

## Risk Assessment เพื่อการจัดการสารเคมีของประเทศ

ดร. สุเทพ เรืองวิเศษ

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1 บทนำ

ปัจจุบันมีการนำเอาสารเคมีจำนวนมากมาใช้ในชีวิตประจำวันของมนุษย์ในด้านต่างๆ เช่น ใช้เป็นยารักษาโรค เครื่องสำอาง เป็นส่วนประกอบของอาหาร ใช้เป็นสารป้องกันและกำจัดศัตรูพืช และสัตรว์ (pesticides) ตลอดจนนำมาใช้ในการผลิตต่างๆ ทางอุตสาหกรรม การนำสารเคมีเหล่านี้มาใช้มีผลทำให้เกิดการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม ซึ่งมนุษย์ก็มีโอกาสได้รับสารเคมีที่ปนเปื้อนนี้ในปริมาณน้อยๆ เป็นเวลานานจนอาจทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพอนามัยได้ เนื่องจากปริมาณสารเคมีที่ได้รับในแต่ละวันมีปริมาณน้อยและความเป็นพิษมีได้เกิดขึ้นในทันทีที่ได้รับสาร แต่อาจเกิดจากการได้รับสารอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 10 ปี หรือนานกว่า การสรุปผลว่าความเป็นพิษที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลมาจากการได้รับสารใดจึงทำได้ค่อนข้างยาก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีกระบวนการควบคุมหรือจัดการสารเคมี ซึ่งสามารถทำได้โดยการวางแผนการใช้ การจัดการกากของเสียที่เหมาะสม และที่สำคัญคือต้องมีกฎหมายที่มีการบังคับใช้อย่างชัดเจน

การประเมินความเสี่ยงเป็นเครื่องมือสำคัญที่หน่วยงานต่างๆ ใช้ในการควบคุมการปนเปื้อนของสารเคมีในอาหารและสิ่งแวดล้อมให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัยต่อมนุษย์ การประเมินความเสี่ยงเป็นศาสตร์ที่ศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากการได้รับสารในปริมาณน้อยๆ และเป็นเวลานาน ตลอดจนปริมาณสูงสุดที่มนุษย์สามารถรับได้ในแต่ละวันโดยไม่เกิดอันตรายใดๆ ต่อสุขภาพ บทความนี้จะกล่าวถึงหลักการของการประเมินความเสี่ยง ประโยชน์ของการประเมินความเสี่ยง หน่วยงานที่มีการนำเอาการประเมินความเสี่ยงมาใช้ในการจัดการสารเคมี และข้อเสนอแนะเพื่อให้การนำเอาการประเมินความเสี่ยงมาให้ได้ประโยชน์อย่างมีประสิทธิภาพ

### 2 หลักการประเมินความเสี่ยง

การจัดการสารเคมีที่มุ่งเน้นผลของสารเคมีต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนจำเป็นต้องใช้ความรู้ด้านพิษวิทยามารวมเข้ากับความรู้ด้านคณิตศาสตร์สำหรับการคำนวณค่าความปลอดภัยของสารเคมี การศึกษาวิจัยในด้านนี้ได้เพิ่มพูนมากขึ้นจนเกิดเป็นศาสตร์ใหม่ขึ้นมา ศาสตร์ดังกล่าวนี้ได้ขยายองค์ความรู้เพิ่มมากขึ้นตามลำดับและมีการประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวางศาสตร์ที่กล่าวนี้ คือ “การประเมินความเสี่ยง” (risk assessment)

ปัจจุบันได้มีการนำเอาหลักการการประเมินความเสี่ยงจากการได้รับสารเคมีไปใช้ทางด้านจุลชีววิทยา (microbiological risk assessment) นอกจากนี้ยังได้มีการนำความรู้ไปใช้สำหรับสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การประเมินความเสี่ยงต่อระบบนิเวศ (ecological risk assessment) และใช้

สำหรับการปศุสัตว์ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการเน้นการเกิดโรคต่อฝูงสัตว์ปศุสัตว์ (herd health risk assessment)

ในการศึกษาและนำความรู้เรื่องการประเมินความเสี่ยงไปใช้นั้น ต้องทราบว่าการประเมินความเสี่ยงมีลักษณะที่สำคัญ 2 ประการ คือ มีความเป็น state-of the art หมายความว่า มีการนำเอาข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลด้านพิษวิทยาที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไปใช้คำนวณค่าความปลอดภัยสำหรับมนุษย์ ซึ่งต้องมีการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) และสมมุติฐานต่างๆ ในการคำนวณหรือแม้จะใช้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์ก็ต้องมีการนำข้อมูลนั้นไปคำนวณโดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อให้ได้ค่าความปลอดภัยที่สามารถนำไปใช้ได้กับประชาชนทั่วไปได้ นอกจากนี้การคำนวณค่าความปลอดภัยยังขึ้นกับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่นำมาใช้ถึงแม้จะใช้ข้อมูลความเป็นพิษเดียวกัน แต่แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ต่างกัน ค่าความปลอดภัยที่คำนวณได้ก็แตกต่างกันด้วย การประเมินความเสี่ยงยังมีคุณสมบัติที่สำคัญอีกประการคือ มีความเป็น dynamics หมายความว่า ค่าความปลอดภัยสำหรับมนุษย์ที่คำนวณได้นั้นไม่ใช่ค่าคงที่ แต่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ถ้ามีข้อมูลทางด้านวิทยาศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาใหม่หรือมีวิธีการประเมินค่าความปลอดภัยใหม่

การประเมินความเสี่ยงเป็นขั้นตอนแรกของการวิเคราะห์ความเสี่ยง (risk analysis) ซึ่งประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ การประเมินความเสี่ยง การจัดการความเสี่ยง (risk management) และการสื่อสารความเสี่ยง (risk communication) เพื่อความเข้าใจในขั้นตอนของการวิเคราะห์ความเสี่ยง ขอยกตัวอย่าง ดังนี้ กรณีเกิดการปนเปื้อนของตะกั่วในแหล่งน้ำธรรมชาติในหมู่บ้านแห่งหนึ่งที่มีความเข้มข้น 5 พีพีเอ็ม (5 มิลลิกรัม/ลิตร) ซึ่งเป็นที่สนใจและกังวลใจของประชาชนด้วยคำถามว่า ความเข้มข้นของตะกั่วดังกล่าวจะเป็นอันตรายต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนหรือไม่ และจะมีการดำเนินการจัดการปัญหาดังกล่าวอย่างไร ขั้นตอนแรก ผู้บริหารจะให้ผู้ประเมินความเสี่ยง (risk assessor) ศึกษาว่าความเข้มข้นของตะกั่วในแหล่งน้ำนั้นเป็นอันตรายต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนที่ใช้น้ำจากแหล่งน้ำนั้นหรือไม่โดยใช้หลักการประเมินความเสี่ยง ซึ่งต้องมีการศึกษาการใช้น้ำของประชาชนในพื้นที่อย่างละเอียด ในกรณีที่ผลการศึกษาสรุพบว่า มีความเสี่ยงในการใช้น้ำสำหรับการอุปโภคบริโภค ขั้นตอนต่อไปผู้บริหารจำเป็นต้องดำเนินการจัดการความเสี่ยง เช่น ฟื้นฟูแหล่งน้ำดังกล่าว หรือหาแหล่งน้ำแห่งใหม่ให้ประชาชนใช้ และขั้นตอนสุดท้าย จึงเป็นการสื่อสารกับประชาชนถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้น้ำจากแหล่งน้ำนั้น และวิธีการจัดการแก้ไขปัญหาของผู้บริหารให้ประชาชนทราบ

## 2.1 หน่วยงานด้านการประเมินความเสี่ยงที่ควรรู้จัก

(1) U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) เป็นหน่วยงานหลักที่ศึกษาเรื่องการประเมินความเสี่ยง ในขั้นตอน dose-response assessment นั้น U.S. EPA รายงานค่าความปลอดภัยของสารไม่ก่อมะเร็งด้วยค่า reference dose (RfD) และ reference

concentration (RfC) U.S. EPA ได้คำนวณค่า RfD/RfC ของสารเคมีมากกว่า 500 สารพร้อมทั้งรายละเอียดการคำนวณ สามารถสืบค้นได้จาก website [www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)

(2) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) เป็นอีกหน่วยงานหนึ่งของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศสหรัฐอเมริกาที่ศึกษาเรื่องการประเมินความเสี่ยงของสารไม่ก่อมะเร็งเท่านั้น สำหรับขั้นตอน dose-response assessment นั้น ATSDR รายงานค่าความปลอดภัยด้วยค่า Minimal Risk Level (MRL) ซึ่งหลักการคำนวณเช่นเดียวกับค่า reference dose ของ U.S. EPA ข้อแตกต่างระหว่างฐานข้อมูลของ ATSDR และของ U.S. EPA คือ ATSDR จัดทำ MRL ของสารเคมีเป็น 3 ระดับ คือ ระดับเฉียบพลัน (acute), ระดับปานกลาง (intermediate) และ ระดับเรื้อรัง (chronic) โดยค่า chronic MRL นั้นเทียบเท่ากับ RfD ของ U.S. EPA ในกรณีที่มีข้อมูลการศึกษาด้านพิษวิทยาหาสารเคมีที่มีระยะเวลาการศึกษาน้อยกว่า chronic ATSDR จึงจัดทำค่า MRL สำหรับ acute หรือ intermediate ขึ้นอยู่กับระยะเวลาการศึกษา โดยทั่วไปถ้าการศึกษาระยะสั้นน้อยกว่า 2 เดือน จะได้ค่า acute MRL ถ้าระยะเวลาการศึกษา 2 เดือน – 1 ปี จะได้ค่า intermediate MRL ทำให้การนำค่า MRL ไปใช้ได้กว้างขวางกว่าค่า RfD ของ U.S. EPA ซึ่งใช้เฉพาะผลที่เกิดจากการได้รับสารเป็นเวลานาน (chronic effects) เท่านั้น

## 2.2 ขั้นตอนของการประเมินความเสี่ยง

การประเมินความเสี่ยง (risk assessment) หมายถึงกระบวนการประเมินโอกาสที่จะเกิดผลเสียต่อสุขภาพอนามัยของมนุษย์จากการได้รับสารเคมี ผลของการประเมินความเสี่ยงนี้เป็นข้อมูลสำคัญที่ผู้บริหารความเสี่ยง (risk manager) ใช้ประกอบการตัดสินใจก่อนดำเนินการต่างๆ เพื่อลดการปนเปื้อนของสารเคมีในสิ่งแวดล้อม (น้ำ อากาศ ดิน และอาหาร) ให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัย การรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ ตลอดจนการสรุปผลการประเมินความเสี่ยงกระทำโดยผู้วิเคราะห์ความเสี่ยง (risk assessor) การประเมินความเสี่ยงประกอบด้วย 4 ขั้นตอน คือ

(1) Hazard Identification เป็นการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อสรุปว่าการได้รับสารเคมีที่กำลังสนใจอยู่นั้นมีผลเสียต่อสุขภาพอนามัยหรือไม่ เนื่องจากมีสารเคมีเพียงไม่กี่สารเท่านั้นที่มีข้อมูลความเป็นพิษในมนุษย์อย่างแน่ชัด ดังนั้น hazard identification ของสารเคมีจึงรวมถึงผลการศึกษาในสัตว์ทดลองด้วย

การประเมินความเสี่ยงจะหยุดเพียงแค่ขั้นตอน hazard identification เท่านั้น ถ้าไม่พบว่าการได้รับสารเคมีที่กำลังศึกษาอยู่นี้ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพอนามัยของมนุษย์

(2) Dose-Response Evaluation เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารที่ได้รับและความรุนแรงของความเป็นพิษทั้งเชิงคุณภาพ (qualitative) และเชิงปริมาณ (quantitative) ข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และอาจมีบางส่วนที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์ การคำนวณความเสี่ยงจากการได้รับสารเคมีจะทำได้นั้น ต้องทราบความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างความเป็นพิษและปริมาณสารเคมีที่ได้รับ (dose-response relationship) ด้วย ในขั้นตอนนี้แบ่งสารเคมีเป็น 2 กลุ่ม คือ

(2.1) สารไม่ก่อมะเร็ง (non-carcinogen) รวมถึงสารก่อมะเร็งที่ไม่มีผลต่อยีน (non-genetic carcinogen) และความเป็นพิษอย่างอื่นที่ไม่ใช่การเกิดมะเร็ง (non-carcinogenic effects) จากสารก่อมะเร็ง แนวความคิดเกี่ยวกับสารไม่ก่อมะเร็งคือ สารเคมีกลุ่มนี้แสดง threshold ซึ่งหมายถึงปริมาณสารเคมีที่มากที่สุด เมื่อได้รับเข้าไปทุกวันแล้วจะไม่ทำให้เกิดความผิดปกติใดๆ

(2.2) สารก่อมะเร็งที่มีผลต่อยีน (genetic carcinogen) สำหรับสารก่อมะเร็งจะใช้แนวความคิดที่ว่าสารกลุ่มนี้ไม่มี threshold ซึ่งหมายความว่า ไม่ว่าจะได้รับสารก่อมะเร็งปริมาณมากน้อยเพียงใดก็ตาม แม้เพียง 1 โมเลกุลก็มีโอกาส (probability) ที่จะเกิดมะเร็งได้

(3) Exposure Assessment เป็นการประเมินปริมาณสารเคมีที่มนุษย์หนึ่งคนหรือประชากรหนึ่งกลุ่มได้รับจากสิ่งแวดล้อม ขั้นตอนนี้นับว่ามีความสำคัญอย่างมากของการประเมินความเสี่ยง ทั้งนี้เพราะความเป็นพิษของสารเคมีจะไม่เกิดขึ้นถ้าไม่ได้รับสารนั้น และความรุนแรงของความเป็นพิษขึ้นกับปริมาณของสารที่ได้รับ ดังนั้นถ้าการประเมินปริมาณสารที่ได้รับผิดพลาดจากความเป็นจริง การคำนวณความเสี่ยงก็就会有ความคลาดเคลื่อน (uncertainty) สูง

(4) Risk Characterization เป็นการรวบรวมเอาข้อมูลและผลการวิเคราะห์ของสามขั้นตอน ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น มาใช้คำนวณความเสี่ยงหรือโอกาสที่จะเกิดผลเสียในมนุษย์จากการได้รับสารเคมี

## 2.3 Dose-response Assessment สำหรับสารไม่ก่อมะเร็ง

ในขั้นตอน dose-response assessment สำหรับสารไม่ก่อมะเร็งนี้ จำเป็นต้องใช้ค่าต่างๆ ทางพิษวิทยาได้แก่

NOEL (no-observed-effect level) หมายถึง ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุด ซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ ต่อร่างกาย

NOAEL (no-observed-adverse-effect level) หมายถึง ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุด ซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสีย (adverse effects) ใดๆ ต่อร่างกาย

ความแตกต่างระหว่าง NOEL และ NOAEL อยู่ที่ endpoint ที่ทำการศึกษาเช่น สารเคมีสารหนึ่งมีคุณสมบัติในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยการขยายหลอดเลือด ดังนั้นคุณสมบัตินี้ไม่นับว่าเป็นความเป็นพิษของสารเคมีสารนี้ แต่เมื่อให้สารนี้ในปริมาณที่สูงขึ้นจึงทำให้เกิดผลข้างเคียง (adverse effect) หรือความเป็นพิษขึ้น เช่น ผลต่อตับ ซึ่งแสดงให้เห็นได้จากระดับเอนไซม์ ALT (alanine transaminase) หรือ SGPT (serum glutamate pyruvate transaminase) ในเลือดที่สูงขึ้น ดังนั้นปริมาณที่มากที่สุดที่ไม่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวคือ NOEL และปริมาณที่มากที่สุดที่ไม่ทำให้ ALT ในเลือดสูงขึ้นคือ NOAEL ในทางปฏิบัติเป็นการยากที่จะทำการศึกษา endpoint ได้ทุกชนิดเพื่อให้ได้ NOEL ส่วนใหญ่จะศึกษาเฉพาะ endpoint สำคัญๆ เช่น น้ำหนักตัวลดลงผลต่อตับ ซึ่งอาจศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของ liver enzymes ต่างๆ ในเลือด และการก่อให้เกิดมะเร็ง เป็นต้น endpoint เหล่านี้แสดงถึงความเป็นพิษของสารเคมี ดังนั้นค่าที่ได้ก็คือ NOAEL นั่นเอง ในทางพิษวิทยา NOAEL จึงเป็นค่าที่มีการนำไปใช้ประโยชน์ได้มากกว่า NOEL

LOEL (lowest-observed-effect level) หมายถึง ปริมาณของสารเคมีที่น้อยที่สุด ซึ่งได้รับทุกวันแล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกายอย่างใดอย่างหนึ่งขึ้น

LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level) หมายถึง ปริมาณของสารเคมีที่น้อยที่สุด ซึ่งได้รับทุกวันแล้วทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสียต่อร่างกาย (adverse effect) อย่างใดอย่างหนึ่งขึ้นซึ่งมักเป็นความผิดปกติที่กลับคืนได้ (reversible change) เช่น fatty liver และ น้ำหนักตัวลดลง

ความแตกต่างระหว่าง LOEL และ LOAEL สามารถอธิบายได้เช่นเดียวกับความแตกต่างระหว่าง NOEL และ NOAEL

การทดลองหาค่า NOEL, NOAEL, LOEL และ LOAEL ทำได้โดยศึกษาความผิดปกติหรือการเปลี่ยนแปลงจากการได้รับสารเคมีในสัตว์ทดลองแต่ละตัวในแต่ละ dose ให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ตัวอย่างการทดลองแสดงในตารางที่ 1

ข้อสังเกต ค่าทั้งสี่ดังกล่าวเป็นค่าจริงที่ได้จากการทดลองเท่านั้น ไม่ใช่ได้จากการคำนวณทางสถิติเช่นค่า LD<sub>50</sub> หรือ LC<sub>50</sub>

เนื่องจากการใช้ค่า NOAEL เป็นการใช้ค่าที่ได้จากการทดลองเพียงค่าเดียว ไม่ได้ใช้ dose-response relationship ของสารเคมี การเลือก dose ในการทดลองมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อค่า NOAEL การทดลองที่มีการใช้จำนวน dose ที่ต่างกันมากอาจมีผลทำให้ค่า NOAEL มีค่ามากหรือน้อยกว่าความเป็นจริงได้ เช่น การทดลองในหนู มีการเลือก dose รวม 5 dose ดังแสดงในตารางที่ 1 NOAEL ที่ได้มีค่าเท่ากับ 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน แต่ถ้าเลือกเพียง 4 dose คือ 0.1, 0.5, 2.0 และ 5.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน

**ตารางที่ 1** การทดลองในหนูซึ่งได้รับสารเคมีที่ผสมในอาหารเป็นเวลา 2 ปี

| dose * | การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาและชีวเคมี                                                                                                              | ค่าที่ได้ |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 0.1    | น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตามปกติ<br>ตรวจไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะใดๆ                                                                                  | NOEL      |
| 0.5    | น้ำหนักตัวลดลง 4%<br>น้ำหนักตับ/น้ำหนักตัว เพิ่มขึ้น 6%<br>ตรวจพบ fat droplet ใน hepatocyte เพิ่มขึ้นเล็กน้อย<br>ตรวจไม่พบความผิดปกติในอวัยวะอื่นๆ |           |
| 1.0    | น้ำหนักตัวลดลง 7%<br>น้ำหนักตับ/น้ำหนักตัว เพิ่มขึ้น 8%<br>ตรวจพบ fat droplet ใน hepatocyte เพิ่มขึ้นเล็กน้อย<br>ตรวจไม่พบความผิดปกติในอวัยวะอื่นๆ | NOAEL     |

|     |                                                                                                                     |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.0 | น้ำหนักตัวลดลง 12% <sup>**</sup><br>น้ำหนักตับ/น้ำหนักตัว เพิ่มขึ้น 18%<br>ตรวจพบ fat droplet จำนวนมากใน hepatocyte | LOAEL |
| 5.0 | น้ำหนักตัวลดลง 16% <sup>**</sup><br>น้ำหนักตับ/น้ำหนักตัว เพิ่มขึ้น 25%<br>ตรวจพบ fat droplet จำนวนมากใน hepatocyte |       |

\* จำนวนหนูที่ใช้ 250 ตัว/กลุ่ม และ dose ที่ใช้เป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/วัน

\*\* แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (control group) อย่างมีนัยสำคัญ

ดังนั้น ค่า NOAEL ที่ได้จากการทดลอง คือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/วัน ซึ่งมีค่าน้อยกว่าที่ได้จากการศึกษาโดยใช้ 5 dose ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวและมีการใช้ข้อมูลจริงทุกข้อมูลที่ได้จากการทดลอง จึงมีการจึงมีการเปลี่ยนมาใช้ค่า benchmark dose (BMD) แทนค่า NOAEL การคำนวณค่า benchmark dose นั้นต้องคำนวณจาก model ที่เหมาะสมกับ data ที่ได้จากการทดลองมากที่สุดเพียง model เดียว benchmark dose เป็นปริมาณสารที่ทำให้เกิด response ในสัตว์ทดลอง 5% หรือ 10% ตามที่กำหนดไว้ โดยใช้ค่า lower limit (BMDL) ของ benchmark dose ในการคำนวณค่า RfD

Reference dose (RfD) หมายถึง ปริมาณสารเคมีที่มนุษย์สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ทุกวัน โดยไม่ทำให้เกิดความผิดปกติใดๆ ต่อสุขภาพอนามัย RfD เป็นค่าที่นำมาใช้แทน ADI (acceptable daily intake) ซึ่งแต่เดิมใช้เฉพาะกับ food additives ที่มีการเติมลงในอาหารโดยความจงใจ ต่อมามีการนำเอาหลักการของ ADI มาใช้กับสารเคมีที่ปนเปื้อนในอาหาร น้ำดื่ม อากาศ และดิน คำนวณ RfD ได้จากสมการ (1)

$$RfD = NOAEL \text{ หรือ } BMDL_{5/10} / (UF \times MF) \dots \dots \dots (1)$$

UF (uncertainty factor) เป็นค่าที่นำมาใช้เพื่อแก้ไขความไม่แน่นอน (uncertainty) ที่เกิดขึ้นจากการนำเอา NOAEL ในสัตว์ทดลองมาคำนวณหา RfD สำหรับมนุษย์ UF ประกอบด้วย factor ย่อย ได้แก่

- factor 10H เป็น factor ที่ใช้สำหรับแก้ไข uncertainty ที่เกิดขึ้นในประชากรเนื่องจากประชากรแต่ละคนมีความไว (sensitivity) ต่อสารเคมีไม่เท่ากัน factor นี้ใช้เพื่อปกป้องมนุษย์ที่มีความไวต่อสารเคมีมากที่สุด และเป็น factor พื้นฐานที่ต้องใช้ในการคำนวณค่า RfD ทุกครั้ง
- factor 10A เมื่อไม่มีข้อมูลในมนุษย์หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ จึงจำเป็นต้องใช้ค่า NOAEL ที่ได้จากการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรัง (chronic study) ในสัตว์ทดลองการนำเอาค่า extrapolate ที่ได้จากสัตว์ทดลองมาใช้ในมนุษย์ ต้อง

มีการแก้ไขโดยให้พิจารณาว่ามนุษย์มีความไวต่อสารเคมีมากกว่าสัตว์ทดลอง โดยทั่วไปจะพิจารณาให้มนุษย์มีความไวเป็น 10 เท่า หรือ 1 log scale ดังนั้น การคำนวณค่า RfD จึงหารค่า NOAEL ด้วย 10 สำหรับ factor นี้

- factor 10S ถ้าค่า NOAEL ที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีระยะเวลาน้อยกว่าการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังเช่น น้อยกว่า 2 ปีในหนู rat ค่า NOAEL ที่ได้

จากการศึกษาน้อยกว่า 2 ปีจะมีค่ามากกว่าค่า NOAEL ที่ทำการศึกษาเป็นเวลา 2 ปี จึงต้องแก้ไขโดยการหารด้วย factor 10

- factor 10L ในกรณีที่ไม่มีแม้แต่ค่า NOAEL และจำเป็นต้องใช้ค่า LOAEL แทน เนื่องจาก LOAEL มีค่ามากกว่า NOAEL ดังนั้นจึงต้องแก้ไขค่า LOAEL โดยการหารด้วย factor 10
- factor 10D (deficiency of information) สำหรับกรณีที่ไม่มีข้อมูลพิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาของตัวอ่อน (reproductive and developmental toxicity)

factor ทั้ง 5 นี้ แต่ละ factor ยังประกอบด้วย “factor ย่อยภายใน” อีก 2 factor คุณกันมีค่าเท่ากับ 10 ดังนั้นแต่ละ “factor ย่อยภายใน” มีค่าเท่ากับ  $(10)^{1/2}$  โดยมีค่าประมาณเท่ากับ 3 และให้ผลคูณของ 3 สองตัวมีค่าเท่ากับ 10

MF (modifying factor) เป็น factor ที่แสดงถึงความสมบูรณ์และความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่น่ามาใช้ เช่น จำนวนสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่มที่ใช้ในการหา NOAEL รายละเอียดของการทดลองมีมากน้อยแค่ไหนเช่น การตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology) ทำได้ละเอียด ถูกต้องเพียงใดข้อมูลเหล่านี้เป็นการแสดงความน่าเชื่อถือของผลการทดลอง MF มีค่าอยู่ระหว่าง  $> 0$  และ 10 default value ของ MF มีค่าเท่ากับ 1

## 2.4 Dose-Response Assessment สำหรับสารก่อมะเร็ง

Dose-Response Assessment สำหรับสารก่อมะเร็งมีความยุ่งยากกว่าสารไม่ก่อมะเร็ง ทั้งนี้เพราะ dose-response ของสารก่อมะเร็งไม่มี threshold แต่การศึกษาการเกิดมะเร็งทำได้เฉพาะที่ dose สูงๆ การเกิดมะเร็งที่ dose ต่ำๆ นั้นทำการศึกษาค่อนข้างยากมากเพราะจำเป็นต้องใช้สัตว์ ทดลองจำนวนมหาศาลเพื่อให้เห็นผลการทดลอง ดังนั้นจึงต้องอาศัยแบบจำลอง (model) ในการ extrapolate การเกิดมะเร็งจาก dose สูงมายัง dose ต่ำๆ ในปัจจุบันมี model ต่างๆ ให้เลือกใช้ เช่น

- Weibull model
- Logit model
- One-hit model
- Multi-hit model

- Multistage model

ในที่นี้จะอธิบายเฉพาะ one-hit model และ multistage model ซึ่งเป็น model ที่ United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) ใช้คำนวณความเสี่ยงจากการได้รับสารก่อมะเร็ง

#### 2.4.1 One-hit model

สมมติฐานของ one-hit model คือ เมื่อองค์ประกอบภายในเซลล์ปกติภายในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงด้วยสารก่อมะเร็งเพียงครั้งเดียวหรือเรียกว่าถูก hit เพียงครั้งเดียว เซลล์นั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไปจนเกิดเป็นมะเร็งซึ่งจะใช้เวลานานเท่าใดก็ได้ โอกาสของการเกิดมะเร็งสามารถคำนวณได้โดยใช้สมการ

$$P(d) = 1 - \exp [-(q_0 + q_1 d)] \dots \dots \dots (2)$$

โดย  $P(d)$  เป็นโอกาสของการเกิดมะเร็งจากการได้รับสารก่อมะเร็งที่ dose = d

$q_0$  และ  $q_1$  เป็นค่าคงที่

จาก mathematical expansion

$$\exp[X] = 1 + X + \frac{X^2}{2!} + \dots + \frac{X^n}{n!} \dots \dots \dots (3)$$

สำหรับ X ที่มีค่าน้อย สมการ (3) สามารถเขียนได้เป็น

$$\exp[X] \cong 1 + X \dots \dots \dots (4)$$

การประมาณค่า  $\exp[X]$  ด้วย  $1 + X$  นี้ มีความถูกต้องเฉพาะเมื่อ X มีค่าน้อยๆ เท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การประมาณค่า  $\exp[X]$  ด้วย  $1 + X$

| X      | ค่าจริง<br>$\exp[X]$ | ค่าประมาณ<br>$1 + X$ | $\frac{(1+X) \times 100}{\exp[X]}$ |
|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| 1      | 2.71828              | 2                    | 73.57 %                            |
| 0.1    | 1.10517              | 1.1                  | 99.53 %                            |
| 0.01   | 1.01005              | 1.01                 | 99.995 %                           |
| 0.001  | 1.0010005            | 1.001                | 99.99995 %                         |
| 0.0001 | 1.000100005          | 1.0001               | 99.9999995 %                       |

จากสมการ (2) และ (4) จะได้

$$P(d) = 1 - [1 + \{-(q_0 + q_1d)\}]$$

$$P(d) = q_0 + q_1d \dots \dots \dots (5)$$

ที่  $d = 0$ , หมายถึงโอกาสของการเกิดมะเร็งขึ้นเอง (spontaneous)

$$P(o) = q_0 \dots \dots \dots (6)$$

จากสมการ (5) และ (6) จะได้

$$P(d) = P(o) + q_1d$$

ถ้าให้ additional risk,  $A(d) = P(d) - P(o)$

$$A(d) = q_1d \dots \dots \dots (7)$$

$A(d)$  เป็นโอกาสของการเกิดมะเร็งจากการได้รับสารก่อมะเร็งที่ dose = d เพียงอย่างเดียวมีค่าเท่ากับโอกาสของการเกิดมะเร็งจากการได้รับสารก่อมะเร็งที่ dose = d ซึ่งได้จากการทดลองลบด้วยโอกาสของการเกิดมะเร็งที่เกิดขึ้นเอง (dose = 0)

สมการ (7) เป็นสมการที่ใช้สำหรับการคำนวณ risk โดย one-hit model

#### 2.4.2 Multistage model

สมมุติฐานของ model นี้คือ เซลล์ปกติต้องมีการเปลี่ยนมากกว่าหนึ่งขั้นตอน (stage) จึงจะเกิดเป็นมะเร็งได้ การที่เซลล์เปลี่ยนจาก stage หนึ่งไปอีก stage หนึ่งได้นั้น เซลล์ต้องถูก hit มากกว่าหนึ่งครั้ง เนื่องจาก model นี้อธิบายการเกิดมะเร็งได้ใกล้เคียงกับกลไกการเกิดมะเร็งได้ดีกว่า one-hit model ดังนั้น U.S.EPA จึงได้เปลี่ยนการคำนวณความเสี่ยงจากการได้รับสารก่อมะเร็งจาก one-hit model มาเป็น multistage model และยังคงใช้มาจนถึงปัจจุบัน โอกาสของการเกิดมะเร็งสามารถคำนวณได้โดยใช้สมการ

$$P(d) = 1 - \exp [-(q_0 + q_1d + q_2d^2 + \dots \dots \dots q_nd^n)] \dots \dots \dots (8)$$

ที่ dose ต่ำมากๆทำให้แต่ละค่าของ  $d^2, \dots \dots, d^n \cong 0$  ดังนั้นสมการ (8) สามารถเขียนได้เป็น

$$P(d) \cong 1 - \exp [-(q_0 + q_1d)] \dots \dots \dots (9)$$

เราสามารถคำนวณหา additional risk ได้เช่นเดียวกับ one-hit model

$$A(d) = q_1d$$

ถึงแม้สมการเริ่มต้นของ multistage model เป็น polynomial equation แต่ที่ dose ต่ำมากๆ multistage model ให้สมการเส้นตรง ดังนั้นจึงเรียก model นี้ว่า linearized multistage model (LMS model)

สมการสำหรับการคำนวณ additional risk ของ one-hit model และ linearized multistage model เหมือนกันคือ  $A(d) = q_1 d$

สำหรับการทดลองเดียวกัน ค่า  $q_1$  ซึ่งคำนวณโดย model ทั้งสองอาจไม่เท่ากันเพราะการคำนวณหาค่า  $q_1$  นั้น คำนวณจากสมการเริ่มต้นของแต่ละ model คือ สำหรับ one-hit model คำนวณโดยใช้สมการ (2) และสำหรับ linearized multistage model คำนวณโดยใช้สมการ (8) ดังนั้นจึงเขียนสมการการคำนวณ additional risk ของ linearized multistage model เป็น

$$A(d) = q_1 * x d \dots \dots \dots (10)$$

$q_1$  อ่านว่า q-one-star

สมการ (2.10) สามารถเขียนใหม่ได้เป็น

$$\text{Risk} = \text{CPS} \times \text{CDI} \dots \dots \dots (11)$$

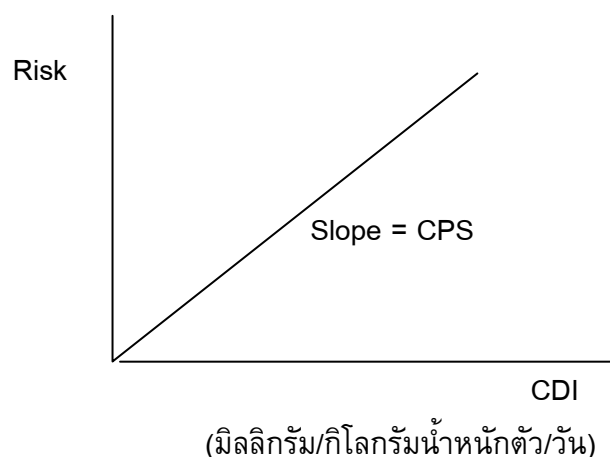
กราฟที่สร้างขึ้นระหว่างความเสี่ยง (risk) และ ปริมาณสารก่อมะเร็งที่ได้รับในแต่ละวัน (CDI) เป็นเส้นตรง มีค่าความชันเท่ากับ CPS หรือ carcinogenic potency slope มีหน่วยเป็น (มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน)<sup>-1</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1

CPS ใช้แสดงถึงศักยภาพของสารเคมีที่ทำให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ ถ้าสารใดมีค่า CPS มาก หมายความว่าสารนั้นมีศักยภาพที่จะทำให้เกิดมะเร็งได้สูง หรือทำให้เกิดมะเร็งได้ในปริมาณต่ำๆ carcinogenic potency slope นี้อาจเรียกว่า cancer slope factor (CSF)

ค่า RfDo, RfDi, CPSo และ CPSi ของสารเคมีประมาณ 550 สาร สามารถสืบค้นข้อมูลได้จาก internet ที่ <http://www.epa.gov/iris>.

## 2.5 Exposure Assessment

เป็นขั้นตอนการประเมินการได้รับสารเคมีจากทุกวิธีทาง (route) วิธีหลักที่มนุษย์ได้รับสารเคมีจากสิ่งแวดล้อมมี 3 ทางคือ การได้รับสารเคมีทางปาก จากการหายใจ และดูดซึมผ่านผิวหนัง



รูปที่ 1 กราฟระหว่างความเสี่ยง (risk) และปริมาณสารก่อมะเร็งที่ได้รับในแต่ละวัน (CDI)

การได้รับสารเคมีทางปากเป็นการได้รับสารที่ปนเปื้อนในอาหารและน้ำดื่ม และยังได้รับจากการบริโภคดินซึ่งเราได้รับโดยไม่ตั้งใจ เช่น การเช็ดปากด้วยมือที่เปื้อนดิน การบริโภคผักผลไม้ที่เปื้อนดิน

ในการประเมินขั้นตอนนี้จำเป็นต้องทราบความเข้มข้นของสารเคมีในอาหาร น้ำดื่ม อากาศ และดินที่เกี่ยวข้องกับประชาชนแต่ละกลุ่ม จึงต้องมีการเก็บตัวอย่างสำหรับการตรวจวิเคราะห์อย่างต่อเนื่อง เพื่อทราบความเข้มข้นที่อาจเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา

CDI (chronic daily intake หรือ lifetime average daily dose; LADD) คือค่าเฉลี่ยของปริมาณสารที่ได้รับในแต่ละวัน มีหน่วยเป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน

$$CDI = \text{total dose} / (\text{body weight} \times \text{ATn}) \dots \dots \dots (12)$$

$$\text{total dose} = \text{concentration} \times \text{daily intake} \times \text{EFr} \times \text{EDtot} \times \% \text{Abs} \dots \dots \dots (13)$$

daily intake หมายถึง ปริมาณอากาศ น้ำดื่ม ดิน หรืออาหารที่มนุษย์ปกติบริโภคในแต่ละวัน ดังแสดงในตารางที่ 3

% Abs หมายถึง ร้อยละของการดูดซึมสารเคมีเข้าสู่ร่างกายโดยทั่วไปถ้าไม่มีข้อมูลการดูดซึมของสารเคมีใด ให้ใช้ 100% เป็น default value ในการคำนวณ

## 2.6 Risk characterization ของสารไม่ก่อมะเร็ง

Risk characterization ของสารไม่ก่อมะเร็ง ทำได้โดยการคำนวณหา hazard quotient (HQ)

$$HQ = CDI / RfD \dots \dots \dots (14)$$

ตัวอย่าง จากข้อมูลตารางที่ 1

$$UF = 10H \times 10A = 100$$

เนื่องจากใช้หนูในแต่ละกลุ่มมาก (250 ตัว/กลุ่ม) risk manager ใช้ค่า MF = 0.8

$$RfD = 0.5 / (100 \times 0.8)$$

$$= 0.00625 \text{ มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน}$$

สมมุติสารเคมีนี้ปนเปื้อนในน้ำประปา และประชาชนได้รับในปริมาณ 0.001 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน

$$HQ = 0.001 / 0.00625$$

$$= 0.16$$

HQ มีค่าน้อยกว่า 1 หมายความว่า การปนเปื้อนของสารเคมีตัวนี้ในน้ำประปายังอยู่ในระดับที่ปลอดภัยต่อการบริโภค

การคำนวณความเสี่ยงสำหรับสารไม่ก่อมะเร็งโดยใช้ HQ นั้น เป็นเพียงการเปรียบเทียบปริมาณที่ได้รับกับ RfD เท่านั้น ไม่ใช่ค่าที่แสดงความเสี่ยงที่แท้จริงดังเช่น risk characterization สำหรับสารก่อมะเร็ง แต่ risk manager ก็สามารถใช้ค่า HQ ในการตัดสินใจได้ กล่าวคือถ้า HQ มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 หมายความว่า สถานการณ์การปนเปื้อนของสารเคมียังไม่รุนแรงจนอาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพอนามัยของประชาชน แต่ถ้า HQ มีค่ามากกว่า 1 หมายความว่า สถานการณ์การปนเปื้อนของสารเคมีค่อนข้างรุนแรงจนอาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนได้ จำเป็น ต้องมีการแก้ไขหรือดำเนินการเพื่อลดปริมาณการปนเปื้อน

**ตารางที่ 3** ค่าย่อ พารามิเตอร์ และค่าของแต่ละพารามิเตอร์ที่ใช้สำหรับการคำนวณ  
ในขั้นตอน risk characterization

| ค่าย่อ | พารามิเตอร์                           | ค่าที่ใช้                               |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| CPSo   | ค่าความชันของการเกิดมะเร็งโดยการกิน   | $*(\text{มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน})^{-1}$ |
| CPSi   | ค่าความชันของการเกิดมะเร็งโดยการหายใจ | $*(\text{มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน})^{-1}$ |
| RfDo   | reference dose โดยการกิน              | * มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน                |
| RfDi   | reference dose โดยทางหายใจ            | * มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน                |
| Bwa    | น้ำหนักตัวผู้ใหญ่                     | 70 กิโลกรัม                             |
| Bwc    | น้ำหนักตัวเด็กอายุ 1-6 ปี             | 15 กิโลกรัม                             |
| ATc    | เวลาเฉลี่ยสำหรับสารก่อมะเร็ง          | 25,550 วัน                              |
| ATn    | เวลาเฉลี่ยสำหรับสารไม่ก่อมะเร็ง       | 365* EDd                                |
| IRAA   | ปริมาตรอากาศที่ผู้ใหญ่หายใจ           | 20 ลูกบาศก์เมตร/วัน                     |
| IRAc   | ปริมาตรอากาศที่เด็กหายใจ              | 12 ลูกบาศก์เมตร/วัน                     |
| IRWa   | ปริมาณน้ำที่ผู้ใหญ่ดื่ม               | 2 ลิตร/วัน                              |
| IRWc   | ปริมาณน้ำที่เด็กดื่ม                  | 1 ลิตร/วัน                              |
| IRSa   | ปริมาณดินที่ผู้ใหญ่กิน                | 100 มิลลิกรัม/วัน                       |
| IRSc   | ปริมาณดินที่เด็กกิน                   | 200 มิลลิกรัม/วัน                       |
| EFr    | จำนวนวันที่ได้รับสาร                  | 350 วัน/ปี                              |
| EDtot  | ระยะเวลาที่ผู้ใหญ่ได้รับสาร           | 30 ปี                                   |
| EDc    | ระยะเวลาที่เด็กอายุ 1-6 ปีได้รับสาร   | 6 ปี                                    |
| SAa    | พื้นที่ผิวหนังของผู้ใหญ่ที่สัมผัสสาร  |                                         |
|        | - ผู้อยู่อาศัย                        | 5,700 ตารางเซนติเมตร/วัน                |
|        | - คนงาน                               | 3,300 ตารางเซนติเมตร/วัน                |
| SAC    | พื้นที่ผิวหนังของเด็กที่สัมผัสสาร     | 3,300 ตารางเซนติเมตร/วัน                |

ตารางที่ 3 (ต่อ)

| คำย่อ | พารามิเตอร์                                 | ค่าที่ใช้                             |
|-------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| AFa   | ปริมาณดินบนผิวหน้าผู้ใหญ่                   |                                       |
|       | - ผู้อยู่อาศัย                              | 0.07 มิลลิกรัม/เซนติเมตร <sup>2</sup> |
|       | - คนงาน                                     | 0.2 มิลลิกรัม/เซนติเมตร <sup>2</sup>  |
| AFc   | ปริมาณดินบนผิวหน้าเด็ก                      | 0.2 มิลลิกรัม/เซนติเมตร <sup>2</sup>  |
| ABS   | การดูดซึมทางผิวหนัง                         |                                       |
|       | - สารกึ่งระเหยได้                           | 0.1                                   |
|       | - สารระเหย                                  | -                                     |
|       | - สารอินทรีย์                               | -                                     |
| EFr   | ความถี่ของการได้รับสาร                      | 350 วัน/ปี                            |
|       | - ผู้อยู่อาศัย                              |                                       |
| EFo   | ความถี่ของการได้รับสาร                      |                                       |
|       | - คนทำงาน                                   | 250 วัน/ปี                            |
| EDr   | ระยะเวลาที่ผู้อยู่อาศัย (ผู้ใหญ่) ได้รับสาร | 30 ปี                                 |
| EDc   | ระยะเวลาที่เด็กได้รับสาร                    | 6 ปี                                  |
| EDo   | ระยะเวลาที่คนงานได้รับสาร                   | 25 ปี                                 |

\* ค่าเฉพาะของสารเคมีแต่ละตัว

## 2.7 Risk Characterization สำหรับสารก่อมะเร็ง

จากสมการ (2.11)  $\text{Risk} = \text{CPS} \times \text{CDI}$

สามารถคำนวณค่าความเสี่ยง (risk) จากการได้รับสารก่อมะเร็งจากปริมาณสารที่ได้รับทุกวัน (CDI)

ถ้า risk ที่คำนวณได้เกินกว่าค่าที่กำหนดไว้ ซึ่งโดยปกติหน่วยงานต่างๆ จะกำหนด risk ไว้ที่  $10^{-6}$  ผู้บริหารต้องดำเนินการแก้ไข

## 3 ประโยชน์ของ Risk Assessment

- ใช้ในการกำหนดค่ามาตรฐานของสารเคมีในสิ่งแวดล้อมและอาหาร มีความยุ่งยากซับซ้อน และยังขึ้นกับสารเคมีแต่ละสารอีกด้วย ต้องมีงานวิจัยสนับสนุน

- 2 การประเมินการได้รับสารของประชาชนในพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนของสารเคมีว่ามีความปลอดภัยหรือไม่
- 3 การประเมินความปลอดภัยของสารเคมีใหม่หรือสารเคมีที่ยังไม่มีการประเมินความเสี่ยงที่จะนำมาใช้

#### 4 หน่วยงานในประเทศที่มีการนำเอา Risk Assessment มาใช้ในการจัดการสารเคมี

- 1 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กองควบคุมยา และกองควบคุมอาหาร กองควบคุมยา โดยฝ่ายควบคุมยาสำหรับสัตว์ได้นำเอา risk assessment มาใช้ในการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในสัตว์เศรษฐกิจ (growth promoter) การใช้ยาดังกล่าวในสัตว์เป็นเวลานานมีผลทำให้ยาต้านจุลชีพตกค้างในอวัยวะต่างๆ ของสัตว์และเชื้อโรคเกิดการดื้อต่อยาและ/หรือยาในกลุ่มนั้นได้ เมื่อมนุษย์บริโภคอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ดังกล่าวก็จะได้รับยาต้านจุลชีพนั้นในปริมาณที่มากจนอาจเกิดพิษ หรือได้รับเชื้อที่ดื้อต่อยา ซึ่งเชืวดังกล่าวอาจมีการถ่ายทอดการดื้อยาไปยังเชื้อชนิดอื่นได้จนทำให้การรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อด้วยยาต้านจุลชีพที่เคยใช้ไม่สามารถรักษาให้หายจากโรคเช่นเดิมได้ ทำให้การรักษามีความยุ่งยาก เสียเวลา และเสียทรัพย์มากขึ้น ดังนั้น การจะนำยาต้านจุลชีพมาใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในสัตว์เศรษฐกิจจะต้องผ่านการประเมินความเสี่ยงว่าไม่ก่อให้เกิดการดื้อยาในเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ และปริมาณการตกค้างในอวัยวะต่างๆ ที่ใช้เป็นอาหารต้องผ่านการประเมินความเสี่ยงว่าปลอดภัยต่อผู้บริโภค ตัวอย่างแนวทางปฏิบัติในการวิเคราะห์ความเสี่ยง สำหรับยาสำหรับสัตว์แสดงในภาคผนวก
- 2 กองควบคุมอาหาร ได้นำเอา risk assessment มาใช้สำหรับการอนุญาตสารที่จะใช้เป็น food additives เช่น สารให้ความหวาน stevioside จากหญ้าหวาน และยังใช้สำหรับการกำหนดค่าความปลอดภัยสำหรับสารปนเปื้อนในอาหาร เช่น melamine
- 2 กรมควบคุมมลพิษ คำนวณค่าปริมาณตกค้างสูงสุดของสารเคมีในดิน ซึ่งประกาศในประกาศคณะกรรมการสิ่งแวดล้อมแห่งชาติ ฉบับที่ 25 (พ.ศ. 2547) เรื่อง กำหนดมาตรฐานคุณภาพดิน (ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 121 ตอนพิเศษ 119ง วันที่ 20 ตุลาคม 2547) การคำนวณค่าปริมาณตกค้างสูงสุดของสารเคมีในดินนี้แบ่งออกเป็นสองประเภท คือ ดินที่ใช้เพื่อการอยู่อาศัย/เกษตรกรรม และการใช้เพื่อประโยชน์อื่น เช่น อุตสาหกรรม การคำนวณค่าปริมาณตกค้างสูงสุดของสารเคมีในดินทั้งสองประเภทนั้นเหมือนกัน ต่างกันเฉพาะระยะเวลาที่ประชาชนใช้ประโยชน์จากที่ดิน กล่าวคือที่ดินที่ใช้เพื่อการอยู่อาศัย/เกษตรกรรม ระยะเวลาที่ประชาชนใช้ประโยชน์จากที่ดินมีค่ามากกว่า เช่น 20 ชั่วโมง สำหรับที่ดินที่ใช้เพื่อประโยชน์อื่น ระยะเวลาที่ประชาชนใช้ประโยชน์จากที่ดินมีค่าน้อยกว่า เช่น 8 ชั่วโมง

- 3 กรมวิชาการเกษตร ใช้ค่า ADI ซึ่งได้จากการประเมินความเสี่ยงในการกำหนด pesticide เป็นวัตถุอันตรายชนิดที่ 4 เช่น Bromophos, Bromophos ethyl, Demeton และ Fentin
- 4 ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเมินความปลอดภัยของอาหารที่ได้จากการดัดแปลงพันธุกรรม (Genetically modified food, GM food) ซึ่งมีการประเมินความปลอดภัยของ GM food 4 ด้าน คือ

Molecular Biology

Nutrition

Allergenicity

Toxicology (Risk Assessment)

ด้าน Toxicology นั้นเป็นการประเมินความเสี่ยงของอาหารที่ได้จากการดัดแปลงพันธุกรรม โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง และประเมินความเสี่ยงเช่นเดียวกับการประเมินสารเคมี

## 5 ข้อเสนอแนะ

- 1 บุคลากร (risk assessor) และผู้บริหาร (risk manager) ต้องมีความเข้าใจในหลักการการประเมินความเสี่ยงอย่างชัดเจน และต้องนำเอาการประเมินความเสี่ยง ไปใช้อย่างยุติธรรม ดังได้กล่าวแล้วว่าการประเมินความเสี่ยงเป็น state-of-the-art ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีแนวทางปฏิบัติ (guideline) ที่สามารถนำมาใช้ได้สำหรับหลายหน่วยงาน
- 2 การนำเอาการประเมินความเสี่ยงมาใช้นั้น แต่ละหน่วยงานส่วนใหญ่ยังคงใช้หลักเกณฑ์ที่เคยปฏิบัติกันมา แต่ไม่มีการจัดทำ guideline ให้ชัดเจน ซึ่งจะเกิดปัญหาในกรณีที่มีข้อมูลไม่มากพอ หรือไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ที่เคยปฏิบัติกันมา ที่สำคัญคือ การกำหนดค่า uncertainty factor สำหรับการคำนวณค่า ADI/RfD ของสารเคมี เช่น การจัดทำแนวปฏิบัติในการวิเคราะห์ความเสี่ยงสำหรับยาสำหรับสัตว์ ที่มีหลักเกณฑ์การกำหนดค่า uncertainty factor ไว้อย่างชัดเจน
- 3 การให้ความสำคัญต่อข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นต้องใช้ในการประเมินความเสี่ยงซึ่งต้องใช้การวิจัยเพื่อให้ได้ข้อมูลดังกล่าว และมีการตีพิมพ์เพื่อใช้ในการอ้างอิงได้ (Exposure assessment) ซึ่งแต่ละหน่วยงานมีความต้องการใช้ข้อมูลที่แตกต่างกันเช่น ข้อมูลปริมาณและระยะเวลาการบริโภคอาหารชนิดต่างๆ ระยะเวลาการได้รับสาร และความเข้มข้นของสารเคมีในอาหาร/สิ่งแวดล้อม

## 6 เอกสารอ้างอิง

International Programme on Chemical Safety (1999) Environmental Health Criteria 210

*Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals.* World Health Organization Geneva.

U.S. EPA (1995) *The Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment.*

Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, D.C.

U.S. EPA (2000) *Benchmark Dose Technical Guidance Document.* Risk Assessment

Forum. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, D.C.

FAO (2006) *Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides*

*and Veterinary Drugs.* Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome, Italy.

FAO (2004) *Joint FAO/WHO Technical Workshop on Residues of Veterinary Drugs*

*without ADI/MRL.* Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization.

FAO (2000) *Procedures for Recommending maximum Residue Limits-residues of*

*Veterinary Drugs in Food (1987-1999).* Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome, Italy.

European Commission (2003) *Establishment of Maximum Residue Limits (MRLs) for*

*Residues of Veterinary Medicinal Products in Foodstuffs of Animal Origin.* Volume 8 Notice to Applicants and Note for Guidance. Brussel, Belgium.

## ภาคผนวก

### แนวทางปฏิบัติในการวิเคราะห์ความเสี่ยงสำหรับยาสำหรับสัตว์ (ตัวอย่าง)

#### Guideline for Evaluating the Risk Analysis of Animal Drugs

- 1 ข้อมูลจำเพาะของยา
- 2 ข้อมูลด้านพิษวิทยาของยา
- 3 ขั้นตอนของการวิเคราะห์ความเสี่ยง
- 4 การคำนวณค่า acceptable daily intake (ADI)
  - 4.1 การคำนวณค่า ADI ทางจุลชีววิทยาสำหรับยาต้านจุลชีพ (Microbiological ADI)
  - 4.2 การคำนวณค่า ADI สำหรับยาสัตว์ตกค้างโดยใช้ข้อมูลทางพิษวิทยา
    - 4.2.1 เกณฑ์การคำนวณค่า benchmark dose (BMD)
    - 4.2.2 เกณฑ์การใช้ค่า uncertainty factor
    - 4.2.3 เกณฑ์การใช้ค่า modifying factor
  - 4.3 การคำนวณค่าปริมาณยาตกค้างสูงสุด (maximum residue level; MRL)
- 5 Exposure assessment
- 6 Risk characterization ของยา
- 7 Risk Management
- 8 Risk Communication
- 9 การนำเสนอข้อมูลในการขึ้นทะเบียนยา
- 10 คำนิยาม

## 1 ข้อมูลจำเพาะของยา

- 1.1 ชื่อเคมี
- 1.2 ชื่อสามัญ
- 1.3 Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN)
- 1.4 สูตรเคมี
- 1.5 สูตรโมเลกุล
- 1.6 สูตรโครงสร้างโมเลกุล
- 1.7 กลุ่มของยา (Class of antimicrobial) พร้อมกลไกการออกฤทธิ์ของยา
- 1.8 วิธีการใช้ยาในสัตว์อย่างละเอียด

## 2 ข้อมูลด้านพิษวิทยาของยา

ข้อมูลที่เป็นด้านพิษวิทยาของยา

- 2.1 ความเป็นพิษเฉียบพลันที่ได้จากการรับยาทางปากเพียงครั้งเดียว (single oral dose)

สัตว์ทดลองที่ใช้ เป็นสัตว์ทดลองที่ใช้กันตามปกติในห้องปฏิบัติการ เช่น หนู rat, หนู mouse, กระต่าย ถ้ามีข้อมูลให้ใช้สัตว์ทดลองที่มีความไว (sensitivity) ต่อยามากที่สุด ทั้งนี้ต้องศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งสองเพศ

ความเป็นพิษที่ต้องศึกษา median lethal dose ( $LD_{50}$ ) ผลของยาต่ออวัยวะต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรัง (chronic study) หรือกึ่งเรื้อรัง (sub-chronic study)

- 2.2 ความเป็นพิษเรื้อรังหรือกึ่งเรื้อรังจากการกินยาที่ผสมในอาหารหรือน้ำดื่มทุกวัน

สัตว์ทดลองที่ใช้ เป็นสัตว์ทดลองที่ใช้กันตามปกติในห้องปฏิบัติการ เช่น หนู rat, หนู mouse, กระต่าย ถ้ามีข้อมูลให้ใช้สัตว์ทดลองที่มีความไว (sensitivity) ต่อยามากที่สุด และต้องศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งสองเพศ

ระยะเวลาการทดลอง ต้องศึกษาอย่างน้อย 90 วัน

ความเป็นพิษที่ต้องศึกษา

- (1) ผลต่อน้ำหนักตัว เพื่อแสดงผลของยาต่อการเจริญเติบโต
- (2) ผลต่อน้ำหนักของอวัยวะภายในที่สำคัญ เช่น ตับ ไต โดยรายงานเป็นอัตราส่วนของน้ำหนักอวัยวะต่อน้ำหนักตัว
- (3) ผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในที่สำคัญ เช่น ตับ ไต เยื่อบุทางเดินอาหาร หรืออวัยวะอื่นที่ยาอาจมีผลจำเพาะ เช่น สมอง รังไข่ อัณฑะ

- (4) ผลต่อดัชนี โดยศึกษาปริมาณเอนไซม์ในเลือด เช่น serum alanine amino transferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST)
- (5) ผลต่อส่วนประกอบของเลือด เช่น ปริมาณเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ปริมาณเม็ดเลือดขาวแต่ละชนิด
- 2.3 ผลต่อการสืบพันธุ์ (reproduction)
 

เป็นการศึกษาผลของยาต่อการสืบพันธุ์อย่างน้อย 2 รุ่น (two generation) การให้ยาแก่สัตว์ทดลองรุ่นแรก ( $F_0$ ) ก่อนการผสมพันธุ์ (mating) และยังคงให้ยากับสัตว์ทดลองรุ่นที่สอง ( $F_1$ ) เพื่อสังเกตผลในสัตว์ทดลองรุ่นที่สาม ( $F_2$ )
- 2.4 ผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อน และ/หรือ ผลต่อลูกที่เกิด (developmental toxicity and/or teratogenicity) เพื่อศึกษาผลของยาต่อการพัฒนาของตัวอ่อน และลูกที่เกิด
 

การให้ยาแก่สัตว์ทดลองนั้นให้ภายหลังที่สัตว์ทดลองได้ผสมพันธุ์แล้ว โดยให้ในระยะของการสร้างอวัยวะของตัวอ่อน (organogenesis) การศึกษาผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อน ให้ฆ่าสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาความผิดปกติที่อาจเกิดกับตัวอ่อน หรือให้สัตว์ทดลองออกลูกตามปกติเพื่อศึกษาผลต่อลูกที่เกิด
- 2.5 การศึกษาการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity study) เพื่อศึกษาว่ายานี้ก่อให้เกิดมะเร็งหรือไม่ การศึกษานี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับยาที่มีข้อมูลดังนี้
  - (1) มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับสารก่อมะเร็งในมนุษย์หรือในสัตว์ทดลอง
  - (2) เป็นสารที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagen)
  - (3) มีข้อมูลที่ได้จากการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังหรือกึ่งเรื้อรัง แสดงการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะที่ทำให้พิจารณาว่ายานี้อาจก่อให้เกิดมะเร็งได้
- 2.6 การศึกษาการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity) เพื่อศึกษาผลของยาต่อสารพันธุกรรม ซึ่งต้องศึกษาทั้งในแบคทีเรีย (bacteria) และเซลล์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammalian cell culture) ที่แสดงถึง gene mutation, chromosomal aberration, genome mutation (เช่น aneuploidy)
- 2.7 การศึกษาความเป็นพิษอื่นๆ ถ้าผลการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันแสดงความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ เช่น สมอ รังไข่ อัณฑะ

### 3 ขั้นตอนของการวิเคราะห์ความเสี่ยง

การประเมินความเสี่ยงประกอบด้วย 4 ขั้นตอน คือ

- (1) Hazard Identification เป็นการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อสรุปว่ายาที่ได้รับยานั้นมีผลเสียต่อสุขภาพอนามัยหรือไม่ ในกรณีที่ยาไม่มีข้อมูลความเป็นพิษในมนุษย์ ไม่สมบูรณ์ก็สามารถผลการศึกษาในสัตว์ทดลองมาใช้ในการพิจารณาได้
- (2) Dose-Response Assessment เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของยาที่ได้รับและความรุนแรงของความเป็นพิษในเชิงปริมาณ (quantitative) ขั้นตอนนี้มี

ความสำคัญอย่างมาก เพราะผลของการศึกษาในขั้นตอนนี้ต้องสามารถคำนวณค่า acceptable daily intake (ADI) ของยา

- (3) Exposure Assessment เป็นการประเมินปริมาณยาที่มนุษย์หนึ่งคนหรือประชากรหนึ่งกลุ่มได้รับจากอาหาร
- (4) Risk Characterization เป็นการรวบรวมเอาข้อมูลและผลการวิเคราะห์ของทั้งสามขั้นตอนแรกมาใช้คำนวณความเสี่ยงหรือโอกาสที่จะเกิดพิษในมนุษย์จากการบริโภคสัตว์ที่ได้รับยาดังกล่าว

## 4 การคำนวณค่า Acceptable Daily Intake (ADI)

### 4.1 การคำนวณค่า ADI ทางจุลชีววิทยาสำหรับยาด้านจุลชีพ (Microbiological ADI)

การคำนวณค่า microbiological ADI ใช้เฉพาะกับยาด้านจุลชีพที่ดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้เพียงเล็กน้อย ทำให้ยาด้านจุลชีพเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ได้ ค่า MIC<sub>50</sub> ที่ได้จากการศึกษาในแบคทีเรียหลายสปีชีส์หรือในแบคทีเรียสปีชีส์เดียวแต่หลายสายพันธุ์ (strain) ให้ใช้ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) ของค่า MIC<sub>50</sub> ที่ได้จากการทดลองในการคำนวณค่า microbiological ADI

$$ADI = \frac{MIC_{50} \times MCC}{FB \times SF \times BW}$$

โดย

|                   |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MIC <sub>50</sub> | ความเข้มข้นที่น้อยที่สุดของยาด้านจุลชีพที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ได้ร้อยละ 50 แบคทีเรียที่ใช้ทดสอบเป็นแบคทีเรียที่มีความไวต่อยาด้านจุลชีพดังกล่าวมากที่สุด มีหน่วยเป็น ไมโครกรัม / กรัม |
| MCC               | ปริมาณของกากอาหารในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (mass of colonic content) มีหน่วยเป็น กรัม                                                                                                                                                 |
| FB                | อัตราส่วนของยาด้านจุลชีพที่ได้รับจากการกินที่เข้าสู่ลำไส้ใหญ่และออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่                                                                                                        |
| SF                | ค่าความปลอดภัย (safety factor) ที่ใช้เพื่อแก้ไขความคลาดเคลื่อนจากค่า MIC                                                                                                                                                         |
| BW                | น้ำหนักตัวของมนุษย์ (body weight) มีหน่วยเป็น กิโลกรัม                                                                                                                                                                           |

### 4.2 การคำนวณค่า ADI สำหรับยาสัตว์ตกค้างโดยใช้ข้อมูลทางพิษวิทยา

การคำนวณค่า ADI สำหรับยาสัตว์ตกค้างโดยใช้ข้อมูลทางพิษวิทยานี้ใช้ได้กับยาสัตว์ทุกชนิดและยาต้านจุลชีพที่ไม่มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์

ค่า ADI ในการคำนวณความเสี่ยงจากการได้รับยาในอาหารที่ผลิตจากสัตว์ จำเป็นต้องทราบค่าความปลอดภัย NOEL หรือ BMD<sub>5/10</sub> ของยานั้น ซึ่งสามารถคำนวณได้จาก

$$ADI = NOEL \text{ หรือ } BMD_{5/10} / (UF \times MF)$$

#### 4.2.1 เกณฑ์การคำนวณค่า benchmark dose (BMD)

การคำนวณค่า benchmark dose ให้ใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) ที่เหมาะสม พร้อมทั้งแสดงเหตุผลของการเลือก model โดยการเปรียบเทียบกับ model อื่น

#### 4.2.2 เกณฑ์การใช้ค่า uncertainty factor

UF (uncertainty factor) เป็นค่าที่นำมาใช้เพื่อแก้ไขความไม่แน่นอน (uncertainty) ที่เกิดขึ้นจากการนำเอา NOEL ในสัตว์ทดลองมาคำนวณหา RfD สำหรับมนุษย์ UF ประกอบด้วย factor ย่อย ได้แก่

- **factor 10H** เป็น factor ที่ใช้แก้ไขความแตกต่างของความไว (sensitivity) ของประชาชนต่อยา ในกรณีที่สามารถหาค่า NOEL ในมนุษย์ได้ ก็จำเป็นต้องใช้ค่า factor นี้ในการคำนวณ ADI ของยา

- **factor 10A** เมื่อไม่มีข้อมูลในมนุษย์หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ จึงจำเป็นต้องใช้ค่า NOEL ที่ได้จากการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรัง (chronic study) ในสัตว์ทดลองการนำเอาค่า extrapolate ที่ได้จากสัตว์ทดลองมาใช้ในมนุษย์ ต้องมีการแก้ไขโดยให้พิจารณาว่ามนุษย์มีความไวต่อยามากกว่าสัตว์ทดลอง โดยทั่วไปจะพิจารณาให้มนุษย์มีความไวเป็น 10 เท่า หรือ 1 log scale ดังนั้นการคำนวณค่า ADI จึงหารค่า NOEL ด้วย 10 สำหรับ factor นี้

- **factor 10S** ถ้าค่า NOEL ที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีระยะเวลาน้อยกว่าการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังเช่น น้อยกว่า 2 ปีในหนู rat ค่า NOEL ที่ได้จากการศึกษาน้อยกว่า 2 ปีจะมีค่ามากกว่าค่า NOEL ที่ทำการศึกษาเป็นเวลา 2 ปี จึงต้องแก้ไขโดยการหารด้วย factor 10

- **factor 10L** ในกรณีที่ไม่มีแม้แต่ค่า NOEL และจำเป็นต้องใช้ค่า LOEL แทน เนื่องจาก LOEL มีค่ามากกว่า NOEL ดังนั้นจึงต้องแก้ไขค่า LOEL โดยการหารด้วย factor 10

- **factor 10D** (deficiency of information) สำหรับกรณีที่ไม่มีข้อมูลพิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาของตัวอ่อน (reproductive and developmental toxicity)

แต่ละ factor ยังประกอบด้วย “factor ย่อย” อีก 2 subfactor คู่กันคือ pharmacokinetic factor และ pharmacodynamic factor แต่ละ “factor ย่อย” มีค่าเท่ากับ  $(10)^{1/2}$  โดยมีค่าประมาณ

เท่ากับ 3 และให้ผลคูณของ 3 สองตัวมีค่าเท่ากับ 10 เกณฑ์การใช้ค่า “factor ย่อย” คือถ้า factor ใดมีการศึกษาอย่างละเอียดทั้ง pharmacokinetics และ pharmacodynamics ให้ใช้ค่า factor นั้นเท่ากับ 1 แต่ถ้ามีการศึกษาเพียงอย่างเดียวให้ใช้ค่า factor นั้นเท่ากับ 3 และถ้าไม่มีการศึกษาในรายละเอียดของ pharmacokinetics และ pharmacodynamics ให้ใช้ค่า factor นั้นเท่ากับ 10

#### 4.2.3 เกณฑ์การใช้ค่า Modifying factor

Modifying factor เป็น factor ที่แสดงถึงความสมบูรณ์และความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ใช้ในภาพรวมเช่น จำนวนสัตว์ทดลองในแต่ละกลุ่มที่ใช้ในการหา NOEL รายละเอียดของการทดลองมีมากน้อยแค่ไหนเช่น การตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology) ทำได้ละเอียดถูกต้องเพียงใดข้อมูลเหล่านี้เป็นการแสดงความน่าเชื่อถือของผลการทดลอง MF มีค่าอยู่ระหว่าง > 0 และ 10 default value ของ MF มีค่าเท่ากับ 1

#### 4.3 การคำนวณค่าปริมาณยาตกค้างสูงสุด (maximum residue level; MRL)

การคำนวณค่าปริมาณยาตกค้างสูงสุดต้องทำการศึกษาการตกค้างของยาในเนื้อเยื่อต่างๆ ในสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารเป้าหมาย ในการศึกษาให้ใช้ยาปริมาณสูงสุดที่ระบุในเอกสารประกอบการใช้ยา ตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาที่ตกค้างในเนื้อเยื่อ 6 ชนิดที่ใช้บริโภค คือ กล้ามเนื้อ ตับ ไต ไขมัน ไข่ และน้ำมัน คำนวณปริมาณยาตกค้างที่มนุษย์จะได้รับจากการบริโภคเนื้อเยื่อของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร (Theoretical maximum daily intake; TMDI) ดังนี้

$$TMDI = \sum (IR_i \times CONC_i)$$

|     |          |                                                                                                                                    |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| โดย | TMDI     | ปริมาณยาตกค้างที่มนุษย์จะได้รับจากการบริโภคเนื้อเยื่อของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมของยา / กิโลกรัมน้ำหนักตัว / วัน |
|     | $IR_i$   | (Intake rate) ปริมาณเนื้อเยื่อของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารที่มนุษย์บริโภค / วัน ดังนี้                                                  |
|     |          | กล้ามเนื้อ 300 กรัม / วัน                                                                                                          |
|     |          | ตับ 100 กรัม / วัน                                                                                                                 |
|     |          | ไต 50 กรัม / วัน                                                                                                                   |
|     |          | ไขมัน 50 กรัม / วัน                                                                                                                |
|     |          | ไข่ 100 กรัม / วัน                                                                                                                 |
|     |          | นม 1500 กรัม / วัน                                                                                                                 |
|     | $CONC_i$ | ความเข้มข้นของยาที่ตกค้างในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดที่ได้จากการทดลอง มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมของยา / กิโลกรัมของเนื้อเยื่อ                 |

ทั้งนี้เมื่อคำนวณค่า TMDI แล้ว ต้องมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับค่า  $ADI \times BW$  ที่คำนวณได้ ค่า  $CONC_i$  ที่ได้จากการทดลองประกอบกับข้อมูลการศึกษาการลดลงของยาในเนื้อเยื่อทั้ง 6 ชนิด

เมื่อหยุดยา (residue depletion study) ซึ่งศึกษาโดยใช้ยาที่เป็นสารกัมมันตรังสี (radioactive-labelled drug) จึงสามารถนำมาใช้คำนวณค่า MRL ของยาในแต่ละเนื้อเยื่อของสัตว์

แต่ถ้าค่า TMDI มีค่ามากกว่าค่า ADI x BW ต้องมีการดำเนินการเรื่องของการหยุดยาให้ยาวนานขึ้นเพื่อให้ยาถูกขับออกมากขึ้นจนค่า TMDI มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับค่า ADI x BW จึงสามารถกำหนดค่า MRL ได้

ทั้งนี้ค่า MRL ที่เสนอจะต้องสามารถตรวจวิเคราะห์ได้ด้วยวิธีและเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน ค่า MRL ต้องมีค่ามากกว่าปริมาณที่น้อยที่สุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ของวิธีวิเคราะห์ที่นำเสนอ (limit of quantification; LOQ)

การทดลองและการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาที่ตกค้างในเนื้อเยื่อของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารให้เป็นไปตามหลักวิชาการที่เป็นที่ยอมรับ เช่น

Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides and Veterinary Drugs (2006) โดย Food and Agriculture Organization of the United Nations

Procedures for Recommending Maximum Residue Limits-Residues of Veterinary Drugs in Food (1987-1999) โดย Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ของ Food and Agriculture Organization of the United Nations

## 5 Exposure Assessment

เป็นขั้นตอนการประเมินการได้รับยาที่ตกค้างในเนื้อสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร โดยคำนวณเป็นปริมาณยาที่ประชาชนได้รับจากบริโภคอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ที่เลี้ยงไว้เพื่อการบริโภคตลอดทั้งชีวิต (chronic daily intake, CDI) โดยคำนวณจากสมการ

$$CDI = \sum (IR_i \times CONC_i) / BW$$

โดย  $IR_i$  เป็นปริมาณเนื้อเยื่อของสัตว์ที่มนุษย์แต่ละคนบริโภค (กรัม / วัน)

$CONC_i$  เป็นความเข้มข้นของยาตกค้างในเนื้อเยื่อของสัตว์ที่เลี้ยงไว้เพื่อการบริโภค (มิลลิกรัม/กรัมของอวัยวะสัตว์)

ค่า  $IR_i$  และ  $CONC_i$  ที่ใช้ในการคำนวณ ให้ใช้ค่า percentile ที่ 95 ของข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

## 6 Risk characterization ของยา

Risk characterization เป็นการแสดงความเสี่ยงของการได้รับยาที่ตกค้างในเนื้อสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร ทำได้โดยการคำนวณหา hazard quotient (HQ)

$$HQ = CDI/RfD$$

เกณฑ์การยอมรับ risk characterization ต้องมีค่า HQ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1

**7 Risk Management** การจัดการความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการ ขั้นตอนและวิธีการจัดการขึ้นกับหน่วยงานที่รับผิดชอบ เช่น การกำหนดระยะเวลาการหยุดยาก่อนนำสัตว์มาบริโภค (withdrawal period) การใช้ยาอื่นมาทดแทน ตลอดจนการยกเลิกการใช้ยา

**8 Risk Communication** การสื่อสารความเสี่ยงเป็นขั้นตอนการนำเสนอผลการประเมินความเสี่ยงและการจัดการความเสี่ยงที่ได้ดำเนินงานให้กับประชาชนทราบ วิธีการสื่อสาร เช่น การจัดประชุมทางวิชาการ การแถลงข่าว ตลอดจนการออกกฎหมายกำหนดค่ามาตรฐาน

## 9 การนำเสนอข้อมูลในการขึ้นทะเบียนยา

ข้อมูลที่ใช้ในการขึ้นทะเบียนยาต้องมีข้อมูลการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประเมินความเสี่ยงจากการบริโภคยาที่ตกค้างในเนื้อสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารที่ดีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษในวารสารการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ที่เป็นภาษาอังกฤษและเป็นวารสารที่มี impact factor อย่างน้อย 1 เรื่อง ทั้งนี้ข้อมูลการวิจัยที่ดีพิมพ์แล้วอาจเป็นข้อมูลการศึกษาของบริษัทที่ขอขึ้นทะเบียนหรือข้อมูลที่มีการศึกษาไว้แล้วก็ได้

## 10 คำนิยาม

**Acceptable Daily Intake (ADI)** ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุดซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสีย (adverse effects) ใดๆ ต่อร่างกาย ADI เป็นค่าที่ได้จากคำนวณจากค่า NOAEL หรือ LOAEL หรือ benchmark dose โดยใช้ค่า uncertainty และ modifying factor ที่เหมาะสม

**Benchmark dose (BMD)** ปริมาณของสารเคมีที่ทำให้เกิดการตอบสนอง (response) ที่ 5% หรือ 10% โดยการคำนวณจาก model ที่เหมาะสม

**LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level)** ปริมาณของสารเคมีที่น้อยที่สุดซึ่งได้รับทุกวันแล้วทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสียต่อร่างกาย (adverse effect) อย่างใดอย่างหนึ่งขึ้นซึ่งมักเป็นความผิดปกติที่กลับคืนได้ (reversible change) เช่น fatty liver, น้ำหนักตัวลดลง LOAEL เป็นค่าที่ได้จากการทดลองโดยตรง

**NOAEL (no-observed-adverse-effect level)** ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุดซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสีย (adverse effects) ใดๆ ต่อร่างกาย NOAEL เป็นค่าที่ได้จากการทดลองโดยตรง

**Reference Dose (RfD)** ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุดซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสีย (adverse effects) ใดๆ ต่อร่างกาย RfD เป็นค่าที่ได้จากคำนวณจากค่า NOAEL หรือ LOAEL หรือ benchmark dose โดยใช้ค่า uncertainty และ modifying factor ที่เหมาะสม (ดู ADI)

**สัตว์ที่เลี้ยงเพื่อการบริโภค (Food animals)** สัตว์ที่เลี้ยงเพื่อการบริโภคเนื้อโดยตรง หรือบริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์เหล่านั้น ได้แก่ โค (โคเนื้อและโคนม) แกะ สุกร สัตว์ปีกที่ให้เนื้อ หรือไข่ สัตว์น้ำ เช่น ปลา กุ้ง ปู หอย การใช้ยาทำให้เกิดการตกค้างของยาในอวัยวะต่างๆ ของ สัตว์ที่มนุษย์นำมาบริโภครวมทั้งน้ำมัน ทำให้มนุษย์ได้รับยานั้น