



The EFSA Journal (2006) 312, 1-28,

「BSE 残留リスクに関連するゼラチンによるヒトの BSE リスクに関する定量的リスクアセスメント」

「BSE 残留リスクに関連するゼラチンによるヒトの BSE リスクに関する定量的リスクアセスメント」
に対する欧州食品安全機関(EFSA)生物学的ハザード委員会の見解

(質問番号 EFSA-Q-2003-099)

2006 年 1 月 18 日採択

日本ゼラチン工業組合 仮訳

1. 要約	3
2. 委任および委任事項	4
2.1 委任事項	4
2.2 委任への対応	4
3. 牛骨ゼラチンおよび牛皮ゼラチンの製造工程	5
4. ゼラチンの用途	7
5. 科学運営委員会(SSC)による見解(EC2003b)の結論	7
6. ゼラチンに関する QRA と SSC による見解のアップデートの手法	9
6.1 牛骨の汚染	9
6.2 原骨とゼラチンのバッチサイズ、重量、歩留	10
6.3 製造工程が感染負荷に与える影響	11
7. 牛骨ゼラチンの BSE 残留リスクの定量化に関する分析	11
7.1 GBR-II、III、IV 国由来のヒトの食用に適した牛骨を原料とする食用ゼラチン	12
8. 集団における年間の潜在 vCJD 患者数を推定する上で、どのように計算結果を解釈するか	13
8.1 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 1 の解釈	15
8.2 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 2 の解釈	15
8.3 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 3 の解釈	15
8.4 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 4 の解釈	16
8.5 他種由来または低 GBR 国由来の骨を、ゼラチン原料に使用することによるさらなる安全因子について	16
8.6 COM 委任に関連する牛由来ゼラチンについての QRA 推定値の解釈	17
8.6.1 概要	17
8.6.2 ゼラチン原料に、頭蓋骨、せき柱とそれに付随する中枢神経系組織が含まれることによる全般的な影響	18
9. 結論	19
10. 勧告	19
11. 参考文献	20
付属文書	21

1. 要約

欧州食品安全機関(EFSA)生物学的ハザード委員会は、牛骨ゼラチンの BSE 残留リスクに関する定量的リスクアセスメント(QRA)の結果を検証するよう要請を受けた。QRA の結果が有効であると判断された場合、科学運営委員会(SSC)による反芻動物の骨および皮を原料とするゼラチンの TSE リスクに関する安全性に対する見解(2003年3月6日、7日に開かれたSSCの会合において採択)を再検討し、ヒトの集団における変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)の潜在患者数を推定するために計算結果をどのように解釈するのかについて助言を与える。

1. 上記の SSC による見解における結論は、QRA により基本的に支持されている。両者は多くの同じ推定に基づいており、QRA モデルで用いられたパラメータの多くは、少なくともこの発展の初期段階においては、実験データあるいは疫学データというよりも、むしろ専門家の意見とみなされなくてはならないので、このことは驚くに値しない。
2. 信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の牛の頭蓋骨(脳を含む)とせき柱(脊髄を含む)が混在する牛骨を原料として酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンによるワーストケースシナリオにおける平均値推定は、 1.71×10^{-6} 牛経口 50%感染量(CoID₅₀)/ヒト/週であった。これは年換算すると 8.9×10^{-5} 牛経口 50%感染量(CoID₅₀)/ヒト/年に相当するが、ヒトが食事から摂取するゼラチンはすべて牛骨ゼラチンであるとの仮定に基づいている。より現実的な比率は総摂取量の 0.02~0.05 とみなされた。イギリスにおける BSE 蔓延期間(1980~2001年)中の平均曝露量は、以前 0.004 CoID₅₀/ヒト/年と推定されていた。これと比較すると、食品中の牛骨ゼラチンによる(ゼラチン全体の摂取量に占める割合が 0.05 であることを計算に入れる)のワーストケースシナリオにおける曝露量は、2~3 桁も(900×)少ない。加熱加圧法による牛骨ゼラチンの抽出工程は、さらに 100 倍の曝露低減をもたらす。
3. 同様に、酸またはアルカリ処理、抽出工程前に、原骨から頭蓋骨(と脳)とせき髓の大部分(ただしせき柱は残す)を除去、または、単純に頭蓋骨とせき柱を除去することにより、イギリスにおける BSE 蔓延期間中の食品による平均曝露量と比較し、それぞれ 1.9×10^3 倍、 2.0×10^5 倍のリスク低減をもたらすと推定された。信頼できるサーベイランスをもつ GBR-III 国由来の牛など、より現実的なシナリオにおいては、ヒトの曝露量はワーストケースシナリオの 10~100 倍小さいので、QRA モデルによる牛骨ゼラチンによる曝露量の推定値は、現行の入力と仮定(低用量における用量反応曲線の直線性、製品の均一性など)に基づく限り、イギリスにおける食品による曝露に関する過去の事例と比べると非常に小さいとみなすことができる。
4. SSC による 2003 年度の見解では、特に GBR-II、GBR-III、GBR-IV 国について、骨原料の適切な調達に加え、QRA の結果が得られるまでは、月齢 12 ヶ月を超える牛の頭蓋骨とせき柱をゼラチン原料から除去するべきであると勧告している。この点に関し、イギリス全住民の食生活における牛肉と牛肉製品による曝露の過去の事例と比較すると、曝露量が非常に小さいと判断されるため、牛骨ゼラチンの残留 BSE リスクに関する QRA に、上記の勧告内容を支持する要素はない。

キーワード: ゼラチン、BSE(牛海綿状脳症)、定量的リスクアセスメント、QRA、曝露量評価、GBR(地理的 BSE リスク)

2. 委任および委任事項

EFSA は、欧州委員会の DG SANCO(保健消費者保護総局)から、特定の牛由来製品における BSE 残留リスクの定量的アセスメントに対する EFSA 生物学的ハザード委員会による見解を示すようにとの委任を受けた。また、EFSA 生物学的ハザード委員会は、定量的リスクアナリシス(QRA)が特定の牛由来製品における BSE 残留リスクに関する SSC(科学運営委員会)による見解を修正する必要性を示す場合、関連する SSC 意見書を修正するよう求められた。

2.1 委任事項

欧州食品安全機関(EFSA)は次の委任を受けている。

- a) 牛骨由来のゼラチン、獣脂、第二リン酸カルシウム、脂肪組織由来の獣脂、レンダリングされた混合組織由来の獣脂、反芻動物用飼料に含まれる少量の肉骨粉を対象に実施された、牛由来製品の BSE 残留リスクに関する定量的アセスメントの結果を検証する。
- b) 結果の有効性が認められた場合、QRA に基づき、以下の SSC 見解を再検討する。
 - ・ 飼料添加物または肥料として使用される牛骨由来の第二リン酸カルシウム(DCP)およびリン酸三カルシウム(TCP)の安全性に関する最新の見解および報告(2003年3月6日、7日に実施された SSC 会合で、SSC により提出)(EC, 2003a)
 - ・ 反芻動物の骨または皮を原料とするゼラチンの TSE リスクに関わる安全性に関する最新の見解(2003年3月6日、7日に実施された SSC 会合で、SSC により採択)(EC, 2003b)
 - ・ 背根神経節を含む牛のせき柱によるヒトの BSE リスクに関するアセスメント、見解、報告(2002年5月16日採択)(EC,2002)
 - ・ 反芻動物のと畜副産物を原料とする獣脂の安全性に関する修正見解および報告(2001年6月28日、29日に採択、2001年9月6日、7日の会合において編集上の変更を採択)(EC, 2001a)
 - ・ 飼料の交叉汚染をもたらす哺乳類由来の肉骨粉に関する報告および科学的見解(1998年9月24日、25日に実施された SSC 会合で、SSC により採択)(EC, 1998)
- c) 集団における年間の BSE およびvCJD の潜在患者/患畜数を推定するため、計算結果をどのように解釈するかについて助言を与える。

2.2 委任への対応

上記の委任事項の一部はすでに完了している。新しいデータを考慮するため継続的にレビューを行う必要があると認識しているものの、生物学的ハザード委員会の専門家は、QRA の作業文書の有効性を承認した。ワークグループが DNV Consultancy と合同で作成した仮定および推定値を含む作業文書を、上記に一覧を記載した SSC による見解のアップデートを行うための指針として直ちに使用することができる。

本意見書は、上記の委任事項の(b)および(c)に対応するものである。欧州委員会に対し、要請を受けた特に次の意見および報告について、見解のアップデートを行う。

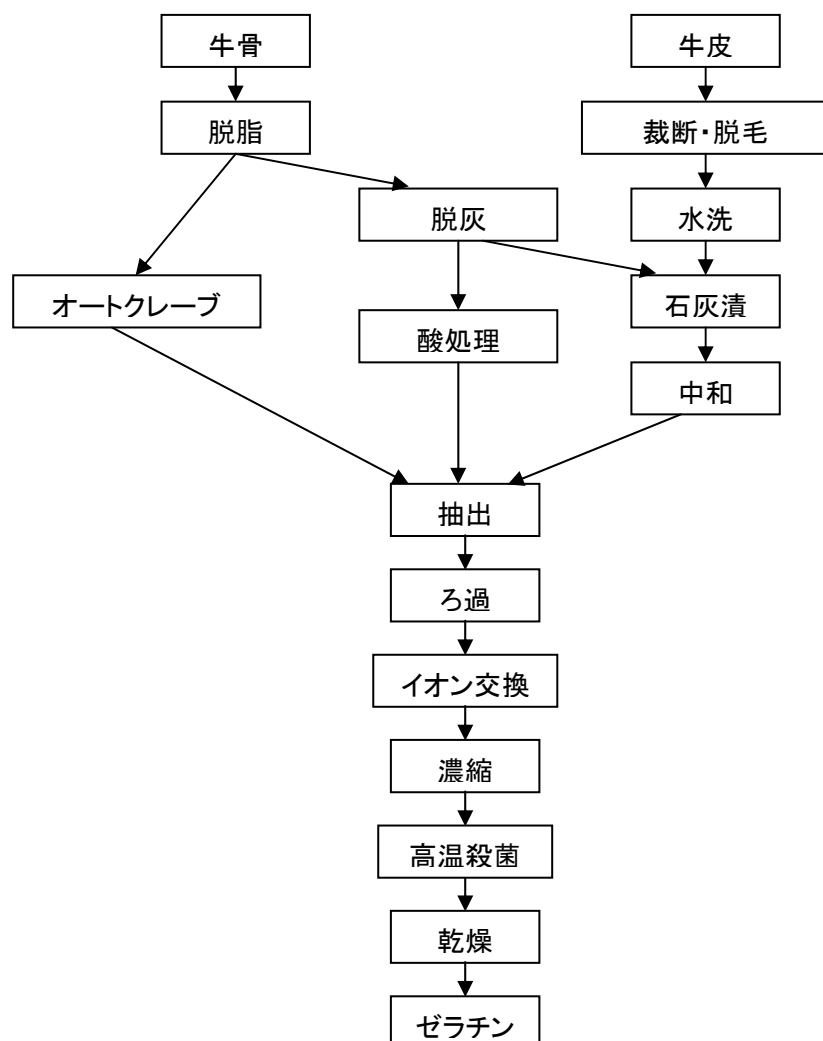
反芻動物の骨または皮を原料とするゼラチンの TSE リスクに関わる安全性に関する最新の見解 (2003 年 3 月 6 日、7 日に実施された SSC 会合で、SSC により採択) (EC, 2003b)

SSC の見解をアップデートする上で指針とする QRA の作業文書は、牛の残留リスクに限定されており、他の反芻動物および副産物は扱われておらず、皮も除外されている。したがって、QRA ワークグループは、牛骨ゼラチンの BSE リスクに関してのみ、上記の見解を再検討することができた。

3. 牛骨ゼラチンおよび牛皮ゼラチンの製造工程

牛骨ゼラチンは、加熱加圧処理工程、酸処理工程、アルカリ処理工程の 3 種類(図 1)のうち、どれか 1 つの工程により製造される。上記 3 種類の工程について概略を以下に記す。詳細は Hinterwaldner(1977 年)、Jones(1987 年)、Grobben 他(2003 年)によって記述されている。

図 1: 牛骨ゼラチンおよび牛皮ゼラチンの製造工程図



アルカリ処理牛骨ゼラチンの製造工程(石灰漬骨工程)

- 脱脂： 牛骨を約 15mm に粉碎し、熱水(70℃～90℃で 15～40 分)を用いて脱脂した後、牛骨と軟組織から懸濁液を除去する。牛骨と軟組織を分離し、脱脂した粉碎骨を水洗し、初期温度約 350℃の熱風で乾燥させる。次に牛骨を分級、重力分離し、サイズの小さいもの、密度の低いものを除去し、異なる種類の乾燥脱脂粉碎骨を入手する。
- 脱灰： 粉碎骨は希塩酸による処理を行ない、骨からハイドロキシアパタイトを除去して、オセイン(骨中の有機物)が残る。脱灰はカスケードプロセスで行われる。希塩酸は連なったすべてのタンクを通じて流れる。新しい骨を仕込んだタンクが末端にきて、最も消費された塩酸溶液に接する。原料タンクは、段階的に前へ移動していき、最終的には濃度 4%以上で 2 日以上以上の処理を受けることになる。脱灰処理の後、オセインは水洗され、残留する塩酸の大部分が除去される。
- 石灰漬： オセイン(脱灰骨)は、(過)飽和水酸化カルシウム(石灰)乳濁液を用いた処理を 20 日間以上(通常 40～60 日間)受ける。石化乳は定期的に交換される。交換頻度は、工程中、減少することもある。嫌気的な菌の生育を防ぐため、石灰とオセインに空気を定期的に注入することで攪拌し、石灰乳に酸素を飽和させる。石灰漬の後、オセインを水洗し、付着した石灰を除去する。
- 中和： 石灰漬オセインを水中で攪拌し、希硫酸またはリン酸を加え、残留する水酸化カルシウムを中和し、オセインの pH を抽出に望ましい値にする。必要な pH 値に到達し、安定したら、オセインを数回にわたり十分な時間(たとえば、1 時間、5 回)水洗し、カルシウム塩と過剰な酸を除去する。
- 抽出： ゼラチンは、熱湯による連続的な処理を通じて、オセインから抽出される。初回の抽出では、水温は 60℃未満である。抽出回数が増えるごとに、水温を 10℃ずつ上げていく。抽出残渣を煮沸し、残ったタンパク質を抽出することもある。抽出濃度は、通常、約 5%である。
- 精製： 抽出ゼラチンは、珪藻土(かつてはセルロース)またはろ紙を用いたろ過工程により、浮遊する粗粒子を除去し、イオン交換処理により塩を除去することで精製される。次にゼラチン液を真空蒸発によって、水分のほとんどを除去して濃縮し、その後 138℃～140℃で 4 秒以上の超高温殺菌処理を施す(工業的な工程では温度はこれより若干高く、時間も長い。すなわち 138℃～145℃で 10～20 秒)。その後、冷却された濃縮液はゲルを形成し、温風で乾燥させ、固形ゼラチンとなる。

酸処理牛骨ゼラチンの製造工程(酸処理骨工程)

脱脂、脱灰、抽出、精製の各工程は、アルカリ処理工程と同様である。酸処理工程は、アルカリ(石灰漬)処理と中和処理工程を含まない。脱灰後、水洗されたオセインは、希硫酸またはリン酸による処理を 0.5～2 日間受ける。その後、過剰な酸を除去し、抽出に望ましい pH 値が得られるまで数回にわたり洗浄を行う。

牛骨ゼラチンの加熱および加圧による製造工程(オートクレーブ工程)

脱脂: アルカリ処理および酸処理工程と同様である。

オートクレーブおよび抽出: 乾燥脱脂粉碎骨を飽和水蒸気でオートクレーブ処理し、熱水で抽出する。この工程を 8 回行う。オートクレーブ前の初回のボーンチップを、弱酸性の水に漬けておく場合もある。その後、10 分後に約 115°C になるよう、常に飽和水蒸気で予熱する。これにより牛骨を水で飽和し、すべての空気を除去した後、133°C の飽和水蒸気、圧力 3 バール以上で 20 分以上オートクレーブする。後に続くオートクレーブの工程では、通常、初回より時間は短く、温度は低く、予熱も行わない。初回は、水温 80°C でゼラチンの抽出を行う。その後は、より低温で抽出を行う場合があり、水ではなく最終抽出液である低濃度のゼラチン液を使用する場合もある。

精製: 精製工程は、基本的にアルカリ処理牛骨ゼラチンと同様である。しかし、最終の加圧加熱工程は省略される場合がある。それまでのオートクレーブでゼラチンがすでに滅菌されている場合である。さらに、1 つの濾過工程だけでなく、沈殿工程の後、2 連続する濾過工程が用いられることもある。

4. ゼラチンの用途

ゼラチンは、食品、医薬品、健康製品、化粧品、動物飼料、工業製品(写真用フィルムなど)に使用される。食品業界のうち、食肉加工、酪農、菓子製造、パン製造分野で広く用いられている。医薬品(および健康製品)分野では、主にハードカプセルとソフトカプセルの製造に使用されている。

5. 科学運営委員会(SSC)による見解(EC2003b)の結論

本意見書の対象範囲と結論を、以下にイタリック体で転記している。BSE 残留リスクに関する QRA に基づく修正に係る部分を太字で示している。

本見解(EC 2003b)は、反芻動物から製造されるゼラチンの安全性に関する次の質問に対処するものである。

「反芻動物の骨または皮から製造されたゼラチンには TSE リスクがないとみなすことは可能か。可能でない場合、安全とみなすことのできる原料の調達条件(地理的起源、原料種、使用部位)および/または原料となる反芻動物の月齢および/または製造工程とは何か。」

家畜副産物がもたらす BSE への曝露リスクに影響を与える主要な因子は次のとおり。

- ・ 出発原料の感染価。使用する部位と家畜の起源に関連する。
- ・ 製造工程による病原体の不活化または除去。
- ・ 使用用途の種類。

すべての BSE 感染能を確実に除去するゼラチンの製造工程がまだ明らかにされておらず、高感染価の

組織を実験的に添加(スパイク)することにより、自然感染した家畜由来の原料と同じ条件が得られるという根拠がないので、慎重な原料調達と適切な製造工程が、いまだ安全なゼラチンを製造する主要な因子となっている。

ゼラチンの原料に用いられる一部の牛皮は、と殺と皮剥工程が適切に行われ、交叉汚染が防止されていれば、TSE リスクをもたない。

牛骨は、特に背根神経節と脊髄により、TSE 感染能に汚染されているリスクは大きい。そのため、GBR-II、III、IV 国については、牛骨の適切な調達に加え、定量的リスクアセスメントの結果が明らかになるまでは、月齢 12 ヶ月を超える牛の頭蓋骨とせき柱をゼラチンの原料として使用するべきではない、と勧告することは正当であると判断される。

実験結果は、すべての TSE 感染能の完全な除去を保証するものではない。感染能の低減は示されたが、出発原料の感染価と検査法の感度により制限される。現在、得られている知識では、上述の製造工程により製造された最終製品が完全に TSE 病原体を含まないと結論付けることはできない。

高い TSE 感染価で、実験的に汚染した牛骨を出発原料として、ラボ・スケールの工程で製造実験を行なったゼラチンは、実験動物の脳内接種で、検出可能な感染性を示さなかった。この実験により、一般に用いられるゼラチンの製造工程が、 $4.5\log_{10}$ を超える TSE 低減効果をもつことがわかった。これは、製造工程に、原料の適切な調達がともなうのであれば、安全なゼラチンを製造するのに十分であるとみなすことができる。

そのため、リスク評価では、感染能が完全に除去されるかどうかには焦点を当てず、むしろ、ワーストケースシナリオの下で製品が製造された場合、消費者に危害をもたらし得るかどうかには焦点を当てている。

飼料、食品、化粧品、および健全な皮膚に使用する医薬部外の局所薬の用途に使用するゼラチンの原料調達は、BSE 感染牛が存在する可能性が非常に低い国においては問題ではない。と殺前検査に合格した家畜由来の原料を使用することで、安全性はさらに高まる。それ以外の国では、原料は、と殺前・と殺後検査(牛皮に関しては、と屠殺前検査のみ)に合格したヒトの食用に適した家畜から入手し、SRM や汚染されている可能性のある原料による交叉汚染のリスクを除去するべきである。

医薬用ゼラチンの原料に対しては、他の用途よりも高い基準を設定するべきである。非経口、眼科、局所使用の用途では、例えば GBR-I 国または同等の原産地を原料とする特別な基準を設けるべきである。

工業用ゼラチンについては、要求条件(家畜の起源、原料、製造工程)が、食用または飼料用ゼラチンと同等であれば、リスクは生じない。ヒトの消費に適さない家畜由来の原料については、1999 年 6 月 25 日付の SSC による「死亡牛」に対する見解における勧告内容を遵守し、さらに SRM を除去し、適切な製造工程を適用するべきである。使用用途が確認できず、ヒトまたは動物による消費からの除外が管理されていない場合、または専用の生産ラインをもたない場合、食用ゼラチンと同等の条件が要求されるべきである。

SSC は、工業用ゼラチンの原料調達、製造工程、トレーシングを分離して行うことが現実的かどうか検討している。これにより TSE リスクが高い原料を廃棄することができるからである。

6. ゼラチンに関する QRA と SSC による見解のアップデートの手法

食品が媒介する病原体の定量的リスクアセスメントが、個人または集団の微生物によるリスクへの曝露の可能性とレベルを算定する有力な手法として台頭してきた。ヒトに対する牛骨ゼラチンの BSE 残留リスクに関する定量的アセスメントは、下記の数値についての情報を必要とした。

- 1) 異種間の障壁
- 2) 牛由来副産物がもち得る感染負荷
- 3) 食用としてと殺される BSE 感染牛の頭数
- 4) 製造ラインに入る原料バッチの典型的なサイズ
- 5) 感染負荷に対する製造工程の影響
- 6) 最終製品のバッチサイズ
- 7) 摂取量

BSE 発生件数と牛の組織がもち得る感染負荷の定量的な評価は、EFSA による 2004 年度の QRA 報告書に記載されている。EFSA による上記の QRA 報告書で用いられた BSE の発生率をカテゴリー分けした地理的 BSE リスク(GBR-I, GBR-II, GBR-III, GBR-IV)については、付属文書に記載している。ゼラチンの BSE 残留リスクに特定の変数:牛骨の汚染度、原料と製品のバッチサイズ、感染負荷に対する製造工程の影響、摂取量のみをここで再度示す。牛皮ゼラチンによるヒトと家畜の曝露リスクは、SSC の QRA ワークグループ(EFSA による 2004 年度 QRA 報告書)により、無視できるレベルとみなされており、飼料に含まれるゼラチンに関し、入手できるデータはなかった。そのため、2003 年の SSC 意見書の修正については、その対象を、食品に含まれる牛骨ゼラチンによるヒトの BSE 残留リスクのみに限定する。

6.1 牛骨の汚染

BSE 感染牛の大部分の感染負荷は、中枢神経系(脳およびせき髄)に含まれている。脳の重量は約 500g(LFRA 1997 年)、せき髄の重量は約 170~260g(LFRA 1997 年:Nickel 他 1992 年)である。中枢神経系の大部分は、と殺場にて洗い流されるか、除去(例:廃水とともに)される。しかし、ワーストケースシナリオでは、その一部がせき柱全体に広がる可能性が考えられている。同様に、脳と三叉神経節(TRG)の組織の一部が、スタンニング、と殺、あるいは頭部/頭蓋骨の除去中に拡散し、頭部の肉を汚染する可能性がある。それに比べ、骨はこの段階では他の組織に覆われているため、同じ原因で骨が汚染される可能性の方が小さいと考えられている。せき髄と背根神経節(DRG)については、平均で 10%あるいは 20g が、せき柱に付着したまま残留する可能性がある(LFRA 1997 年)。1996 年以降、EU のと殺場では、と殺手順と監視システムが向上したので、上記の汚染リスクは、EU におけると殺場の現状に関して言えば、過剰な推測である可能性が高い。

ワークグループと利害関係者は、せき髄による起こり得るせき柱の汚染をモデル化するにあたり、次の仮定が妥当であると判断した。

背根神経節(DRG)による汚染の可能性は、せき髄によるせき柱の汚染度とせき柱の分離ミスに比例すると推定される。

せき髄除去をとまうと殺の約 1%で、せき髄を除去する際に約 2.5%のせき髄がせき柱に付着したまま残留する可能性がある。つまり 1%のせき柱について、200gのせき髄のうちの約 5g が残留することになる。

せき柱を除去しない場合(せき柱は特定危険部位ではない)、上記のせき髓による感染能が製造工程に加わり、さらに背根神経節全体(30g)が加わる。

せき柱を除去する場合、全体の1%のせき柱が正しく除去できないことが推定される。

その一部分がせき柱以外の骨を汚染することは、他の組織が骨を覆っていることを考えると、無視できるレベルであるとみなすことができる。

骨髄の感染能は非常に低い。マウスのバイオアッセイでは検出限界以下のレベルとなった。

6.2 原骨とゼラチンのバッチサイズ、重量、歩留

1つのバッチに含まれる原骨と残留する軟組織のタイプについて、3種の主要なシナリオを検討した。

- i) 頭蓋骨およびせき柱(ただし、脳とせき髓の大部分を除去する)を含むすべての骨
- ii) せき柱を含むが、頭蓋骨(および脳)を含まないすべての骨:せき柱を原料として使用し、せき髓の大部分を除去するが、全てのせき髓に相当する量の不測の汚染が、せき柱で起こった場合
- iii) 頭蓋骨および(せき髓を含む)せき柱を除去した骨:頭蓋骨およびせき柱は、残留する脳、せき髓および神経節により汚染されている可能性がある。しかし、他の骨はと殺体の内部にあり、汚染の可能性は、露出していると殺体の組織に比べて低い。報告書の該当する章を以下にイタリック体で記す。ただし、便宜上、適宜コメントを差し挟んでいる。

家畜はそれぞれ体重が異なり、と殺場と解体のやり方により、副産物の歩留は異なる。本報告書で扱うリスクアセスメントの目的上、と殺された全ての家畜について、生体重約550kgの成牛と仮定した。1頭あたりのゼラチン原料としての骨の平均歩留を次のように仮定した。

- ・ 頭蓋骨とせき柱が除去されている場合 37kg
- ・ 頭蓋骨のみ除去され、せき柱は使用される場合 50kg
- ・ 特定危険部位(頭蓋骨、せき柱)が除去されていない場合 58kg

ゼラチンは非連続的な工程で製造され、バッチサイズは、原料の種類と組成、製造設備によって異なる。ゼラチン原料として採取されたフレッシュボーンの数々の1単位は、コンテナまたはトラック約10~30トン分である。これらの原料は、初めに脱脂し、乾燥させる。これはほとんどの場合、別工場で行う。その後、20~50トンの脱脂粉碎骨のバッチとなる。これがゼラチンの原料バッチである。フレッシュボーンからの乾燥脱脂骨の歩留は、約22.5~23.5%である。これは、「フレッシュボーンの数々のバッチサイズ」が約100~250トンであることを意味する。各々のバッチサイズとも、現実に存在するものと仮定する。EU産の牛骨について、入手可能なデータによると、フレッシュボーンからのゼラチンの歩留は4.1%~4.3%(GME 2002年; 2001年の推定値)と示されている。したがって、ゼラチン1トン製造するには、約25トンのフレッシュボーンを要する。中間製品のゼラチンバッチのロットサイズは、4~10トンと異なり、市場向けの商品としてブレンドされた乾燥ゼラチンのロットは、5~30トンと異なる。

リスクアセスメントではワーストケースに焦点を当てる傾向があり、それが適切ではない場合もある。このことは、BSE残留リスクに関するQRAのような確率的なリスク評価モデルを発展させる原動力の一つとなってきた。しかし、いくつかのケースにおいて、最初のQRAワークグループは、ワーストケースシナリオと、ゼラチンの製造と摂取に関する一部の事項との関連性を認めた。その理屈を以下に示す。

「ヒトのゼラチンの1日あたりの平均摂取量は1~5gと推定される。実際は、EUの消費者による1日あ

たりのEU産牛骨ゼラチンの平均摂取量は、わずか0.05~0.1gである。これは、ゼラチンが牛に限らず豚皮、豚骨(TSEリスクが存在しない)、またTSEリスクが無視できるレベルとみなされている牛の皮から製造されるためである。¹ これにより、社会的リスクの平均値は、20~50倍減少することになる。しかし、全量がEU産牛骨から製造されている可能性も無視できない。例えば、せき柱の除去が、ヒトの曝露リスクを大幅に低減させるかどうか評価するため、上記のゼラチンが全て牛骨由来であると仮定するのは妥当である。これは最悪のケースのシナリオである。しかし、社会全体のリスクを算定する上では、ヒトの食用ゼラチンのうち、牛骨を原料とするのはごく一部分であるという事実も考慮するべきである。」

本書およびEFSAによるQRA報告書で扱われるQRAに基づく曝露リスクの推定値は全て、摂取されるゼラチンが100%牛骨ゼラチンであると仮定するワーストケースシナリオに基づいている。同様に、EFSAによるQRA報告書においては、BSEの感染に関する牛とヒトの間の種のバリアを1とするワーストケースが支持されている。このことは、ゼラチンのBSE残留リスクに対する曝露量 $CoID_{50}$ の推定値の解釈に関し、本書においてさらに議論がなされている(第8章参照)。

6.3 製造工程が感染負荷に与える影響

骨そのものには感染能がないとみなされているため、BSE潜在リスクは、加工前に骨を汚染する可能性のある中枢神経系の感染能に起因する。SSCによる最新の見解(EC2001年、EC2002年、EC2003b)によると、感染能の低減効果は、石灰および酸処理工程で約 $10^{4.9}$ 以上、加熱加圧処理工程で $10^{6.8}$ 以上である。これらの見解に基づき、また実際の製造工程は実験とは異なることを考慮し、ワークグループは下記の数値を提案した。

- ・ アルカリおよび酸処理: $10^{4.2} \sim 10^{4.8}$ ($10^{4.5}$ が最も可能性の高い数値)
- ・ 加熱加圧処理: $10^{6.2} \sim 10^{6.8}$ ($10^{6.5}$ が最も可能性の高い数値)

EFSA ワークグループによるさらなる検討

1997年以前は、脳を含む頭蓋骨、そしてしばしばせき髄を含むせき柱を含めた牛の全ての骨をゼラチン原料として使用していた。このケースは、最初のQRAでは扱われていない。しかし、与えられたデータに基づき、脳およびせき髄を含む牛全体の骨を原料として使用した場合の残留リスクを算定した。その際、脳、せき髄、三叉神経節、背根神経節を含む合計で750gの頭蓋骨とせき柱が牛骨原料に混入していると仮定した。このデータは第4シナリオ(下記参照)として、本書の表2a(酸およびアルカリ処理)および2b(加熱加圧処理)に記載されている。

7. 牛骨ゼラチンのBSE残留リスクの定量化に関する分析

ゼラチン原料に供する牛骨の調達に関するそれぞれの条件は、EFSAによる2004年度QRA報告書に記載されている。このQRAは、BSE感染牛のみを扱っており、ヒツジやヤギについては扱っていない。そのため、意見書の改訂版において、家畜または反芻動物とは牛のみを意味するものであり、他の動物を意味するものではない。委任事項として要求されているように、我々は本書において、牛骨ゼラチン

1 2001年度の統計資料は、GME(欧州ゼラチン工業組合)から提供されたが、商業的な理由により、部外秘にするよう要望されている。

に関し、SSC 意見書(EC 2003) の特定の勧告内容について修正を検討する。QRA 報告書に基づき上記の SSC 意見書を修正する目的は、下記の勧告内容を再検討することができるか、あるいは再検討する必要があるかどうか検討することである。

「牛骨が、特に背根神経節とせき髄により、TSE 感染能に汚染されているリスクは大きい。そのため、GBR-II、III、IV 国については、牛骨の適切な調達に加え、定量的リスクアセスメントの結果が明らかになるまでは、月齢 12 ヶ月を超える牛の頭蓋骨とせき柱をゼラチンの原料として使用するべきではない、と勧告することは正当であると判断される。」

7.1 GBR-II、III、IV 国由来のヒトの食用に適した牛骨を原料とする食用ゼラチン

QRA 報告書では、3 通りの製造条件を設定し、それぞれ異なる牛骨と残留する軟組織の組み合わせを仮定している(ケース 1~3) 。各ケースの推定曝露量は表 124~130 に示されている(EFSA による 2004 年度 QRA 報告書) 。EFSA ワークグループは、脳全体とせき髄全体を原料に含める第 4 のケースについても検討した。計算結果を、表 1a(酸またはアルカリ処理) および 1b(加熱および加圧処理) にケース 4 として記載している。この表の最初の 3 列は、EFSA による QRA 報告書で提示された値を示している。ケース 1 では、頭蓋骨とせき柱が除去されており、ケース 2 では、頭蓋骨とせき髄が除去されているが、せき柱は除去されておらず、ケース 3 では、頭蓋骨とせき柱を原料に加える前に、頭蓋骨から脳が、せき柱からせき髄が、それぞれ除去されている。4 列目には、ケース 4 のデータが示されている。EFSA による 2004 年度 QRA 報告書と同じく、牛骨ゼラチンの 1 週間あたりの摂取量を、最小値で最も実際の数値に近い 7g/週、最大値 70g/週、平均値 25.9/週の三角分布で示している。

表 1a: 酸またはアルカリ処理で製造した牛骨ゼラチンの残留 BSE 感染能のまとめ(ColD₅₀/週) *

GBR	サーベイランスの信頼性		ケース [^]			
			1	2	3	4
GBR-II	あり	平均値	3.2 0 ⁻¹²	9.7 10 ⁻¹²	1.1 10 ⁻¹¹	1.44 10 ⁻¹⁰
		P50	0	0	0	0
		P97.5	0	0	0	0
	なし	平均値	1.6 10 ⁻¹¹	1.3 10 ⁻¹⁰	1.2 10 ⁻¹⁰	1.57 10 ⁻⁹
		P50	0	0	0	0
		P97.5	0	0	0	0
GBR-III	あり	平均値	2.5 10 ⁻¹⁰	2.3 10 ⁻⁹	3.7 10 ⁻⁹	4.85 10 ⁻⁸
		P50	0	0	0	0
		P97.5	2.1 10 ⁻⁹	1.4 10 ⁻⁸	2.3 10 ⁻⁸	3.02 10 ⁻⁷
	なし	平均値	8.7 10 ⁻¹⁰	8.0 10 ⁻⁹	1.3 10 ⁻⁸	1.69 10 ⁻⁷
		P50	0	0	0	0
		P97.5	8.0 10 ⁻⁹	6.7 10 ⁻⁸	1.2 10 ⁻⁷	1.57 10 ⁻⁶
GBR-IV	あり	平均値	2.5 10 ⁻⁹	2.3 10 ⁻⁸	3.7 10 ⁻⁸	4.85 10 ⁻⁷
		P50	0	0	0	0
		P97.5	2.0 10 ⁻⁸	1.9 10 ⁻⁷	3.2 10 ⁻⁷	4.2 10 ⁻⁶
	なし	平均値	8.7 10 ⁻⁹	8.3 10 ⁻⁸	1.3 10 ⁻⁷	1.71 10 ⁻⁶
		P50	1.7 10 ⁻⁹	1.5 10 ⁻⁸	2.1 10 ⁻⁸	2.75 0 ⁻⁷
		P97.5	6.4 10 ⁻⁸	6.0 10 ⁻⁷	9.2 10 ⁻⁷	1.23 10 ⁻⁵

* ゼラチンの 1 週間あたりの摂取量は三角分布に基づいており、平均値 25.9g/週、最小値(最も実際の数値に近い)7g/週、最大値 70g/週としている。VC=せき柱

- ^ ケース 1: 頭蓋骨およびせき柱を除去
- ケース 2: せき柱を含む
- ケース 3: 頭蓋骨およびせき柱を含む
- ケース 4: 脳のついた頭蓋骨およびせき髄のついたせき柱を含む

表 1b: 加熱および加圧処理で製造した牛骨ゼラチンの残留 BSE 感染能のまとめ (CoID₅₀/週)*

GBR	サーベイランス の信頼性		ケース^			
			1	2	3	4
GBR-II	あり	平均値	2.8 10 ⁻¹⁴	1.2 10 ⁻¹³	1.2 10 ⁻¹³	1.57 10 ⁻¹²
		P50	0	0	0	0
		P97.5	0	0	0	0
	なし	平均値	1.5 10 ⁻¹³	2.1 10 ⁻¹²	1.3 10 ⁻¹²	1.71 10 ⁻¹¹
		P50	0	0	0	0
		P97.5	0	0	0	0
GBR-III	あり	平均値	2.5 10 ⁻¹²	2.8 10 ⁻¹¹	3.4 10 ⁻¹¹	4.46 10 ⁻¹⁰
		P50	0	0	0	0
		P97.5	2.1 10 ⁻¹¹	1.5 10 ⁻¹⁰	2.1 10 ⁻¹⁰	2.75 10 ⁻⁹
	なし	平均値	8.7 10 ⁻¹²	8.9 10 ⁻¹¹	1.3 10 ⁻¹⁰	1.71 10 ⁻⁹
		P50	0	0	0	0
		P97.5	7.7 10 ⁻¹¹	6.8 10 ⁻¹⁰	1.2 10 ⁻⁹	1.57 10 ⁻⁸
GBR-IV	あり	平均値	2.5 10 ⁻¹¹	2.5 10 ⁻¹⁰	3.8 10 ⁻¹⁰	4.99 10 ⁻⁹
		P50	0	0	0	0
		P97.5	1.9 10 ⁻¹⁰	1.8 10 ⁻⁹	3.0 10 ⁻⁹	3.94 10 ⁻⁸
	なし	平均値	8.8 10 ⁻¹¹	8.5 10 ⁻¹⁰	1.3 10 ⁻⁹	1.71 10 ⁻⁸
		P50	1.7 10 ⁻¹¹	1.5 10 ⁻¹⁰	2.1 10 ⁻¹⁰	2.75 10 ⁻⁹
		P97.5	6.3 10 ⁻¹⁰	5.8 10 ⁻⁹	9.3 10 ⁻⁹	1.22 10 ⁻⁷

* ゼラチンの 1 週間あたりの摂取量は三角分布に基づいており、平均値 25.9g/週、最小値(最も実際の数値に近い)7g/週、最大値 70g/週としている。VC=せき柱

- ^ ケース 1: 頭蓋骨およびせき柱を除去
- ケース 2: せき柱を含む
- ケース 3: 頭蓋骨およびせき柱を含む
- ケース 4: 脳のついた頭蓋骨およびせき髄のついたせき柱を含む

8. 集団における年間の潜在 vCJD 患者数を推定する上で、どのように計算結果を解釈するか

本件は、委任事項の中でも最も対応が難しい点であり、ワークグループ内で行った議論の大部分が本件を主題とするものであった。我々は、獣脂と肉骨粉に関連する BSE 残留リスクに関する QRA のデータを解釈の際に使用したものと同一アプローチを使用した。このアプローチでは、CoID₅₀ の単位で算出された曝露リスクを、1980 年～1996 年のイギリスの曝露量と比較した。(2005 年の EFSA による獣脂に関する見解および 2005 年の EFSA による肉骨粉に関する見解)

イギリスの BSE リスクに対する曝露量は、30 ヶ月超え規則(OTMR)の再検討の一環として評価された。QRA の結果の比較と解釈を行うにあたり、同じ手法が用いられた 30 ヶ月超え規則の再検討を根拠

とした(Comer、Huntly 2004 年)。

30 ヶ月齢超え規則の再検討において、食品の感染能に対する曝露は、感染物質がヒトを対象とした食品に混入した経路を検討することにより評価された。この経路には、と殺場の感染組織、と殺後の塞栓、食肉中の背根神経節(DRG)、機械回収肉(MRM)の使用、特定危険部位(SRM)の管理の怠慢に起因して生じる汚染が含まれる。これらのデータを、中枢神経系と周辺の骨組織の BSE 感染のタイミングと速度に関する最新の結果と組み合わせることにより、感染牛によるヒトの潜在的な曝露量を推定した。これらの数値と感染牛の潜伏期間別の年間推定頭数に基づき、1980 年～2001 年のイギリスでは、合計 5,400 万の牛経口 50%感染量(ID₅₀)に相当する感染量が、ヒトの食物連鎖に混入したが、SRM 管理が導入された後、1993 年のピーク時の 1,100 万の牛経口 ID₅₀ から、2004 年には 1 牛経口 ID₅₀ まで減少したと推定された(Comer、Huntly 2004 年)。

この QRA の結果と比較する上では、上記の曝露量を 10 で割り、イギリスで食物連鎖に混入した感染量として 500 万の牛経口 ID₅₀ を用いるべきである。Comer、Huntly による推定は、臨床的に BSE を発症している牛の中枢神経系の感染価について 10 倍高い推定値に基づいていたためである。これにより、上記の集団(推定 6,000 万人)の 20 年間の平均曝露量は、0.004 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となった。

上記のヒトの曝露量の大きさを評価するため、牛とヒトの間にある種のバリアを考慮する必要がある。QRA 報告書において、QRA ワークグループは、データが入手できないならば、牛とヒトの間の種のバリアを、ワーストケースシナリオである 1 と設定するよう勧告した。これについては、曝露量とイギリスにおける vCJD 流行の規模に関する新たな推定値に基づき、修正することができる。イギリスでは、これまでに 159 人が vCJD 確定患者または潜在患者(死亡者、生存者どちらも含む)と診断されており(CJDSU ウェブサイト: 2006 年 1 月 10 日)、現在は vCJD の患者数は減少傾向にあるようである(Clarke、Ghani 2004 年)。現在、予測されている vCJD の全発生数は、数年前の予想値より大幅に下がり、最新の報告では、上限 550 人と考えられている。(Clarke、Ghani 2004 年)実際、Clarke と Ghani は、最も確実な推定値として今後 70 名の死亡者数を予測し、「たとえば、MM(メチオニンホモ)型よりも平均潜伏期間が長い非 MM 型の方が、MM 同等の感受性をもつというワーストケースシナリオにおいても、蔓延の規模は最も確実に近い推定値で、将来 400 人を超える可能性は低い。」と述べている。上記の推定値に基づくと、メチオニンホモ型の人々の種間バリアは 4,000 倍となり、これは、BSE 病原体は、過去に恐れられていたほどヒトに対する感染力をもたないことを示している。²

委任事項を検討する際、ヒトの潜在的な感染に関し QRA の結果をどのように解釈することができるか。獣脂および肉骨粉に関する意見書を過去に採択したときと同様に、QRA ワークグループによる慎重な助言に従い、種間バリアを 1 と設定するならば、ある期間の残留リスクが約 10⁻⁸ 牛経口 ID₅₀/ヒト/期間のとき、EU で平均 1 人の感染者が発生する可能性がある。これは、非常に低い用量では用量反応曲線が直線になること(下記参照)と、EU の人口が 4 億 5 千万人であるとの仮定に基づいている。

2 しかし、リンパ細網組織内の異常プリオンタンパク質発見に基づく、その後の患者数の推定は、より悲観的で、3/12,674 人、もしくは 100 万人当たり 237 人である(95%の信頼区間で、100 万人あたり 49~692 人)(Hilton 他、2004)。後に vCJD を発症したドナーから輸血を受け、5 年後に非神経疾患で死んだ患者に、変異型クロイツフェルトヤコブ病を疑う前臨床的症例が見つかったことも、同様の注意を呼び起こした。患者は、PRNP 遺伝子の 129 番目のコドンが、メチオニンヘテロ(メチオニン/バリン)であった(Peden 他、2004)

種間バリアを考慮に入れると、イギリスの BSE 病原体への曝露に関する分析(上記参照)に基づき入手した数値は約 1,000~4,000 となり、ある期間の残留リスクが 10^{-5} 牛経口 ID₅₀/ヒト/期間のとき、EU で平均 1 人の感染者が発生する可能性がある。

8.1 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 1 の解釈

QRA では、信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の頭蓋骨とせき柱を**除去した**混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 8.7×10^{-9} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週と推定された(上記表 1a および QRA 報告書の表 I.30 参照)。年換算すると、 4.5×10^{-7} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量(4×10^{-3} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年)より 8,900 倍小さい。より現実的なシナリオでは、信頼できるサーベイランスのある GBR-III 国由来の頭蓋骨とせき柱を除去した混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 2.5×10^{-10} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週(表 1a、EFSA による QRA 報告書の表 I. 27 参照)と QRA により推定される。年換算すると 1.3×10^{-8} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量の~30 万倍小さい。加熱加圧処理による牛骨ゼラチンの製造工程を用いた他のシナリオにおいては、これらのケースより 100 倍小さくなると予想される(表 1b 参照)。

8.2 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 2 の解釈

QRA では、信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の頭蓋骨を**除去するが**、せき柱を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 8.3×10^{-8} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週と推定された(上記表 1a および QRA 報告書の表 I.30 参照)。年換算すると 4.3×10^{-6} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量より 930 倍小さい。より現実的なシナリオでは、信頼できるサーベイランスのある GBR-III 国由来の頭蓋骨を除去し、せき柱を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 2.3×10^{-9} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週(表 1a、EFSA による QRA 報告書の表 I. 27 参照)が QRA により推定される。年換算すると 1.2×10^{-7} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量の~33,000 倍小さい。加熱加圧処理による牛骨ゼラチンの製造工程を用いた他のシナリオでは、これらのケースより 100 倍小さくなると予想される(表 1b 参照)。

8.3 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 3 の解釈

QRA では、信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の頭蓋骨とせき柱を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 1.3×10^{-7} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週と推定された(上記表 1a および QRA 報告書の表 I.30 参照)。年換算すると 6.8×10^{-6} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量より 590 倍小さい。より現実的なシナリオでは、信頼できるサーベイランスのある GBR-III 国由来の頭蓋骨とせき柱を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 3.7×10^{-9} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週(表 1a、EFSA による QRA 報告書の表 I. 27 参照)が QRA により推定される。年換算すると 1.9×10^{-7} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の

食物摂取による平均曝露量の～2,000 倍小さい。加熱加圧処理による牛骨ゼラチンの製造工程を用いる他のシナリオでは、これらのケースより 100 倍小さくなると予想される(表 1b 参照)。

8.4 牛骨ゼラチンに関する QRA におけるケース 4 の解釈

QRA では、信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の頭蓋骨とせき柱と、それらに付随する中枢神経系を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 1.71×10^{-6} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週と推定された(上記表 1a および QRA 報告書の表 I.30 参照)。年換算すると 8.9×10^{-5} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量より 45 倍小さい。より現実的なシナリオでは、信頼できるサーベイランスのある GBR-III 国由来の頭蓋骨とせき柱と、それらに付随する中枢神経系を含む混合骨を原料とし、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンに対するヒトの平均曝露量が 4.85×10^{-8} 牛経口 ID₅₀/ヒト/週(表 1a、EFSA による QRA 報告書の表 I. 27 参照)が QRA により推定される。年換算すると、 2.52×10^{-6} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年となる。これは、イギリスにおける BSE 蔓延時の食物摂取による平均曝露量の～1,590 倍小さい。加熱加圧処理による牛骨ゼラチンの製造工程を用いた他のシナリオでは、このケースより 100 倍小さくなると予想される(表 1b 参照)。

8.5 他種由来または低 GBR 国由来の骨を、ゼラチン原料に使用することによるさらなる安全因子について

ゼラチンの日常的な摂取量を推定する際、SSC による QRA においては、日常摂取されるゼラチンが全て牛骨ゼラチンであると仮定したワーストケースシナリオを検討することが賢明であると認識されている(EFSA による 2004 年度 QRA 報告書; 下記参照)。

「ヒトのゼラチンの 1 日あたりの平均摂取量は 1～5g と推定される。実際は、EU の消費者による 1 日あたりの EU 産牛骨ゼラチンの平均摂取量は、わずか 0.05～0.1g である。これは、ゼラチンが牛に限らず豚皮、豚骨(TSE リスクが存在しない)、また TSE リスクが無視できるレベルとみなされている牛の皮から製造されるためである。³ これにより、社会的リスクの平均値は、20～50 倍減少することになる。しかし、全量が EU 産牛骨から製造されている可能性も無視できない。例えば、せき柱の除去が、ヒトの曝露リスクを大幅に低減させるかどうか評価するため、上記のゼラチンが全て牛骨由来であると仮定するのは妥当である。これは最悪のケースのシナリオである。しかし、社会全体のリスクを算定する上では、ヒトの食用ゼラチンのうち、牛骨を原料とするのはごく一部分であるという事実も考慮するべきである。」

このレポートの他の箇所⁴でも、これ以上の警告が提起されている。よって、表 2 でまとめた相対的な曝露量は、ワーストケースの推定(一桁から二桁規模)で考慮すべきである。

3 2001 年度の統計資料は、GME(欧州ゼラチン工業組合)から提供されたが、商業的な理由により、部外秘にするよう要望されている。

4 EFSA 2004 年度 QRA 報告書; 23 ページの脚注 12、29 ページの第 III 章. 8. 1、33 ページの表 6。

8.6 COM 委任に関連する牛由来ゼラチンについての QRA 推定値の解釈

8.6.1 概要

QRA 報告書は、ゼラチンの BSE 安全性を向上させるための措置について、SSC によるゼラチンの BSE リスクに関する見解 (EC 2003b) ですでに示された措置に加えて、新たな結論をもたらすものではない。しかしながら、QRA 報告書は、管理措置の相対的な効力を定量的に比較することができるので、リスク管理責任者にとって有益である。

QRA モデルの結果は、分布値なので、平均曝露量だけでなく、パーセンタイル値 (表 1a および 1b の P50 および P97.5) を比較することも重要である。平均値における \times 倍の違いは、分布の P97.5 値がどちらも 0 であれば、重要性がほとんどない。どちらのケースにおいても、0 でない曝露量の信頼水準が 2.5% 未満であることを意味する。このケースでは、ある結果が他よりも大きい信頼水準が、2.5% を超えないので、平均値の違いはその重要性を失う。

要約すると以下のようになる。

- ・ 牛骨ゼラチンの BSE 残留リスクに対する平均曝露量は、GBR のステータスにより、GBR-IV 国、GBR-III 国、GBR-II 国の順に減少する。平均曝露量の減少幅は、GBR-III 国と GBR-II 国の間 (55 ~ 338 倍) が、GBR-IV 国と GBR-III 国の間 (10 倍) よりも大きい。しかし、GBR-III 国の曝露量が、GBR-II 国より大きくなる信頼水準は 50% 未満である。どちらのケースにおいても、曝露量が 0 になる可能性が高いからである (その可能性は GBR-II 国で 97.5% 以上、GBR-III 国で 50% 以上である)。
- ・ 原料が信頼できるサーベイランスのある国または地域由来の場合、曝露レベルは、原料が信頼できるサーベイランスがない国由来の場合よりも小さい。平均値は、GBR-II 国由来の場合に最も大きい (5 ~ 13 倍)。GBR-III 国および GBR-IV 国の場合、差は 3.5 倍となる。
- ・ 特定危険部位 (SRM) の除去により、牛骨ゼラチンの BSE 残留リスクに対する曝露量は減少する。脳、眼、三叉神経節を含む頭蓋骨とせき髄を除去することにより、曝露量の推定平均値は GBR-II 国で 12 ~ 15 倍、GBR-III 国、GBR-IV 国で 21 倍減少する。背根神経節を含むせき柱を除去することにより、曝露量はさらに 8 ~ 10 倍 (GBR-III 国、GBR-IV 国)、あるいは 3 倍 (信頼できるサーベイランスのある GBR-II 国) 減少する。
- ・ 製造工程による感染性低減に関する入力不確定性分布 (EFSA による 2004 年度 QRA 報告書) で定義されているように、加熱加圧処理による牛骨ゼラチンの製造工程では、ヒトの曝露量が、酸処理またはアルカリ処理でゼラチンを製造する場合に比べ、平均で 100 倍小さい。

8.6.2 ゼラチン原料に、頭蓋骨、せき柱とそれに付随する中枢神経系組織が含まれることによる全般的な影響

SSC は、2000 年 4 月 13 日、14 日の見解において、頭蓋骨に加え、せき柱もゼラチン原料から除去することで安全性が高まるのは、BSE 低リスク国に限られている(定量化はされていない)が、BSE 高リスク国でせき柱を除去することを非常に重要視するべきであるとした。この見解は、SSC による見解書 (EC 2003b) で再び表明されている。

「牛骨が、特に背根神経節とせき髄により、TSE 感染能に汚染されているリスクは大きい。そのため、GBR-II、III、IV 国については、牛骨の適切な調達に加え、定量的リスクアセスメントの結果が明らかになるまでは、月齢 12 ヶ月を超える牛の頭蓋骨とせき柱をゼラチンの原料として使用するべきではない、と勧告することは正当であると判断される。」

QRA では、GBR-II 国、GBR-III 国、GBR-IV 国におけるこれらの措置の有効性が定量化された。そして、牛骨以外の原料を考慮した再調整がなくても、表 2 の数値を用いて、これらの措置の相対的な効力を、簡単に比較することができる。頭蓋骨とせき柱に関する特定の質問については、ケース 1 とケース 4 の推定値を比較すれば、全ての GBR 条件において、ゼラチン原料に頭蓋骨、せき柱とそれらに付随する中枢神経系組織を含めることにより、曝露量は～200 倍増加することがわかった。

表 2 BSE 流行期間(1980 年～2001 年)のイギリスにおける食品による年間曝露量を、ゼラチン(酸処理またはアルカリ処理牛骨により製造)の BSE 残留リスクによる年間曝露量で割った数値

GBR	サーベイランスの信頼性*	ケース 1 [^]	ケース 2 [^]	ケース 3 [^]	ケース 4 [^]
GBR-II	あり	2.4 10 ⁷	7.9 10 ⁶	7.0 10 ⁶	5.3 10 ⁵
	なし	4.8 10 ⁶	5.9 10 ⁵	6.4 10 ⁵	4.9 10 ⁴
GBR-III	あり	3.1 10 ⁵	3.3 10 ⁴	2.1 10 ⁴	1.6 10 ³
	なし	8.8 10 ⁴	9.6 10 ³	5.9 10 ³	4.6 10 ²
GBR-IV	あり	3.1 10 ⁴	3.3 10 ³	2.1 10 ³	1.6 10 ²
	なし	8.8 10 ³	9.3 10 ²	0.6 10 ³	4.5 10 ¹

- [^] ケース 1: 頭蓋骨およびせき柱を除去
- ケース 2: せき柱を含む
- ケース 3: 頭蓋骨およびせき柱を含む
- ケース 4: 脳のついた頭蓋骨およびせき髄のついたせき柱を含む

* 「サーベイランスの信頼性」については、EFSA による 2004 年度 QRA 報告書に定義されているが、それらは現在、再検討されている(2006 年 1 月)。

5 サーベイランスの信頼性がない GBR-IV 国におけるケース 4 の SRM 事例での計算は、 4×10^{-3} 牛経口 ID₅₀/ヒト/年(イギリス人口での平均曝露量は、17 ページの I25 参照) ÷ (8.9 × 10⁻⁵ 牛経口 ID₅₀: ゼラチン/ヒト/年(平均)当たり; 20 ページ、8.4 章参照) = 45

9. 結論

1. SSC による見解 (EC 2003b) の結論は、QRA により基本的に支持されている。両者は多くの同じ推定に基づいており、QRA モデルで用いられたパラメータの多くは、少なくともこの発展の初期段階においては、実験データあるいは疫学データというよりも、むしろ専門家の意見とみなされなくてはならないので、このことは驚くに値しない。
2. QRA では、信頼できるサーベイランスがない GBR-IV 国由来の牛の頭蓋骨 (脳を含む) とせき柱 (せき髄を含む) が混在する牛骨を原料として、酸またはアルカリ処理により製造されたゼラチンによるヒトの曝露量のワーストケースシナリオにおける推定平均値は、 1.71×10^{-6} 牛経口 ID₅₀ (CoID₅₀) / ヒト / 週と示された。年換算すると、 8.9×10^{-5} 牛経口 ID₅₀ (CoID₅₀) / ヒト / 年に相当するが、これはヒトが食事から摂取するゼラチンが、全て牛骨ゼラチンであるとの仮定に基づいた数値である。より現実的な比率は、ゼラチンの総摂取量の 0.02~0.05 であるとみなされた。BSE 流行期間中 (1980 年~2001 年) のイギリスにおける食品による平均曝露量は、これまで 0.004 牛経口 ID₅₀ (CoID₅₀) / ヒト / 年と推定されていた。そのため、これと比較すると、ワーストケースシナリオにおける食品中の牛骨ゼラチンによる曝露量 (ゼラチン全体の摂取量に占める割合が 0.05 であることを計算に入れる) は、2~3 桁も (900×) 少ない。加熱加圧処理を用いた牛骨ゼラチンの抽出方法は、さらに 100 倍の曝露低減効果をもたらす。
3. 同様に、酸またはアルカリ処理、ゼラチンの抽出工程前に、原骨から、(脳を含む) 頭蓋骨とせき髄の大部分 (ただしせき柱は残す) を除去、または、単純に頭蓋骨とせき柱を除去することにより、BSE 流行期間中のイギリスにおける食品による平均曝露量と比較すると、それぞれ 1.9×10^3 倍、 2.0×10^5 倍のリスク低減効果をもたらすと推定された。信頼できるサーベイランスをもつ GBR-III 国由来の牛を原料とするなど、より現実的なシナリオにおいては、ヒトの曝露量はワーストケースシナリオの 10~100 倍小さいので、牛骨ゼラチンによる曝露量の QRA モデルによる推定値は、現行の入力と仮定 (低用量における用量反応曲線の直線性、製品の均一性など) に基づく限り、イギリスにおける食事による曝露に関する過去の事例と比較すると非常に小さいとみなすことができる。
4. SSC による 2003 年度の意見書では、特に GBR-II、GBR-III、GBR-IV 国について、適切な骨原料の調達に加え、QRA の結果が得られるまでは、月齢 12 ヶ月を超える牛の頭蓋骨とせき柱をゼラチン原料から除去するべきであると勧告している。この点に関し、イギリス全住民の食生活における牛肉と牛肉製品による曝露の過去の事例と比較すると、曝露量が非常に小さいと判断されるため、牛骨ゼラチンの残留 BSE リスクに関する QRA に上記の勧告内容を支持する要素はない。

10. 勧告

牛骨ゼラチンについて言及されている、SSC による「反芻動物の骨および皮を原料とするゼラチンの TSE リスクに対する安全性」に関する見解の結論は、QRA によって基本的に支持されている。しかし、全月齢の牛の頭蓋骨およびせき柱を含む骨を原料としたゼラチンによるヒトの曝露量は非常に小さいので ($<10^{-5}$)、頭蓋骨およびせき柱の除去を要求する規制の継続を支持しない。

11. 参考文献

- Clarke, P. and Ghani, A.C. (2004).** Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. *Journal of the Royal Society (オンライン版)*
- Comer, P.J., and Huntly P.J. (2004).** Exposure of the human population to BSE infectivity over the course of the BSE epidemic in Great Britain and the impact of changes to the Over Thirty Month Rule. *Journal of Risk Research* 7, 523-543
- EC (2001a).** Revised opinion and report on: The safety of tallow obtained from ruminant slaughter by-products. 2001年6月28日、29日採択; 2001年9月6日、7日に編集上の変更を採択
- EC (2002).** Opinion and report assessment of the human BSE risk posed by bovine vertebral column including dorsal root ganglia. 2002年5月16日採択
- EC (2003a).** Updated opinion and report on the safety of dicalcium phosphate (DCP) and tricalcium phosphate (TCP) from bovine bones, used as an animal feed additive or as fertiliser. 2003年3月6日、7日に実施された科学運営委員会(SSC)の会合においてSSCに提起
- EC (2003b).** Updated Opinion on the safety with regard to TSE risks of gelatine derived from ruminant bones or hides. 2003年3月6日、7日採択
- EFSA QRA report 2004 Working document (2005).** *The EFSA Journal* 307,1 135
- GME (2002).** SSC事務局への"Report on the Quantitative Risk Assessment for Gelatine, Tallow and DCP (version III)" ドラフトに関する2002年9月4日付意見書
- Grobben, A.H. Goedknecht, M. and Steele, P.J. (2003).** Industrial production of gelatine. In *Industrial Proteins in Perspective*. Eds. W.I. Aalbersberg, P. Walstra, R.J. Hamer, C.G. de Kruif, F.A. de Wolf and H.H.J. de Jongh. Elsevier, Amsterdam. pp 153-158
- Hilton, D.A., Ghani, A.C., Conyers, L., Edwards, P., McCardle, L., Ritchie, D., Penney, M., Hegazy, D., and Ironside, J.W. (2004).** Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 203, 733-9
- Hinterwaldner, R. (1977).** Technology of gelatine manufacture. In *The science and technology of gelatine* Ed. A.G. Ward and A Courts. London, Academic Press. pp 315-364
- Jones, R.T. (1987).** Gelatine: Structure and Manufacture. In *Hard Capsules Development and Technology*. Ed. Ridgway K. London, The Pharmaceutical Press. pp 13-30
- LFRA (Leatherhood Food Research Association) and MLC (Meat & Livestock Commission) (1997).** Audit of bovine and ovine slaughter and by-products sector (ruminant products audit). Carried out by Hart, R.J., Kempster, A.J., et al., for the UK Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (MAFF). pp 42
- Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E. (1992).** Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band IV: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen. Verlag Paul Parey. Berlin and Hambourg
- Peden, A.H., Head, M.W., Ritchie, D.L., Bell, J.E., and Ironside, J.W. (2004).** Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364, 527-9

付属文書

EFSA による 2004 年度 QRA 報告書で使用された地理的 BSE リスク(GBR)のカテゴリー区分

ある 1 国のリサイクル網に混入する牛由来副産物の感染負荷の年間推定合計値を算出することは複雑な問題である。BSE 感染牛の頭数、それが増加と減少のどちらの傾向にあるか、サーベイランスシステムと症例確認の質の高さ、と殺時の月齢、特定危険部位の除去などの因子によって左右される。

ある特定の条件下での、副産物のリサイクル網に混入する牛の感染負荷は、GBR-IV 国(例:発生件数が減少傾向にあり、飼料禁止令の発効後に生まれた家畜のみ使用される場合)の方が、GBR-III 国(例:サーベイランスシステムが信頼できない、または、リスク管理措置が不適切な場合)よりも低くなる可能性がある。

そのため、モデル化は、例えば 100 万頭の成牛のうち、感染牛が 1 頭未満である場合、あるいは 100 頭を超える場合というような、単純に BSE 感染牛の頭数に基づくシナリオを検討するにとどまってはならない。理想的には、0 (GBR-I 国)から、流行が増加傾向にある GBR 国の非常に高いレベルに亘る、連続的な「1 国の感染負荷の推定合計値」を検討することが必要である。

BSE 発生件数(BSE 陽性の検出件数)

現在入手可能なデータに基づき、下記の BSE 発生率に基づくカテゴリー分けを提案する。

1) GBR-I 国

BSE が発生する可能性が極めて低く、感染牛は存在しないと推定される。そのため、この国を原産とする家畜由来製品の BSE 残留リスクは無視できるレベルとみなされる。

2) GBR-II 国

BSE は発生しておらず、サーベイランスシステムが実施されている。この地域または国に、臨床的、または前臨床的に BSE 起因物質に感染した 1 頭以上の牛が存在する可能性は非常に低い、除外できない。そのため、潜伏期間にある牛が初の BSE 感染牛として検出される前に、リサイクル/フードチェーンに混入することにより、製品に BSE リスクがもたらされる可能性がある。この前臨床的段階にある牛の頭数が 2~4 頭と推定されており、3 頭である可能性が最も大きい(下記参照)。

3) GBR-III 国

EU の GBR-III 国において健康な牛を検査した結果、BSE 感染牛の平均頭数は 100 万頭のうち 30 頭であった。そのため、GBR-III 国において、BSE 発生が確定していない場合でも、その国の感染牛の推定頭数は、100 万頭の成牛あたり 1~99 頭で、平均値は 30 頭である。

サーベイランスシステムとスクリーニングのシステムの質の違いにより、これらの感染牛は検出、破棄されるか、あるいは検出されずにリサイクル原料となり使用される。前者の場合、検出されなかった頭数の推定値だけが潜在的なリスクとなり(下記参照)、後者の場合、検出されなかった BSE 陽性牛もリスクに

寄与する。

4) GBR-IV 国 (BSE 発生国)

GBR-IV 国では、成牛 100 万頭のうち 100 頭以上の感染牛が検出されている。サーベイランスシステムとスクリーニングシステムの質の違いにより⁶、これらの感染牛は検出、破棄されるか、あるいは検出されずにリサイクル原料となり使用される。前者の場合、検出されなかった頭数の推定値だけが潜在リスクとなり(下記参照)、後者の場合、検出されなかった BSE 陽性牛もリスクに寄与する。

GBR-IV 国のカテゴリーにおいては、BSE 感染牛の頭数が増加または減少のどちらの傾向にあるのかは区別されない。発生件数が明らかに減少している場合、発生件数が増加している国、特に管理措置が存在しない、または機能していない場合に比べ、リスクに大きな違いがある。そのため、監督機関は、特定の牛由来製品の残留リスクを評価する目的で、GBR-IV 国を、異なるシナリオの下で扱うことを判断しても良い。例えば、監督機関は、ゼラチン原料とする GBR-IV 国由来の牛骨について、リスク管理措置が包括的に実施された後の牛骨については、最良のサーベイランスをもつ GBR-III 国由来の骨と同等とみなし、取り扱うことができる。

6 現存する GBR-IV 国では、適切なサーベイランスシステムが機能しているとの仮定は理にかなっている。