，業者單位只要每年生產或進口量超過 1 公噸之化學物質皆需要在進入市場前向 ECHA 註冊。註冊時，需要提供之最基本的資訊為該化學物質的物理化學特性以及其用途。其餘危害與風險相關資訊需求則會依據化學物質的使用量增

加而有些微不同。例如，年生產量或進口量超過 10 公噸則須提供化學物質安全報告書 (Chemical safety report)。

此報告是依據化學安全評估 (Chemical Safety Assessment, CSA) 過程中評估化學品對人類健康和環境的危害和風險，並通過採取適當的風險管理措施來確定控制危害和風險的工具。在實務上，CSA 是一個循環的過程，故如果初始評估表明對人類健康或環境的風險未得到控制時，可以通過獲取更多化學物質之資訊，改進暴露評估或風險管理措施來完善評估。

其過程包括以下步驟 (Ahlers et al., 2008)：

- 危害性評估 (Hazard assessment)：
  - 人類健康危害評估 (Human health hazard assessment)
    - 物理化學特性危害評估 (Physicochemical hazard assessment)
    - 環境危害評估 (Environmental hazard assessment)
    - 持久性、生物累積性評估 (Persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) and very persistent and very bioaccumulative (vPvB) assessment)
- 暴露評估 (Exposure assessment)
  - 暴露情境之建立
  - 暴露量推估
- 風險特性化 (Risk Characterization)

暴露評估包含定量或定性描述人類或環境暴露之劑量或濃度。第一步驟為依據化學物質之生命週期中所有已確定的用途以及途徑建立暴露情境，並以此作為估算暴露的基礎。暴露情境描述了一化學物質的製造過程以及販售至下游廠商與使用者的過程可能會產生暴露的情況，也包含各個環節相對應之風險管理措施以及操作條件。

而在風險特性化過程則會依據危害性評估以及暴露評估的結果判斷該物質之風險是否已得到控制。

部分註冊的化學物質因有額外風險疑慮，會員國或單位提案後會被列入登記至歐盟境內滾動行動計畫清單 (Community Rolling Action Plan, CoRAP)。CoRAP 清單並非黑名單或管制清單，於清單中的化學物質尚不會在市場尚有額外管制措施，其目的在於由歐盟會員國評估是否需要更多資料來鑑定一化學物質對人類與環境之危害風險。根據評估結論，ECHA 會考量針對該化學物質執行適用之風險管理對策。若評估結果判斷該化學物質並無額外風險疑慮，則直接將化學物質移除清單。反之，若判斷該化學物質的風險不可接受，後續可依據需求規劃執行風險管理措施。

可能的風險管理措施包括將其納入「化學物質和混合物分類、標示與包裝法規分類標示」(classification, labelling and packaging of substances and mixtures, CLP)、納入高度關注物質清單 (Substance of Very High Concern, SVHC)、限制使用 (Restriction)、或是以 REACH 以外的管制規範，如增設職業暴露限量值等。

CLP 標示是歐盟根據聯合國之化學物質調和制度 (Globally Harmonised System, GHS) 所規定的化學物質之危害性分類標示規範。在化學物質上市前必須確認物質之危害性以確保歐洲各地能有適當的風險管理措施。其中，CLP 標示也提供指引將毒性依照現有證據完整程度將其分類。毒性分類為 1 級（已知其毒性）以及 2 級（疑似具有毒性）。其中 1 級分類中，在基於證據上的程度差異，又可在進一步將毒性分為主要由人類數據證實其特性的 1A 以及由動物實驗證實其特性的 1B 類。表 6 說明了 CLP 標示準則中針對致突變性、致癌性以及生殖毒性的分類準則。

而 SVHC 的選定範疇與我國之關注化學物質有些微差異。由會員國提出將一化學物質納入 SVHC 後，由 ECHA 主導評估計畫，經公開審查後判定是否納入。而納入的主要條件為至少符合下列其中一種特性:

- 具致癌性：符合根據 CLP 法規分類為 1A 或 1B 的致癌、突變以及生殖毒性 (Carcinogen, Mutagen, and Reproductive, CMR) 分類標準的物質。

- 具基因突變性
- 具生殖毒性
- 具持久性、生物累積性和毒性 (Persistent, bio-accumulative and toxic, PBT) 或具有非常持久性和高度生物蓄積性 (very Persistent or very Bioaccumulative, vPvB）的物質。
- 或視情況而定，具科學證據顯示有可能對人類或環境產生引起與 CMR 或 PBT / vPvB 物質同等程度的關注與疑慮 (Equivalent level of concern) 的效應之物質，如內分泌干擾素等。

SVHC鑑定過程包括45天的諮詢。一旦物質被認定為SVHC，它將被列入候選清單。一旦列入候選清單，物質的供應商則會隨帶額外的化學物質安全管理義務，包括提供安全資料表、安全使用溝通、確保在 45 天內回應消費者的需求，並且在每年生產的物品中所含的SVHC數量超過一噸，且物質的含量濃度超過0.1% (w/w) 時與ECHA通報。

表 6. 歐盟化學物質和混合物分類、標示與包裝法規 (classification, labelling and packaging of substances and mixtures, CLP)

CLP 毒性分類 (Category)	致突變性 (Germ cell mutagenicity)	致癌性 (Carcinogenicity)	生殖毒性 (Reproductive toxicity)
1	已知會導致遺傳性突變或是被認定為會引起人類生殖細胞突變的物質以及已知會引起人類生殖細胞突變的物質。	已知或假定之人類致癌物。 化學物質基於流行病學或動物數據被歸類為第一級致癌物。	已知或假定人類生殖毒性物質。 當物質被分類為一級的生殖毒性，表示其物質對性功能以及生育上具有明確的不良效應，或影響人類的成長，或在有動物數據以及其他補充數據顯示有足夠的證據來有力的推測此物質具有對人類生殖上產生影響的物質。
1A	有充足人類流行病學數據，確定物質的致突變性的物質，或在人類生殖細胞中會導致其遺傳性突變性物質。	基於人類數據建立人類暴露與致癌的因果關係，以此證明此物質對人類具有潛在致癌性。	基於人類證據來證明此物質已知對人類具有潛在生殖毒性物質。
1B	在此分類法中，認定基於下列條件:	基於足夠的動物實驗數據證明物質會	已知或假定人類生殖毒性物質

CLP 毒性分類 (Category)	致突變性 (Germ cell mutagenicity)	致癌性 (Carcinogenicity)	生殖毒性 (Reproductive toxicity)
	- 在哺乳動物活體遺傳細胞突變性的實驗中有充足證據或 - 在哺乳動物活體的體細胞突變性的實驗中有充足證據可能造成生殖細胞的突變。 這些證據可能來自: - 活體生殖細胞的致突變性或基因毒性實驗，或證實物質或其代謝物具有與生殖細胞中的基因產物產生反應之能力 - 實驗中有充足的資料顯示物質具有造成人類生殖細胞致突變之效果，但還未證實會具有遺傳性，例如:此物質造成暴露族群的精子細胞之染色體變異頻率增加。	導致動物致癌，因此假定對人類具有潛在致癌風險之物質。	物質基於動物數據被歸類為 1B，動物實驗應提供明確的證據，證實物質對性功能、生育、成長產生不良影響且為伴隨其他毒性反應的證據或是伴隨產生生殖上其他不良反應為針對生殖影響，而不是其他次要非特定的其他毒性。 然而，當具有作用機制資料上的疑慮導致對人的的適用性產生質疑，應將物質歸類為第二類人類生殖毒性物質較為合適。

CLP 毒性分類 (Category)	致突變性 (Germ cell mutagenicity)	致癌性 (Carcinogenicity)	生殖毒性 (Reproductive toxicity)
2	疑似會導致人類生殖細胞突變而引起人們關注的物質。 基於在哺乳類或其他非活體實驗中所獲得的充足證據。包括: - 在非活體或哺乳類動物體細胞的致突變實驗或 - 或其他具有非活體的致突變性測定具有陽性結果支持之下之活體的體細胞基因毒性研究。	疑似人類致癌物 第二類致癌物為物質在人類以及動物實驗中皆有證據顯示其致癌性但並無如同一類致癌物 (1A 與 1B) 在人類以及動物實驗中具有足夠的證據以及其他注意事項支持。其證據可能來自數據有限的人類或動物致癌性研究。	疑似人類生殖毒性物 當具有人類或動物實驗數據證實物質對於性功能，生殖，成長上皆具有不良效應，然而卻不如一類生殖毒性物質具有充分的數據時，此物質即被定義為第二類生殖毒性物質。而當研究數據稀少導致證據的品質缺乏可信度，物質應較適合歸類於第二類生殖毒性物質。

資料來源：ECHA“Community rolling action plan update covering years 2017, 2018 and 2019 (2017 年3 月)“

綜合上述流程，化學物質在登錄於 REACH 後，其管制情況可分為以下五種類別：

(一) 現行風險管理管制中

此類別包含已有將較明確之人體健康危害與環境污染之化學物質。在此類別中之物質已經有制定對應之風險管理措施，包括 SVHC 名單與候選清單上的物質、REACH 有限制使用的物質、農藥或殺蟲劑中之活性物質 (Active substance)、持久性有機污染物 (persistent organic pollutants, POPs) 等。其中，SVHC 候選清單(REACH SVHC List)

之建立為依據 REACH 法規，其化學物質符合至少下述條件一項或以上即屬高度關注物質 (SVHC)，(1) 依據 CLP 法規所定義的致癌、突變以及生殖毒性 (Carcinogen, Mutagen, and Reproductive, CMR) 分類屬 1A 或 1B。(2) 依據 REACH 附錄中所載為持久性、生物累積性與毒性 (persistent, bioaccumulative and toxic, PBT) 的物質。(3) 依據 REACH 附錄 13 中所載為高持久性及高生物累積性 (very persistent and very bioaccumulative, vPvB) 的物質。在化學物質條件審核後、評估與完成公開諮詢後會被列入 SVHC 候選清單。而授權清單 (REACH authorization list) 之建立為化學物質在被認定為高度關注物質後，如果其化學物質在產品中的含量若超過 0.1%(w/w)且每年超過 1 公噸則列入此清單，清單內之化學物質須經授權才能於歐盟地區使用且必須遵守落日條款，亦即是超過落日期限 (Sunset date) 後，不得在歐盟境內使用。

(二) 風險管理措施規劃中

此類別包含正在被建議或提出將新增風險管理措施的化學物質。此類化學物質包括 SVHC 候選名單上的物質、正在進行法規管制策略分析 (Regulatory management option analysis, RMOA) 的化學物質等。

(三) 資料產生中

此類別包含所有尚需要更多資料才足以鑑定是否需要規劃後續管制措施的物質。這些物質包括所有 REACH 登錄流程中正在評估的過程，或是由專家委員會正在評估是否具有 PBT 與 EDC 特性之化學物質。同時，此類別也包含經評估過後認定需要有更多資料，但尚未開始蒐集新資料的化學物質。

(四) 尚無後續措施建議

此類別之化學物質在評估過程中暫無規劃後續風險管理措施的物質。這些物質可能經由 RMOA 評估或是 PBT、EDC 專家委員會評估、或是會員國初步評估過後認為該物質之危害性或暴露可能性較低，因此認定尚無需建議後續風險管理措施。

(五) 尚無分類

此類別包含所有尚未被分類之上述任何一類別之化學物質。在此 ECHA 特別註明尚未分類並不代表此物質之危害性或特性仍不確定，此類別謹代表 ECHA 尚未完成初步評估。

2.3 美國

2.3.1 法規架構背景

如前章節所述，美國雖早在 1976 年就設有毒性物質管制法 (Toxic Substance Control Act, TSCA)，由環保署列管特定物質。但早期並未要求針對化學物質進行風險評估，因為過於嚴格之標準訂定流程、大量的化學物質皆缺乏數據、評估時間緊湊等原因，造成原來之 TSCA 化學物質管制之效果不佳 (Applegate, 2008; Watnick, 2018; Weinberg et al., 2019)。隨著 REACH 的出現，TSCA 修法正名為美國 21 世紀化學物質安全法案 (Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act, LCSA)。修法後後規範美國環保署必須針對管制物質進行風險評估，並依據其結果管理物質，排除潛在風險 (Applegate, 2008)。其中，疑慮程度相同的效應包括內分泌干擾性或神經毒性等危害。此外，相似於 SVHC 也會優先列入高使用量、高普及度以及 PBT 和高持久性、高生物累積性 (vPvB) 之物質。

其中改變最大的是在其第六章關於管制化學物質的評估判定流程。依據使用量和風險評估結果決定優先管制項目。在風險評估的內容中也強調應考慮在不同使用情境下針對特定族群可能會產生的危害，建立化學物質與其可能影響的環境與族群的概念模式 (Conceptual Model)，依此決定適合的檢測與管制計畫。目前，在其登記的 68,040 項化學物質中，仍有四千多項化學物質仍尚需要進行評估或管制 (United States Environmental Protection Agency, 2014a)。

2.3.2 評估篩選流程

LCSA 修法後將化學物質區分為既有化學物質與新化學物質，既有化學物質指過去 TSCA 推行以來在美國生產或進口之化學物質清單，而新化學物質則是任何並未列於

原清單之化學物質。新化學物質需要透過繳交資料、執行風險評估認定其安全性後，才能被登錄於清單中。

評估化學物質之過程會先依照各物質之危害性、用途、人體與環境暴露程度等篩選考量，包括化學物質之持久性、生物累積性、潛在暴露或易感受族群之界定、潛在危害、運作條件 (conditions of use) 以及製造或加工運作量等考量因子，藉由這些因子篩選風險評估之優先順序。針對化學物之危害性評估指標如表 7。化學物質之篩選評估主要分為三步驟：首先依據危害性與暴露可能性進行優先篩選 (Prioritization)，判斷出疑慮較高之化學物質以後，再進行風險評估 (Risk Evaluation)。若風險評估結果顯示風險不可接受，美國環保署則必須在限期內提出適當之風險管理 (Risk Management) 方案，確保既有化學物質安全性。

美國環保署對於既有化學物質的管理（圖 2）會依照化學物質之危害性、用途、人體與環境暴露等優先篩選考量之因子，建立篩選風險評估之優先順序機制，若結果將其分類為高度優先化學物質，環保署將會執行完整的風險評估，再確認風險落點後則會實施風險管理確保高度優先化學物質於市場使用的安全。而最終分類屬低度優先化學物質者，則不需採取額外的行動與措施可繼續於市場中流通，但可能因為最新的科學證據發布而重新進入優先篩選機制中。篩選風險評估之優先順序機制中之優先化步驟（圖 3 ）為化學物質進行風險評估的優先順序，考量的要素包括化學物質的潛在危害及暴露、運作條件 (conditions of use) 及運作量等。候選化學物質大部分將透過聯邦公報 (Federal Register) 提出指定級別 (designation) ，其中之內容說明化學物質的風險鑑別資訊、分析及基礎佐證，以支持提出的指定級別。透過約 90 天公眾評論以確立該化學物質的評估優先排序，若公眾評論後資訊仍不足，美國環保署會指定為高度優先化學物質，整個過程的法定期限為九到十二個月。化學物質在經過優先化的過程後，被歸類為高度優先化學物質，則需要執行馬上風險評估。

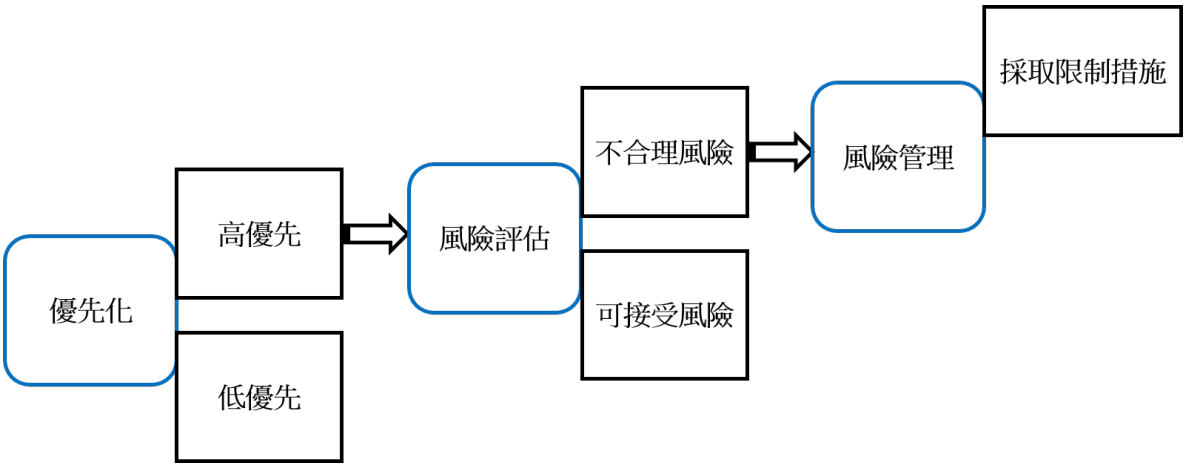


圖 2. 既有化學物質之三階段管理流程

資料來源:國際化學品政策宣導網 (https://www.chemexp.org.tw/content/law/CountryLawList.aspx)

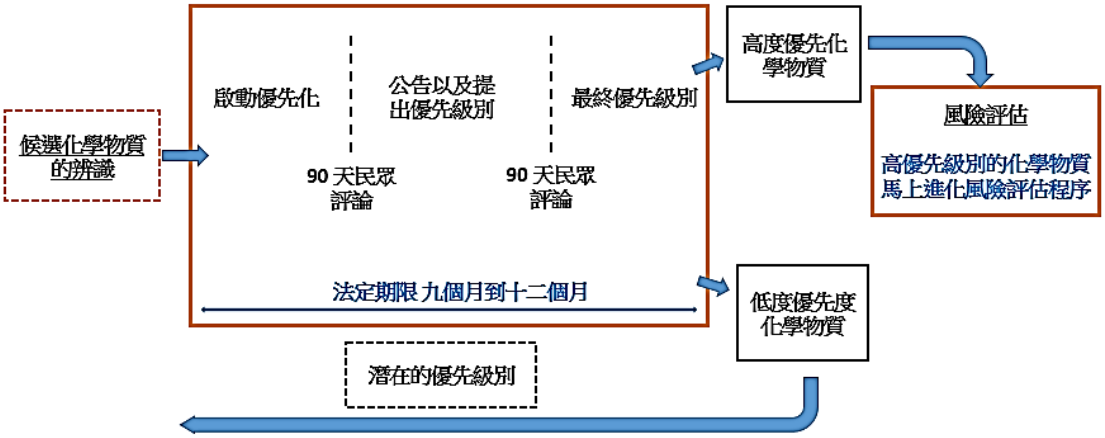


圖 3. 化學品優先流程 (Chemical prioritization process)

資料來源: 美國環保署(https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/prioritizing-existing-chemicals-risk-evaluation)

表 7. 美國 TSCA 針對化學物質之危害性的評估指標

評估指標	評估指標子項	三級	二級	一級
哺乳動物 急毒性	食入 LD50 (mg/kg)	≦ 50 - 300	>300 - 2,000	>2,000
	皮膚 LD50 (mg/kg)	≦ 200 - 1,000	>1,000 - 2,000	>2,000
	吸入 (蒸氣) LC50 (mg/L)	≦ 2 – 10	>10 - 20	>20
	吸入 (粉塵/霧滴) LC50 (mg/L)	≦ 0.5 - 1.0	>1.0 - 5	>5
致癌性		GHS/1A GHS/1B GHS/2	動物實驗證據有限	（ - ） 或化學結構考量
致突變性/ 基因毒性		GHS/1A GHS/1B GHS/2	體內或體外（+）	（-）
生殖毒性	食入 (mg/kg/day)	<50	50 - 250	>250
	皮膚 (mg/kg/day)	<100	100 - 500	>500
	吸入 (蒸氣) (mg/L/day)	<1.0	1.0 - 2.5	>2.5
	吸入 (粉塵/霧滴) (mg/L/day)	<0.1	0.1 - 0.5	>0.5
生長發育毒性	食入 (mg/kg/day)	<50	50 - 250	>250
	皮膚 (mg/kg/day)	<100	100 - 500	>500
	吸入 (蒸氣) (mg/L/day)	<1.0	1.0 - 2.5	>2.5
	吸入 (粉塵/霧滴) (mg/L/day)	<0.1	0.1 - 0.5	>0.5

評估指標	評估指標子項	三級	二級	一級
神經毒性	食入 (mg/kg-bw/day) 90 day	<10	10 - 100	>100
	食入 (mg/kg-bw/day) 40-50 day	<20	20 - 200	>200
	食入 (mg/kg-bw/day) 28 day	<30	30 - 300	>300
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 90 day	<20	20 - 200	>200
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 40-50 day	<40	40 - 400	>400
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 28 day	<60	60 - 600	>600
慢毒性	食入 (mg/kg-bw/day) 90 day	<10	10 - 100	>100
	食入 (mg/kg-bw/day) 40-50 day	<20	20 - 200	>200
	食入 (mg/kg-bw/day) 28 day	<30	30 - 300	>300
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 90 day	<20	20 - 200	>200
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 40-50 day	<40	40 - 400	>400
	皮膚 (mg/kg-bw/day) 28 day	<60	60 - 600	>600
呼吸道過敏		GHS/1A GHS/1B 呼吸道過敏之發生及有證據		無證據支持呼吸道過敏之可能性

評估指標	評估指標子項	三級	二級	一級
		支持呼吸道過敏之可能性		
水生動物急毒性 LC50 or LD50 (mg/L)		<1.0 - 10	>10 - 100	>100
水生動物慢毒性 NOEC or LOEC (mg/L)		<0.1 - 1	>1 - 10	>10

備註：GHS/1A、1B、2 分類分別代表對毒性的確定程度。以致癌性來說，1A 為依據人類證據判定為已知對人類可能具致癌性，並有；1B 為依據動物證據假定對人類可能具致癌性；2 為依據有限人類或動物實驗證據判定為疑似人類致癌物。而以致突變性來說，1A 為依據人類流行病學證據判定為已知對人類生殖細胞有致遺傳突變可能；1B 為依據某些程度的證據認定對人類生殖細胞有致遺傳突變可能； 2 則為基於某些證據顯示可能對人類生殖細胞有致遺傳突變而引起關注之化學物質。以呼吸道過敏來說，1A 為某些測試顯示有人類高度發生率之可能； 1B 則為測試顯示有人類低至中度發生率之可能。

資料來源：US EPA，網址 https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca

2.4 加拿大

2.4.1 法規架構背景

加拿大主要依據加拿大環境保護法 (The Canadian Environmental Protection Act, CEPA) 來管制化學物質 (Briand, 2010; Government of Canada, Environment & Canada, 2016)。CEPA 在加拿大提供了監管框架，用於新舊化學物質和既有化學物質之生物偵測蒐集、風險評估和風險管理。在此架構下加拿大環境部負責鑑定與評估可能具有持久性或生物蓄積性、以及對非人類有機物具固有毒性之化學物質，而加拿大衛生部則負責依據基於下列 3 種證據鑑定哪些物質可能對人類產生暴露：1）市場中該化學物質的使用情況； 2）化學物質之進口與製造量； 3）使用情境以及用途，並同時透過彙整

其他機構已將哪些物質歸類為具致癌、突變以及生殖毒性(Carcinogen, Mutagen, and Reproductive, CMR) 探討化學物質對人類之毒性。加拿大於 1999 年修法，將現有於加拿大境內商業使用或製造或進口之量超過 100 kg 之化學物質彙整建立國內物質清單 (Domestic substances list, DSL)，彙整了將近 23,000 項化學物質。其餘未在清單之化學物質則皆備歸類為新化學物質。新化學物質經風險評估後不具毒性之物質則可被增加至清單中，並定期制定化學物質管理計畫 (Chemicals Management Plan, CMP)，訂定預定完成之化學物質之評估以及分類。CMP 是加拿大政府對為了回應 SAICM 宗旨，希望可透過化學物質管理法之修法實現持續發展之目標。其評估流程主要由環境與健康兩個方向評估（圖 4）。

CMP 從 2006 年至 2020 年之間總共分為三個階段。在第一階段（2006-2011 年）期間之首要目標以評估高度優先物質和鑑定低優先級化學物質開始。通過潛在的持久性生物積累、對水生生物之毒性、以及對人類具高暴露潛力和高危害性等標準鑑定高度優先化學物質。同時，第一階段所識別之低優先級物質，主要是依據風險評估之前提「沒有暴露等於沒有風險」。因此，因許多分類至優先清單的許多物質在實務上因為在加拿大製造或使用量極低，因此僅有相當低之暴露潛力。加拿大環境部通過模擬最糟情況之情境來推估暴露濃度，並將預測結果與毒性限量值比較。而加拿大衛生部則是透過描述鑑定化學物質在市場中的普及程度判斷其暴露潛力。

而第二階段（2011-2016 年）專注於物質分類 (Groupings)。為使評估以及管理上更為流暢，第二階段之 CMP 依據化學物質特性將其分類，以規劃後續之優先篩選評估工作。CMP 在此階段建立了許多不同的分類組別，包括共同化學類別 (common chemical classes)、共同作用模式 (common modes of action)、共同使用情境 (common uses)、共同主管機關 (common sectors) 等（表 8）。此外，分類之類別還包括一類：特定國際分類物質 (Certain Internationally Classified Substances)，在此實際上並非將相似特性的物質集合，而是將目前國際上已經被分類為高危害性的物質彙整於一類，作為評估時之參考依據。

表 8. CEPA 化學物質第二階段管理計畫化學物質類別

項次	化學品分組 (Chemical Grouping)
1	芳族偶氮與聯苯胺類化合物 (Aromatic Azo and Benzidine-based Substance Grouping)
2	含硼類化合物 (Boron-Containing Substances)
3	特定的有機阻燃劑類化合物 (Certain Organic Flame Retardants Substance Grouping)
4	含鈷類化合物 (Cobalt-Containing Substance Grouping)
5	國際分類物質化合物 (Internationally Classified Substance Grouping)
6	二苯基甲烷二異氰酸酯與二元胺化合物 (Methylenediphenyl Diisocyanate and Diamine (MDI/MDA) Substance Grouping)
7	塑化劑類化合物 (Phthalate Substance Grouping)
8	含硒類化合物 (Selenium-containing Substance Grouping)
9	替代性二苯胺類化合物 (Substituted Diphenylamines Substance Grouping)

第三階段（2016–2020 年）則是針對優先清單中其餘尚未被評估之化學物質。在此階段之重點已不再是篩選過程，而是建立適當的方法以處理剩餘之化學物質。相較於前兩階段評估之物質，這類物質的毒理學數據往往要少得多。在資料缺乏的情況下，目前加拿大採取的作法是建立適合之相似類別，依據化學結構、作用模式、功能用途以及可能的替代物等面向為這些物質分組。同時，也會再次確認這些物質之暴露情況，確保除了危害性以外也能完善考量到潛在暴露。

2.4.2 評估篩選流程

針對既有 DSL 清單之物質以及新物質，其優先之風險管理措施又細分為以下幾種規範清單：

- 顯著新活動 (Significant New Activity)
  - 顯著新活動是一種物質或其他活動的替代使用，包括該物質在環境中的數量或濃度大為增加或暴露到該物質的方式或情境與先前大不相同。
- 優先物質清單 (Priority Substances List)
  - CEPA 於 1999 年正式運行時，其第 76 條法則要求加拿大環境與衛生部會建立優先物質清單（Priority substance list, PSL)，以優先鑑定待評估的物質以確定其是否具有顯著毒性。優先物質可以是化學物質、化學物質類別、廢水或廢棄物等形式，並要求凡是在清單內之化學物質必須於期限內評估判定其風險。
- 有毒物質清單 (Toxic Substances List)
  - 具有危害性之化學物質定義為 1）對環境或其生物多樣性具有或可能具有即時或長期危害影響；2）對生命所依賴的環境構成或可能構成危險；或 3）可能構成對人類生命或健康的危害。
- 虛擬淘汰清單 (Virtual Elimination List)
  - 原則上已經禁止使用之化學物質。CEPA 可指定其限量值。
- 出口管制清單 (Export Control List)
  - 此出口管制清單包含受出口管制的物質，這是因為在加拿大禁止或嚴格限制其生產、進口或使用，或者因為加拿大已通過國際協議對其出口管制。

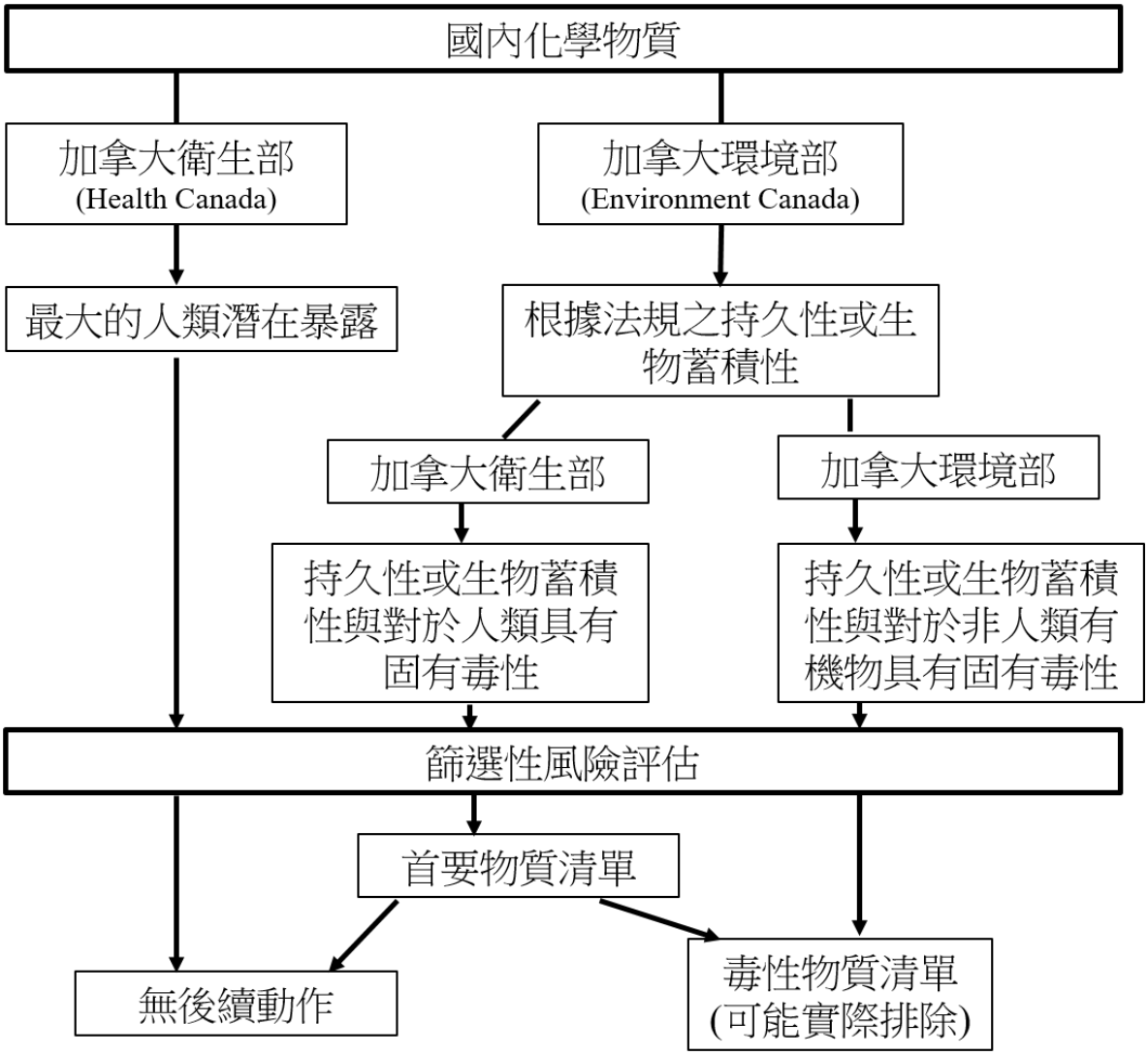


圖 4. CEPA 化學物質篩選架構 (Government of Canada, Environment & Canada, 2016)

2.5 我國現行毒性化學物質及關注化學物質之分類方法

我國之毒性化學物質管理法分類於近年新增關注化學物質分類，認定標準也因應於「行政院環境保護署篩選認定毒性及關注化學物質作業原則」規範中修訂。分類第一步驟為建立化學物質蒐集名單。名單的來源依據可來自各國列管及評估之化學物質名單、國際公約或組織列管及評估之化學物質名單、國內外提出疑似具有內分泌干擾素特性之化學物質名單、我國相關部會列管之化學物質名單、國內外曾發生影

響民生或與民生消費議題相關之化學物質名單、其他經國內外科學文獻資料評估對人體健康或環境生態具風險疑慮之化學物質名單、基於化學物質毒理、環境、物質特性或民生消費議題特性，篩選列入化學物質觀察名單等方式。而清單中毒性化學物質之毒性分類原則如下：

第一類毒性化學物質定義為環境中難分解之物質，其認定標準為以空氣、地面水體及土壤為主要介質而具環境遷移之潛力，符合不易分解性或生物濃縮性特性，或具生物轉化性，致污染環境或危害人體健康之化學物質。其中，不易分解性的定義為：（1）空氣中之半生期大於或等於五日；（2）地面水體中之半生期大於或等於一百八十日；（3）土壤中之半生期大於或等於一百八十日。生物濃縮性之定義為：（1）生物濃縮因子 (BCF) 大於或等於五百；（2）辛醇-水分布係數之對數值 (Log Kow) 大於或等於三。

第二類毒性化學物質定義為具慢毒性之物質，其認定標準為符合以下慢毒性特性一項以上或具其他慢性疾病等作用者，包含致癌性依國際癌症研究中心 (IARC) 分類為 1、2A 或依歐盟分類為 1A、1B；致突變性依歐盟分類為 1A；或生殖毒性（包括致畸胎性及生殖能力受損）依歐盟分類為 1A、1B 之化學物質

第三類毒性化學物質定義為具急毒性之物質，其認定標準為符合以下哺乳動物急毒性特性一項以上，或符合生態急毒性特性一項以上者：哺乳動物急毒性之認定標準為：（1）食入之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤二十五毫克；（2）皮膚接觸之半數致死劑量 (LD50) 小於或等於每公斤五十毫克；（3）吸入之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每立方公尺 250 毫克。而生態急毒性之認定標準為：（1）魚類之半數致死濃度 (LC50) 小於或等於每公升一毫克。（2）水蚤之半數致效應濃度 (EC50) 小於或等於每公升一毫克。

第四類毒性化學物質包含毒性證據無前三類，但仍有健康或生態危害疑慮之物質。其認定標準為符合以下特性一項以上者：(1) 致癌性依歐盟分類為 1B；(2) 致突變性

依歐盟分類為 1B；(3) 國際上（如歐盟、美國及日本等）關切具有內分泌干擾素特性；(4) 經科學報告證明有污染環境或危害人體健康。

關注化學物質之候選名單認定與前述相比有更廣泛的認定條件，包含 (1) 有短期或長期暴露可能對人體健康或環境生態具危害之虞； (2) 化學物質具廣泛終端消費者，或使用於民生消費品，可能危害人體健康或污染環境生態之虞者； 以及 (3) 曾發生重大災害，經評估有管制必要者。詳細人體健康危害認定條件包括針對哺乳動物之食入、皮膚、以及吸入之半數致死劑量小於或等於一特定限量值，或是致癌性依據致癌性依國際癌症研究中心 (IARC) 分類為 2B，或其他證據顯示對人體健康造成負面影響。生態環境危害上之認定則是以空氣、水體、土壤、沉積物等媒介中之半生期定義，以及魚類、水蚤、藻類之半數致效應或致死濃度在某一範圍內，或是有其他證據顯示對其他物種具有生態毒性。

國內新與既有化學物質登錄在使用的風險評估的模式乃參考歐盟的歐洲聯盟物質評估系統 (European Union System for the Evaluation of Substances, EUSES) 及化學品生態毒理學與毒理學之針對性風險評估 (Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals Targeted Risk Assessment, ECETOC TRA) 建立。兩者為歐盟 REACH 主要認可的風險評估工具者之一。雖然 EUSES 以及針對性風險評估 (Targeted Risk Assessment, TRA) 皆為量化風險評估模型，兩者的用途為初階篩選用工具。因此，模型所需求的資料量較少，TRA 為推估勞工、消費者、或民眾之風險評估工具，僅需物質基本辨識資料、物化特性、暴露情境的描述、環境參數、化學物質對環境及人類的毒理參數。而 EUSES 除了上述族群健康以外，也能同時進行生態環境風險之評估，除上述資訊以外僅需額外提供活動資訊（如：生產量、進出口量、產業等）以及釋放量參數等資訊即可計算結果。

第3章　化學物質之評估與篩選方法趨勢

3.1 章節摘要

本章節延續前章節所探討之各國以風險為基準之化學物質管理與評估架構，探討國際在化學物質篩選過程中之趨勢。面對需要評估之化學物質持續增加，且往往缺乏完整實驗數據的情況下，國際化學物質之管理與評估逐漸開始將化學物質單一評估轉變成先將化學物質依據相似之特性分類以後，再同時評估同一類的物質。其中，依據作用模式分類也逐漸被重視，不僅是致癌性評估，在非致癌效應、內分泌效應乃至生態評估都逐漸的依據作用方法分類化學物質的應用。

3.2 化學物質之分類 (Grouping of Chemicals) 的使用趨勢

各國在化學物質的管制上逐漸採取一併評估相似特性之化學物質的方式取代過去單一物質評估的方法，逐漸轉向以風險為依據的管制分類方式。以歐盟為例，ECHA在 2019 年也正式轉向以鑑定相似化學物質的方式加速化學物質的評估 (European Chemicals Agency, 2020)。根據經濟合作暨發展組織 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) 之定義，化學類別指任一組化學物質，其物理化學、人類健康、生態毒理特性或環境宿命特性等特質很可能相似或遵循規律 (OECD, 2017)。多數情況下，上述特性的相似可歸因於其結構之相似性。相似的結構可能是基於一組化學物質擁有共同的官能基、成分或化學類別、碳數、共同的代謝途徑等（表 9）。化學物質之分類主要目的為：1）加快對有害物質的鑑定； 2）從策略上減少動物試驗； 3）填補缺乏之數據； 4）避免因為替代化學物質仍然有相似危害而造成原無預期之傷害。OECD將化學分類定義為依據化學物質之結構、功能、代謝途徑以及作用模式等特性對其進行分類。目前，化學物質分類已透過 QSAR 以及交互比對法（圖 5）中內建工具的輔助逐漸普及 (Escher et al., 2019; Kuseva et al., 2019)。為了提高此類工具的在政策決策上之應用，工具與分類方法的架構需要能夠透明呈現並驗證模式之不確定性 (Ball et al., 2014; van Leeuwen et al., 2009)。

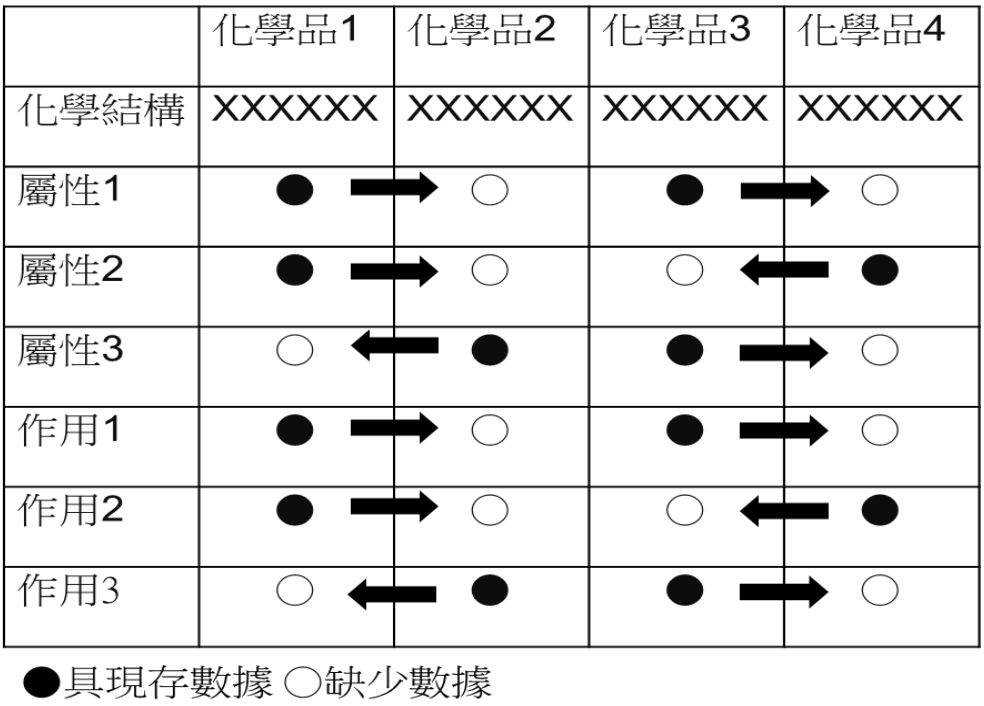


圖 5. Read-across 交互比對法示意圖 (Escher et al., 2019)

表 9. 常見物質相似分類依據 (Kuseva et al., 2019)

化學物質分類	說明
分子結構	常見的官能基種類或構成要素或相似的碳數。
毒理動力學上的相似性	常見的代謝路徑、關鍵的標的器官、作用模式或作用機制、不良結果路徑、分解產物。
內生性特性，包括：物化性、生態毒理與環境行為特性。	持久性、生物累積性和毒性 (PBT)、致癌、致突變和生殖毒性物質 (CMR)、內分泌干擾素。
工業上與實務應用的特性	柔軟劑、顏料、防腐劑、阻燃劑。
使用與發生場域	在特定的場合使用或在環境地區發生。
主管機關	殺生物劑、植物保護產品或藥品。
暴露模型	暴露途徑、暴露的程度以及暴露的群體。

3.3 以作用模式 (Mode of action) 做化學物質分類的發展現況探討

在化學物質之分類上，以作用模式 (Mode of action, MoA) 做化學物質分類 (Grouping) 之科學依據逐漸成為近年來發展趨勢之一。作用模式是在毒理學以及風險評估中都扮演著重要的角色，在人體健康和生態毒理學上都被定義為細胞上的作用模式或引發事件，相較於作用機制 (Mechanism of action, MOA) 定義分子層面上的功能變化，作用模式是以較寬鬆以及宏觀的角度定義暴露化學物質以後產生毒性效應的過程。在建立作用模式時，依照對推測作用模式的信心程度可協助判斷一化學物質之危害性證據權重，或是判斷為了進一步評估尚需何種數據（圖 6）。

MoA 在化學物質評估上逐漸引起關注的主要原因是其在化學混合物風險評估中的應用。 因原先訂定之 SAICM 並無特別針對混合物之風險評估，目前許多專家建議展望 2020 年以後，應朝建立更有效率之化學風險評估方法邁進。而其中混合物的評估以及化學物質之分類將會是相當關鍵之發展。透過作用模式分類不僅可以將具有相似毒性的化學物質統合在一起，並且可較明確的考慮其毒性效應之間的潛在相互作用。同時，面對許多化學物質缺乏可靠之毒理數據，計算毒理學與其工具也正在逐漸發展中。此類工具，包括 QSAR 與電腦輔助交互比對法的主要基礎假設，必須仰賴對化學物質的 MoA 有相當程度的瞭解。

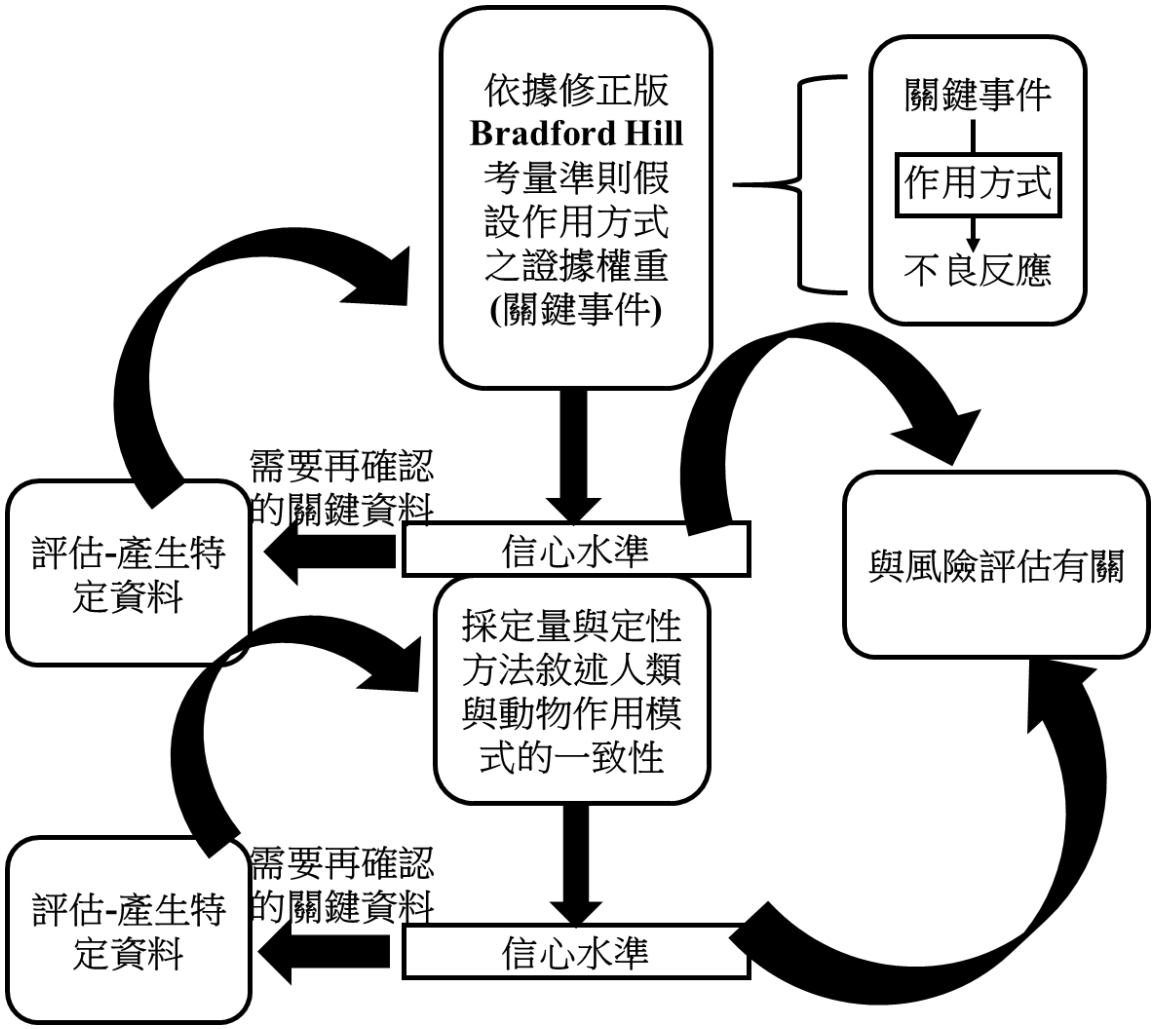


圖 6. 改良之作用模式架構 (M. E. Meek et al., 2014)

進行混合物評估時，目前一般認為混合物的成分會通過部分相似或不同之作用模式而對共同的毒理效應做出貢獻。因此，在評估時可依據作用模式是否一致而判斷是否應將不同成分所產生之效應相加或是獨立評估。因此，確定共同的 MoA 是討論的關鍵領域。但是作用模式識別在人類健康毒性和生態毒性方面的看法有所不同。為了能更有效地將人類健康風險評估運用於化學物質之決策管理，基於作用模式的分類方式被認為是未來混合物評估中不可或缺的關鍵步驟 (Scientific Committee et al., 2019)。化學物質的作用模式在不同物種之間可能會有所不同，在人類毒理學中，許多專家認為基於作用模式的分類是混合物風險評估中的關鍵，也是主要的學術研究

方向 (Brack et al., 2018; Cassee et al., 1998; Muncke, 2011; Tsatsakis et al., 2016)。在生態毒理學中，作用模式更多是由於缺乏其他更有效的化學物質之間的比較特徵，因而使用之工具。因此，對於試圖保護所有物種和考量多個毒性效應的生態環境評估時，使用作用模式進行分類更多是在分析上因為數據缺乏而使用的應對方法。

作用模式與人類適用性

作用模式的人類適用性架構 (Mode of action/human relevance, MoA/HR) 是一種分析資料完整程度的框架，用於更加強系統性的考量關鍵效應以及其作用模式對人類之適用性的證據權重 (Weight of evidence ,WOE) 。此框架起源於國際生命科學會之風險科學研究所(International Life Sciences Institute Risk Sciences Institute, ILSI RSI) 與國際化學品安全規劃小組 (International Programme on Chemical Safety, IPCS)，並是根據美國環保署以及 IPCS 先前對 MoA 之研究成果所延伸出來之架構 (Sonich-Mullin et al., 2001)。

IPCS 所建立之 MoA/HR 架構初衷是希望能夠調和化學物質風險評估的有害物質鑑定流程 (Boobis et al., 2006, 2008)。作用模式的建立最早是為了在致癌性物質時能夠考量其生物機制。當建立起一可能之作用模式後，透過觀察實驗以及機制模擬數據驗證此假設。建立出來之作用模式涵蓋從暴露到產生效應之間的關鍵細胞與生物事件與其因果關係。此架構的第一步驟是判斷是否能夠利用 Bradford Hill 考量準則 (Bradford Hill Criteria) 的證據權重的方式建立 MoA (Sonich-Mullin et al., 2001)。在建立了 MoA 之中的各個關鍵事件以後，再以量化與質性的方式比較動物與人類的代謝事件差異（圖 7）。

在 NRC (2009) 開始強調評估過程中應更重視作用方法的證據權重後， IPCS 提出的架構也從原先僅針對致癌性的 MoA 建議流程延伸至非致癌性的效應，包括針對特定器官之毒性、生殖毒性、發育毒性、神經毒性以及免疫毒性等。透過此架構即可以系統性且透明的方式敘述目前結果所依據之證據以及其不確定性，除此之外，MoA/HR

分析也幫未來研究以及風險評估指出目前缺乏的主要數據以及未來應該優先釐清的部分。

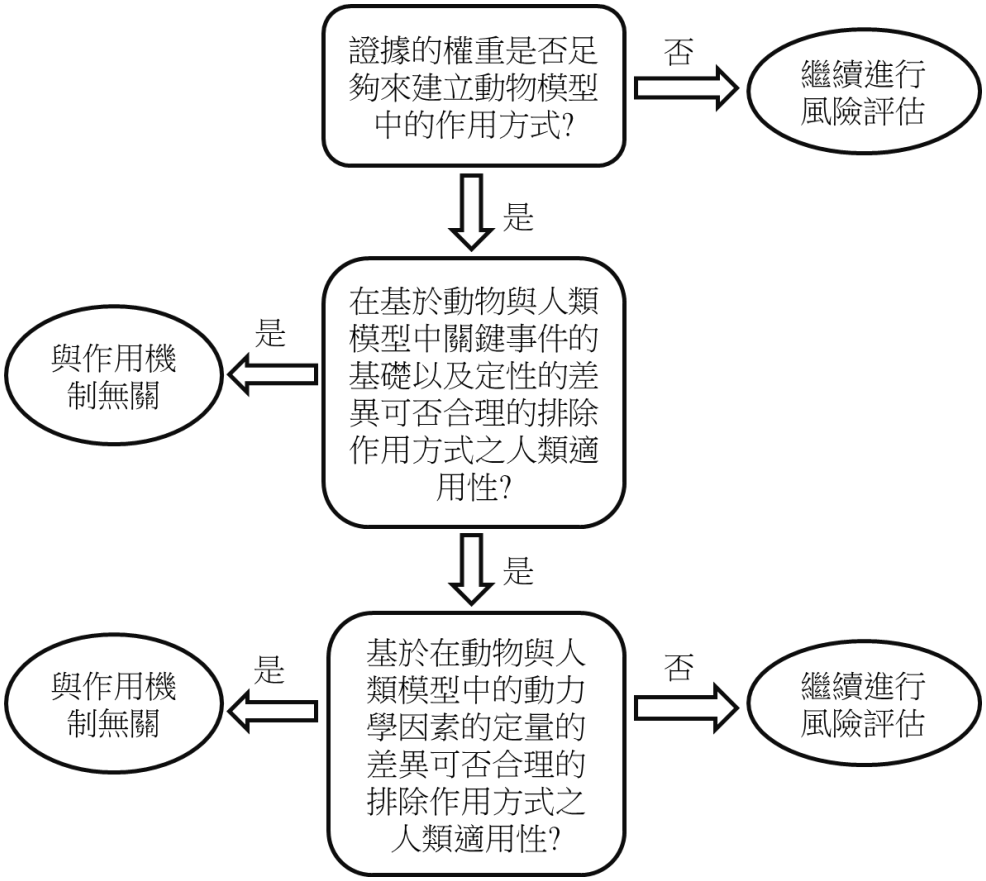


圖 7. 判斷動物致癌性實驗數據之作用模式於人類之適用性流程圖

評估動物的 MoA 的證據權重是根據先前用於評估流行病學研究之因果效應的 Bradford Hill 準則所改良（表 10）。依據此表可透明的呈現現有資料以及仍然缺乏的數據。過程中依據如結構上與生理上等差異描述動物與人類之 MoA 的相關性，藉此可判定動物之 MoA 以及關鍵效應是否可運用於人類的計算毒理學判斷中 (M. E. B. Meek et al., 2014)。

表 10. 作用模式與人類適用性判定表 (M. E. B. Meek et al., 2014)

判定問題	觀察資料（一致 / 非一致）	缺乏資料（但理論上有可能的數據）
1. 生物一致性 (Biological Concordance) ● 假設之作用模式 (Mode of action, MoA) 是否與更廣泛的生物學知識互相衝突？ ● MoA 建立完善程度？ MoA 假設的證據必須符合生物一致性。如果假設之 MoA 所依據的數據與生物學認知不符合，則此假設不應被認為是一個合理的考量。例如：暴露後發生之關鍵事件無法如預期的產生後續假設之 MoA 等情況。 生物一致性的證據權重與資料的完整性有關，若某 MoA 已經於多種化學物質都有相關記錄與研究，則更能顯示其生物一致性。		
2. 關鍵事件的必要性 (Essentiality of Key Events) ● 如果停止暴露或防止發生關鍵事件，毒理事件順序是否可逆？ 必要性可透過模擬實驗進行。例如，在一動物試驗中測試缺乏特定代謝機制的動物模型以抑制特定的關鍵事件，並確認此差異是否會抑制 MoA 以及關鍵效應的發生。		

判定問題	觀察資料（一致 / 非一致）	缺乏資料（但理論上有可能的數據）
實驗觀察的一致性對於驗證假設之 MoA 的 WOE 來是相當重要的程序，透過觀察劑量效應、時效性、事件的一致性等都是能納入 WOE 考量的面向。		
3. 關鍵事件之間劑量反應關係的一致性 (Concordance of Dose-response Relationships Among Key Events) ● 是否以低於或接近與不良效應相關的劑量觀察到關鍵事件？ 在原先的 MoA 分析中，劑量反應關係的評估常被簡化為單純判斷關鍵事件與最終毒理效應是否呈現劑量反應關係。這個步驟雖然是有害物質鑑定的一部分，但並不能協助建立 MoA 的證據權重。此步驟應探討的問題為觀察關鍵事件與毒性效應之間的劑量反應關係是否保持一致性。		
4. 關鍵事件之間的時間一致性 (Concordance of Temporality Among Key Events) ● 是否按假設順序觀察到關鍵事件？ 時序一致性指的是假設之 MoA 中的各個關鍵事件是否具有先後發生的排序性。從暴露到關鍵事件的發生、再到最後不良效應產生的流程都應能從實驗中觀察到其時序性。		

判定問題	觀察資料（一致 / 非一致）	缺乏資料（但理論上有可能的數據）
5. 關鍵事件與不良效應之間的發生率一致性 (Concordance of Incidence Between Key Events and End Effects) ● 不良效應的發生率是否小於先前關鍵事件的發生率？ 不良反應與關鍵事件的發生是否呈現一致性是驗證 MoA 之證據權重的一大重點。在試驗數據中，在關鍵事件發生前，具有不良反應產生的樣本數應該會低於關鍵事件後的發生，以符合關鍵事件對效應產生之必要性定義。		
6. 一致性 (Consistency) ● 跨物種/器官/測試系統的觀察結果是否與依照 MoA 的假設所預測得結果相同？ 在蒐集現有數據後，各個研究結果若有高度的一致性，則能更佳的作為證據顯示建立之 MoA 的信心程度。		
7. 比喻法 (Analogy) ● 依據更廣泛的化學知識是否可能預期此 MoA？		

判定問題	觀察資料（一致 / 非一致）	缺乏資料（但理論上有可能的數據）
當有數據顯示一假設之 MoA 也會發生於其他具有相似特性的化學物中，此資訊可作為建立 MoA 過程中一強而有力的證據。		

內分泌干擾素

內分泌干擾素機制眾多，包含以刺激或抑制荷爾蒙受體等多種方式 (World Health Organization, 2002)。因此，在定義上目前在定義上通常較具有彈性。各國對內分泌干擾素的定義主要分成三類，分為廣泛定義、以化學物質造成的負面影響定義、或是以產生的干擾機制定義 (The International Panel on Chemical Pollution, 2017)。

廣泛定義以世界衛生組織 (WHO)、歐盟委員會環境總局 (Environment Directorate General of the European Commission) 以及日本環境省 (Ministry of the environment) 為例，為了保留解釋彈性，通常會以較廣泛的方式定義，將內分泌干擾素定義為任何能夠改變內分泌系統，對個體、子代、或群體造成不良健康效應之物質或混合物。以日本為例，其內分泌干擾對策 (SPEED98) 乃依據流行病學、體內外測試數據驗證是否具有內分泌干擾特性。

注重於機制之定義法，考量內分泌干擾素可透過促進、拮抗、影響合成等多種機制產生效應，內分泌干擾素的定義為具有可以改變內分泌系統的功能的特性之物質。此定義法較容易以實驗數據驗證辨識。

另一方面，以化學物質造成的負面影響定義的方式則著重在強調化學物質對發育、生殖、神經和免疫系統產生的負面效應。以美國國家環境保護局 (United States Environmental Protection Agency, USEPA) 和美國國家環境衛生科學研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS) 為例，其內分泌干擾素的定義為會

因干擾內分泌，使暴露時可能會對人類和動物造成負面效應，包括畸形發育、生殖障礙、罹癌風險、免疫和神經系統干擾之物質。

以危害性準則作為鑑定內分泌干擾素的方式是目前較主流的方法。在 OECD 提出的內分泌干擾素的檢測與評估框架指引中，針對檢測項目的指引上提倡專注於透過對雌激素 (estrogenic hormones)、雄激素 (androgenic hormone)、類固醇生成荷爾蒙 (steroidogenic hormones) 、甲狀腺激素 (thyroidal hormones) 的內分泌活性測試來鑑定一化學物質是否為內分泌干擾素。如美國食品藥品監督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, USFDA) 依據實驗結果判斷化學物質是否與內分泌相關受體（如雌雄激素）產生結合作用來定義是否屬於內分泌干擾素。但此作法並不適用於少數透過其他機制產生影響之干擾物。由於影響受體之毒理作用在實驗上的鑑定相對容易，此定義也時常作為辨認之基準。ECHA 與歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 之內分泌干擾素鑑定指引建議依據 OECD 定義之雌激素、雄激素、甲狀腺素以及類固醇生成的內分泌活性測試作為判斷依據。

因為內分泌干擾素的定義仍存有許多不確定性，目前國際上採用定義時多無明訂應採用何種檢測數據。目前主要提供量化準則指引的單位為 OECD 以及美國環保署。OECD 提出之內分泌干擾概念框架將相關文獻研究依照其提供之資訊，分為五種等級（表 13）：1) 第一階段： 回顧式研究，無新數據，目的在於蒐集現有科學資料，包括毒理資料以及電腦模擬數據的彙整，確認是否有足夠證據鑑定其危害性；2) 第二階段： 提供特定內分泌作用機制或作用途徑實驗數據的體外研究，目的在於作用機制 (MoA) 之鑑定。透過建立預測危害結局路徑 (Adverse Outcome Pathways, AOPs) 的方式來判斷與規劃是否進行後續檢測；3) 第三階段： 提供特定內分泌作用機制或作用途徑實驗數據的體內研究，目的在於檢測可能之內分泌干擾效應，以及該效應與作用機制之關聯。此階段主要透過使用敏感性較高質動物實驗來鑑定化學物質之內分泌危害；4) 第四階段：探討特定內分泌相關指標 (Endocrine-Relevant Endpoints) 是否具不良效應的體內研究，目的在於針對發育中或成年之個體進行健康指標的檢測。透過進行更多元的檢測已充分描述一化學物質之潛在內分泌干擾毒性。若仍有

疑慮才進行最後一階段之檢測；5) 第五階段：更全面調查在不同生命週期中內分泌相關指標變化的體內研究，目的在於鑑定長時間生命週期的潛在效應，例如包含兩世代之生殖毒性研究等檢測方法。此階段所觀察到之暴露劑量與效應將會是最適合用於對人類健康風險之劑量反應評估。相較之下，美國環保署採取以兩階段的篩選方式進行鑑定。第一階篩選 (Tier 1 Screening) 目的在於測試化學物質與雌雄激素、甲狀腺素等系統產生作用之可能性。第二階篩選 (Tier 2 Screening) 目的則在於鑑定該物質是否確實會產生不良內分泌效應，並進行完整風險評估，包括劑量反應與暴露評估。雖然前述定義上皆對暴露評估較無詳細描述，在內分泌干擾素鑑定時民眾與環境的暴露程度也是一主要考量之一。以 REACH 為例，內分泌干擾素的定義是與致癌、突變以及生殖毒性 (Carcinogen, Mutagen, and Reproductive, CMR) 物質相同的以 SVHC 分類的方式管制，最終目的在於找到更安全的替代品。由於是依照 SVHC 定義，因此 REACH 定義內分泌干擾素 (Endocrine disrupter, ED) 除了化學物質的毒性以及其機制以外，尚有使用量的考量，必須要到達一定的使用量以後才會有管制考量。

歐洲化學品生態毒理學與毒理學中心 (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, ECETOC) 是一集合了產官學界專家共同合作之組織，目的在於開發並推廣可信賴和永續的科學性解決方案，以解決產業、社會以及管制上的毒理相關問題。ECETOC 建議以 3 種科學數據鑑定化學物質，其中也包括建議應將內分泌干擾素之作用模式作納入科學數據考量 (Bars et al., 2011, 2012; Lewis, 2013)： 1) 內分泌所致的負面效應為生物個體或群體的型態、生理、生長、發育、繁殖等改變，以致功能受損、恢復力下降、敏感、易受其他不良因素影養；2) 內分泌活性 (Endocrine Activity)：內分泌系統間之交互作用；3) 內分泌干擾作用機制 (Mode of Action, MoA)，並依據證據強度 (Weight of evidence, WOE)，評估其危害性。鑑定篩選方法流程總共可分為 7 個步驟（表 11）。

表 11. ECETOC 內分泌干擾素鑑定步驟說明

步驟	說明	工具與引導提問
研究數據蒐集	評估個別研究與文獻之品質、可信度、再現性、一致性	使用工具 - JRC ToxR Tool: 鑑定文獻品質 - Tox-tool-reliability test: 排除第 3 與 4 類低可信度與無法歸類之研究
研究品質評估		
審查負面健康影響相關證據	依照內分泌干擾素(Endocrine disrupter, ED) 之概念框架審查文獻，將結果歸類為健康危害證據充足、不足、或欠缺	- 是否造成佐證內分泌干擾之健康危害？ - 涉及至少一種內分泌干擾之作用機制？ - 其他非內分泌作用導致危害的可能性？ - 不同研究是否觀察到一致之健康效應？ - 此影響是否與人類或動物有關？
審查內分泌活性相關證據	依照 ED 之概念框架審查文獻，將結果歸類為內分泌活性證據充足、不足、或欠缺	- 是否具有內分泌活性？ - 是否涉及其他與內分泌活性無關之作用？ - 測試結果是否具一致性？ - 體外或動物實驗結果是否可外推至人類？
整合證據和評估負面健康影響與內分泌活性之間連結的生物學合理性	是否有足夠的證據證實檢驗之化學物質具內分泌活性且因干擾內分泌引發不良健康反應？若為是，則就生物學角度評量「負面健康影響」和「內分泌活性」之間的連結。	- 是否經由特定的內分泌干擾作用機制連結負面健康效應和內分泌活性？ - 偵測到之劑量反應關係是否一致？ - 機制上的關鍵作用與可能之健康危害在發生的時間點上是否契合？另外，是否有必然性？ - 能否排除非內分泌相關之作用機制？ - 是否攸關人類或野生動物健康？ - 是否有足夠的證據證實「負面健康影響」和「內分泌活性」間有合理的生物學連結？

步驟	說明	工具與引導提問
鑑定不確定因素	當研究結果不夠明確時，確認是否有其他研究可參考，如無，則需規劃進行研究取得新數據。若現有其他研究也都不明確，則無需加做測試。當資料欠缺或數據不足時，即便某一層級顯示化學物質具有潛在內分泌干擾特性，若其他層級實驗觀察不支持此結果，則需另補充證據。	
總結內分干擾類別	依據彙整資訊將化學物質進行總結分類。	- 當證據充足，依內分泌干擾素鑑定準則，鑑定化學物質之內分泌干擾屬性。當證據不作以下定論時，建議需補充何種研究數據以供日後鑑定。

相較於其他毒性，如致癌性與特定器官毒性效應，內分泌干擾素的作用模式之研究成果相對較少，已知的作用模式也較不明確，過去作用模式架構上也因此較少會探討到內分泌干擾素。但近年也逐漸在內分泌干擾素的機制上有更多分類定義，能夠協助判斷一化學物質是否具有其中一種關鍵機轉（如表 12） (Combarnous & Nguyen, 2019; Kassotis et al., 2020)。

表 12. 內分泌干擾素的關鍵機轉 (Combarnous & Nguyen, 2019)

項次	內分泌干擾素關鍵機轉類型
1	與荷爾蒙受體鍵結後，活化細胞的訊息傳遞路徑
2	與荷爾蒙受體鍵結後，抑制細胞的訊息傳遞路徑
3	與細胞的訊息傳遞路徑下游的受體成分作用
4	刺激內生性的荷爾蒙的生物合成
5	抑制內生性的荷爾蒙的生物合成
6	與循環性荷爾蒙結合蛋白鍵結
7	刺激或抑制荷爾蒙結合蛋白的生化合成或降解
8	刺激荷爾蒙受體的表現
9	抑制荷爾蒙受體的表現

表 13. 內分泌干擾素定義檢測準則

	USEPA	OECD
階段說明	第一階篩選 (Tier 1 Screening) 目的在於測試化學物質與雌雄激素、甲狀腺素等系統產生作用之可能性。 第二階篩選 (Tier 2 Screening) 目的則在於鑑定該物質是否確實會產生不良內分泌效應，並進行完整風險評估，包括劑量反應與暴露評估。	➢ 第一階段： 回顧式研究，無新數據 ➢ 第二階段： 提供特定內分泌作用機制或作用途徑實驗數據的體外研究 ➢ 第三階段： 提供特定內分泌作用機制或作用途徑實驗數據的體內研究 ➢ 第四階段：探討特定內分泌相關指標 (Endocrine-Relevant Endpoints) 是否具不良效應的體內研究 ➢ 第五階段：更全面調查在不同生命週期中內分泌相關指標變化的體內研究

	USEPA	OECD
體外試驗	（第一階段） ✧ 與雌激素受體結合測試 ✧ 雌激素受體轉錄活性測試 ✧ 與雄激素受體結合測試 ✧ 類固醇荷爾蒙合成測試 ✧ 芳香酶活性測試	（第二階段） ✧ 與雌激素受體或雄激素受體結合的能力 ✧ 雌激素受體轉錄活性 ✧ 雄激素受體轉錄活性 ✧ 甲狀腺素受體轉錄活性 ✧ 腎上腺 H295 細胞的類固醇生成 (OECD TG 456) ✧ MCF-7 乳癌細胞增生反應
體內試驗	（第一階段） ✧ 雌鼠子宮增生測 ✧ Hershberger 雄鼠性徵試驗 ✧ 雌鼠青春期發育試驗 ✧ 雄鼠青春期發育試驗 ✧ 兩棲動物變形試驗 ✧ 魚短期繁殖試驗	（第三階段） ● **哺乳動物測試** ✧ 雌鼠子宮內膜增生試驗 ✧ Hershberger 雄鼠性徵試驗 ● **非哺乳動物測試** ✧ 非洲爪蟾胚胎甲狀腺信號試驗 ✧ 兩棲動物變形試驗 ✧ 魚繁殖篩檢試驗 ✧ 魚類篩檢試驗 ✧ 雌棘魚雄性化篩檢

	USEPA	OECD
	（第二階段） ✧ 日本鵪鶉兩代毒性測試 ✧ 青鱗魚一代延伸性繁殖試驗 ✧ 兩棲動物幼體生長發育試驗	（第四階段） ● **哺乳動物測試** ✧ 28 天重複投藥試驗 ✧ 90 天重複投藥試驗 ✧ 一世代繁殖毒性試驗 ✧ 雌雄青春期試驗 ✧ 未去世之成年雄鼠內分泌篩檢試驗 ✧ 出生前發育毒性試驗 ✧ 慢性毒性和致癌性試驗 ✧ 生殖篩檢試驗 ✧ 28 天重複投藥與生殖篩檢結合試驗 ✧ 發育神經毒性試驗 ● **非哺乳動物測試** ✧ 魚類性發育試驗 ✧ 魚部分生命週期繁殖測試 ✧ 兩棲類幼體生長發育試驗 ✧ 禽類繁殖試驗 ✧ 軟體動物部分生命週期試驗 ✧ 搖蚊毒性試驗 ✧ 水蚤繁殖試驗 (雄性誘導) ✧ 蚯蚓繁殖試驗 ✧ 線蚓繁殖測試 ✧ 底泥中水生環節動物毒性試驗 ✧ 土壤中捕食性蟎繁殖試驗

	USEPA	OECD
		✧ 土壤中跳蟲繁殖試驗
		（第五階段） ● **哺乳動物測試** ✧ 延伸性一世代生殖毒性試驗 ✧ 兩世代生殖毒性測試 ● **非哺乳動物測試** ✧ 魚類生命週期毒性試驗 ✧ 青鱗魚多世代試驗 ✧ 禽類兩世代生殖毒性試驗 ✧ 糠蝦生命週期毒性試驗 ✧ 橈足類繁殖與發育試驗 ✧ 底泥中水生搖蚊生命週期毒性試驗 ✧ 軟體動物全生命週期試驗 ✧ 水蚤多世代試驗

備註：日本之認定過程僅提出應根據機制研究、流行病學研究、以及魚類和大鼠動物實驗判定是否具內分泌干擾特性，但並無指定特定檢測方法。動物實驗設計則多參考 OECD 建議之試驗指引。

第4章　　現有毒理資料探勘與篩選工具及演算法

4.1 章節摘要

風險評估過程中仰賴一定程度的毒理資訊，其中特別又以有害物質鑑定以及劑量反應評估此兩環節特別仰賴動物實驗的數據成果進行推估 (Nendza et al., 2013)。但由於國際對於動物保護倫理的重視，各國在化學品管制上將逐漸停止使用動物實驗數據。面對此改變，諸多研究已開始建立風險評估的資料品質鑑定方法以及非實驗性的毒理判定資料，包括高通量 (high-throughput)、計算毒理學以及電腦運算方法 (in-silico method) 、整試驗策略 (Integrated Testing Strategies, ITSs)，希望能取代 in-vitro 與 in-vivo 的方法。In-silico 試驗法是源自藥物動力學在開發新藥物時使用。本章節彙整目前發展中的工具以及演算法之主要方向。

4.2 高通量試驗工具：ToxCast 與 ExpoCast

美國為了能夠更有效率的評估多樣化學物質以及進行有效的篩選工作，大幅開發化學物質之高通量 (high-throughput) 評估工具與數據庫。其中 ToxCast 與 ExpoCast 是此應用的核心工具 (Dix et al., 2007; Wambaugh et al., 2013)。

ToxCast是為了應對要管理的化學品數量的急劇增加，由USEPA、美國國家毒性專案 (National Toxicology Program, NTP) 、美國國家衛生院 (National Institutes of Health, NIH) 和 USFDA 等國內外組織與機構合作發明。其基礎目的是為了加深對化學物質在人體內的作用模式有更深入的理解，以便利用 in-vitro 與 in-vivo 實驗數據推估與預測人體可能會產生之效應 (Richard et al., 2016)。

ToxCast 的開發過程涉及開發高通量的體外檢測方法以及在與毒性有關的生物途徑中測試化學物質並依據蒐集之數據建立危害預測模型。同時，ExpoCast 建立高通量暴露預測方法，並在媒合兩邊資訊以後評估化學物質之風險（圖 8）。在此流程中除了能夠協助篩選出高風險物質以外，也同時能建議針對性試驗的優先順序。目前 Tox21

專案擁有最大的數據庫，包括環境，消費品，阻燃劑，藥物與食品添加劑化學品等化學物質。ToxCast 也極力發展應用程序在內分泌干擾素上使用。

ExpoCast 依據化學物質從生產後，經歷的各種環境宿命與途徑，從來源直至最後產生暴露的過程建立眾多一般民眾之暴露情境。並利用環境檢測數據、生物檢測數據、化學物質生產量、安全資料表標示等數據以及暴露評估模型推估進行高通量推估與概算各化學物質可能之暴露。並結合 ToxCast 推估之參考濃度與劑量判定以進行風險評估。

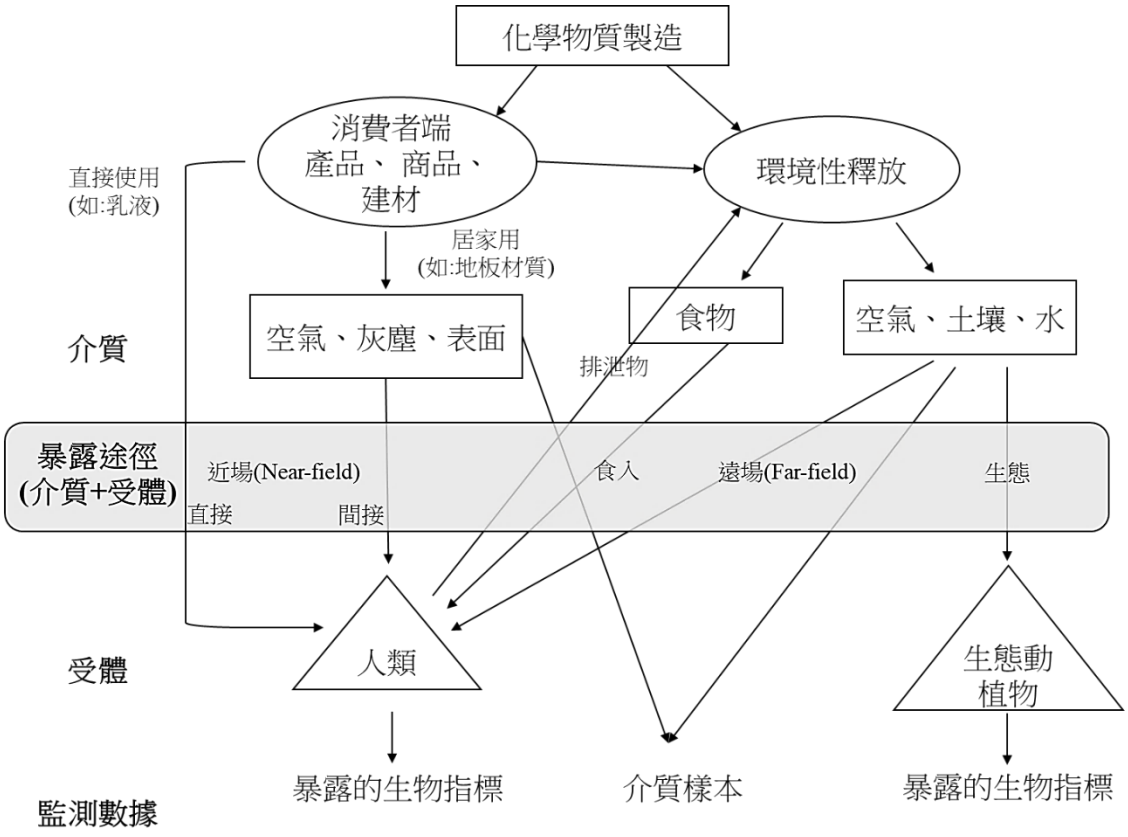


圖 8. ExpoCast 暴露情境建立 (Wambaugh et al., 2013)

4.3 QSAR

不管在歐盟以及美國，近年在毒性數據蒐集上，皆訂定動物實驗應是在沒有其他替代方案下才使用之最後的手段。在進行新的動物實驗之前應盡可能在不影響對民眾的保護以及風險評估完善程度的前提下使用替代方案。運用計算毒理學發展出之 QSAR 工具能夠以結構模擬的方式推估化學物質可能會有之特性以及作用機制。依據資料庫中之化學物質實驗數據分析並依據其結構分類相似物質，進而模擬可能之代謝物，過程中也可藉此填補數據空白。在運用 QSAR 時必須確保其架構之相似性是有依據科學根據所建置，也確保化學物質與結構屬於 QSAR 模型的適用範圍內，並判斷 QSAR 分析的結果之精準度是否符合評估需求以及記錄有關使用之方法。

另一 QSAR 應用的方式是交互比對法方法 (Read-across) ，此方法是透過其中一化學物質之效應（源）另一化學物質之相同效應（目標）之架構（圖 5）。此方法的使用前提假設適當化學物質在某程度上結構或作用模式相似時，則可視為是具有相似毒性的。當分類一組化學物質後，則能利用各自之明確參數去推估一資料較缺乏的化學物質之過程 (Ball et al., 2014; Escher et al., 2019; Vink et al., 2010)。QSAR 的發展至今也成為許多計算毒理學工具的根基。以下針對兩種 QSAR 模型的延伸應用工具說明。

4.3.1 條件毒性值 (Conditional Toxicity Value, CTV)

多數基於風險的環境與健康決策中依據之評估過程仰賴流行病學與實驗動物數據，來定量估計風險並依此制定毒性限量閾值。此種方法在評估有相當大的數據、時間和資源需求，但實務上因為許多環境中之化學物質往往缺乏重要數據而不適合以此種方法評估 (Wignall et al., 2018)。面臨目前需要評估之化學物質持續增長，現今風險評估研究上也面向開發預設篩選方法，藉此運用於評估缺乏特定資訊之化學物質 (National Research Council et al., 2009)。參考的依據從利用短期研究的實驗數據來外插推導至長期毒性估計值，並在近年此種形式也逐漸演變為基於 QSAR 模型的毒性值預測。

隨著 QSAR 工具的發展，此領域之應用也逐漸延伸至風險評估中的其他流程。雖然 QSAR 最初主要是應用於有害物質鑑定，但在納入考量化學物質之限量值以後，也可將其用於劑量反應之估算。條件毒性值 (Conditional Toxicity Value, CTV) 預測工具 (http://toxvalue.org/) 便是為此應用而開發的工具 (Wignall et al., 2018)。 CTV 預測工具是根據 QSAR 模型改良，可根據化學物質的結構預測一系列經常在風險管理決策中使用的毒性限量值（圖 9）。名稱中之「條件」(Conditional) 之命名是用於區分 CTV 依據 QSAR 模型建立之限量值與傳統依賴人類、動物和其他數據所推估之毒性限量值之不同。目前 CTV 工具可預測參考劑量 (Reference Dose, RfD)、參考濃度 (Reference Concentration, RfC)、食入斜率因子 (Oral Slope Factor, OSF) 以及吸入單位風險 (Inhalation Unit Risk, IUR)。CTV 預測推估工具是透過彙整各國與公家單位之參考濃度、毒性限量值以及實驗數據後在來開發定量 QSAR 模型所建立的。CTV 的操作僅涉及非常簡單的程序，首先搜索化學物質後，選擇希望考量之毒性限量值後即可預測不同的毒性限量值，並依此結果做後續之篩選以及暴露評估的比較參數。

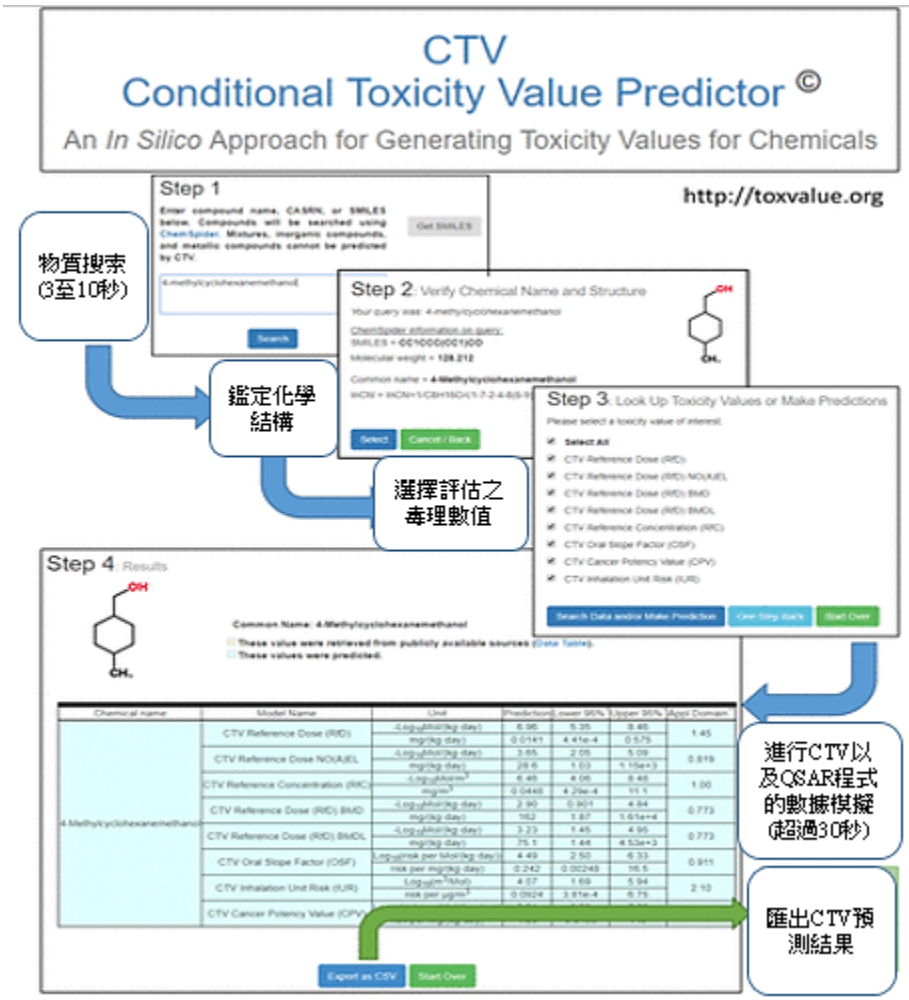


圖 9. CTV 流程摘要 (Wignall et al., 2018)

CTV 的最大優勢之一是在無法獲得傳統毒性數據或人體健康評估的情況下，以此方法可以簡易的初步預測毒性值，以便快速定量地評估環境化學品的風險。驗證實驗結果也顯示此方法推估之限量值不確定性也僅落於一個數量級之間。此類型的應用也因此適合用於評估數據貧乏之化學物質的風險。相較於大多數 QSAR 工具，如 ToxTree 以及 OECD QSAR Toolbox 等工具僅是將化學物質分類為是否有毒性來鑑定其有害性 (Patlewicz et al., 2008; Pradeep et al., 2016) 。相較之下，CTV 是少數能運用於量化推估危害效應的工具。

4.3.2 Threshold of toxicological concern (TTC)

加拿大之化學物質管理計畫之中為了篩選並排除低風險之化學物質，採用毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 作為鑑定的依據 (Government of Canada, Environment & Canada, 2016; Nicolas et al., 2020; Scientific Committee et al., 2019)。TTC 的目標是為了在物質還未進入篩選程序前先進行評估，將預計對一般民眾暴露極低的物質排除。TTC 的使用條件是該化學物質必須具有已知化學結構，估計暴露程度相對較低，並且缺乏該化學物質之毒性資訊時，則可運用 TTC 進行物質的篩選風險評估。由於這是一種相對簡易的篩選方法，因此並不適用於已受管制且對風險評估有特定要求的化學物質。除加拿大的化學品管理計劃外，TTC 也用於食品包裝容器中使用的物質、食品添加物 (Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) 以及藥物中的雜質 (Kroes et al., 2005)。此外，該方法目前不適用於基因毒性致癌物和內分泌干擾素，尤其是當其作用方法與人類的適用性尚不明確時。而如證據顯示上述之不良效應，則應進行更完整的風險評估。

TTC 的應用最早是由 Cramer、Ford 以及 Hall (1976) 提出作為一優先篩選工具，其歷史多半為應用於食品以及食入化學物質之評估。Cramer 等人設計出 33 項問題分類化學物質之作用模式（圖 10），最後總共分成三種類別，根據在這三種類別內的化學物質之動物實驗數據保守推估其限量值，若推估之暴露量低於此限量值，代表化學物質的風險極低，應可排除至清單外（表 14）。

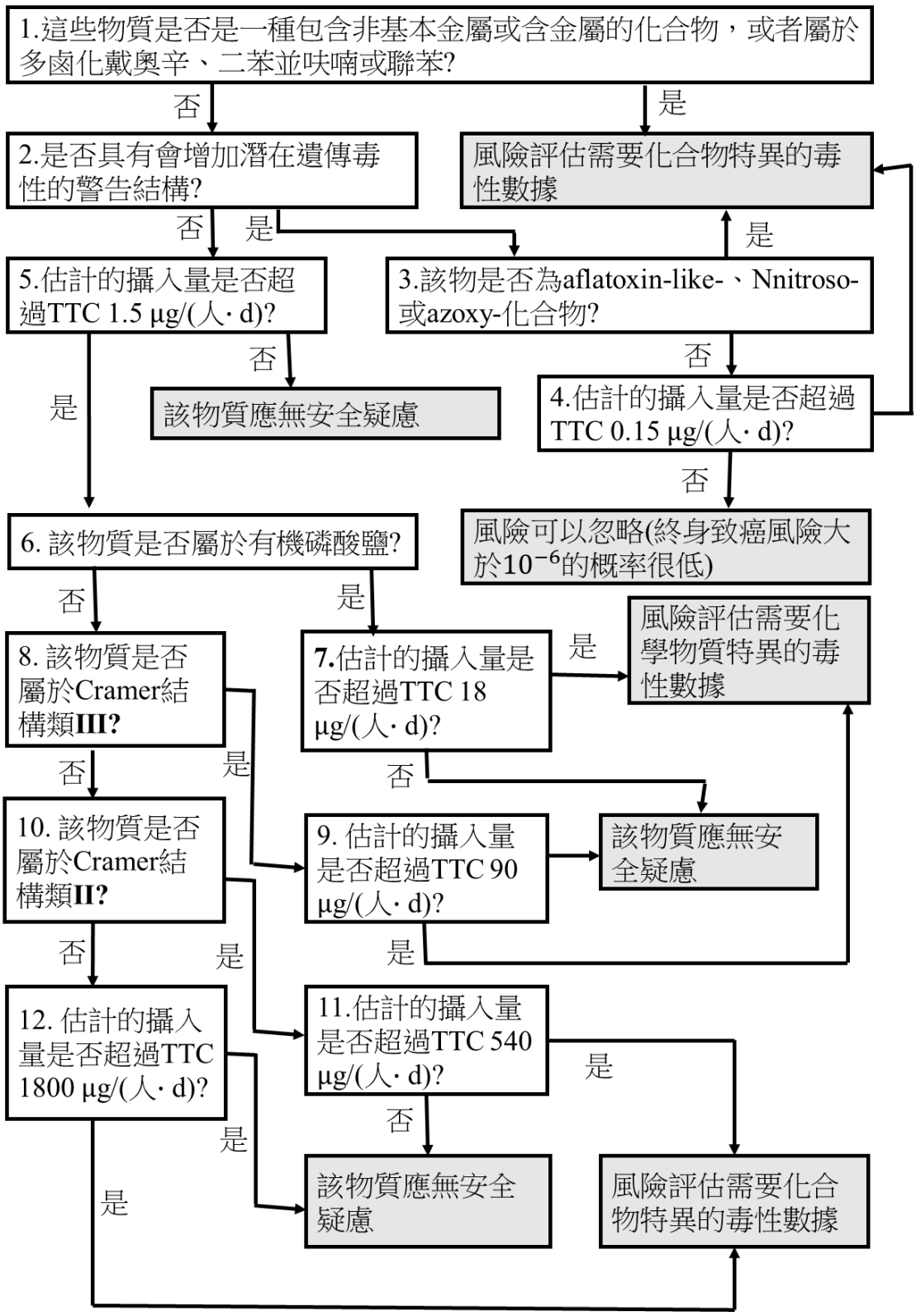


圖 10. TTC 決策流程圖 (Government of Canada, Environment & Canada, 2016)

表 14. TTC 之作用模式分類定義 (Scientific Committee et al., 2019)

Classes	描述說明 (Descriptions)
Class I	有簡單化學結構且單純的作用機制之物質，被認為具有低順位的口服毒性。例如：常見的化學結構骨架 (normal constituents of the body)、簡單的側鏈 (simply-branched)、非環狀脂肪族碳氫化合物 (acyclic aliphatic hydrocarbons)、常見的碳水化合物 (common carbohydrates)、常見的萜烯類化合物 (common terpenes)、具有磺酸鹽結構之物質 (substances that are sulfonate or sulfamate salts)。
Class II	第二類化學物質之定義為比第一類物質更有危害性，但沒有具有第三類物質所具備之特定活性官能基。例如：食物中常見的成分中，除了擁有醇基 (alcohol)、醛基 (aldehyde)、單鍵酮基 (side-chain ketone)、酸 (acid)、酯類 (ester)、鈉 (sodium)、磷 (potassium)、磺酸鈣 (calcium sulfonate or sulfamate)、無環縮醛 (acyclic acetal or ketal)、單環酮基 (monocycloalkanone)、具有或無環狀酮基的橋環狀物質 (a bicyclic substance with or without a ring ketone) 之外並沒有其他之官能基之物質。
Class III	有明顯之毒性或是擁有具有活性之官能基結構之物質。例如：除了有碳 (carbon)、氫 (hydrogen)、氧 (oxygen)、氮 (nitrogen)、二價硫元素 (divalent sulfur)、部分苯衍生物 (certain benzene derivatives)、部分雜環的衍生物 (certain heterocyclic substances)、擁有三種官能基的脂族化合物 (aliphatic substances containing more than three types of functional groups) 之外的物質。

4.4 文字探勘工具：以 CRAB 為例

上述工具以及化學物質之分類皆視 MoA 的建立為一相當重要的鑑定資訊。然而，鑑定化學物質之 MoA 是一相當繁瑣且耗時之過程。鑑定過程中往往需要徹底審查數篇相關文獻資料。傳統完整之風險評估，以美國整合風險資訊中心 (Integrated Risk Information System, IRIS) 來說，評估一種化學物質最多需要兩年的時間 (European Chemicals Agency, 2020)。

為此，從生物醫療領域發展出的文字探看技術也開始被應用於風險評估領域中。以生物醫學致癌風險評估 (Cancer Risk Assessment in Biomedicine, CRAB) 為例，此演算法即是為了利用文字探勘來彙整毒理文獻所開發之工具，目的在於實務上協助致癌性風險評估的文獻回顧過程 (Korhonen et al., 2009, 2012)。此工具將蒐集的摘要根據分類法自動分類，分類法涵蓋了用於癌症風險評估所需要的各種科學數據類型，如流行病學、動物試驗、基因突變研究等 (Korhonen et al., 2012)。

此工具的建置是依據支持向量機 (Support vector machine, SVM) 建置之機器學習演算法建立摘要之分類法則。操作過程使用者僅需從數據庫中檢索摘要，工具則會自動分類摘要，作為風險評估之起點。

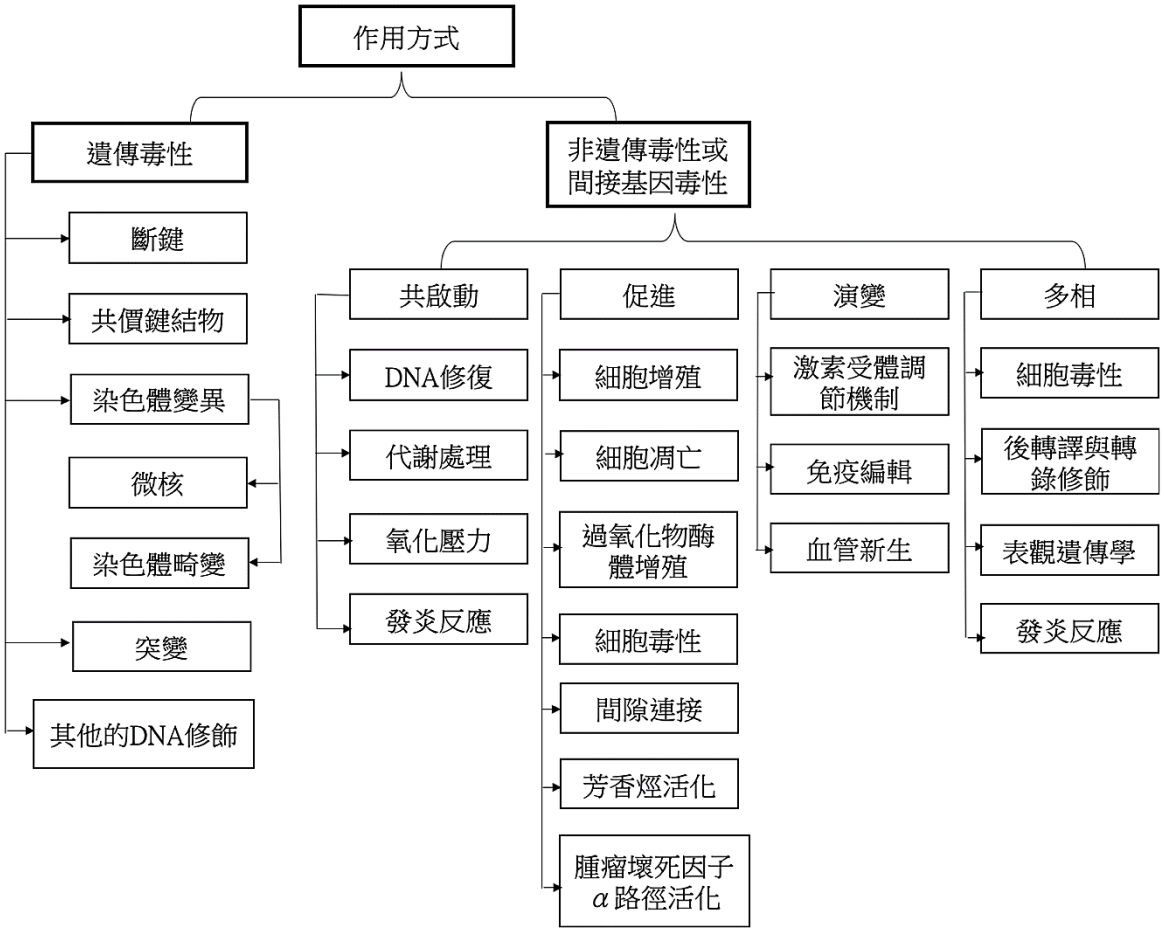


圖 11. 作用模式自動分類圖 (Korhonen et al., 2012)

建立作用模式時需彙整多種類型之文獻。以「人類研究/流行病學」此類別為例，光此類別之文獻即具有對應於不同類型之子類別，包含生物偵測、腫瘤效應、非致癌性研究、短期、長期暴露流行病學研究等。每個類別在分析過後皆自動設立關鍵字（圖 11）。

在分辨研究類別以後，第二項之分類法式依據科學證據所描述的 MoA 類型，CRAB 目前涵蓋兩大類主要之致癌作用模式，基因毒性與非基因毒性，其中各自之子項目等同描述完整的作用模式的關鍵事件，例如：斷鍵、染色體變異、突變和其他 DNA 修飾皆會為基因毒性之 MoA 提供了更完整且確切之 WOE 證據。

第5章　國際現行以風險評估作為化學物質分類所依據之風險評估報告項目

5.1 章節摘要

本章節針對風險評估報告之呈現項目規範 (risk assessment report criteria) 進行探討以確保評估品質以及透明度；針對風險評估報告之項目規範之探討方式，本計畫彙整各國風險評估準則，包括歐盟、美國以及加拿大在進行風險評估時的考量項目，而其考量項目包括範疇、問題界定、毒性、劑量反應評估、不確定性分析等各環節之敘述，以及資訊呈現方式，並依此作為研提我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目之依據。

5.2 各國風險評估報告之項目之比較

本計劃彙整加拿大、美國以及歐盟三國家之風險評估報告的規範及指引以比較其呈現項目（如表 15 與表 16）。

表 15. 加拿大、歐盟與美國之風險評估報告項目（問題界定與毒性評估）

人類健康風險評估項目		加拿大	歐盟	美國	臺灣
主	次要項目	需求			
問題界定	人類健康概念模型	運用於風險評估上的人類健康概念模型	模型選擇上的指引	範疇與暴露情境	環保署、職安署、食藥署參考不同指引
	風險評估的對象	有針對風險評估對象特別定義，例如: 來源、受體、風險評估的評估方法、數據的使用與品質、不確定性	與前者相同	與前者相同	與前者相同
毒性評估	有害物質鑑定	1. 提出潛在健康危害效應 2. 鑑定化學物質有沒有閾值特性	CLP 指引	1. 毒性資料的概述 2. 關鍵事件中的辨識 3. 作用模式	與前者相同
	劑量反應評估	1. 敘述劑量反應在各個途徑中產生不良健康效應的可能性 2. 如可能，評估適當的毒性限值 3. 分析使用資料的不確定性的來源			參考 NOAEL 以及參考劑量/斜率因子

表 16. 加拿大、歐盟與美國之風險評估報告項目（暴露評估與風險特徵化）

人類健康風險評估項目		加拿大	歐盟	美國	臺灣
主	次要項目	需求			
暴露評估	受體特性	敘述各個人類受體之特性以及定義人類健康概念模型	暴露情境框架	定義目標受體以及敏感族群	與前者相同
	暴露途徑分析	1. 敘述各個暴露途徑辨識 2. 辨識尚不完整的暴露途徑		暴露路徑與暴露途徑	與前者相同
	劑量評估	對暴露路徑提出: a. 暴露頻率與時間 b. 暴露強度 c. 不確定性如何影響結果	與前者相同	與前者相同	與前者相同
風險特徵化	健康風險量化敘述	暴露與劑量反應文獻數值之對照	1. 數據不足 2. 不需要管理措施 3. 需要管理措施	高順位或低順位	職安署 （風險五等級）
		閾值的建議標準	風險管理措施建議	建議閾值	風險管理措施建議
	不確定性的討論	提出多少不確定性會影響敘述之風險陳述在報告章節中以及管理之需求，如：風險	不確定性的特性化	評估的信心 (三階層)	無特別說明

各國在風險評估的要求項目之定義包含評估之問題界定、彙整風險危害之來源、暴露的受體（要保護之對象）以及使用之數據及其品質與架構，都需要在風險評估報告中敘述。以加拿大之風險評估之項目為例，有明確定義其需求之項目標題，在其人類概念模型中 (Human conceptual model) 定義實際產生危害的對象與產生危害的來源與受體的連結 (Health Canada, 2006)。而在美國風險評估報告項目中人類概念模型則特別強調暴露的情境 (condition of use)，藉此定義受到危害之群眾。相較之下，歐盟在此部分則在暴露情境的描述上則將情境進行分類，並為了 REACH 需求而提供指引推薦適用之模型。在整體風險評估架構之描述下，各國風險評估的對象之描述皆大致相似。毒性評估步驟之目的是為了鑑定化學物質之潛在健康危害效應，敘述劑量反應在各個途徑中產生不良健康效應的可能性，以鑑定化學物質是否具有閾值特性並依據彙整之資料，估算適當的毒性限值同時分析使用資料的不確定性的來源。加拿大與美國的執行方式採用文獻回顧的方式蒐集其毒理概述以及關鍵事件的鑑定，而美國在此部分之指引則更加強調作用模式 (mode of action, MoA) 之陳述。而歐盟則依照 CLP 定義之毒性分類依據之數據蒐集資料並鑑定，藉此描述如生殖毒性與致癌性等各種危害之信心程度。在劑量反應評估過程中，除了彙整現有限量值以外，各國相互參考之外也會去建立計算自己的數值。美國環保署自從開發基準劑量模擬 (Benchmark Dose Modeling, BDM) 法以後，以建議在資料允許的情況下以此做法取代傳統由 NOAEL (No observable adverse effect level) 換算之參考劑量 (United States Environmental Protection Agency, 2012)，國際上也逐漸跟進針對此做法提出指引 (Edler, 2014; EFSA Scientific Committee et al., 2017)。相較之下，我國在描述劑量反應評估流程時，主要仍以參考 NOAEL 或國際上現有的參考劑量與致癌斜率因子為主。

暴露評估方面，歐盟因應 REACH 的評估制度，不管是在消費者或是職業場所之暴露皆有特定之情境架構來協助進行描述暴露評估描述，也附有相關模型或軟體協助進行各類別之暴露評估 (Cherrie et al., 2020)；而加拿大在暴露評估的部分，會在暴露評估之項目中特別專項討論其不確定性。相較之下其他國家之指引則僅要求呈現綜合

性不確定性討論。我國之暴露情境描述上針對暴露因子的描述與暴露途徑等情境描述則較無既有格式。

在風險特性化方面，歐盟依照 CLP 分類定義其毒性，如致癌或非致癌後毒性後，再依據其後續動作判定分類，如：尚需蒐集更多資訊、目前無需做風險管理措施與需要風險管理措施等。美國則將物質評估結果分類為高順位或低順位風險，藉此判定是否需要研析風險管理措施或繼續執行更全面之風險評估。美國環保署在風險評估後也會考量是否建議限量值，然而歐盟與我國在描述建議風險管理措施時未對此特別說明。我國在環保署之風險評估指引上，主要僅判斷風險是否可接受，而職安屬之指引建議作業環境之風險評估依據風險矩陣所得之積分將風險分為五個等級來敘述，並依據風險之分級採取相應之措施。各國皆會在此章節對評估中之不確定性進行探討，美國採用評估之證據權重的衡量方式，將評估的結果以高、中、低三種信心水準分類。我國相較之下對不確定性之分析以及描述方法較無詳細說明。

美國環保署在化學物質管制之風險評估報告的要求上，除了一般性指引以外，也針對文獻蒐集與鑑定方式提供建議 (USEPA, 2018)。在應用於 TSCA 風險評估之系統性文獻回顧分析架構指引中，針對 TSCA 風險評估內整合系統性回顧的過程，包含資料之蒐集、搜尋、篩選、鑑定、整合與結果摘要皆提供建議原則。在附件中也針對各種資料提供鑑定準則和工具，依據各種資料來源種類建議品質計分方式與量表衡量整體資料品質之權重，作為 TSCA 確保風險評估品質之機制（ 表 17）。

表 17. TSCA 風險評估資料品質鑑定準則

項目	備註
物理化學特性資料	-
環境宿命資料	➢ 環境宿命資料來源種類 ➢ 資料品質量表
職業暴露與排放資料	➢ 環境排放與職業暴露之資料來源種類、資料品質量表 ➢ 協助資料品質鑒定之資料匯出範本 ➢ 監測資料 ➢ 環境排放資料 ➢ 已發表之環境排放或職業暴露模式 ➢ 來自過去已完成之暴露評估、風險評估、或其他報告之資料
消費者及一般民眾與環境暴露評估常使用之資料來源	➢ 監測資料 ➢ 模擬資料 ➢ 調查資料 ➢ 佐證暴露評估之流行病學資料 ➢ 實驗資料 ➢ 資料庫 ➢ 完成之暴露評估與風險特性化資料
生態危害研究	-
動物毒性研究	-
In-vitro 毒性研究	-
流行病學研究資料	-

5.3 我國各部會現行風險評估報告之項目之比較

我國現行既有之風險評估指引包含環保署之健康風險評估技術規範、勞動部職安署和衛福部之風險評估報告項目說明彙整如下表（表 18 與表 19）

表 18. 我國各部會現行風險評估報告之項目彙整（問題界定與毒性評估）

風險評估報告項目		行政院環保署	勞動部職安署	衛福部食藥署
主	次項目	項目需求指標		
問題界定	範疇界定	就營運階段可能運作或運作時衍生之危害性化學物質，辦理開發行為影響範圍內居民健康之增量風險評估	勞動場所一般職業安全衛生風險	食品相關之健康風險
	風險評估受體	特定範圍之民眾以及其高敏感族群	作業之勞工	一般民眾
毒性評估	有害物質鑑定	1. 蒐集毒理資料並配合各項因素加以考量來判斷化學物質為致癌或非致癌物質 2. 危害性化學物質排放源、排放途徑及排放量之確認	先依其工作環境或作業（製程、活動或服務）的危害特性，界定潛在危害的分類或類型	依照食品法典委員會(Codex)之原則規範
	劑量反應評估	1. 劑量與效應關聯性評估，有閾值: 利用計算移開點劑量 (Point of Departure, POD) 推估 NOAEL 以計算參考劑量 RfD (reference dose)；沒有閾值: 計算致癌風險(cancer risk)，並配合毒物動力學與生理學基礎的藥物動力學模式 2. 利用外插法來進行劑量效應的評估	依照人員傷亡與危害影響範圍來將嚴重度分級	與前者相同

表 19. 我國各部會現行風險評估報告之項目彙整（暴露評估與風險特徵化）

風險評估報告項目		行政院環保署	勞動部職安署	衛福部食藥署
主	次項目	項目需求指標		
暴露評估	項目需求指標	依照指引規定模式推估範圍內之民眾與高風險族群	依照安全衛生法規及職業安全衛生管理系統相關規範	無特別說明
	暴露途徑分析	職業暴露或環境暴露	依其工作環境或作業	無特別說明
	劑量評估	終生平均每日暴露劑量(LADD)或平均每日暴露劑量(ADD)	以預期危害事件發生之可能性以及防護設施之完整性及有效性評估危害事件發生的可能性	依照食品法典委員會(Codex)之原則規範
風險特徵化	健康風險描述	1. 風險度數值之估計，包含: 致癌風險度 (Risk)、危害指標(HI)、吸入性急毒危害指標 (Acute Hazard Quotient, AHQinh) 2. 判斷風險度之顯著性 (significance of the risk)	1. 以風險矩陣模式定性描述風險結果(風險等級 1~5) 2. 依據風險結果是否採取風險控制措施	與前者相同
	不確定性的討論	1. 風險評估過程中，各項假設或使用之模式、參數應詳加說明其合理性並考量風險的中數值 2. 風險的不確定性及變異性用數值分析，例 : 蒙地卡羅模擬法 (Monte Carlo simulation)	無特別說明	與前者相同

因國內各主管機關之執掌權責差異，比較之風險評估相關指引在特定項目之呈現要求以及詳細程度皆不相同。

以衛福部食藥署之風險評估指引為例，規範中並未明確要求在其風險評估報告中的項目，而是依照食品法典委員會 (Codex) 之原則作為評估流程依據，因此在風險評估成果之呈現較不一致。在問題界定中，因環保署、職安署以及食藥署各自之風險評估目的與需求皆有差異，在初步問題界定的描述已針對特定用途定義概念模型。例如：環保署之風險評估技術規範之流程圖主要適用營運階段可能運作或運作時衍生之危害性化學物質，辦理開發行為影響範圍內居民健康等應用之增量風險評估；而職安署則是針對勞動場所一般職業安全衛生風險；食藥署則對於食品相關之健康風險進行管制。在毒性評估上，環保署的風險評估項目要求事業單位針對化學物質物質進行毒理資料的蒐集以歸類為致癌或非致癌物質，接著在進行排放源的敘述，並且在確認物質是否致癌後，選擇對應之劑量反應關係評估方法，並藉由外插法以降低物種之間的不確定性；而職安署則較針對意外性評估，要求事業單位先依其工作環境或作業（製程、活動或服務）的危害特性，界定潛在危害的分類或類型，其後在針對人員傷亡以及危害影響範圍進行嚴重度的分級。暴露評估方面，環保署要求以終生平均每日暴露劑量 (LADD) 或平均每日暴露劑量 (ADD) 來敘述暴露劑量；而職安署以分級的方式來進行暴露劑量的描述，要求事業單位則針對作業項目之預期危害事件發生之可能性以及防護設施之完整性及有效性進行評估以得到可能性。最後，在風險特徵化的步驟中，環保署要求以量化的方式進行風險的敘述並設定容許值來判斷風險之顯著性，並進行不確定的探討與敘述。而職安署則是利用上述之嚴重度與可能性所形成之風險矩陣來判定風險等級，設定可容忍風險已將超越容許值之項目，進行對應之風險控制規劃。

5.4 討論

除了前述之國際主管機關之風險評估規範以外，本計畫也彙整分析現有相關文獻以及評論建議。

化學品管理計畫科學委員會 (Chemical Management Plan Scientific Committee, CMPSC) 針對目前其風險評估流程，建議在不確定性的探討上能夠更加透明化；採用標準化的方式呈現不確定性項目之摘要。以表 20 為例，從摘要即可快速判斷暴露評估過程中所採用的資料完整度以及其信心水準 (CMPSC, 2014)。除了透明呈現不確定性之外，此摘要也同時能夠協助辨適當取得何種新資訊或數據時能夠最大效益的降低現有不確定性。

表 20. 加拿大風險評估之報告項目中不確定性標準化表格

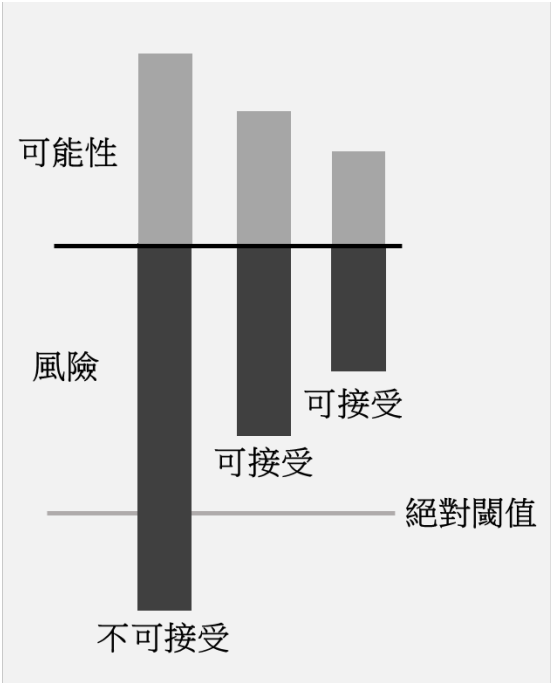
來源	實際量測	模擬推估
直接暴露	中	高
水	中	高
室內空氣	高	高
室外空氣	高	高
食物	高	高
粉塵	中	高
中：中不確定性 高：高不確定性 備註：高不確定性對應資料缺乏之情境		

5.4.1 風險評估中問題界定之範疇

風險評估應用會依據不同情境、對象以及主管機關等考量，參考不同的風險評估指引，此狀況與各國相比在我國更是明顯。因此，各風險評估指引之第一步驟「問題界定」上，通常較特定也較少有討論空間。相較之下，美國環保署以及歐盟 REACH 皆有較適用於一般性風險評估之指引，適用層面較廣。問題界定 (Problem formulation) 不僅在風險評估是個重要的環節，同時也會影響在後續之風險管理以及風險溝通的策略擬定。

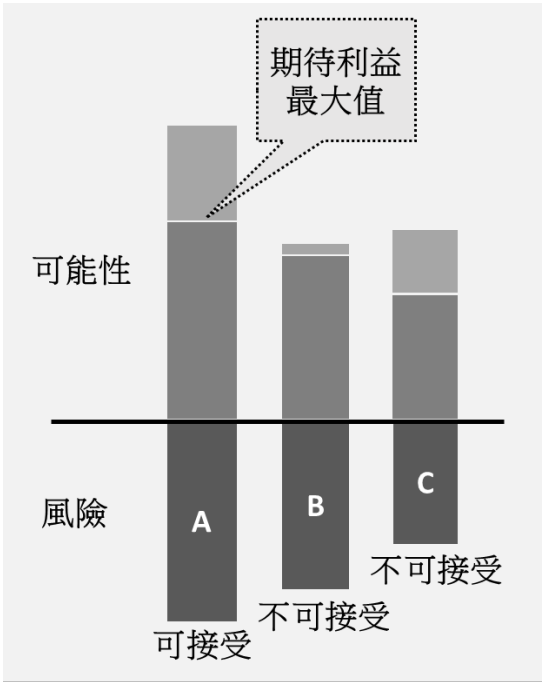
在環境與健康風險評估之框架上，決策基準 (Decision criteria) 上的討論主要採用兩種道德主義（

圖 12）道義主義 (Deontological approach)與功利主義 (Utilitarian approach) (Raybould & Macdonald, 2018)。道義主義方式傾向最低可接受風險，而功利主義方式則傾向最大利益 (Sanvido et al., 2012)。因此，如果採用功利主義方式在問題界定過程中若未能與利害關係人達成目標定義，在後期完成風險評估時可能會產生不同的結論，尤其是當在決策時，使用成本效益分析 (cost-benefit analysis) 等分析的時候，若未先定義清楚考量之目標，在風險與利益上難以做透明化的取捨判斷。



道義主義 (Deontological approach)-

關注最低可接受風險



功利主義 (Utilitarian approach)-

關注最大利益

圖 12. 功利主義與道義主義之可接受風險定義比較

目前最大決策之挑戰並不一定是因爲科學資料的缺乏，有時也歸因於未明確定義決策目標之基準 (Sanvido et al., 2012)。風險評估的目的是在於彙整現有之科學證據已協助判斷最佳決策。因此，基於科學證據 (Science-based) 之風險評估經常被錯誤理解為在評估過程中應排除所有政策面考量、目標以及判斷，但此作法往往也因此導致風險評估結果無法與後續決策連接，造成評估與管理兩環節之斷層 (Raybould & Macdonald, 2018)。政策風險管理通常使用比較性不同方案之風險評估結果來判斷較適合的決策。Raybould 等人 (2018) 比較了政策主導 (Policy-led) 與科學主導 (Science-led) 之風險評估架構（圖 13）。兩者皆是基於科學證據的評估方法，但兩者的差異主要在於評估目標的定義。政策主導之評估方式在開始評估之前就先定義不可接受的影響及風險為何，而科學主導之評估方法則常以虛無假說檢定的方式檢定每一個

方案之間造成的風險以及影響是否相同。兩者的差異在於風險評估結果是否能夠容易的轉換為決策建議。若能夠先行定義當下政策、社會或群體可接受之最高風險基準，在比較替代方案時也能同時呈現期適用性。反之，單純以科學主導之風險評估架構僅能呈現每一個方案之間的差異性，但有時無法明確判斷各方案在現行政策與環境下之優劣。

政策主導架構下之風險評估可先在問題界定時也同時定義保護目標 (Protection Goals)，將其設為此風險評估之目的。定義保護目標總共有三步驟： (Sanvido et al., 2012)

- 第一步：辨識現有法規架構下所考慮的保護目標類別，如：保護生物多樣性與健康影響等。各類別可能會有許多子保護目標項目。
- 第二步：從前項步驟之定保護目標類別中定義執行目標。每一保護目標以至少一個評估效應定義，例如：生物多樣性中要保護之項目或是可量化的保護指標。
- 第三步：定義各個效應之量測準則，並以此量測基準作為評估與決策之定義

保護目標的定義也可經由風險評估常見描述一危害對特定族群造成的損害來理解。但「損害」與否以及其嚴重性無法以客觀的方式定義。「損害」最常見之定義方法是與基準值 (baseline) 比較，但此資訊通常無從取得。一般「損害」的定義皆具有三項特質：第一，可能會在自然情況下產生。 第二，可量測。 第三，具負面效應。因此在定義「損害」時需要回答以下問題「誰或什麼需要被保護? 」、「需要量測之指標為何? 」以及「負面效應為何? 」。負面效應定義方式包括不可回溯之危害或是採用代理指標進行評估。此外，在定義過程中，亦可考量除風險評估指標以外的政策面向，以在風險評估過程中前期即優先強化問題界定之討論與描述，為了協助連接風險評估與管理決策流程。

圖 13. 政策主導與科學主導之風險評估架構比較

第6章　　風險管理架構與技術規範規劃

6.1 章節摘要

化學物質之管理過程中經常面臨必須在資訊不完整的情況下進行決策，但決策的困難並不一定完全是來自資訊的缺乏，而是來自缺乏明確決策目標與基準的定義。決策基準的不確定性來自其定義的困難，過程中必須彙整利害關係者各個面性的考量，往往需要長時間溝通才能達到共識。其中的面相包含社會、經濟、政治、技術等健康與環境風險以外的考量。因此，決策過程中必須整合各面向的指標，制定最佳決策。本章節彙整以經濟、政策、技術與社會面向作為化學物質管理考量之案例探討，並探討國際現行以風險評估建立政策之決策工具或模型，作為我國風險管理流程建議。

6.2 以經濟、政策、技術與社會面向作為化學物質管理考量之案例探討

風險管理仰賴系統性之決策程序以確保決策之品質以及透明性。隨著風險評估逐漸系統化，各國也隨之發展風險管理之決策流程。以加拿大為例，加拿大政府 (Health Canada, 2000) 修正了化學物質管理之決策流程，將風險管理的原則加入決策步驟中。

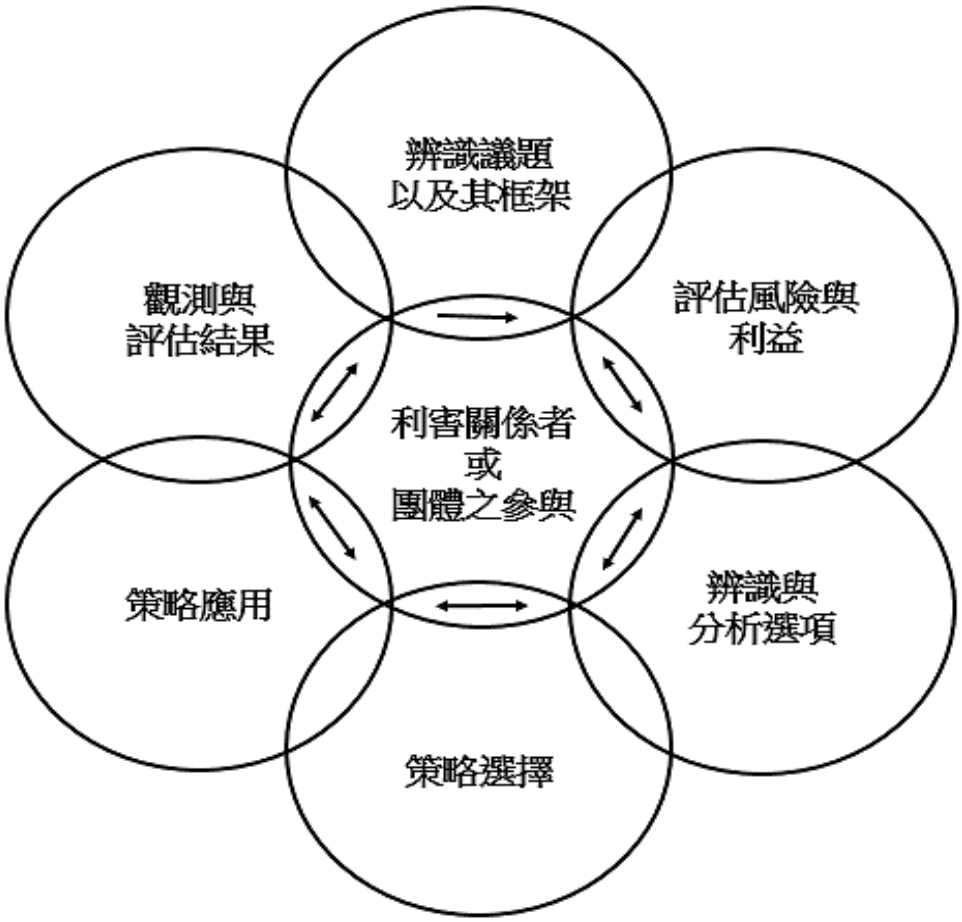


圖 14. 加拿大風險管理架構

在風險管理政策制定過程中引用決策架構的目的為透過標準化流程與工具以確保決策過程的品質，以及定義決策者和利害關係人的決策原則和基準。風險評估透過鑑定並指出潛在危害以及可能的替代方案，在這其中扮演一重要的角色。但除風險評估之外，決策過程中尚須考慮其他面向以及利害關係人之考量。因此，決策過程中必須同時考量風險、經濟、政策、技術可行性以及社會因素等指標。因此，決策分析領域中，特別是在環境評估決策應用上在風險評估建立政策之決策工具或模型的發展上也相當重視不同指標取捨 (Trade off) 之評估方式。以下內容探討不同多面向之化學物質管理考量案例以及該案例使用之決策模型或工具。

6.2.1 成本效益分析 (Cost-Benefit Analysis) 與社會經濟分析 (Socio-Economic Analysis, SEA)

社會經濟分析 (Socio-Economic Analysis, SEA) 是在 REACH 的化學物質管制流程中相當重要的一環節 (Chiu, 2017; Péry et al., 2013)。其目的在於輔助決策者判斷何種風險管理措施能夠為社會帶來最大效益。化學物質之授權使用只有在申請者能夠提供證據顯示化學物質已被適當的控制，或是證明其社會經濟效益遠大於其對人類以及環境造成的危害且沒有其他替代技術或化學物質。而在評估是否限制一物質時，當局必須透過 SEA 呈現該物質經限制後可以在一合理的時間內以符合比例原則的成本將風險降低至可接受的範圍。然而，何謂符合比例的成本，在 REACH 中並未特別定義。SEA 在限制提案的主要挑戰通常為評估上會缺乏此限制對生產者、消費者以及其他利害關係者之影響的相關資訊，造成衡量效益的困難 。

在 ECHA 當中，社會經濟分析委員會 (Socio-Economic Analysis Committee, SEAC)主要由各國委任之專家組成，負責提供當局決定授權使用特定 SVHC 或是限制特定危害化學物之建議 (Brouwer et al., 2014)。在實務上，REACH 限制使用一化學物質只要不會過度造成成本及行政上的負擔都是被認為是符合比例原則。REACH 之經濟與技術可行性評估考量是否有替代方案能夠有效的取代受評估是否限制使用之物質。

SEA 最常見的應用為以成本效益分析 (Cost-Benefit Analysis, CBA) 來評估針對環境以及公共衛生等社會利益以及成本。CBA 評估目的在於回答在何種情境下降低風險的成本會高於公共衛生以及環境的效益。淨現值 (Net Present Value, NPV) 是在衡量成本效益最常見的方法之一。NPV 之運作原理是將各個方案未來產生之收支現金流折現至現今等值，藉此比較不同方案之成本效益。此做法的缺點是必須將所有成本與效益轉換為同一單位（通常為現金）才能夠互相比較。無法以現金呈現之影響雖仍能告列入考量，但只能以質性的方式描述。

以鉛為例，鉛與其化合物時常使用於珠寶吊飾之生產，讓其更鮮豔、重或讓塑膠材料更加穩定。雖然鉛的管制在許多生活用品法規上已經相當嚴格，但在含有鉛之珠

寶吊飾，特別是孩童之珠寶吊飾並未特別受限 (EU, 2009)。鉛在珠寶吊飾內的使用限制提案就以 CBA 評估限制生產與販賣含鉛之珠寶吊飾的成本是否大於實施限制後的健康效益。此案例利用收支平衡分析來估算最低足以與限制含鉛之珠寶吊飾所產生的成本形成平衡之健康效益。收支平衡點定義為當限制的成本等同鉛被替代方案取代以後所產生的效益，並以需要含吞 (mouthing) 含鉛之珠寶吊飾多久才足以造成孩童失去一個智商 (Intelligence Quotient, IQ) 分數作為計算單位。產生之成本計算則是將孩童降低之 IQ 分數再乘上對應失去的就業市場平均收入。

儘管如此，鑑於已有證據顯示鉛添加在珠寶吊飾內的發生率逐漸增加，因限制珠寶吊飾內使用鉛與其化合物來降低風險而產生的效益也會逐漸升高。其他因限制提案而產生的間接效益包括保護勞工在製程生產中暴露到的風險，但這類效益缺乏量化數據，因此並未納入 CBA 分析中。在歐洲市場每年限制 10%的含鉛珠寶吊飾所產生的成本經推估後約為 460 萬歐元。所有歐洲人口含吞 (mouthing) 含鉛之珠寶吊飾之成本與效益的收支平衡點經推估為 IQ 460 分。每一 IQ 分數等同於約 1 萬歐元，根據過去文獻，此評估使用 3%折現率來推估嬰幼兒終身收入之 NPV。根據含吞與食入含鉛之珠寶吊飾所導致的 IQ 分數下降所需要之血液中含鉛量，回推收支平衡點為當孩童平均含吞含鉛之珠寶吊飾長達 32 秒。然而，過去研究顯示孩童之平均含吞時間為 100 秒，超出原先推估收支平衡點。此計算並未包含限制鉛使用後的其他健康與環境效益，因此推測總效益是被低估的。因此，該限制提案因為能夠在不造成過多成本的前提下降低風險，因此最終被認為是符合比例原則。此結論是根據目前已經有生產並販售使用無鉛合金之珠寶吊飾，且此替代方案也不會增加太多額外成本，因此推斷也具經濟與技術可行性。

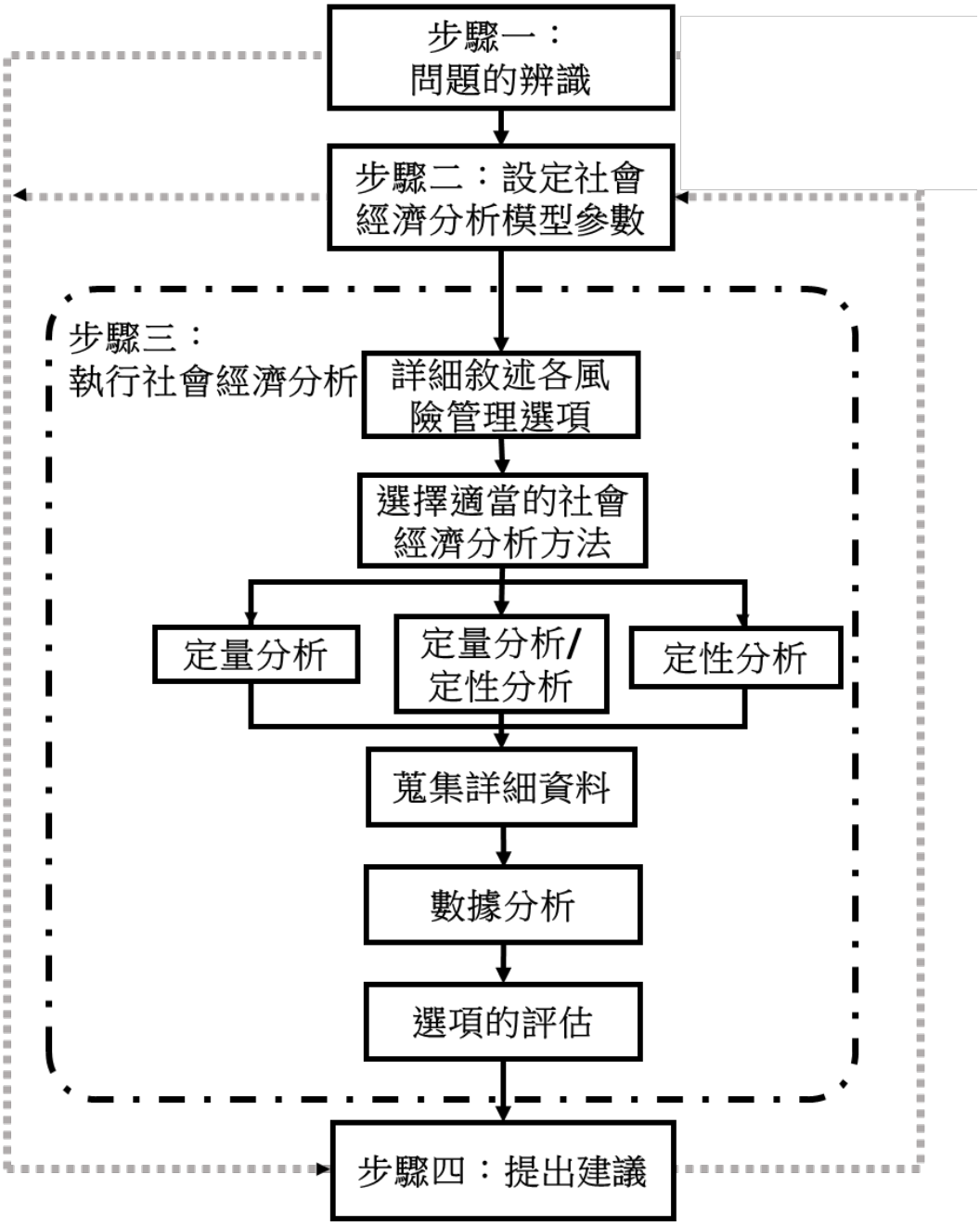


圖 15. 社會經濟分析流程圖 **(OECD** 指引**)**

6.2.2 多準則決策分析模型 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA)

多準則決策分析 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 是一依照規則分類 (Rule-based) 來將不同決策備案做優先順序排列之分析方法。原本是由社會科學領域中延伸出來，目的是為了同時考量多個目標與準則，現今在化學物質篩選上也逐漸被使用 (Bortz et al., 2014; Khadam & Kaluarachchi, 2003; Linkov et al., 2007)。

多準則模型之建立主要仰賴三個變項: 1) 認知樹 (Value Tree) , 2) 屬性 (Attributes) , 以及 3) 決策備案 (Alternatives)。在此模式中，一個認知樹代表各個目標、準則以及屬性的概念關係圖。而每個屬性定義為量化或質性的某個目標準則之量測指標 (Angelis & Kanavos, 2017)。

主要建立流程為 (1) 建立一認知樹 (Value Tree) 以鑑定及代表決策者的目標或主要考量；(2) 定義認知樹下游之屬性以量測其對應目標；(3) 選擇決策備案。認知樹的建立通常依照兩種做法，1) 由上至下 (top-down approach)，由主要決策目標或考量主導模型的建立，再由此目標拆解成副目標以及考量；2) 而下至上 (bottom-up approach) 則是由每個考量下的決策備案為出發點，依據各個屬性進行分類 (von Winterfeldt and Edwards, 1986)。

一般 MCDA 的呈現是將各個依變項提供評分，並在每一個決策備案的變項與結果之間計算出分數比例。為呈現不同準則之間的取捨，以加權平均的方式呈現決策者的取捨偏好後，計算每一方案的整理分數。MCDA 在環境評估的應用上在過去十年有相當多的研究應用發展，主要的應用演算法為階級分析流程 (Analytical Hierarchy Process, AHP) (Harder et al., 2015)。

MCDA 在化學評估上多使用於危害性評估以及化學生命週期評估上，但因為 MCDA 具有透明呈現機率性評估的特性，在作為依據暴露程度優先篩選化學物質管制上也逐漸受到關注。

美國環保署在開發 ExpoCast 的過程中，也導入 MCDA 決策模型，藉由此框架來協助依據化學物質之暴露狀況進行篩選決策建議。在此框架下，化學物質的評估是依據

其本身之化學特性加上民眾之行為以及化學物質之生命週期各階段之使用狀況進行推估 (Mitchell et al., 2013)。ExpoCast 的目標為透過高通量的方式評估化學物質在其生命週期的各個暴露情境可能產生的潛在暴露，並將此資訊彙整至風險評估與管理流程。因化學物質整個生命週期大多會觸及職業暴露、消費者暴露、污染與排放等各個環節，利用 MCDA 的架構能夠協助辨識各個參考準則之間的關係以及維護狀況。透過此方法也能將不同的暴露指標彙整，同時參考化學物質之物理化學特性，以及可能會影評暴露狀況的社會經濟等行為因子。以圖 16 與圖 17 為例，ExpoCast 之暴露評估認知樹可考量生物累積性、吸收、分佈、代謝和排泄(Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, ADME) 以及物理性危害之外，也同時考量生命週期上可能會有的暴露情境以及暴露來源。

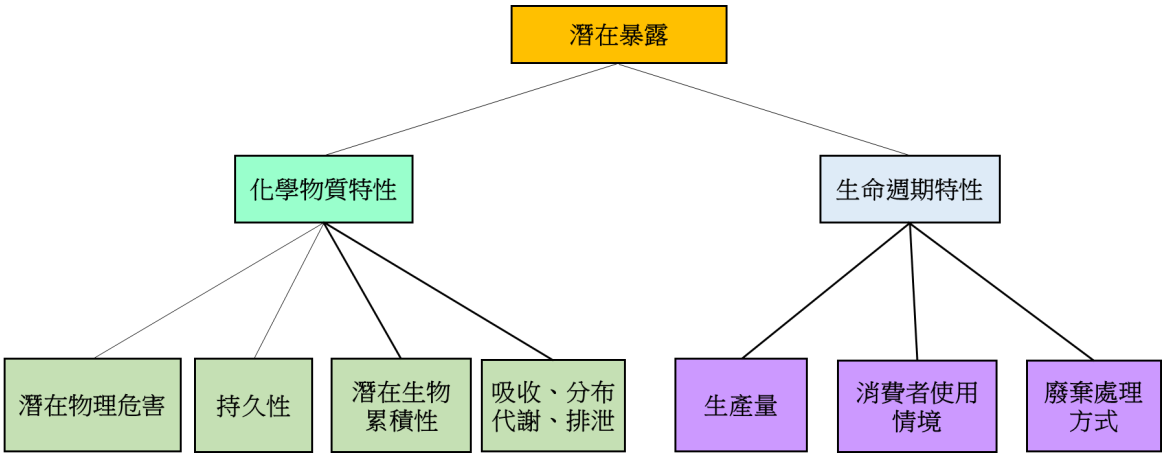


圖 16. 依據暴露篩選化學物質之多準則決策分析 (MCDA) 認知樹架構 (Mitchell et al., 2013)

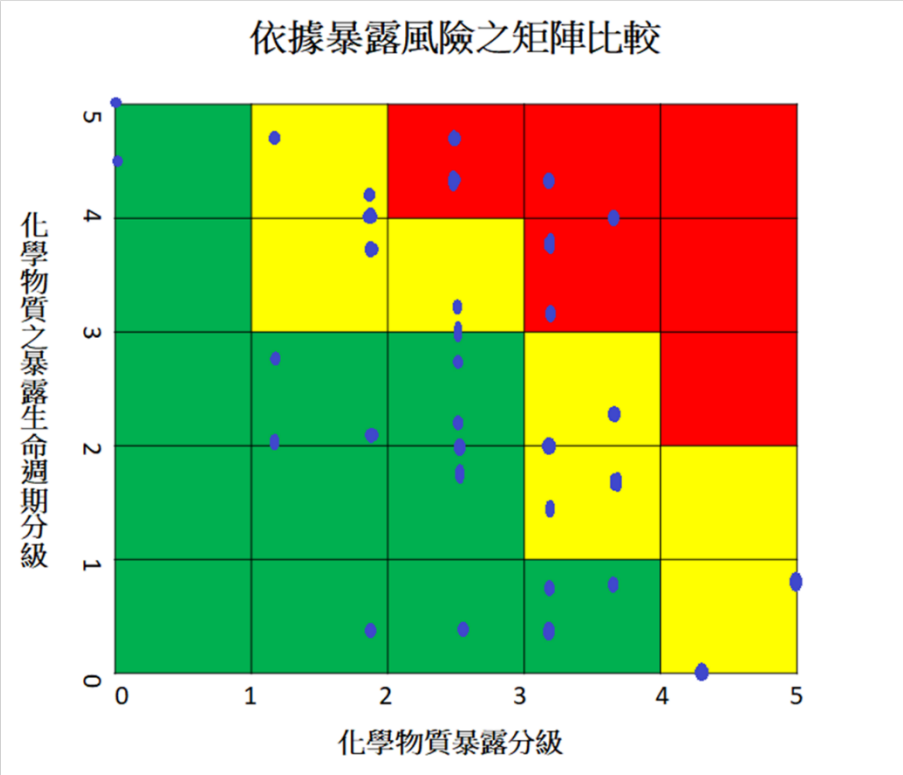


圖 17. 化學物質暴露風險矩陣 (Mitchell et al., 2013)

6.2.3 系統性回顧與證據地圖（Evidence Map）

化學物質之風險評估過程中因為需要鑑定的資料量與面向都極為龐大，在實際執行應用之效率都是其主要困境之一。自動化過程能夠協助整合科學評估以及考量社會因子作為決策參考。決策的流程一般是經由資料的統合分析，並加上專家建議的輔助而彙整而成，但在此過程中，不同專家在解讀科學證據以及資料時可能會因考量政策上的不同面向而導致每個專家結論的差異，而此差異又更近一步影響民眾與專家和主管機關之信任感 (Wittwehr et al., 2020)。目前風險評估以及管理自動化的發展主要的面相為自動化的系統性文獻蒐集輔助工具。

面對大量的毒理資料，統一建立化學物質資料庫（Chemical Space)，視覺化呈現現有化學物質資訊以及尚缺乏之數據能夠協助增加後續評估與管制之效益。QSAR 以及 TTC 的建立過程中也同樣利用建立資料庫以判定化學物質在結構、毒性或是作用模式之間的相似性 (Benfenati et al., 2011; OECD, 2017; Tsakovska et al., 2007)，並以此推

估相關毒性。此外，為確保能夠確實篩選需優先評估與管制之化學物質，除了學術文獻以外，自動化之資料探勘應當探索「灰色文獻」，包括社群新聞媒體以及其他文獻，讓新興污染物與危害物能在更早的時候就將其備註標籤 (Wittwehr et al., 2020)。此資料庫的維護及應用會隨著資料持續增加而變得更加困難。自動化過程可協助建立以及探勘其內容，提供篩選建議。搭配未來機器學習之發展，資料庫之探勘目前方向，包括自然語言分析以及群聚分析等資料探勘演算法。與傳統分析方法相比，此類演算法適用於資料形式不固定之數據，因此適用於面向多元之毒理資料分析。自動化的系統性文獻回顧除了能夠加速回顧時間以外，也能夠避免決策依據過於仰賴單一研究。

而資料形式方面，為了能夠更加提升化學物質管理效率，目前研究也逐漸發展從傳統之系統性文獻回顧轉向證據地圖 (Evidence Map) 的方向進行 (Miake-Lye et al., 2016)。證據地圖利用現今資料庫與資料科學的發展，將化學物質之文獻回顧以資料庫的方式呈現 (Wolffe et al., 2019)。過往系統性文獻回顧為求能夠準確回答問題，在文獻蒐集第一步即定義特定的研究問題，並將搜尋範疇聚焦至此封閉式提問方式。但此作法的缺點是因為提問單一，文獻回顧的成果的再利用性較低。此外，文獻回顧的呈現通常也以冗長的技術報告方式呈現，導致資料的探勘困難。相較之下，證據地圖採取開放式研究提問，並蒐集所有直接與間接相關資料，以資料庫排列的方式呈現文獻。此作法的好處是能夠利用資料探勘與分析技術視覺化呈現現有資料。以圖 18 為例，可透過數據比較相似之化學物質，協助在前期判斷哪些化學物質根據現有文獻顯示可能會具有相似毒性，協助鑑定是否列管關注。雖前期可能需花較長時間彙整訊息，但未來有新的相似化學物質評估時，可重新從彙整之資料庫搜尋並重新整合現有資訊，提高文獻回顧的再利用性。而若判斷風險疑慮高，可在僅針對高風險之化學物質進行系統性文獻回顧鑑定。

以管制角度來說，除了初期篩選評估之外，為了能衡量管制效果，也必須持續監測化學物質之新動態。透過證據地圖的文獻資料庫建立，新資訊能夠隨時更新並更輕

易的在資料庫裡視覺化呈現出來，就能判斷新數據是否與管制介入前相比有所改善。

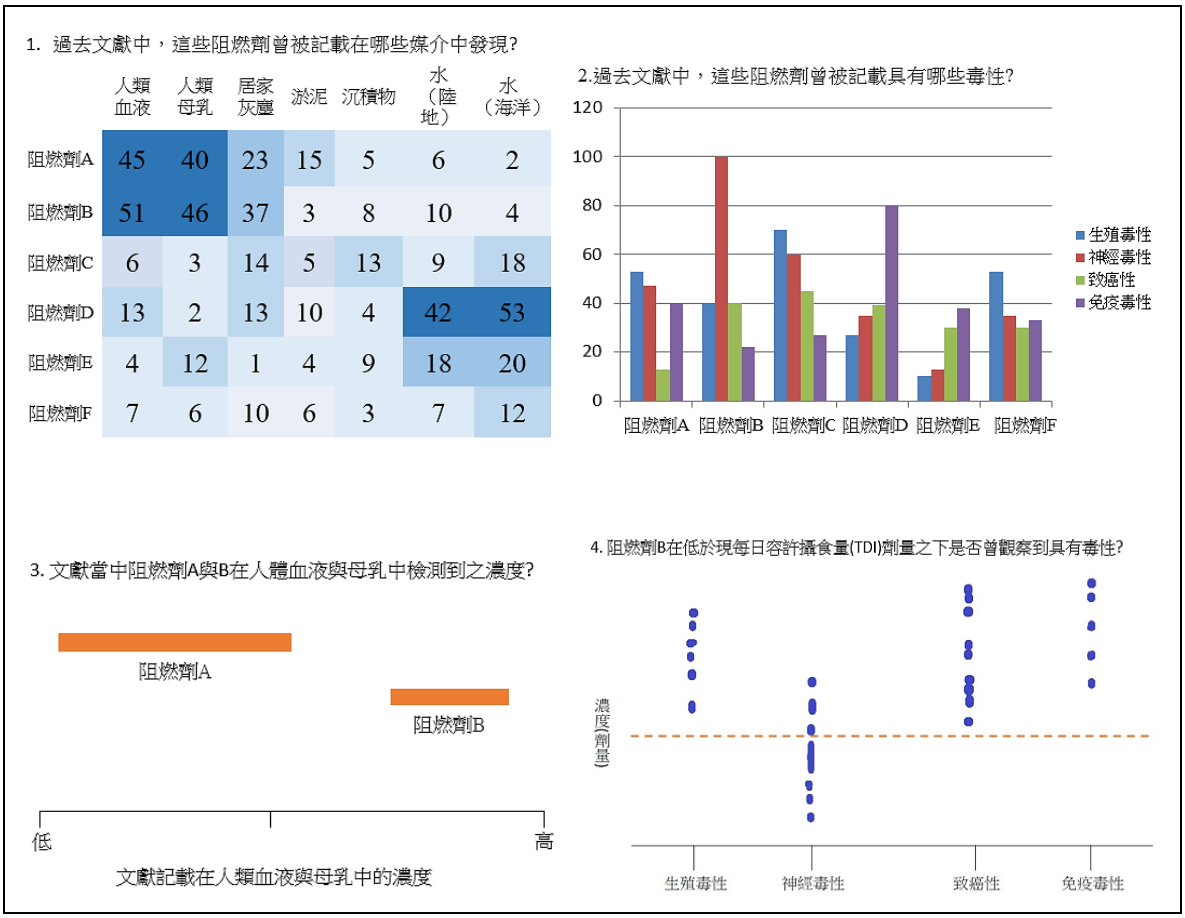


圖 18. 證據地圖視覺化呈現現有文獻完整度 (Wolffe et al., 2019)

相似於證據地圖的概念已有些實際應用。 Science in Risk Assessment and Policy (SciRAP) 是一款線上的文獻品質評估軟體，用於彙整與評估文獻品質，確保政策管

制是依據良好之數據 (Beronius et al., 2018; Molander et al., 2015)。此軟體以視覺化的方式敘述現有文獻的完整程度，並建議尚缺乏之數據（ 圖 19、圖 20）。

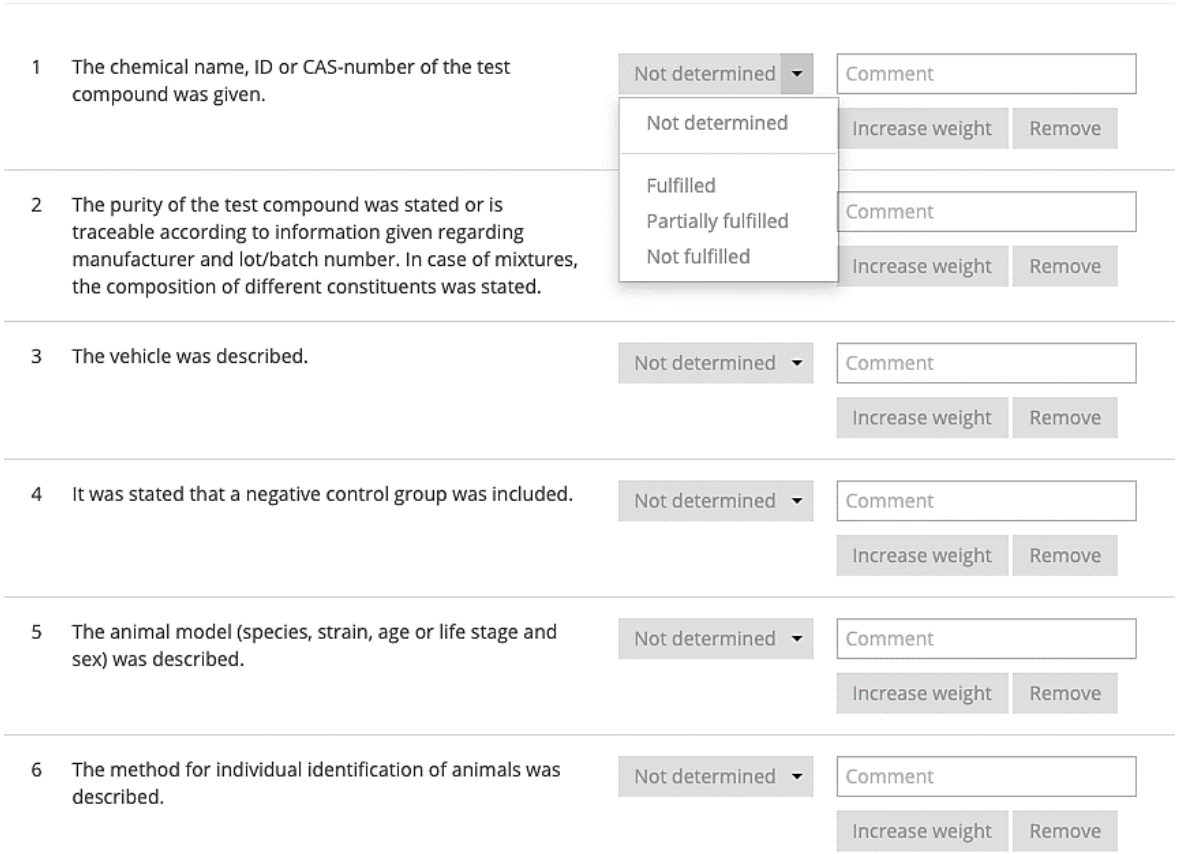


圖 19. SciRAP 輸入資訊頁面

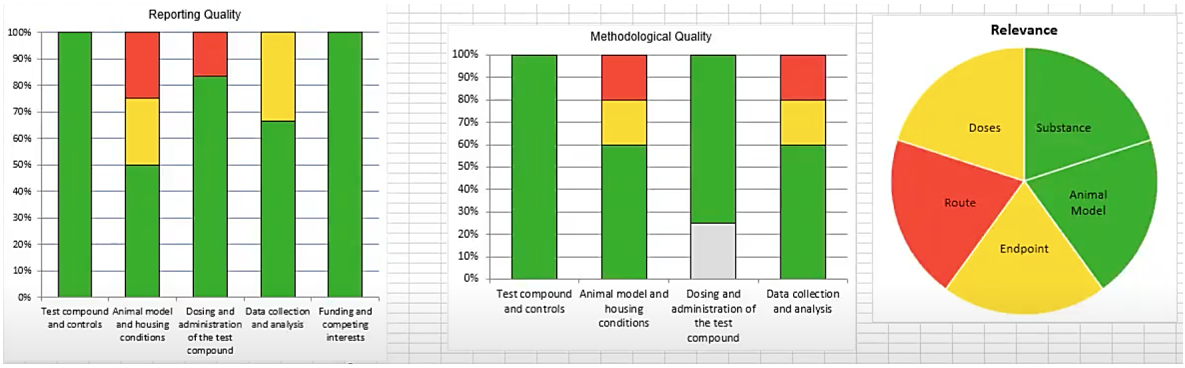


圖 20. SciRAP 視覺化呈現現有數據完整性

第7章　　專家諮詢會議建議

7.1 章節摘要

本計畫針對規劃之工作項目完成之規劃方向建議，辦理兩場專家會議，蒐集專家學者與機關意見，以確保更廣泛納入各面向之考量，藉此提供更加穩健之規劃建議。每場次邀請5位專家參加，以下將統整專家會議的基本資料與專家的意見與回覆。

7.2 專家會議議程彙整

第一次專家會議於 109 年 8 月 12 日（星期三）下午 2 時 30 分，在臺灣大學公共衛生學院舉行，出席會議人員詳如下列出席名單（表 21），本次會議主要為探討以風險為基準之化學物質分類篩選方式以及第四類毒性化學物質與關注化學物質之定義條件，會議議程詳如下列表格內容（表 22）。

表 21. 第一次專家會議出席人員

所屬單位	出席人員
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	吳焜裕 教授
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	鄭尊仁 教授
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	林靖愉 副教授
中國醫藥大學中醫學系	江素瑛 教授
國家衛生研究院	林嬪嬪 研究員
臺北醫學大學食品安全學系	蕭伊倫 助理教授
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	黃紹祖 博士後研究
行政院環境保護署毒物及化學物質局	吳春生 科長
行政院環境保護署毒物及化學物質局	黃佑榮 技士

表 22. 第一次專家會議議程

時間	議題
2：30～2：45	計畫說明
2：45～3：00	依據風險評估為基準之化學物質分類制度：國際現作法及趨勢，以歐盟、美國、加拿大為例
3：00～3：15	以作用模式 (Mode of action) 做化學物質分類 (Grouping of chemicals) 的發展現況探討
3：15～3：40	依據前2項彙整結果，建議我國現毒性與關注化學物質管理法中第四類毒性化學物質與關注化學物質分類定義之界定基準
3：40～4：00	探討現有毒理資料探勘與篩選工具及演算法，協助完成分類篩選工作之可行性
4：00～4：30	綜合討論
4:30	結束

第二次專家會議於109年10月19日（星期一）下午3時30分，在臺灣大學公共衛生學院舉行，出席會議人員詳如下列出席名單（表 23），本次會議主要為探討探討國際上與國內針對化學物質管理的風評估規定項目之說明以及國際上國際間有關以經濟、政策、技術與社會因子作為化學物質管理考量之案例探討以及基於風評估之決策工具模型報告以及規劃風險管理架構與技術規範方向，會議議程詳如下列表格內容 (表 24)。

表 23. 第二次專家會議出席人員

所屬單位	出席人員
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	吳焜裕 教授
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	鄭尊仁 教授
中國醫藥大學中醫學系	江素瑛 教授
國立臺灣大學生物環境系統工程學系	余化龍 教授
陽明大學科技與社會研究所	林宜平 副教授
臺北醫學大學食品安全學系	蕭伊倫 助理教授
臺灣大學環境與職業健康科學研究所	黃紹祖 博士後研究
行政院環境保護署毒物及化學物質局	吳春生 科長
行政院環境保護署毒物及化學物質局	黃佑榮 技士

表 24. 第二次專家會議議程

時間	議題
3：30～3：40	計畫說明
3：40～4：00	國際化學物質之風險評估報告規定項目說明
4：00～4：30	我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目建議與討論
4：30～4：50	國際間有關以經濟、政策、技術與社會因子作為化學物質管理考量之案例探討以及基於風評估之決策工具模型報告
4：50～5：20	建議與討論規劃風險管理架構與技術規範方向，包含成本效益分析與政策影響分析等，以加強風險評估結果與政策決策之連結
5：20～5：30	綜合討論
5:30	結束

7.3 專家諮詢會議意見與答覆統整

本章節依照專家會議之報告議題來統整專家委員在兩次專家會議提出之建議與未來之方向。下列內容為兩次專家諮詢會議中專家委員們的建議與答覆統整：

(一) 依據風險評估為基準之化學物質分類制度：國際現作法及趨勢，以歐盟、美國、加拿大為例。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 建議整理國內環保署化學局一到四類毒性化學物質的管理方式與強度與是否有對應到其他國家的管理方式。例如：我國第四類，每年登錄使用量的管理方式對應到歐美為哪一類的管理？在歐美是否有也類似關注化學物質的管理方式？例如：列清單來管理，但未設立管理標準。故為了與國際接軌，建議瞭解其清單建構之依據與背後之證據。

2. 建議可研析各個國際分類中的化學物質清單之差異，如 WHO 與歐盟 CLP 的管理化學物質清單上之列管對象是否有差別？

(二) 以作用模式 (Mode of action) 做化學物質分類 (Grouping of chemicals) 的發展現況探討。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 目前國際化學物質分類上，如 IARC 的 1A 與 1B 在分類上已經過許多專家會議討論與資源投入，建議在化學物質分類的定義上，是否要將歐盟或美國 EPA 的範例來參考並由國內方面做模擬比較可行。

2. 目前國內先前分類制度皆有參考他國的管理方式建立，如果要自行建立一套標準來進行分類，建議應考慮民眾的接受度。

3. 若自行創立一套系統來進行分類而非參考國際上各國訂立的標準，民眾或廠商會參考國際標準中對自己本身有利的內容來爭取權利，此時分類說明將出現爭議，建議考慮此情境。

(三) 依據前 2 項彙整結果，建議我國現毒性與關注化學物質管理法中第四類毒性化學物質與關注化學物質分類定義之界定基準。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 建議釐清目前關注化學物質的定義。如第四類毒性化學物質的主要依據是具有足夠科學證據其化學特性，而 IARC 2B 表示有一定的研究數據證據。因此建議將此從關注化學物質判定標準移至第四類。

2. 在第四類毒性化學物質分類中，建議明確陳述第四類毒性化學物質中的內分泌干擾素定義。舉例來說，美國 EPA 與 FDA 與歐盟的內分泌干擾素的定義上就有所不同，其中，美國 EPA 需要有動物實驗的生殖毒性證據；FDA 只有至配體結合分析 (Binding assays) 的程度。

3. 建議建立「疑似」的標準定義，以利在化學物質分類上更有依據。例如以數據來做判定：in-vitro 或到 Binding assays 程度的數據時就判定為「疑似」或有「疑似」則分類為第四類？

4. 建議關注化學物質的定義應該要依據管理的形式來回推，而化學局因為目前仍在研討關注化學物質管制細節，因此這部分可能也要有明確建議或定義。

5. 建議針對目前國內一到四類毒性化學物質的分類依據以及與關注化學物質的連結進行探討。

6. 目前我國關注化學物質僅供公告之化學物質：笑氣。針對使用者管制要求較為寬鬆。建議可與國際相似管制方法的清單比較篩選依據。

(四) 探討現有毒理資料探勘與篩選工具及演算法，協助完成分類篩選工作之可行性。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 篩選的工具在運作上有困難，判斷上不直接，如同舉例之 TTC 或是 QSAR 這種計算毒理學工具，大多是用在判定 CMR 較多，因此運用在第四類毒性化學物質與關注化學物質上建議應再考量是否適當。

第一次專家會議答覆統整：

為因應大眾對於化學物質的關注提升，我國也針對化學物質分類的範疇家以立法，原先擬將第四類毒性化學物質與關注化學物質合併為一類加以管理，但由於社會大

眾對於的立法認知上的差異，所以立法過程保留第四類毒性化學物質以及新增關注化學物質。而以風險評估為依據來分類化學物質為目前的國際趨勢，因此，本計畫即是為了因應現行法律架構，提出相關科學數據佐證與訂立明確分類化學物質依據，以在化學物質的管理上能夠有科學的依據。更明確的來說，在化學物質分類依據上，提供毒理資料與利用毒理學的專業讓化學物質分類更有學理依據，以第四類毒性化學物質為例，依照歐盟標準為 1B，而其中 1B 在歐盟的標準中有明確地針對其資料的完整性的分類依據，所以建議國內的分類基準除了參考現有參考國際上各國標準，應該加上資料完整度的判定與分析其風險評估的過程來讓分類的方式更主動，也就是說，分類依據與判斷並非為依照是否符合 IARC 以及歐盟 CLP 來作唯一分類依據，而是以評估的流程或是資料的完整度來做主動分類，以減少國內使用之化學物質未符合國際標準，而無法分類的窘境。在化學物質管理上因應需要管理之化學物質的大量出現，增加了政府單位在化學物質管理上的難度，為了因應此困境，未來將建立一個明確的流程圖以及判定基準 (criteria) 後，即可將化學物質依照自動的建議分類，以利管理眾多的化學物質。本計畫將針對各自動化工具的可行性提出建議。

(五) 我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目建議與討論。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 建議直接針對暴露量大或具高毒性之化學物質進行管理。

2. 建議開發初步之風險評估的毒性評估的架構項目再加上使用量等等，之後再依照不同需求建立完整的架構。

3. 國內的各單位的人類概念模型 (human conceptual model) 的依據皆不同，如：職安署針對勞工；食藥署針對食品。建議建立標準之評估模式以利各單位做風險評估之比較與探討。

4. 本計畫之目的為藉由化學物質管理之方法來降低大眾之風險。故建議建立一個架構給行政單位，例如:無毒性數據之化學物質使用定量購效關係 (QSAR)以及交叉比對法 (Read-across) 推估其毒性並建立標準來進行毒性之比較；暴露方面，

可以仿效歐盟利用分層分析 (tiered assessment) 以及專家之意見，針對毒性高以及暴露高之化學物質優先進行管制。

(六) 國際間有關以經濟、政策、技術與社會因子作為化學物質管理考量之案例探討以及基於風評估之決策工具模型報告。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 多準則決策分析 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 的決策模型具有變數很多，因此每個地區與城市皆有不同之結果。建議是否可運用現有普查或健康調查的統計資料來帶入運算。

(七) 建議與討論規劃風險管理架構與技術規範方向，包含成本效益分析與政策影響分析等，以加強風險評估結果與政策決策之連結。下列內容為專家委員們之建議彙整：

1. 在風險管理上，以德國為例以風險治理 (risk governance) 來定義風險管理之概念主要以經濟學的角度來做風險上的管理；而歐盟在風險管理的過程加入共識會與社會學家的參與，建議本計畫在風險管理上，可以加入質性評估的概念。

2. 建議使用災害風險評估之概念對應到關注化學物質之化學物質管理。災害風險評估用於颱風地震以及核爆，為將危害度、暴露度、脆弱度，如:民眾意見、職業、生活型態，藉由矩陣的方式來建立管制時的優先順序之標準。

第二次專家會議答覆統整：

國內因為各個單位之需求與目的的差異，因此各單位所要求之風險評估報告規範不一，因此提出風險評估報告無法相互比較。而以美國環保署為例，美國環保署會針對不同的部會之風險評估需求做出標準的評估架構，故國內也可以仿效此方式，制定一套評估架構並讓不同單位有個考量依據，在因需求不同子行作項目的增減。而在暴露評估項目中，暴露量的推估可利用暴露預測 (ExpoCast) 的方式，運用高通量由通報與市場的使用量來間接的初步推出人的暴露量。而針對委員所提出之化學物質管理之架構，本計畫將納入考量。由於需管理之化學物質日益增加，為因應此情形，將在化學物質的管理上在具有科學背景的基礎上發展自動化的管理模式，故蒐

集國際上的數據與參數以電腦輔助工具來達到其自動化管理之目的，也因此本計畫主要著重在量化的方法。而在決策分析的方法中，多準則決策分析 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 為評估結果之選擇，其中沒有特定模式與框架，可以配合特定討論之議題做調整，因此可在多個面向的議題使用。而在化學物質管理的優先順序上，本計畫將依照委員之意見，建議採用災害風險評估之矩陣來訂立化學物質管理上之基礎。

第8章　　結論與建議

8.1 章節摘要

依據目前趨勢以及國際化學物質管理架構，本章節分析我國毒性分類架構中第四類毒性化學物質以及關注化學物質定義中的相似性，並參考國際趨勢建議未來規劃。此外，也討論現有毒理資料探勘與篩選之工具，建議未來發展與應用方向。最後，建議我國風險評估報告項目以及風險管理規範決策流程建議。

8.2 結論

8.2.1　分析我國現行毒性及關注化學物質管理法：分析第四類毒性化學物質之定義再新增關注化學物質後之適用性並建議篩選定義條件

我國第四類毒性化學物質分類之界定標準包含毒性證據無前三類，但仍有健康或生態危害疑慮之物質。其認定標準除了涵蓋致癌性或致突變性依歐盟分類為 1B 或是在國際上（如歐盟、美國及日本等）關切具有內分泌干擾素特性，或是經科學報告證明有污染環境或危害人體健康之化學物質。然而，此定義與關注化學物質認定之危害性，包括「可能對人體健康或環境生態具危害之虞」或是「致癌性依據致癌性依國際癌症研究中心 (IARC) 分類為 2B，或其他證據顯示對人體健康造成負面影響」等定義在認定上有些相似性，恐導致分類上標準上的困難。

深入研析兩者之認定差異，第四類毒性化學物質之認定標準，其內分泌干擾素特性主要以考量國際上關切之物質，除此之外，健康毒性也根據致癌與突變性歐盟分類 1B 認定，顯示主要以動物實驗證據較完善者且毒性機制較明確者則應符合第四類毒性化學物質。而根據歐盟致癌性與致突變性之分類 1B 之定義，兩者之定義皆假設有證據足以假定此毒性也會發生於人體。故以作用模式的角度解讀，第四類毒性化學物質之定義必須要基於作用模式的明確建立，且有作夠的人類適用性 (MoA/HR) 之證據權重，方可被納入第四類毒性化學物質。

而在第四類毒性化學物質中內分泌干擾素方面，本計畫建議除了參考國際關切之內分泌干擾素以外，應於分類標準中明確定義內分泌干擾素之定義以及檢定標準，除了能夠更有效的管制僅在本土被關切之內分泌干擾素以外，也能加強第四類毒性化學物質與關切化學物質之認定差異。對於內分泌干擾素，除了以危害性定義以外，國際也逐漸重視以作用機制來認定，而此認定標準也能夠與健康危害之作用機制能否明確建立呼應。目前用於生殖毒性和內分泌毒性的 in-silico 鑑定方法雖有進展，但尚在發展中，主要因為內分泌干擾涉及多種機制。目前方法多專注於雌激素和雄激素受體結合機制的鑑定，但是這些鑑定方法可能對於具有其他不同機制的內分泌干擾素中的評估產生錯誤與疏漏。本計畫建議參考 OECD 之五階段資料收集方式以及檢測項目作為鑑定內分泌干擾素之準則。在資料缺乏時，因無法明確推估暴露量因而可能低估其風險，在此情況下若有內分泌干擾毒性疑慮，且暴露量高，則應考慮納入管制。危害性管制在農藥管制上已是常見的做法，以歐盟之植物保護產品法規 (Plant Protection Production Regulation, PPPR) 為例，凡含有內分泌干擾毒性之農藥皆會被禁止 (The International Panel on Chemical Pollution, 2017)。

關注化學物質則因考量重大事件以及民生暴露，因此本計畫建議其認定標準應強調暴露可能性，加強以風險為基準的認定標準。民生暴露之定義可透過建立國人民生暴露因子，參考 ExpoCast 之應用方式以高通量的方式推估暴露量。考量關注化學物質候選清單中之毒理數據較為缺乏，且除健康風險以外，因關注化學物質也包含曾發生重大災害，經評估有管制必要者，若有其他性質之危害，包括爆炸、社會影響、毒品先驅物等，也須納入評估。此外，因關注化學物質之評估範圍同時也較大，本計畫建議以化學物質是否具有相似結構、作用模式之有害化學物質、潛在暴露高低、以及社會衝擊影響等半定量量表作為定義篩選之依據（圖 21）。此架構認定方法與 TTC 以作用模式分類評估篩選出低風險物質之方法相似。參考加拿大之作法，雖然 TTC 的應用範圍僅針對特定化學物質，但可利用 TTC 先排除低暴露與低風險之化學物質，減少需要探勘分析之化學物質。未來落實架構需擬定分數計算標準，除參考現有關注化學物質認定流程以外，建議可透過專家會議協定。

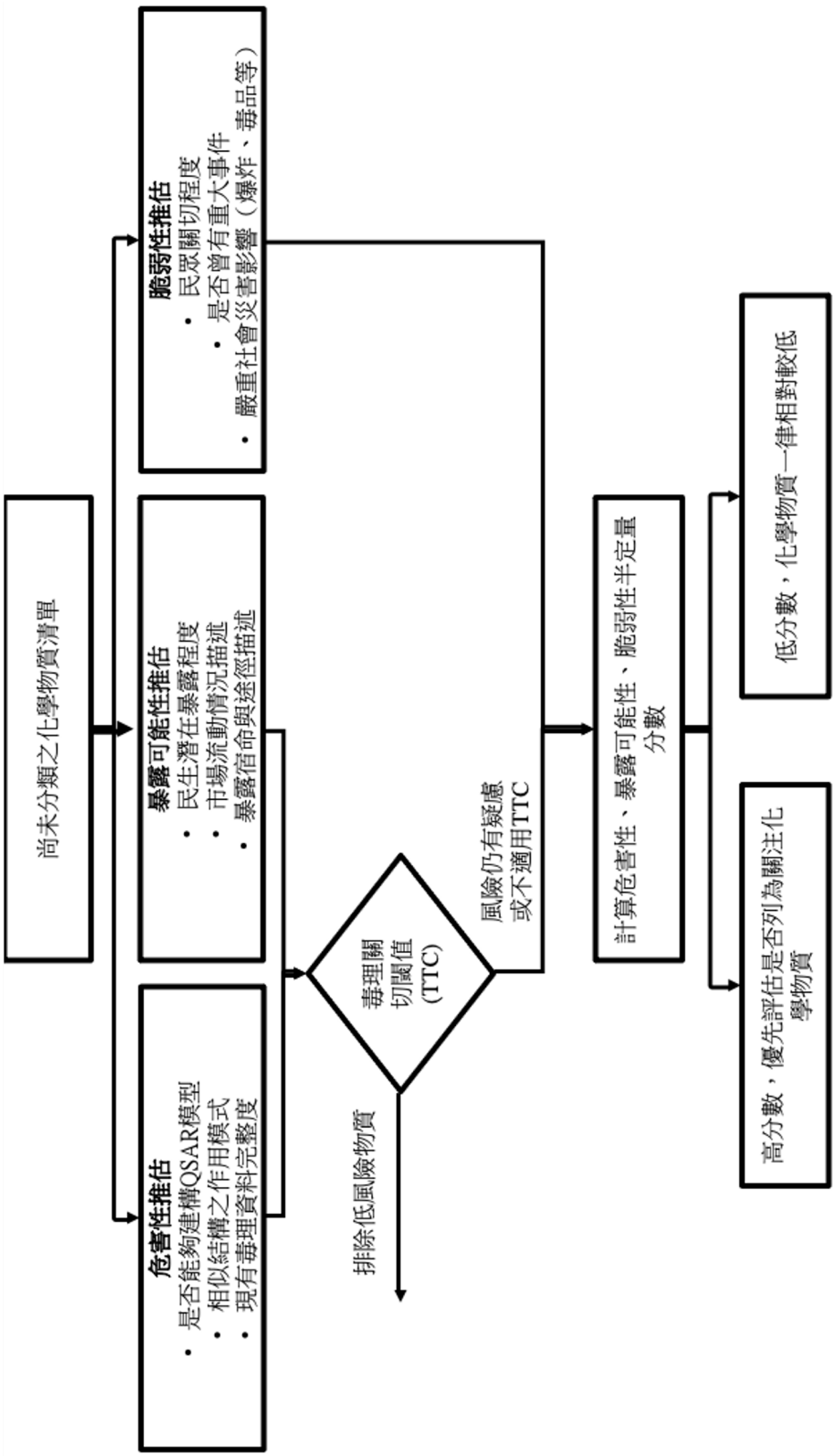


圖 21. 建議之關注化學物質篩選認定架構

8.2.2 協助完成自動化分類篩選工作之可行性建議

化學物質的管理逐漸的從基於危害的方法轉變成以風險為基準的評估方式，許多國家開始不僅考慮化學品的危害性，同時也必須考量潛在的暴露與風險。ExpoCast 以及 TTC 的開發正是為了更有效率地進行潛在暴露的推估而逐步發展。由於現在國際將不再鼓勵進行非必要之動物實驗測試，因此本團隊建議盡早採用 in-silico 方法以增加我國對化學物質管理對此領域之熟悉度。我國在化學物質登錄制度上參考使用 EUSES 以及 TRA 模型，兩者皆會蒐集相當的化學物質使用量以及使用情境資訊，藉以評估民眾、勞工、消費者、以及環境之暴露情況以及風險。此資訊可協助建立 ExpoCast 資料庫的開發，進而建立高通量的化學物質暴露量初篩。

此計畫回顧之毒理資料篩選工具大多是基於 QSAR 模型，因為現代計算毒理學工具之一大目標為鑑定相似作用模式的化學物質，因此也表示化學物質也多半會有相似之結構。加上 QSAR 是目前相對較被廣泛使用之模型，因此，未來毒理資料篩選與自動化的發展很有可能會是建立於 QSAR 上。所以我們建議在化學品管理過程中逐步融入使用 QSAR 工具於評估流程。舉例來說，用於鑑定關注化學物質，此類化學物質往往具有較高的不確定性以及較低的健康和環境風險，而以 QSAR 評估此類物質與國際上使用 QSAR 和高通量分析作為鑑定低優先之化學物質的篩選工具之作法一致。

預測化學代謝或對致癌與非致癌性進行分類的工具已廣泛用於各種決策環境。雖然目前仍然多僅能判斷是否具危害性，而無法推估劑量反應與參考劑量，但是這些也是進行風險管理決策時的重要資訊。目前僅有 TTC 與 CTV 能夠提供參考劑量或限量值，因此建議可使用這些工具協助化學物質初步的篩選 (Wignall et al., 2018)。在 QSAR 的使用驗證上，國際主流為依據 OECD 之 QSAR 指引，確認使用之 QSAR 模型依據以及適當性。

鑑定化學物質之 MoA 可協助增強後續之風險評估信心以及效率。我們建議採用分層方法，首先使用較簡單的模型（例如：TTC 和 CTV）來篩選化學物質。然後，當評

估結果之風險仍有疑慮，再針對高關注的化學物質進行全面的風險評估過程。在此階段就可利用文字探勘工具以幫助建立特定作用模式和危害。

8.2.3 我國毒性化學物質管理之風險評估報告之項目規範建議

針對化學物質管理為目的之風險評估報告，考量其應用需求，主要項目重點將著重於毒理資料蒐集上的分析與判定，以及初步篩選式之暴露評估。而面對毒理資料不完整的情況，評估報告應對於不確定性之探討具有更佳充足之描述，以確保評估之透明。本計畫參考國際與文獻做法後針對各風險評估報告之項目之建立建議如下：

1. 在問題界定上，建議新增定義利害關係者以確保利害關係者能參與定義風險評估之目標範疇，以讓評估結果與其後之決策做結合。
2. 劑量反應評估應更新建議在資料充足的情況下以 BMD 之方式計算參考劑量以及濃度，與國際做法接軌。
3. 暴露評估上，建議針對暴露情境之描述做更具系統之參數供檢視以及增加暴露評估之結果再利用性。
4. 針對不確定之描述，建議可增加標準化資料不確定性描述，增加評估依據之透明性。標準格式建議可參考加拿大評估委員會建議將各評估面向與資料來源進行不確定性評分，以呈現參考資料之信心水準。

8.2.4 風險管理架構與技術規範規劃方向建議

本計畫探討依據風險評估結果篩選優先管制化學物質之管理方式，彙整管理方式的選擇，研析整合經濟、政策、技術以及社會層面等因素之化學物質管理考量方法。其中，SEA 雖然為風險管理管制中最常使用之決策工具，卻也同時一直都具爭議性。主要考量是此方法過於強調必須將所有健康效應轉換為現金成本或損失，但這在某些情況下可能會引起爭議。此外，決策者有時在使用 SEA 時也會過度關注效益，讓同時也是敏感族群的少數族群之權益受損。因此，相關指引也時建議 SEA 不應是決

策的唯一考量基準。MDCA 是目前逐漸興起使用之工具，除化學物質管理以外 MDCA 在災害風險評估也是廣被應用 (Chen et al., 2012; Kant Sharma, Kanga, Singh Nathawat, Sinha, & Chandra Pandey, 2012; Yan, Ludwig, Huang, & Werners, 2017)。本計畫因此建議針對化學物質初步篩選可參考災害風險評估之風險量表概念，再簡化篩選流程的同時也考量多面向因子。

8.3 短中長期策略建議

本計畫整體建議如下：

1. 考量關注化學物質之篩選需要建立快速之評估方式，且除了健康安全和環境的風險以外也須考量民眾關注議題特性，因此建議在篩選用評估時可參考災害風險評估常用之風險量表概念，除了傳統危害與暴露以外，尚考慮脆弱性之描述。對應到關注化學物質之定義脆弱性可以反應民眾對議題之關注程度以及社會與經濟受影響程度，並以風險矩陣的方式呈現判斷。

2. 化學物質之管理導入自動化評估以及決策輔助工具需仰賴適當的資料庫建立。本計畫建議風險評估之文獻回顧鑑定流程可規劃建立證據地圖的方式。為促使資料應用，建議前項風險評估報告項目能制式化，如此才可協助證據地圖資料庫擷取過去風險評估報告資訊。

3. 化學物質管理之決策工具必須仰賴大規模數據。不同於事件性污染源評估，化學物質評估管理以及分類時往往並無明確暴露數據，僅能依靠生產量或市場販售情況等間接資訊。相似概念，如：美國之 ExpoCast，其開發對風險評估以及決策判斷有明顯效益，因此本計畫建議規劃串聯我國相關資訊，建立類似工具。

8.3.1 短期規劃建議

1. 初步資料庫建立

- 國人民生暴露因子資料蒐集
- 串連現有之各部會危害性與暴露相關資料庫

2. 修正化學物質分類定義與依據

- 參考 OECD 之五階段資料收集方式以及檢測項目，定義鑑定內分泌干擾素之準則，與國際定義接軌
- 毒性化學物質分類新增以作用模式類型以及確切程度定義
- 研擬作用模式的人類適用性 (MoA/HR) 鑑定準則
- 研擬文獻及證據可信度評價準則
- 研析且定義資料完整度分級量表

3. 規劃化學物質高通量分類篩選

- QSAR 模型驗證研究
- 研析 QSAR 分級使用時機
- 研析作用模式鑑定工具應用驗證，包含 CTV 與 TTC 等工具之使用情境
- 研析關注化學物質分級與篩選之評分量表，以風險矩陣或半定量方式考量化學物質之危害性、潛在暴露、以及脆弱性，藉此評估包含曾發生重大災害、爆炸、社會影響、毒品先驅物等其他危害之考量。

4. 健康風險評估報告準則應用

- 研擬毒性與關注化學物質管制之風險評估報告準則，建議新增針對問題界定之定義流程，並劑量反應評估應更新建議在資料充足的情況下以 BMD 之方式計算、增加標準化資料不確定性描述

8.3.2 中期規劃建議

1. 資料庫建立

- 證據地圖資料視覺化開發
- 研析證據地圖應用範疇
- 驗證高通量暴露快篩資料庫應用效果

2. 導入化學物質高通量分類評估

- QSAR 模型驗證與公告認可模型
- 推廣 QSAR 應用指引以及設計中文化操作介面
- 建立工具輔助判定與紀錄作用模式的人類適用性 (MoA/HR) 鑑定、文獻及證據可信度評價、資料完整度分級量表

3. 健康風險評估報告準則應用

- 整合各部會健康風險評估報告與流程指引
- 標準化健康風險評估報告章節內容格式，以利彙整於未來資料應用

4. 自動化資料庫探勘應用開發

- 導入研析健康風險評估文獻文字探勘工具
- 開發中文健康風險評估文獻文字探勘工具

5. 風險管理工具開發

- 多準則決策模型應用開發
- 研析社會經濟分析指引

8.3.3 長期規劃建議

1. 導入資料庫探勘應用

- 建置高通量的化學物質暴露量初篩
- 建置自動探勘系統建議關注物質清單

2. 健康風險評估報告準則

- 建置健康風險評估報告信心評鑑標準

3. 系統化風險管理

- 建置自動化管制決策建議模型
- 導入多準則決策模型應用

參考文獻

- Ahlers, J., Stock, F., & Werschkun, B. (2008). Integrated testing and intelligent assessment-new challenges under REACH. *Environmental Science and Pollution Research International*, *15*(7), 565–572.
- Angelis, A., & Kanavos, P. (2017). Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Social Science & Medicine*, *188*, 137–156.
- Applegate, J. S. (2008). Synthesizing TSCA and REACH: Practical Principles for Chemical Regulation Reform. *Ecology Law Quarterly*, *35*(4), 721–769.
- Bakhtyari, N. G., Raitano, G., Benfenati, E., Martin, T., & Young, D. (2013). Comparison of in silico models for prediction of mutagenicity. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, *31*(1), 45–66.
- Ball, N., Bartels, M., Budinsky, R., Klapacz, J., Hays, S., Kirman, C., & Patlewicz, G. (2014). The challenge of using read-across within the EU REACH regulatory framework; how much uncertainty is too much? Dipropylene glycol methyl ether acetate, an exemplary case study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *68*(2), 212–221.
- Bars, R., Broeckaert, F., Fegert, I., Gross, M., Hallmark, N., Kedwards, T., Lewis, D., O'Hagan, S., Panter, G. H., Weltje, L., Weyers, A., Wheeler, J. R., & Galay-Burgos, M. (2011). Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting

properties of chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *59*(1), 37–46.

- Bars, R., Fegert, I., Gross, M., Lewis, D., Weltje, L., Weyers, A., Wheeler, J. R., & Galay-Burgos, M. (2012). Risk assessment of endocrine active chemicals: identifying chemicals of regulatory concern. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *64*(1), 143–154.
- Benfenati, E., Diaza, R. G., Cassano, A., Pardoe, S., Gini, G., Mays, C., Knauf, R., & Benighaus, L. (2011). The acceptance of in silico models for REACH: Requirements, barriers, and perspectives. *Chemistry Central Journal*, *5*, 58.
- Beronius, A., Molander, L., Zilliacus, J., Rudén, C., & Hanberg, A. (2018). Testing and refining the Science in Risk Assessment and Policy (SciRAP) web-based platform for evaluating the reliability and relevance of in vivo toxicity studies. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, *38*(12), 1460–1470.
- Boobis, A. R., Cohen, S. M., Dellarco, V., McGregor, D., Meek, M. E. B., Vickers, C., Willcocks, D., & Farland, W. (2006). IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Critical Reviews in Toxicology*, *36*(10), 781–792.
- Boobis, A. R., Doe, J. E., Heinrich-Hirsch, B., Meek, M. E. B., Munn, S., Ruchirawat, M., Schlatter, J., Seed, J., & Vickers, C. (2008). IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans. *Critical Reviews in Toxicology*, *38*(2), 87–96.

- Bortz, M., Burger, J., Asprion, N., Blagov, S., Böttcher, R., Nowak, U., Scheithauer, A., Welke, R., Küfer, K.-H., & Hasse, H. (2014). Multi-criteria optimization in chemical process design and decision support by navigation on Pareto sets. *Computers & Chemical Engineering*, *60*, 354–363.
- Brack, W., Escher, B. I., Müller, E., Schmitt-Jansen, M., Schulze, T., Slobodnik, J., & Hollert, H. (2018). Towards a holistic and solution-oriented monitoring of chemical status of European water bodies: how to support the EU strategy for a non-toxic environment? *Environmental Sciences Europe*, *30*(1), 33.
- Briand, A. (2010). Reverse onus: An effective and efficient risk management strategy for chemical regulation. *Canadian Public Administration: Administration Publique Du Canada*, *53*(4), 489–508.
- Brouwer, R., Cauchi, J., & Verhoeven, J. (2014). Regulatory decision-making under uncertainty: are costs proportionate to benefits when restricting dangerous chemicals on European markets? *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *68*(3), 438–446.
- Cassee, F. R., Groten, J. P., van Bladeren, P. J., & Feron, V. J. (1998). Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. *Critical Reviews in Toxicology*, *28*(1), 73–101.
- Cherrie, J. W., Fransman, W., Heussen, G. A. H., Koppisch, D., & Jensen, K. A. (2020). Exposure Models for REACH and Occupational Safety and Health

Regulations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(2), 383.

- Chiu, W. A. (2017). *Chemical risk assessment and translation to socio-economic assessments*. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/chemical-risk-assessment-and-translation-to-socio-economic-assessments_a930054b-en
- CMPSC. (2014). *Meeting record February 19-20, 2014 - Chemicals Management Plan Science Committee*. Goverment of Canada. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/chemicals-management-plan/science-committee/meeting-records-reports/meeting-record-february-19-20-2014.html
- Combarnous, Y., & Nguyen, T. M. D. (2019). Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds. *Toxics*, *7*(1). https://doi.org/10.3390/toxics7010005
- Cramer, G. M., Ford, R. A., & Hall, R. L. (1976). Estimation of toxic hazard—A decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology*, *16*(3), 255–276.
- Dix, D. J., Houck, K. A., Martin, M. T., Richard, A. M., Setzer, R. W., & Kavlock, R. J. (2007). The ToxCast program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *95*(1), 5–12.
- Edler, L. (2014). Benchmark Dose in Regulatory Toxicology. I: *Regulatory Toxicology* (pp. 359–375). Springer Berlin Heidelberg.

- EFSA Scientific Committee, Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M. J., Knutsen, K. H., More, S., Mortensen, A., Naegeli, H., Noteborn, H., Ockleford, C., Ricci, A., Rychen, G., Silano, V., Solecki, R., Turck, D., Aerts, M., Bodin, L., Davis, A., … Schlatter, J. R. (2017). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal*, *15*(1), e04658.
- Escher, S. E., Kamp, H., Bennekou, S. H., Bitsch, A., Fisher, C., Graepel, R., Hengstler, J. G., Herzler, M., Knight, D., Leist, M., Norinder, U., Ouédraogo, G., Pastor, M., Stuard, S., White, A., Zdrazil, B., van de Water, B., & Kroese, D. (2019). Towards grouping concepts based on new approach methodologies in chemical hazard assessment: the read-across approach of the EU-ToxRisk project. *Archives of Toxicology*, *93*(12), 3643–3667.
- European Chemicals Agency. (2020). *Grouping speeds up regulatory action*. I.: https://doi.org/10.2823/3244
- Government of Canada, Environment, & Canada, C. C. (2016, 6. September). *Environment and Climate Change Canada - Science Approach Document Threshold of Toxicological Concern (TTC)-based Approach for Certain Substances*. http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=326E3E17-1
- Harder, R., Holmquist, H., Molander, S., Svanström, M., & Peters, G. M. (2015). Review of Environmental Assessment Case Studies Blending Elements of Risk Assessment and Life Cycle Assessment. *Environmental Science & Technology*, *49*(22), 13083–13093.

- Health Canada. (2000). *Health Canada Decision-Making Framework forIdentifying, Assessing, and Managing Health Risks*. https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/reports-publications/health-products-food-branch/health-canada-decision-making-framework-identifying-assessing-managing-health-risks.html
- Health Canada. (2006). *A Framework for Strategic Risk Communications Within the Context of Health Canada and the PHAC's Integrated Risk Management*. https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/reports-publications/strategic-risk-communications-framework-health-canada-public-health-agency-canada.html
- Jaworska, J., Gabbert, S., & Aldenberg, T. (2010). Towards optimization of chemical testing under REACH: a Bayesian network approach to Integrated Testing Strategies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *57*(2–3), 157–167.
- Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., Demeneix, B. A., Porta, M., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, *8*(8), 719–730.
- Khadam, I. M., & Kaluarachchi, J. J. (2003). Multi-criteria decision analysis with probabilistic risk assessment for the management of contaminated ground water. *Environmental Impact Assessment Review*, *23*(6), 683–721.

- Korhonen, A., Ó Séaghdha, D., Silins, I., Sun, L., Högberg, J., & Stenius, U. (2012). Text Mining for Literature Review and Knowledge Discovery in Cancer Risk Assessment and Research. *PloS One*, *7*(4), e33427.
- Korhonen, A., Silins, I., Sun, L., & Stenius, U. (2009). The first step in the development of Text Mining technology for Cancer Risk Assessment: identifying and organizing scientific evidence in risk assessment literature. *BMC Bioinformatics*, *10*, 303.
- Kroes, R., Kleiner, J., & Renwick, A. (2005). The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *86*(2), 226–230.
- Kuseva, C., Schultz, T. W., Yordanova, D., Tankova, K., Kutsarova, S., Pavlov, T., Chapkanov, A., Georgiev, M., Gissi, A., Sobanski, T., & Mekenyan, O. G. (2019). The implementation of RAAF in the OECD QSAR Toolbox. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *105*, 51–61.
- Lewis, R. W. (2013). Risk assessment of "endocrine substances": guidance on identifying endocrine disruptors. *Toxicology Letters*, *223*(3), 287–290.
- Linkov, I., Satterstrom, F. K., Steevens, J., Ferguson, E., & Pleus, R. C. (2007). Multi-criteria decision analysis and environmental risk assessment for nanomaterials. *Journal of Nanoparticle Research: An Interdisciplinary Forum for Nanoscale Science and Technology*, *9*(4), 543–554.

- Meek, M. E. B., Palermo, C. M., Bachman, A. N., North, C. M., & Jeffrey Lewis, R. (2014). Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, *34*(6), 595–606.
- Meek, M. E., Boobis, A., Cote, I., Dellarco, V., Fotakis, G., Munn, S., Seed, J., & Vickers, C. (2014). New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, *34*(1), 1–18.
- Miake-Lye, I. M., Hempel, S., Shanman, R., & Shekelle, P. G. (2016). What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Systematic Reviews*, *5*, 28.
- Milan, C., Schifanella, O., Roncaglioni, A., & Benfenati, E. (2011). Comparison and possible use of in silico tools for carcinogenicity within REACH legislation. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, *29*(4), 300–323.
- Mitchell, J., Pabon, N., Collier, Z. A., Egeghy, P. P., Cohen-Hubal, E., Linkov, I., & Vallero, D. A. (2013). A decision analytic approach to exposure-based chemical prioritization. *PloS One*, *8*(8), e70911.
- Molander, L., Ågerstrand, M., Beronius, A., Hanberg, A., & Rudén, C. (2015). Science in Risk Assessment and Policy (SciRAP): An Online Resource for

Evaluating and Reporting In Vivo (Eco)Toxicity Studies. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, *21*(3), 753–762.

- Muncke, J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *127*(1–2), 118–127.
- National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Environmental Studies and Toxicology, & Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U.S. EPA. (2009). *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. National Academies Press.
- Nendza, M., Gabbert, S., Kühne, R., Lombardo, A., Roncaglioni, A., Benfenati, E., Benigni, R., Bossa, C., Strempel, S., Scheringer, M., Fernández, A., Rallo, R., Giralt, F., Dimitrov, S., Mekenyan, O., Bringezu, F., & Schüürmann, G. (2013). A comparative survey of chemistry-driven in silico methods to identify hazardous substances under REACH. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *66*(3), 301–314.
- Nicolas, C. I., Bronson, K., Pendse, S. N., Efremenko, A., Fitzpatrick, J. M., Minto, M. S., Mansouri, K., Yoon, M., Phillips, M. B., Clewell, R. A., Andersen, M. E., Clewell, H. J., & McMullen, P. D. (2020). The TTC Data Mart: An interactive browser for threshold of toxicological concern calculations. *Computational Toxicology*, *15*, 100128.

- Nicolotti, O., Benfenati, E., Carotti, A., Gadaleta, D., Gissi, A., Mangiatordi, G. F., & Novellino, E. (2014). REACH and in silico methods: an attractive opportunity for medicinal chemists. *Drug Discovery Today*, *19*(11), 1757–1768.
- OECD. (2017). *Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition* (p. 141).
- Patlewicz, G., Jeliazkova, N., Safford, R. J., Worth, A. P., & Aleksiev, B. (2008). An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *19*(5–6), 495–524.
- Péry, A. R. R., Schüürmann, G., Ciffroy, P., Faust, M., Backhaus, T., Aicher, L., Mombelli, E., Tebby, C., Cronin, M. T. D., Tissot, S., Andres, S., Brignon, J. M., Frewer, L., Georgiou, S., Mattas, K., Vergnaud, J. C., Peijnenburg, W., Capri, E., Marchis, A., & Wilks, M. F. (2013). Perspectives for integrating human and environmental risk assessment and synergies with socio-economic analysis. *The Science of the Total Environment*, *456–457*, 307–316.
- Pradeep, P., Povinelli, R. J., White, S., & Merrill, S. J. (2016). An ensemble model of QSAR tools for regulatory risk assessment. *Journal of Cheminformatics*, *8*, 48.
- Raybould, A., & Macdonald, P. (2018). Policy-Led Comparative Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Crops: Testing for Increased Risk Rather Than Profiling Phenotypes Leads to Predictable and Transparent Decision-Making. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *6*, 43.
- Richard, A. M., Judson, R. S., Houck, K. A., Grulke, C. M., Volarath, P., Thillainadarajah, I., Yang, C., Rathman, J., Martin, M. T., Wambaugh, J. F., Knudsen,

T. B., Kancherla, J., Mansouri, K., Patlewicz, G., Williams, A. J., Little, S. B., Crofton, K. M., & Thomas, R. S. (2016). ToxCast Chemical Landscape: Paving the Road to 21st Century Toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, *29*(8), 1225–1251.

- Rorije, E., Aldenberg, T., Buist, H., Kroese, D., & Schüürmann, G. (2013). The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for skin sensitisation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *67*(2), 146–156.
- Sanvido, O., Bachmann, A., Romeis, J., Rippe, K. P., & Bigler, F. (2012). *Valuating environmental impacts of genetically modified crops: ecological and ethical criteria for regulatory decision-making*. https://www.research-collection.ethz.ch/bitstream/handle/20.500.11850/153203/1/eth-5232-01.pdf
- Scientific Committee, E., More, S. J., & Bampidis, V. (2019). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *Efsa*. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2019.5708
- Sonich-Mullin, C., Fielder, R., Wiltse, J., Baetcke, K., Dempsey, J., Fenner-Crisp, P., Grant, D., Hartley, M., Knaap, A., Kroese, D., Mangelsdorf, I., Meek, E., Rice, J. M., Younes, M., & International Programme on Chemical Safety. (2001). IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *34*(2), 146–152.

- The International Panel on Chemical Pollution. (2017). *Overview Report III:Existing national, regional,and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)*. I.:
- Tsakovska, I., Saliner, A. G., Netzeva, T., Pavan, M., & Worth, A. P. (2007). Evaluation of SARs for the prediction of eye irritation/corrosion potential: structural inclusion rules in the BfR decision support system. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *18*(3–4), 221–235.
- Tsatsakis, A. M., Docea, A. O., & Tsitsimpikou, C. (2016). New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios; simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *96*, 174–176.
- United States Environmental Protection Agency. (2012). *Benchmark Dose Guidance*. U.S. Environmental Protection Agency.
- United States Environmental Protection Agency. (2014a). *Framework for human health risk assessment to inform decision making*. I.: USEPA Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/hhra-framework-final-2014.pdf
- United States Environmental Protection Agency. (2014b). *Risk Assessment Forum White Paper: Probabilistic Risk Assessment Methods and Case Studies* (p. 98). U.S.

Environmental Protection Agency. https://www.epa.gov/osa/risk-assessment-forum-white-paper-probabilistic-risk-assessment-methods-and-case-studies

- USEPA. (2018). *Application of Systematic Review in TSCA RIsk Evaluations*.
- van Leeuwen, K., Schultz, T. W., Henry, T., Diderich, B., & Veith, G. D. (2009). Using chemical categories to fill data gaps in hazard assessment. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *20*(3–4), 207–220.
- Vink, S. R., Mikkers, J., Bouwman, T., Marquart, H., & Kroese, E. D. (2010). Use of read-across and tiered exposure assessment in risk assessment under REACH – A case study on a phase-in substance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *58*(1), 64–71.
- Wambaugh, J. F., Setzer, R. W., Reif, D. M., Gangwal, S., Mitchell-Blackwood, J., Arnot, J. A., Joliet, O., Frame, A., Rabinowitz, J., Knudsen, T. B., Judson, R. S., Egeghy, P., Vallero, D., & Cohen Hubal, E. A. (2013). High-throughput models for exposure-based chemical prioritization in the ExpoCast project. *Environmental Science & Technology*, *47*(15), 8479–8488.
- Watnick, V. (2018). *The Lautenberg Chemical Safety Act of 2016: Cancer, Industry Pressure, and A Proactive Approach*. https://papers.ssrn.com/abstract=3256496
- Weinberg, N., Nelson, D., Sellers, K., & Byrd, J. (2019). Insights from TSCA reform: A case for identifying new emerging contaminants. *Current Pollution Reports*, *5*(4), 215–227.

- Wignall, J. A., Muratov, E., Sedykh, A., Guyton, K. Z., Tropsha, A., Rusyn, I., & Chiu, W. A. (2018). Conditional toxicity value (CTV) predictor: An in silico approach for generating quantitative risk estimates for chemicals. *Environmental Health Perspectives*, *126*(5), 057008.
- Wittwehr, C., Blomstedt, P., Gosling, J. P., Peltola, T., Raffael, B., Richarz, A.-N., Sienkiewicz, M., Whaley, P., Worth, A., & Whelan, M. (2020). Artificial Intelligence for chemical risk assessment. *Computational Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, *13*, 100114.
- Wolffe, T. A. M., Whaley, P., Halsall, C., Rooney, A. A., & Walker, V. R. (2019). Systematic evidence maps as a novel tool to support evidence-based decision-making in chemicals policy and risk management. *Environment International*, *130*, 104871.
- World Health Organization. (2002). Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. *International Program on Chemical Safety*. https://ci.nii.ac.jp/naid/10027420369/
- Zhang, Y., Wong, Y. S., Deng, J., Anton, C., Gabos, S., Zhang, W., Huang, D. Y., & Jin, C. (2016). Machine learning algorithms for mode-of-action classification in toxicity assessment. *BioData Mining*, *9*(1), 19.