

### 第3章 BSEステータス評価、とくに地理的BSEリスク評価(GBR) にかかわる重要文献

#### 1 選択された文献について

本章では、ここまでで検討した総合的 BSE ステータス評価手法の根拠となるような個別の文献をとりあげ、解説を行う。以下、次頁のリストに掲げた個別文献の選定理由およびその位置づけについて述べる。

EUによる BSE 地理的リスク評価 (GBR) 以外の総合的ステータス評価においても、多くの場合 EU の科学運営委員会 (SSC) が公表している各種見解を評価のよりどころとしている。そこで、個別文献の選定にあたっては、GBR における 8つのリスク要因に対応づけられるような論文を選ぶこととし、なおかつできるだけ最新の知見を反映させることに留意した。

ただし、GBR における 8つのリスク要因のうち、リスク要因 2 (生体牛および肉骨粉の輸入) については、これらが BSE における危害要因であることは国際的にも広く受け入れられているため、その根拠となる論文をとりあげることが差し控えた。その代わりに、多くの総合的 BSE ステータス評価において BSE 拡大の源と考えられている、イギリスにおけるコホートごとの BSE 浸潤状況とそれとともなうイギリスからの輸出リスクを推定している論文 (文献 5) をとりあげて解説した。

本章でとりあげられている個別の文献のなかで、総合的ステータス評価にとり入れられている部分は、必ずしもその個別の文献において主要な結論の部分ではない場合がある。しかしながら、以下でとりあげる文献は、EFSA が GBR 手法を検討するさいにも重要視されたものである (EFSA パート・グーセンス氏による)。

#### ○ 文献解説の記載方法について

次頁のリストに続いて、各文献の解説を述べた。記載の順は、リストに従って；文献の表題 (和訳文と原文)、掲載資料、著者名および著者所属を括弧内に示す。つづいて、「1 EUのGBRによる分類」は、当該文献がEUのGBRのリスク要因のいずれに関連付けられる資料であることを示した。

以下、文献の形式に対応して、その文献に書かれた「目的」「方法」「考察」「結論」などを概説し、本調査委員会のコメントを記した。最後に、当該文献に引用されている文献をあげた。なお、文中で説明している図表、引用文献等は資料編に掲げた原著を参照されたい。

BSEステータス評価にかかわる個別の文献

EU・GBRとの関係	文献番号	題名	掲載資料名
<p>リスク要因1 internal challenge</p> <p>感染から発症までの潜伏期間</p>	文献 1	The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics.	Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1997 352(1355):803-38.
<p>牛の年齢別 感染リスク</p>	文献 2	Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain.	Pre.Vet.Med. 2004 66, 35-47
<p>垂直感染のリスクの有無</p>	文献 3	The safety of bovine embryos: Ammendment to the SSC opinion of 18-19 March 1999 on the possible vertical transmission of Bovine spongiform encephalopathy (BSE)	欧州連合 科学運営委員会報告書
	文献 4	The possible vertical transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) - Report of the working group submitted to the Scientific Steering Committee at its meeting of 18-19 march 1999	欧州連合 科学運営委員会 ワーキンググループ 報告書
<p>リスク要因2 external challenge (生体牛および肉骨粉の輸入) 英国牛誕生コホート 毎の累積発症確率</p>	文献 5	Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union.	Vet. Rec. 1997 141(8), pp. 187-190
<p>リスク要因3 及び4 stability, internal challenge (給餌, MBM禁止)</p> <p>交差汚染</p>	文献 6	Opinion of the BIOHAZ Panel on the "Quantitative risk assessment of the animal BSE risk posed by meat and bone meal with respect to the residual BSE risk."	The EFSA Journal 2005 257, 1-30
	文献 7	Poultry, pig and the risk of BSE following the feed ban in France--a spatial analysis.	Vet Research 2005 36(4), 615-28
	文献 8	Area-level risks for BSE in British cattle before and after the July 1988 meat and bone meal feed ban	Prev Vet Med. 2005 69(1-2),129-44
<p>tallow のリスク</p>	文献 9	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards of the European Food Safty Authority on the "Assessment of the human and animal BSE risk posed by tallow with respect to residual BSE risk"	The EFSA Journal 2005 221, 1-47

リスク要因5 stability, internal challenge (SRM禁止)  SRMの特定/ 感染因子の体内分 布	文献 10	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials.	The EFSA Journal 2005 220, 1-7
	文献 11	Update of the Opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues Initially adopted by the SSC at its meeting of 10-11 Jan 2002 and Amended at its meeting of 7-8 Nov 2002	欧州連合 科学運営委員会報告書
	文献 12	Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle.	Journal of Infectious Disease 2005, 192:934-942
リスク要因6 stability, internal challenge (サーベイランス)	文献 13	SURVEILLANCE FOR BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY	○ I E 陸棲動物 衛生規約 Terrestrial Animal Health Code - 2005 APPENDIX 3.8.4.
リスク要因7 stability, internal challenge (レンダリング条件)  レンダリングによ る不活化	文献 14	Rendering practices and inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents.	Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2003, 22(1), 297-310
	文献 15	Effect of rendering procedures on the scrapie agent.	Vet. Rec. 1997 141 (25), 643-649
リスク要因8 stability, internal challenge (BSE関連牛の淘汰)	文献 16	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission on BSE-related Culling in Cattle.	欧州食品安全機関 (EFSA) 生物学的ハザード専門委 員会の B S E 関連牛の淘 汰に関する見解
	文献 17	Opinion of the Scientific Steering Committee on BSE-related Culling in Cattle	欧州連合 科学運営委員会報告書

## 2 BSEステータス評価に関わる文献の解説及びコメント

### 文献 1

グレートブリテン島の牛群における BSE の疫学 2 :  
モデルの構成と伝播動態の分析

The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics.

Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. B, 1997, 352, 803-38.

Ferguson NM, Donnelly CA, Woolhouse ME, Anderson RM.

(Wellcome Trust Centre for the Epidemiology of Infectious Disease, UK)

### 1 EU の GBR による分類

リスク要因 1、internal challenge (潜伏期間)

### 2 目的

牛肉および牛肉由来製品の過去の消費にともなうヒトのリスクを予測し、そのリスクの顕在化をコントロールするためにも、BSE の生物学的・疫学的動態を理解することは重要である。本稿では、症例データから感染履歴を逆算する back-calculation モデルを BSE に適用し、さらにできる限りそのモデルを一般化する。本稿で提示されるモデルには、多様な伝達経路（飼料、垂直感染、飼料によらない水平感染）に加えて、感受性の差異や症例の過少報告などの要因がとり入れられている。

また、徹底的な感度分析を通して、モデルの仮定やパラメータの値を広い範囲で変えた場合にも確かな結果を提示することを目指している。

### 3 方法

back-calculation モデルのねらいは、実際の発症データから感染履歴や潜伏期間などを特定化することにある。

いま、あるコホート  $t_0$  に属する牛が、 $a$  歳で BSE に感染し、その後  $A$  歳で発症するものとする。このとき、コホート  $t_0$  の牛が  $u$  歳まで生存する確率を与える生存関数を  $S(t_0, u)$  とし、コホート  $t_0$  の牛が  $a$  歳で感染し  $u$  歳で発症する確率が  $\rho(t_0, a, u)$  で与えられるものとする。コホート  $t_0$  の牛が  $A$  歳までに発症する確率  $p(t_0, A)$  は、

$$p(t_0, A) = \int_A^0 S(t_0, u) \int_u^0 \rho(t_0, a, u) da du$$

とあらわされる。ここで、コホート  $t_0$  のサイズを  $N$ 、実際に  $A$  歳で BSE を発症したコホート  $t_0$  の牛の数を  $X$  とすると、

$$X = N \times (p(t_0, A) - p(t_0, A-1))$$

とあらわされることになる。

一方、コホート  $t_0$  の牛が  $a$  歳で感染し  $u$  歳で発症する確率  $\rho(t_0, a, u)$  は、感染確率と潜伏期間分布の積の形で与えられる。本稿では、このうち感染確率が時間にのみ依存する部分と年齢にのみ依存する部分に分解できることを仮定し、さらにその確率モデルを BSE の伝達経路ごとに加算分離型で特定化している。また、本稿では以上に加えて、牛群を感受性ごとにクラス分け ( $s_i$ ) し、さらに症例が実際に当局に報告される確率を  $\Lambda(t_0+u)$  と特定化して、結果的にコホート  $t_0$  の牛が  $A$  歳までに発症したと報告される確率を

$$p_{RC}(t_0, A) = \int_A^0 \Lambda(t_0+u) S(t_0, u) \sum_i \left( s_i \int_u^0 \rho^i(t_0, a, u) da \right) du$$

と特定化している。

症例データは多項分布にしたがう確率変数の実現値であると解釈できる。そこで、データから対数尤度を計算し、これを最大化するように各パラメータを推定する。推定に際しては、①時間にのみ依存した BSE 感染リスク（ここでは飼料経由のみ）、②潜伏期間分布（伝達ルートごと）、③年齢にのみ依存した BSE 感染リスク（伝達ルートごと）、④各伝達ルートの比率、⑤生存関数、⑥出生率、⑦感受性クラスの定義とそれらの相対的感受性、⑧症例が報告される確率のそれぞれが、あらかじめ独立したデータから推定されるか、あるいは何らかのパラメータ構造をもつ関数で特定化されている必要がある。関数の特定化については、多くの関数形が適用・比較される。独立したデモグラフィック情報より、出生率と生存関数が推定できる (Donnelly et al. (1997a))。母子コホートの研究 (Wilesmith et al. (1997)、Donnelly et al. (1997b)、Gore et al. (1997)、Curnow et al. (1997)) によれば、BSE に感染した母牛に由来する子牛はそうでない子牛より BSE 症例数が多い。これは垂直感染あるいは感受性クラスの違い、またはその両方を示しているかもしれない。また、これらの母子コホート研究と経口摂取研究 (Anderson et al. (1996)) は、潜伏期間分布についてのなんらかの情報を提供する。

飼料を通したリスクについては、1991 年半ばから 1993 年半ばまでのトレンドを単純な線形回帰を用いて外挿し、1996 年半ば以降はリスクゼロを仮定した。これは MBM 禁止の時期を反映している。

パラメータ推定値および予測の信頼区間については、次元が大きく計算が煩雑であるため、もっともフィットのよかった値を中心に 1 変数ごとの信頼区間を計算した。変数間の

相関が強い場合にはここで計算した信頼区間の幅は下限を示すに過ぎないが、強い相関が疑われる場合にはそのことを注記するものとする。本稿で行われる多くの感度分析は、この変数間の相関を検出するために行われている。

推定には、出生コホートと症例を示した年齢とで層別された BSE 症例レポートと、イギリスの牛のデモグラフィックデータが用いられた。このデータについては本稿と対になる論文 (Donnelly et al. (1997a)) において詳細な検討が加えられている。症例データの多くは年齢は得られるけれども、正確な出生日までは明らかでない。したがって年齢から出生コホートに振り分ける際に、リサンプリングによってこのバイアスを除去した場合とバイアス除去を行わない場合の 2 つのパターンで推計を行った。

感度分析については、以下の要素を変化させてモデルの結果の変化を見た。すなわち、①潜伏期間および年齢に依存する感受性の分布をあらゆる関数形、②データのリサンプリングの有無、③潜伏期間分布の平均、④垂直感染の程度とそれが起こりうる期間、⑤飼料以外の水平感染の程度とそれが起こりうる期間、⑥感受性、⑦発生初期における過少報告の程度、⑧経時的な飼料を通したリスクプロファイルの形状、⑨出生率、出生の季節性、生存率などのデモグラフィックファクターをそれぞれ変化させた。ただし、すべての変化の組み合わせが試みられたわけではない。

感度分析のベースラインとして、垂直感染および飼料以外の水平感染がなく、感受性クラスがひとつで、飼料を通したリスクプロファイルはノンパラメトリックな分布を仮定し、過少報告については 1988 年 7 月までのフィットデータを利用した場合を用いた。また、潜伏期間分布については、すべての伝達ルートについて同じであると仮定した。

#### 4 結論

本稿では徹底的な感度分析により多くの知見が得られているが、ここではそのうち主要なもののみ解説する。

主要な分布のパラメータの変化に対して、モデルの基本的な結果（フードチェーンに入る感染牛の推計、将来の BSE 症例数の予測）はおおむね頑健であった。また、その他の要素（垂直感染の程度など）の変化に対しては、おおむね予測通りの結果の変化が見られた。

潜伏期間分布については 3 つの関数形を、年齢に依存した感受性の分布については 8 つの関数形をそれぞれ適用した（資料 Table 1, 2）。リサンプリングデータのほうが全般的にフィットは良好であったが、フィットの良さの順位や感度分析の質的結果に関しては、2 種類のデータセットで結果に違いはなかった。まったく症例データにフィットしなかった 3 つのケースを除いて、潜伏期間分布については、3 つの想定した関数形のうち次のものがつねにもっとも良いフィットを示した。

$$(\alpha_2 e^{-w^{\alpha_1} / \alpha_3})^{\alpha_2 / \alpha_3} \exp[-\alpha_2 e^{-w^{\alpha_1} / \alpha_3}]$$

年齢に依存したリスクのパターンについては、8 つの想定した関数形のうち次のもの（暴露を生涯一定と仮定した場合と、生後 2 年間の暴露をその他の期間の 2 倍と仮定した場合

の2種類)が、つねにもっとも良いフィットを示した。

$$\text{CDF} = (1 - \exp[-(\gamma_{1a})^{\gamma_2}]) (1 - \exp[-(\gamma_{3a})^{\gamma_2 + \gamma_4}])$$

これに次いでフィットが良かったのは、感受性をガンマ分布で近似したものであった。これらの関数形の間で特徴的な相違は、感受性のピークがどこにあるかである。もっともフィットの良かった関数形では生後1年の所に感受性のピークがあるのに対して、ガンマ分布では出生時がもっとも感受性が高い。

フィットの悪かった3つを除くすべてのモデルにおいて、潜伏期間の平均は4.7–5.3年の範囲にあり、感染牛の総数は900,000頭–1,130,000頭の範囲にあった。1997年から2001年までの発症数の予測については、モデル間で相違が大きかった。もっともフィットの良かったケースについて、1997年から2001年までの発症数の予測の平均は、9,450頭であった。

垂直感染については、母牛が発症する何ヵ月前までの出生の場合に子牛の感染リスクがあるかについて3つのパターン(0.25年、0.5年、0.75年)を設けて垂直感染ルートの比率を推計した。95%信頼区間はゼロから0.16までの間にあり、この結果は、母子コホート研究(Donnelly et al. (1997b))による結果に非常に近いものであった。

飼料を除いた水平感染については、BSEのリプロダクションレートは1よりはるかに小さい0.15程度であり、この要因によってBSE汚染が広がることはないと考えられる。

時間に依存した飼料リスクのプロファイルについては、いくつかのスプライン曲線で近似した結果、いずれの場合にもピーク前後で急激にリスクが上昇・下降するという結果が得られた。また、1–3月は他の月よりもリスクが小さく、これは給餌パターンが反映されているものと思われる。

## 5 考察

BSE流行の初期には、感染数は指数的に増加し、そのほとんどは若齢で感染していた。しかしながら、1988年半ばに導入された肉骨粉の禁止にともない、感染数は急激に減少している。その後の感染については、垂直感染と飼料以外の水平感染の有無によって、感染の動態は大きく異なってくる(資料編Ⅲの文献1、Figure17)。ヒトへの感染リスクについてみると、1989年11月のSRM除去導入以前であっても、確かに多くの感染牛はと殺されてフードチェーンに入っているが、そのほとんどが潜伏期間の初期であったことが示された(資料編Ⅲの文献1、Figure18)。

著者らが過去に行ったBSE発症数の予測(Anderson et al. (1996))は過度に楽天的であるとの批判(その多くは科学的ではなかった)を受けたが、本稿によればそこでの結果は完全に正当化され、またモデルのパラメータの変化に対してその結果は十分であった。

## 6 調査委員会のコメント

本稿では、きわめて一般的な（すなわち、多くの要因を考慮した）back-calculation モデルを用いて、症例データと整合的となるようなさまざまな仮定やパラメータの値が識別されている。このなかで、とくに数量的な BSE リスクステータスアセスメントでよく利用されるのが、BSE 潜伏期間分布関数のフィット結果である。

本稿で検討されているリスク要因はきわめて多様であるが、その後の研究で BSE のリスク要因としては重要性が低いとされるようになったものも含まれている（垂直感染など）。BSE に関連する近年の back-calculation モデルは、すべて本稿のモデルの一部分に特化したスペシャルバージョンであると考えられることができるが、それは上記の事情が反映されているものと考えられる。

通常引用される部分（潜伏期間分布関数の形状およびパラメータ）以外にも、例えばヒトの感染リスクに関してとさつ時の潜伏期間の推定値から考察を加えるなど、興味深い結果の多い論文であり、アセスメント内容の全貌を見通す上でも重要性の高い論文であると思われる。

## 7 関連資料

- 1) Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Udy HJ, MaWhinney S, Dunstan SP, Southwood TRE, Wilesmith JW, Ryan JBM, Hoinville LJ, Hillerton JE, Austin AR, Wells GAH. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 1996, 382, 779-788.
- 2) Curnow RN, Hodge A, Wilesmith JW. Analysis of the BSE maternal cohort study: the discordant case-control pairs. *Appl Statist*, 1997, 46, 345-349.
- 3) Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Anderson RM. The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. I. Epidemiological processes, demography of cattle and approaches to control by culling. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1997a, 352, 781-801.
- 4) Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM, Wilesmith JW, Anderson RM. Analysis of the BSE maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Appl Statist*, 1997b, 46, 321-344.
- 5) Gore SM, Gilks WR, Wilesmith JW. Analysis of the BSE maternal cohort study: exploratory analysis. *Appl statist*, 1997, 46, 305-320.
- 6) Wilesmith JW, Wells GAH, Ryan JBM, Gavie-Widen D, Simmons MM. A cohort study to examine maternally associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec*, 1997, 141, 239-243.



## グレートブリテン島の乳牛における月齢ごとの BSE 感染リスクの推定

Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain.

Preventive Veterinary Medicine. 2004, 60, 35-47.

Arnold ME, Wilesmith JW.

(Centre for Epidemiology and Risk Analysis, UK)

## 1 EU の GBR による分類

リスク要因 1、internal challenge (牛の月齢と感染リスク)

## 2 目的

生後 24 ヶ月のあいだがもっとも BSE 感染のリスクの高い時期であることは知られているが、そのなかでどの月齢が感受性のピークであるかについては、必ずしも統一された見解がないのが現状である。そこで、グレートブリテン島の乳牛における疫学データをもとに、back-calculation 法を用いて月齢ごとの BSE 感染リスクを推定する。その際、秋に生まれる子牛と春に生まれる子牛では給餌パターンが異なることを考慮し、それぞれ別々に月齢ごとの感染リスクプロファイルを推定する。

## 3 方法

本稿でいうところの「月齢ごとの BSE 感染リスク」とは、月齢ごとの BSE 病原体への暴露と感受性の組み合わせのことである。

本稿は、給餌状況に関する疫学調査から乳牛の週齢ごとの MBM 給与量を明らかにし、それと誕生コホートごとの症例データを組み合わせて back-calculation 法によって BSE 潜伏期間関数、年次リスクプロファイル、月齢ごとのリスクプロファイルをそれぞれ定式化し、それらのパラメータを最尤法によって推定している。

BSE 潜伏期間関数の定式化は、Medley and Short (1996) によって提示され Ferguson et al (1997) によって導出された関数形を利用した。これは、病原体の初期摂取量の分布とその後の異常プリオン蛋白の指数増幅とを組み合わせたものとなっており、ここでは初期摂取量の分布にガンマ分布が用いられている。

Back-calculation 法では、実際の BSE 発症データ (コホート, 月齢) から、BSE 感染の動態 (感染時の月齢分布、潜伏期間分布) を逆算するものである。ここでは、感染時の月齢分布関数は、時間 (西暦) に依存する BSE 感染リスクと月齢に依存する BSE 感染リスクの 2 つの部分に分解できるものと仮定される。本稿では、飼料経路以外の BSE 感染経路 (垂直感染など) は考慮されていない。時間 (西暦) に依存するリスク分布と月齢に依存するリスク分布は、それぞれ 6 ヶ月刻みの階段関数で特定化されている。

最尤推定においては、1984 年～1996 年の生年コホートデータを利用したが、1987 年ま

では症例を疑う症状の報告義務がなかったため、計算には 1987 年以降のデータのみを利用した (1987 年以降の生年コホートについて、報告されない症例の存在は考慮しない)。対数尤度の最大化については、初期値を次の幅で設定し数値計算を行った。もっとも若い月齢グループでの BSE 感染リスク：10%~100% (その他の月齢グループについては、次のシナリオをそれぞれ想定した：①月齢が進むにつれ感染リスク低下、②ある月齢グループに感染リスクのピークがある場合、③月齢に関わらず感染リスク一定)。時間に依存する BSE 感染リスク：①一定、②夏期にリスクが高い、③冬期にリスクが高い。平均潜伏期間：0.25 年刻みで 4~6 年。これらの初期値の範囲を決めるにあたっては、想定される解の範囲が反映されている。

推定されたパラメータの 95%信頼区間の導出には、ノンパラメトリックブートストラップ法 (Efron (1982)) を利用した。ブートストラップサンプリング回数は 100 である。

#### 4 結 論

生後 12 ヶ月間の給餌状況に関する疫学調査 (ケースコントロールスタディ、n = 351) の結果 (資料 Fig. 2)、すべての搾乳牛が潜在的には生後 10 週間の間に肉骨粉を含む飼料に暴露されていることが示された。およそ 6 ヶ月齢以降になると、肉骨粉への暴露の可能性は飛躍的に小さくなる。

また、1987 年の春と秋にそれぞれ生まれた 100 頭ずつの BSE 発症牛のうち、給餌暦の明らかなもの (それぞれ 84 頭 (春)、75 頭 (秋)) についての分析 (資料 Table 1) より、生後 6 ヶ月とはともに (肉骨粉を潜在的に含む) 濃厚配合飼料が与えられているが、それ以降は月齢に関係なく冬期に配合飼料が与えられていることが明らかになった。

この疫学調査の結果を受けて、back-calculation 法による推定では、時間に依存するリスクについて、春に生まれたコホートは秋に生まれたコホートの 75% のリスクに直面するものとして計算した。

月齢に依存する BSE 感染リスク (資料 Fig. 3(A)) については、生後最初の 6 ヶ月がもっとも高く、その後は生まれた季節ごとの給餌パターンを反映しながら減少した。25 ヶ月齢以上の牛では、生まれた季節に関わらずリスクは生後 6 ヶ月と比べて 50 分の 1 であった。

BSE 潜伏期間分布 (資料 Fig. 3(B)) のピークは約 5 年であり、平均は約 5.5 年であった。これは、Ferguson et al. (1997) において推定されたもの (平均 5 年) よりもやや長い。彼らの研究では、感染リスクのピークは生後 6 ヶ月ではなく 12 ヶ月となっており、そのことが結果の違いに影響しているものと思われる。

時間 (西暦) に依存する BSE 感染リスク (資料 Fig. 3(C)) は、反芻動物へのフィードバンが実施される 1988 年中頃まで指数的に増加し、その後 1996 年までにはリスクはきわめて小さくなっている。

春に生まれたコホートの相対リスクを 75% から変化させた場合の結果は、資料 Fig. 4 にまとめられている。推定されたパラメータの信頼区間のうち、月齢に依存する感染リスク

のパターンについての信頼区間は、資料 Fig. 5(A)に示されている。

## 5 考察

BSE 感染リスクは子牛で高く、成長した牛では低いという結果は、これまでの研究結果とも合致するものである。しかし、そのパターンは Ferguson et al (1997) とは異なり、Wilesmith et al. (1992a, b) 同様生後 6 ヶ月がもっとも高リスクという結果になった。これらの結果の違いは、統計的には識別不可能である可能性がある。すなわち、解が一意的でないことを示しているかもしれない。しかしながら、疫学調査の結果より、生後 6 ヶ月の感染リスクがもっとも高いとする仮説のほうがより確からしいと考える。

春に生まれたコホートと秋に生まれたコホートとでは、月齢に依存する BSE 感染リスクのパターンが異なり、生後 6 ヶ月のあいだに肉骨粉を給与される可能性の低い春生まれのコホートのほうが BSE 感染リスクは低くなる。ただし、この点については、本稿で利用した潜在的な肉骨粉の給餌データではなく、より詳細な実際の飼料給与データによって検証される必要がある。

推定の精度を上げるうえでもっとも重要と思われるのは、BSE の平均潜伏期間についてのより正確な知識である。

## 6 調査委員会のコメント

数量的リスクアセスメントでは、必ずといってよいほど Ferguson et al (1997) による潜伏期間分布関数の推定結果が利用されるが、本稿は必ずしもそのパラメータ推定量が妥当であるとは限らないことを指摘しているものと考えられる。月齢に依存した感染リスクや、時間に依存した感染リスクなどのそれぞれの分布、さらには牛の生まれた季節に依存した給餌パターンなど、定量的リスク評価を行ううえで重要となる多くの情報を与える論文である。

わが国での適用に際しては、本稿で用いられているケースコントロールスタディに匹敵する給餌歴データが入手できるかどうかという点と、異なるコホートからの BSE 発症データが相当数確保できるかという点がキーポイントになるであろう。

## 7 関連資料

- 1) Efron B. Bootstrap confidence intervals for a class of parametric problems. *Biometrika*, 1982, 72, 45-58.
- 2) Ferguson NM, Donnelly CA, Woolhouse MEJ, Anderson RM. The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. B*, 1997, 352, 803-38.
- 3) Medley GFH, Short NRM. A model for the incubation period distribution of transmissible spongiform encephalopathies and predictions of the bovine

- spongiform encephalopathy epidemic in the United Kingdom. 1996, Pre-print.
- 4) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD. Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bone meal inclusion in proprietary concentrates. *Res Vet Sci*, 1992a, 52, 325-331.
  - 5) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD, Hoinville LJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet Rec*, 1992, 130, 90-94.

## 文献 3 及び 文献 4

ウシ胚の安全性：科学運営委員会意見「BSEの垂直感染の可能性」（1999年3月）の改訂、2002年5月採択（文献 3）

The Safety of Bovine Embryos: Amendment to the SSC opinion of 18-19 March 1999 on the possible vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy.

Adopted by the SSC at its meeting of 16 May 2002.

EU 報告書：[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out263\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out263_en.pdf)

BSEの垂直感染の可能性、科学運営委員会への作業部会報告、1999年3月（文献 4）

The Possible Vertical Transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).

Report of the Working Group. Submitted to the SSC at its meeting of 18-19 March 1999.

EU 報告書：[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out44\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out44_en.html)

### 1 EUのGBRによる分類

リスク要因1、internal challenge（垂直感染のリスクの有無）

### 2 目的

文献4では、牛その他反芻動物におけるBSE垂直感染（精液・胚・母子感染を含む）のリスクについて、入手可能なデータに基づいて検討する。文献3では、その後の研究成果を踏まえて感染胚によるBSE垂直感染のリスクについて再検討し、IETSの規定を安全性の側面から科学的知見に基づいて検討する。

### 3 方法

垂直感染とは、①両親由来以外のリスク要因に暴露されていない新生児の感染、または②遺伝子の継承あるいは①と②の組み合わせに起因する感染をいう。文献4では、TSE/BSEに関する、（1）遺伝的感受性、（2）生殖器におけるTSE病原体の分布、（3）妊娠中の感染リスク、（4）胎盤や胎児液による感染リスク、（5）母子感染のリスク、（6）精液に関するリスク、（7）胚移植に関するリスクについて、羊・ヤギ・牛に分けて既往研究やデータをもとに整理し、見解を述べている。文献3は、そのうち特に（6）精液と（7）胚のリスクについて、研究成果に基づき見解が述べられている。

### 4 結果と考察

- （1）羊のケースでは、プリオン遺伝子のアミノ酸多型が12タイプ知られており、136、154、171番目のコドンの組み合わせ（BSEへの暴露実験では136番目と171番目）が感受性に影響している。ヤギのケースでもプリオン遺伝子の多型が知られており、潜伏期間に影響を与える。牛のプリオン遺伝子多型は、Hind II制限酵素認識部位およびオクタペプチド反復配列の数の違いであるが、これによるBSE

感受性の違いは認められていない。母子感染を示唆するコーホート研究はあるが、遺伝子との関連は明らかではない。

- (2) 小反芻動物のケースでは、生殖器の感染価は脳の  $10^{-3}$  の水準だと考えられる。卵巣や子宮・羊水・胎盤葉・胎児などで感染性を確認した研究もあるが、感染経路や暴露量など詳細は不明である。しかし、感染価は不明であるが、胎盤の感染性については複数の報告がある。牛の BSE について、マウスを用いたバイオアッセイでは、乳・卵巣・胚・胎盤葉・羊水・尿膜腔液・子宮カルンクル・乳腺・副睾丸・前立腺・精液・精嚢・睾丸に感染性は認められなかった。牛に感染牛の胎盤組織を口鼻投与したケースや感染牛の胚移植、感染牛の精液の人工授精からの感染性も認められていない。大脳投与の場合や、スクレイピーのケースのデータは入手できていない。
- (3) 羊のスクレイピーの場合、IETS の規定する処理により子羊の感染率は低下するが、母子感染は感染経路の 1 つであると考えられる。羊の BSE 母子感染に関するデータはない。ヤギの BSE 母子感染に関する実験では、BSE 感染母由来の胚（6 日齢）を未感染母に移植した結果、子ヤギへの感染は認められなかった。牛の BSE の場合、コーホート研究から低レベルの母子感染が示唆されているが、胚移植による妊娠期間中の BSE 感染を示すデータはない。乳や初乳の感染性は SEAC で検討されており、感染源である可能性を示すデータはないが、感染牛の乳の販売や、他の子牛への供給は禁止されている。
- (4) 小反芻動物のスクレイピーについては、胎盤や胎児液の感染性が示唆されている。BSE の水平感染についての報告はないが、胎盤や胎児液による感染可能性が研究されている。牛の BSE では、生殖器等による感染性は確認されておらず、牛のスクレイピーについての研究報告はない。
- (5) BSE 感染母牛の子では BSE 感染確率は約 10% 高まる。英国で実施されたコーホート研究では、感染母牛の子で感染リスクが有意に高くなっていたが、飼料規制後にその差は縮小傾向にある。母牛の感染により感染リスクは高まり、母牛の潜伏期間の時期により感染率が影響を受けることから、遺伝的要因のみではなく、母子感染の可能性は否定できない。一方、スイスでの研究や飼料規制後に生まれた牛による症例対照研究では、BSE 垂直感染を示す有意な結果は得られていない。
- (6) 接触が少ないことから、自然交配と比較して人工授精による感染リスクは低いと考えられる。98 年の飼料規制以後に生まれた BSE 感染牛の両親の感染状況や、AI に供される精液の提供元である雄牛の、BSE 感染状況の違いによる子牛の感染リスクの差から、母子感染と比較して父子感染リスクは小さいと考えられる。また、文献 3 においても、父子感染は確認されていない。
- (7) 文献 3 による研究成果も含め、胚移植による感染は確認されておらず、IETS プロトコルによって処理された胚からの BSE 感染は考えがたい。ただし、精液や

胚、胎生組織、乳や初乳を同種の動物に投与した研究や実験的・疫学的データが不足していることからリスクの確定は困難である。

## 5 調査委員会のコメント

以上をまとめると、垂直感染については、母子感染のリスクが指摘されており、約10%感染確率は高まる。そして、分娩時期と臨床症状発覚までの期間が長くなれば、感染確率は低下する。文献13によれば、感染子牛のBSE感受性が格段に高いという科学的データはこれまでに示されておらず、また、母子感染のリスクは胎内で直接感染するのか分娩後に感染するのかは明らかにされていない。一方、精液や胚に由来するBSE感染リスクの上昇は、これまでに報告されていない。しかし、垂直感染のリスクを評価するためのデータが十分に蓄積されているとは言えず、母子感染の要因、生殖関連組織の感染価や感染経路あるいは種の違いによる感染価への影響（後述文献12参照）などの面で、研究成果の蓄積が待たれる。

## 6 関連資料

- 1) Wilesmith J.W., Wells G.A.H., Ryan J.B.M., Gavier-Widen D., Simmons M.(1997), A Cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *The Veterinary Record*, 141, 239-243.
- 2) Curnow R.N., Hodge A., Wilesmith J.W., (1997), Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: the discordant case-control pairs. *Appl. Statist.*, 46, 345-349.
- 3) Donnelly C.A., Ghani A.C., Ferguson N.M., Wilesmith J.W., Anderson R.M., (1997), Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Appl. Statist.*, 46, 321-344.
- 4) Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Wilesmith J.W., Anderson R.M., (1997), Analysis of dam-calf pairs of BSE cases: confirmation of a maternal risk enhancement. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 264, 1647-1656.
- 5) Gore S.M., Gilks W.R., Wilesmith J.W., (1997), Bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: exploratory analysis. *Appl. Statist.*, 46, 305-320.
- 6) Hoinville L.J., Wilesmith J.W., Richards M.S.,(1995), An investigation of risk factors for the cases of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the feed ban. *The Veterinary Record*. 136, 312-318.
- 7) Wrathall et al., (2002), Studies on embryo transfer from cattle clinically affected with bovine spongiform encephalopathy (BSE). *The Veterinary Record*.

EU 諸国における英国からの生体牛輸入にともなう BSE リスク

Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union.

Veterinary Record, 1997, 141, 187-190.

B. E. C. Schreuder, J. W. Wilesmith, J. B. M. Ryan, O. C. Straub

(Department of Pathology and Epidemiology, DLO-Institute for Animal Science and Health, The Netherlands)

### 1 EU の GBR による分類

リスク要因 2、external challenge (生体牛の輸入)

### 2 目的

英国 (グレートブリテン島) における牛の誕生コホートごとの BSE 累積症例発生頻度を推定し、それを用いて EU 諸国における英国からの輸入牛のなかで BSE 症例が発生するリスクを推定したものの。

### 3 方法

既存資料と政府統計にもとづき、初等統計 (標本理論) を用いて整理したもの。以下に具体的な方法を示す。

Wilesmith et al. (1992) によるグレートブリテン島における生年コホートごとの BSE 発生データベースをもとに、EU 統計 (EUROSTAT) および英国農林水産省 (MAFF) 統計を組み合わせて、英国から輸出された生体牛がもし輸出されずに英国でそのまま飼養されたならば発生したであろう BSE の発生数を推定し、これを輸出先である EU 諸国のリスク指数とする。

重要な仮定は以下の通り。

- ① 英国全土における生年コホートごとの累積発生頻度はグレートブリテン島のそれと共通であると考え (例えば北アイルランドではグレートブリテン島よりも BSE 発生の頻度は小さい。このことは、アイルランドのように英国からの生体牛の輸入のうちほとんどが北アイルランドからであるような場合に、グレートブリテン島の発生頻度が計算に用いられることでリスクを過大に推定する可能性があることを示している)。
- ② 英国ならびにその他の EU 諸国における牛のと殺月齢は、グレートブリテン島におけると殺月齢と同様であるとする (この仮定により、EU 諸国のリスク指数はそれら



の国における BSE 発生数の推定値となる)。

- ③ BSE は生後 1 歳半から 2 歳の間に感染するものとする (のちほどグレートブリテン島からの輸出牛の年齢が 1 年半から 2 年と推定されるため、輸出牛は輸出前に BSE に感染するリスクがあることを示す仮定となる)
- ④ 輸出牛は英国で飼養されている牛の母集団からの無作為標本であると仮定する。
- ⑤ 英国からの輸出牛のうち、子牛や去勢牛など明らかにと殺目的で輸出されるものは除き、繁殖用および搾乳用の牛のみを考える。これらの牛の輸出時の年齢は 1 歳半から 2 歳であると仮定する。
- ⑥ 英国から EU 諸国への輸出頭数は、EUROSTAT と MAFF のデータの平均値を用いる。リスク指数の計算には、1985 年から 1989 年までの輸出入データを用いる (1990 年 3 月より、英国からの繁殖・搾乳用牛の輸出は禁止されているため)。

英国からの生体牛の輸入にともなう EU 諸国のリスク指数は、以下のように計算される。すなわち、1985 年から 1989 年について、その年に英国から輸入された牛の数を  $n$  とし (これは TABLE 3 (資料参照) に与えられている)、輸入年の前年の生年コホートにおける累積 BSE 発生頻度を  $CI$  とする (これは TABLE 2 (資料参照) に与えられている) とき、

$$\sum_{1985\text{年}}^{1989\text{年}} n \cdot CI$$

をリスク指数とする。これは、以上の仮定のもとでは潜在的な BSE 症例の輸入数をあらわすことになる。

#### 4 結 論

推計された各国のリスク指数は Table 4 (資料編Ⅲ、文献 5) 参照。

#### 5 考 察

各国のリスク指数の順位は報告されている症例数の順位とほぼ呼応しているが、いくつかの推計上のバイアスが注記されている。

1 点目は、統計上のカテゴリー分けの不突合によるものである。2 点目は、用途 (肉用繁殖雌牛と乳用種) ならびに給餌体系によるものである。ただしこの点についてリスク指数の推定値は保守的な推定をおこなっていると考えられる。3 点目は、国による淘汰月齢の違いによるものである。

推定結果は、報告されている以上に EU 加盟諸国で BSE 症例が発生している可能性を示唆している。推定されたリスク指数が比較的小さな国であっても、BSE 発症のリスクは存在している。グレートブリテン島における BSE の流行が、その初発の原因は何であれ、肉骨粉を通じた BSE 感染牛の汚染組織の循環によるものであったという疫学的証拠にかんがみれば、EU 諸国におけるこのリスクの持つ意味は重要である。

## 6 調査委員会のコメント

本稿発表後のデータの蓄積もあって、EUのGBRでは英国からの生体牛の輸入に関してもっともリスクの高い期間を1988年～1993年に設定している。これは本稿の設定よりも若干後ろにずれているが、GBRではこの理由が次のように述べられている。すなわち、1992年から1993年にかけてのシーズンがBSEの症例摘発数のピークであったことから、1993年から数えてBSEの潜伏期間1回分(平均5年)さかのぼった1988年～1993年を高リスク期間と考えているのである。また、GBRでは高リスク期間における英国からの輸出牛のBSE有病率は5%程度と推定されているが、これは本稿においてもっとも累積BSE症例発生頻度の高い生年コホートである1987/1988年の累積頻度に近い数字である。ただし、本稿であつかっている頻度はあくまで症例摘発の頻度であり、有病率とは異なることに注意が必要である。GBRでは、有病率を5%程度とする理由は次のように述べられている。すなわち、BSEの平均潜伏期間である5年を超えて生存する牛は5頭に1頭であり、もし生年コホートにおける症例摘発頻度が1%であるとすれば、そのコホートの有病率は5%であるという考えである。ただし、症例摘発頻度が1%程度であるということの根拠はGBR2000年最終見解(第2章参照)には挙げられていない。

## 7 関連資料

- 1) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD, Hoinville LJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet Rec*, 1992, 130, 90-94.

“BSE の残留リスクに係わる肉骨粉による動物の BSE リスクの定量的評価”  
に関する EFSA のバイオハザード科学委員会の意見

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazard of the European Food Safety Authority on the “ Quantitative risk assessment of the animal BSE risk posed by meat and bone meal with respect to the residual BSE risk”

The EFSA Journal (2005) 257, 1-30.

European Commission, Adopted on 12-13 July, 2005

1 EU の GBR による分類

リスク要因 3 及び 4、stability、internal challenge

2 目的

EU 委員会からの依頼により、牛由来製品の残留 BSE リスクの定量的評価 (QRA) に関する意見を述べる。また、定量的評価の結果、必要であればこれらのリスクに関する既存の SSC の意見を修正すること。

3 方法

ワーキンググループが 2004 年に実施した牛由来製品に関する定量的リスク評価 (関連資料の 1) の結果を検証する。QRA では、①骨由来のゼラチン、タロー及びリン酸カルシウム、②脂肪組織由来のタロー、③様々な組織の混合物のレンダリングから製造されるタロー、④反芻動物用の飼料に存在するわずかな量の肉骨粉、を対象として検討を行っている。

QRA に用いられた入力パラメータは以下のとおりである。

- ・ 種の壁：牛由来の蛋白質が牛に給与されるリスクを評価しているため、1 と仮定する。
- ・ 混合物から生産される肉骨粉の生産量は全体の 40% と仮定し、バッチサイズはタロー製造の場合と同様と仮定する。
- ・ その他の入力値は 2004 年の EFSA の報告書から引用。その詳細は別紙の表 1 のとおり。

これらの入力値を用いて、シナリオに従ってモンテカルロ法による計算が行われているが、その詳細についてはこの報告書には記載されていない。なお、ワーキンググループの報告書では、確率論的モデルを構築するためにモンテカルロシミュレーションのためのソフトウェアである @RISK と Excel が用いられたと記載されている。

なお、報告書の最後に飼料規制の内容、違反事例の状況などが資料として添付されている。

#### 4 結 論

- ・ 1998年の交差汚染に関するSSC意見（関連資料の5）の結論は今回のQRAの結果に一致している。これは、今回のQRAにおいても当時と同様の仮定が数多く用いられたことによる。QRAの報告書の内容に関して大幅な修正は求めなかったが、その内容やデータは今後定期的に見直すべきであると考えられた。
- ・ QRAは、一定の状況下では肉骨粉の交差汚染によってBSEが発生するとのSSCの指摘を支持した。例えば、最悪のシナリオでは、0.1%の汚染率であっても中央値(50%tile)で $5 \times 10^{-5}$ 牛経口ID50が1年間に牛1頭あたりに摂取されることとなる（表2）。
- ・ しかしながら、EU15カ国に関する現実的なシナリオ（GBRⅢ、信頼できるサーベイランス、すべてのSRMの除去）では、これらのリスクは相当程度低い。このような国で粗放的に飼育されている牛では、1頭当たり年間に摂取される感染価は97.5%tileでも $7.8 \times 10^{-7}$ 牛経口ID50である。
- ・ 椎骨を除去せずにレンダリングした場合であっても、感染価のレベル、つまり曝露リスクに大きな影響はなかった。
- ・ どのようなシナリオであっても、GBRⅡの国ではリスクが数字としてあらわれなかったが、GBRⅢの国で0.1%の交差汚染が起こったとすると、EUの4,500万頭の牛のうち1,500頭程度の牛がBSEに感染するかもしれないと考えられる。
- ・ QRAのワーキンググループは、飼料工場において哺乳動物の残渣による交差汚染をゼロにすることは困難であると認めている。しかしながら、同グループは残渣の由来動物種を特定できる検査法が改良されれば、リスク評価もさらに改良できると考えている。
- ・ 現在の措置の実施状況や反芻動物以外の動物由来の肉骨粉による汚染がほとんどであることなどを考慮すると、0.1%程度の汚染であれば反芻動物に与えられたとしても、リスクは非常に低いと考えられる。しかしながら、仮に由来のわからない骨の破片が見つかった場合には、100%牛由来の肉骨粉による汚染と考えるべきである。

#### 5 調査委員会のコメント

ワーキンググループが実施した肉骨粉の交差汚染によるリスクを定量的に評価した報告書をレビューし、その結果から導き出せることを検討している。このレビュープロセスは、定量的リスクアセスメントにおいて特に重要となるもので、ワーキンググループが実施したリスクアセスメントに対する具体的な指摘事項は記載されていないが、このようなレビューの報告書を作成する姿勢は学ぶべきである。この報告書には評価モデルの詳細や入力値の根拠などは示されていないが、各国のステイタスとサーベイランスの実施状況を加味して評価を行っている点が参考になると思われる。リスク評価の詳細については、ワーキンググループの報告書を参照する必要がある。

## 6 関連資料

- 1) FSA. Quantitative assessment of the residual BSE risk in bovine-derived products, EFSA QRA report 2004. Working document. the EFSA Journal, 2005, 307,1 135.
- 2) European Commission. 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. Submitted to the Scientific Steering Committee at its meeting of 6-7 March 2003.
- 3) European Commission. Updated Opinion on the safety with regard to TSE risks of gelatine derived from ruminant bones or hides. Adopted 6-7 March 2003.
- 4) European Commission. Opinion and report assessment of the human BSE risk posed by bovine vertebral column including dorsal root ganglia. Adopted 16 May 2002.
- 5) European Commission. Report and Scientific Opinion on mammalian derived meat and bone meal forming a cross-contaminant of animal feedstuffs. Adopted 24-25 September 1998.
- 6) Gale P. Quantitative BSE risk assessment: relating exposure to risk. Letters in Applied Microbiology, 1998, 27, 239-242.
- 7) Gale P. Developments in microbiological risk assessment for drinking water. Journal of Applied Microbiology, 2001, 91, 191-205

表1 定量的評価モデルの入力値

臨床発症牛の脳内感染量	50%tile	99%tile	
	5	100	c.o.ID50
発生頭数	min	mode	max
GBR II country	0	0	0 頭/百万頭
GBR III country	1	30	99 頭/百万頭
GBR IV country	100	300	1000 頭/百万頭
非発症感染牛頭数	min	mode	max
GBR II country	2	3	4 頭/百万頭
GBR III country	2	100	400 頭/百万頭
GBR IV country	200	1000	4000 頭/百万頭
感染牛中の感染量	min	max	
	1%	100%	
感染量が最大値の10%未満の潜伏感染牛の割合	mean		
信頼できるサーベイランス	90%		
信頼できないサーベイランス	50%		
と畜牛の生体重	mean		
	550 kg		
牛1頭当たりの組織重量	mean		
ゼラチン、DCP、タロー用の骨			
case1:頭蓋骨と脊柱除去	37 kg		
case2:頭蓋骨のみ除去	50 kg		
case3:どちらも除去しない	58 kg		
背割り前後の脂肪			
case1	32 kg		
case2	80 kg		
レンダリング用混合物			
SRM除去しない	188 kg		
椎骨以外のSRM除去	180 kg		
SRM除去	167 kg		
組織重量と感染量	mean	相対感染価	
脳	500 g	100%	
三叉神経節	20 g	100%	
脊柱	200 g	100%	
背側神経節	30 g	100%	
回腸	800 g	10%	
脾臓	800 g	0.01%	
頭蓋骨・脳以外の頭部	6500 g	0.02%	
骨髄(感染性がある場合)	2900 g	0.01%	
骨の付随部分	5800 g	0.01%	
骨由来産物の汚染	mean		
case1の場合の汚染確率	0.01%		
case2の場合の汚染確率	1%		
脳組織の最大残留量	5%		
脊髄組織の最大残留量	2.5%		
脂肪由来産物の汚染	mean		
脂肪由来のタローの汚染確率	50%		
混合物由来のタローの汚染確率a	100%		
混合物由来のタローの汚染確率b	10%		
混合物由来のタローの汚染確率c	10%		

表1 続き

バッチサイズと生産量	min	max	
骨由来タローのバッチサイズ	125	1500 ton	
タロー生産量	10%	20%	
MBM生産量	40%		
脂肪組織由来タローのバッチサイズ	40	230 ton	
タロー生産量	65%		
混合組織由来タローのバッチサイズ	150	1000 ton	
タロー生産量	15%		
骨由来ゼラチンのバッチサイズ	100	250 ton	
ゼラチン生産量	4.1%	4.3%	
加工工程による不活化効果		mean	
骨・混合物由来タローの不純物		1%	
脂肪組織由来タローの不純物		1%	
タロー不純物中の蛋白質		100%	
	min	mode	max
タローの飽和水蒸気と加圧処理	1	20	100 factor
タロー製造後の滅菌処理	1	20	100 factor
ゼラチンの酸・アルカリ処理	15800	31600	63100 factor
ゼラチンの加熱・加圧処理	2E+06	3160000	6310000 factor
1日当たりの消費量	min	mode	max
タロー(人)	0.5	1	10 g
骨由来ゼラチン(人)	0.1	1	10 g

