リスク学研究　Vol.30(1) p.1-20　(2020)

【総説論文】

接触感染経路のリスク制御に向けた新型ウイルス除染機序の科学的基盤 ～コロナウイルス，インフルエンザウイルスを不活性化する化学物質群のシステマティックレビュー～

A Systematic Review of the Potential Disinfectants against Coronavirus toward Risk Mitigation Strategies for COVID-19 Contact Infection Route

横畑綾治**，石田悠記**，西尾正也**/***，山本哲司***，森卓也****，鈴木不律***，蓮見基充***/*****，岡野哲也**，森本拓也**，藤井健吉**

Ryoji YOKOHATA, Yuuki ISHIDA, Masaya NISHIO, Tetsuji YAMAMOTO, Takuya MORI, Furitsu SUZUKI, Motomitsu HASUMI, Tetsuya OKANO, Takuya MORIMOTO, Kenkichi FUJII

Abstract. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging social risk with a rapid increase in cases of 5,200,000 and deaths of 330,000 (23/May/2020) since its first identification in Wuhan China, in December 2019. The COVID-19 is spreading all over the world as an emerging pandemic, and global society need fundamental risk management concepts against SARS-CoV-2 infection. Human-to-human transmissions have been facilitating via droplets and contaminated surfaces to hands. Therefore, we developed the systematic review comprehensively using available information about coronaviruses on environmental surfaces and inactivation mechanisms of antiviral chemicals possible to apply as chemical disinfectants. The analysis of literatures revealed that SARS-CoV-2 can persist on environmental surfaces like plastics and glasses for up to 7 days, but might be efficiently inactivated with 45-81% ethanol, 50-80% 2-propanol, 0.05-0.3% benzalkonium chloride, various detergents, >0.5% hydrogen peroxide or >0.045% sodium hypochlorite within 30 sec -10 min or 30 min. As no specific therapies are available for SARS-CoV-2, we propose the risk mitigation on the contact infection route by anti-virus household products is promising for prevention of further spread via hands to mouth, nose, and eyes. and to control this novel social problem.

Key Words: COVID-19, surface disinfectants, risk assessment, indirect contact infection route, regulatory science

1. 緒言

日本をはじめ国際社会は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）の重大リスクに直面している。新型ウイルスによる感染症の拡大はこれまでも現代社会でくり返し生じてきた。代表事例としては 2003 年の SARS-CoV，2009 年の H1N1 インフルエンザウイルス，2012 年の MERS-CoV による感染症の拡大が挙げられる（Bradley and Bryan, 2019）。そして 2019 年，COVID-19 が発生し，2020 年 3 月 11 日に WHO はこの感染症を世界的な大流行を意味するパンデミックとして認定するに至った。2020 年 5 月現在も SARS-CoV-2 の感染拡大は止まらず，2019 年 12 月の初確認からおよそ 6 カ月間で感染症例は世界 520 万件以上，死者数も 33 万人を越え更に増加の一途をたどっている（2020 年 5 月 22 日時点, Johans Hopkins Univ. 2020; Huang et al., 2020）。感染症対策の 3 原則は，①感染者への対策，②感染源への対策，③感染経路への対策とされる（厚生労働省感染対策の基礎知識; Spicknall et al., 2020）。しかしながら，新型ウイルスによる感染症が発生した場合，多くの人間は新型ウイルスに対する免疫を持っておらず，またワクチンや特効薬も存在しないため，感染拡大を抑えるには③感染経路への対策こそが重要となる。そこで，本総説ではリスクガバナンスの観点から③感染経路への対策に焦

*　2020 年 5 月 26 日受付，2020 年 6 月 8 日採録，DOI:準備中（査読採択後PostPrint版）

**　花王株式会社安全性科学研究所（RD-Safety Science Research, Kao Corporation），***花王株式会社ハウスホールド研究所（RD-Household Research, Kao Corporation），****花王株式会社生物科学研究所（RD-Bioscience Research, Kao Corporation），*****花王株式会社衛生科学研究センター（RD-Hygiene Science Research Center, Kao Corporation）

点をあて，有効な手段を体系化するためシステマティックレビューにより既存知見を網羅的に統合した。調査対象は，SARS-CoV-2 とヒトに感染する既存コロナウイルスを主とし，補足情報には同様の感染経路を示すインフルエンザウイルスの情報を参照した。③感染経路の対策を考える科学的基盤として，(a) 感染経路，(b) ウイルスの構造と不活性化機序，(c) ウイルスを不活性化する化合物，(d) ウイルス不活性化製品のための法規制の枠組み，の各知見を体系化した。これらの知見は，with 新型コロナの時代に人々が社会生活を維持し生活を営むために，③感染経路の対策を駆使して職場，公共空間，日常生活環境をリスクマネジメントする上で必要不可欠な科学的基盤となる。最後に，長期化する新型ウイルス感染症の蔓延の中で，新しい衛生規範と社会制度，ウイルス不活性化製品規制のあるべき姿について提言をまとめた。

2. 感染の各種経路とリスクマネジメント

一般的に，コロナウイルスやインフルエンザウイルスのように呼吸器系に症状が認められるウイルス感染症の場合，感染源のウイルスは主に感染者の咳やくしゃみ等で生じる飛沫を介して環境中に放出される。SARS-CoV-2 は SARS-CoV と同様に，ACE2（アンジオテンシン変換酵素２）を宿主細胞受容体として細胞感染を引き起こす（Ziegler et al., 2020）。ACE2 は上皮系細胞で幅広く発現しており，舌や腸管，血管内皮など各臓器で感染が成立し多臓器感染により症状が重篤化する。特に舌や腸管の感染した場合には唾液や糞便からウイルスが検出されており，それらを介した環境中への放出が非意図的に生じる（WHO, 2020; Wang, 2020）。環境中に放出されたウイルスは生活環境の様々な表面に付着する。SARS-CoV-2 の集団感染が発生したクルーズ船の事例では，廊下排気口，トイレ床，枕，電話機，机，TV リモコンの表面にウイルス検出が報告された（国立感染症研究所, 2020）。環境表面に付着したウイルスは，長くて数日間ほど感染力が維持される。感染力の保持時間は温度や湿度，表面素材に影響を受けるが，例えば SARS-CoV-2 を感染者の飛沫濃度相当で各種表面素材に付着させると，感染価は経時で減衰しつつもステンレス鋼表面で室温 4 日以上，マスク外層上で 7 日以上維持されることが確認されている（Table 1）（Chin et al., 2020; Kampf et al., 2020; van Doremalen et al., 2020）。

Table 1. SARS-CoV-2 の環境表面における感染力保持時間（Chin et al., 2020; 日本リスク学会, 2020）

表面素材	感染力保持時間
紙	30 m ～ <3 hr
木材	1 d ～ <2 days
衣類	1 d ～ <2 days
ガラス	2 d ～ <4 days
ステンレス鋼	4 d ～ <7 days
プラスチック	4 d ～ <7 days
マスク内層	4 d ～ <7 days
マスク外層	≧7 days

※ 試験温度：22℃

温度	感染力保持時間
70℃	1 m ～ < 5 min
56℃	10 m ～ < 30 min
37℃	1 d ～ < 2 days
22℃	7 d ～ < 14 days
4℃	≧ 14 days

※液体培地中で保存

感染者から非感染者への感染経路は大きく空気感染（飛沫核感染，塵埃感染），飛沫感染，接触感染の 3 つに整理される。COVID-19 では空気感染経路がどの程度寄与しているかは不明である（WHO, 2020）。代わりに初期から第一の感染経路と見做されているのは飛沫感染経路で，感染者が発したウイルスが $10^{5\text{-}7}$/mL 含む飛沫を未感染者が吸引するか口鼻目などの粘膜組織に付着することにより感染が成立すると考えられている（WHO, 2020; CDC, 2020）。第二の感染経路と目されるのが接触感染経路である。感染者と直接的に接触，または汚染されたドアノブやトイレ，スマホなどを介して間接的に未感染者が接触することによる感染経路を指す（Fig. 1, Otter et al., 2016; Kampf et al., 2020, 日本リスク学会, 2020）。飛沫感染経路と接触感染経路の割合について COVID-19 での報告はまだ十分なものがないが，インフルエンザへの感染シミュレーション報告が参考になる。感染者を家族が 15 分間病室で介護するという単回濃厚接触シナリオにおいて，感染者の飛沫ウイルス濃度 10^6/mL で，1 時間に 12 回咳をする状態を仮定すると，介護者の手指からの接触感染ルートが

31%, 他方, 感染者の飛沫が直接介護者の口や鼻，眼に付着して感染する飛沫経路は52%と報告されている（Mark et al., 2009）。興味深いことに，このシミュレーションでは飛沫中のウイルス濃度が高いほど接触感染経路の寄与率が高まる。これは，咳くしゃみで放出された飛沫は大きい粒子から順に落下し周囲の環境表面に付着し新たな汚染源となるためである（Zhang et al., 2018）。その為，感染者の飛沫からの感染経路対策は，飛沫感染経路に加えて接触感染経路の双方を考える必要がある。

飛沫感染経路のリスク削減対策としては，唾液に他の人が接触したり，飛沫を吸い込んだりしない様注意することが重要となるため，例えば，人との距離を保つ，換気をするなどの対策が有効となる。国内で施行された 3 密回避策が該当すると考えられる。

他方, 接触感染経路のリスク削減対策としては，①手指に付着したウイルスをハンドソープで洗い落とす，②手指に付着したウイルスをアルコール・サニタイザーなどで消毒する，③手指，口などでウイルス付着物に触る頻度を下げる，④ワイプ，水洗などの掃除手法により付着ウイルスを取り去り環境表面のウイルス濃度を下げる，⑤ウイルス不活性効果のある製品を用いて表面上のウイルスを積極的に不活性化する，最後に⑥汚染された手指で口，鼻，目を触らない，といった方法が知られる。接触感染経路上の付着ウイルスを取り去ることとウイルスを不活性化することを合わせて“ウイルス除染”と称する（日本リスク学会, 2020; CDC, 2020）。

ここに挙げた接触感染経路のリスク削減方法は，いずれも「手を洗う」「不用意に触らない」「掃除する」「抗ウイルス製品で除染する」といった具体的でわかりやすい行動で実現できる。環境表面のウイルス除去では，ふき取りなどでウイルスを取り除く方法，および消毒剤などでウイルスを不活性化する方法が併用されることが多く，誰しもが実践できることから，接触感染経路のリスクマネジメントの主要ファクタとなり得る。しかしながら, 日本社会では手を洗う以外の接触感染対策は，現時点ではまだ情報が不足している（厚生労働省，国民の皆さまへ （新型コロナウイルス感染症），2020）。

新型コロナウイルスの接触感染リスク対策の構築には，病原性微生物制御に関する膨大な先行知見が参考となる。特に，重要な指摘としては，「殺菌効果のない製品や器具で清掃行動を行った場合，その行為は微生物汚染域の拡大につながる」という事項が挙げられる（CDC, 2008）。この指摘はウイルス除染に対しても適用されなければならない。すなわち，ウイルス除染においても不活性化効果のない溶液, 器具を用いて清掃行動を行った場合，ウイルスの非意図的な拡散をもたらす。これを回避するためには用いる溶液や器具を 1 回使い捨てにするか，溶液，器具にウイルス除染効果を付与することが必要不可欠となる。

Fig. 1. ウイルス感染症の環境表面を介した接触感染経路（Otter et al., 2016; 日本リスク学会, 2020）

3. エンベロープウイルスの構造と不活性化機序

コロナウイルスとインフルエンザウイルスは，共にエンベロープウイルスに分類され，核酸（RNA）から成る遺伝子，RNA を取り巻くタンパク質から成るカプシド，スパイクなどのタンパク質を包含した脂質から成るエンベロープ，の大きく分けて 3 つの構成要素からなる。要素のうちエンベロープは脂質二重膜構造であり，ウイルスが感染した宿主細胞に由来する。コロナウイルスのエンベロープは，ヒト宿主細胞内の出芽部位である小胞体―ゴルジ装置中間体（ERGIC）の細胞内膜を借り受けたものになる。同様に，インフルエンザウイルスのエンベロープは出芽部位の細胞形質膜由来になる（Jiang et al., 2020）。

ウイルスの不活性化とは，ウイルス粒子が感染力を失うことを指す。ウイルスは自己増殖はできず，宿主の細胞に感染することでのみ増殖する。

ウイルス粒子が宿主細胞に接触する前に上記のウイルス構成要素が破壊されれば，ウイルスの感染は成立せず，増殖することもない。したがって，不活性化のターゲットは，エンベロープ，エンベロープに局在するタンパク質，カプシド，核酸となり，これらを物理的あるいは化学的に破壊することで不活性化は達成される（Fig. 2）（Namita, 2005; Kampf et al., 2020; Mayo Clinic, 2020）。エンベロープやそこに埋め込まれたタンパク質は最外層に存在していることから，これらをターゲットとして不活性化をもたらす既存の消毒剤や化合物が多数知られている（Fig. 2; Anthony et al., 2020）。逆の見方をすると，新型ウイルス不活性化効果を有する化合物を探索する場合，ウイルスの最外層の分子の特性，特に相互作用に重要な物理化学的特性を理解することが重要となる。最外層を脂質二重膜，タンパク質とする構造は細菌も同じであり，このため細菌に対し殺菌作用を有する化合物はエンベロープウイルス不活性化能を有する傾向があることを Kampf らは指摘している（Kampf et al., 2020）。

スパイクと呼ばれる特徴的な突起状の糖修飾タンパク質もまた，コロナウイルス不活性化の重要なターゲットとなる。SARS-CoV-2 を含めたコロナウイルスの場合，1 回膜貫通タンパク質であるスパイクがエンベロープ外層に露出しており，宿主細胞のレセプターとの結合に重要な役割を果たす（CDC, 2020）。このため，スパイクが不活性化剤により変性しタンパク質フォールディングが崩れると，ACE2 受容体との結合能が失われ，宿主細胞への特異的な感染性が消失すると考えられる。

ウイルス不活性化能を評価するための標準試験法や公定法は，米国 Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act （FIFRA）規制と EU- Biocidal Products Regulation（BPR）規則の枠組みで近年急ピッチで準備された（ASTM1053, 2020; EN14476, 2019）。これら不活性化試験法では，評価化合物溶液とウイルス溶液を混合し液中で反応，経時サンプリングし希釈などによって反応を最小化した後，培養シャーレ（96well など）中の宿主細胞にウイルス反応液を添加し，感染した細胞数で不活性化能を評価する。宿主細胞としてはウイルスが適切に感染することが事前に確認されたものを用いる。ウイルスに感染した培養ヒト細胞は細胞毒性を示す。このため，化合物がウイルスを不活性化した場合は，ヒト細胞は細胞毒性を示さず，不活性化効果のない陰性対照と比較して細胞生存数は多くなる（ASTM1053, 2020）。

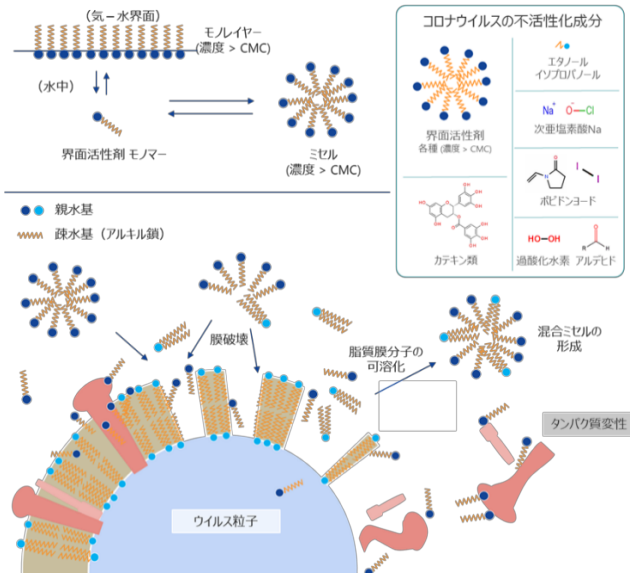

Fig. 2. 界面活性剤によるコロナウイルス不活性化

4. ウイルスの不活性化方法の網羅的レビュー

4-1. 一般的な不活性化方法とその課題

コロナウイルスやインフルエンザウイルスの接触感染経路（Fig. 1）のリスクマネジメントには，医療現場，生活空間，職場環境などでの環境表面除染が重要となる。ウイルスや病原性微生物などに対する環境表面除染手法の第一選択としては，高濃度アルコールと次亜塩素酸ナトリウムの使用が長年にわたり推奨されてきた（WHO, 2014; Kampf et al., 2020; CDC, 2020）。70%エタノールや70%イソプロパノールなどの高濃度アルコールはエンベロープウイルス全般に不活性化効果を示すとの既存知見から，新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に対しても不活性化剤として国際機関から推奨されている（CDC, 2008; WHO, 2020）。

しかしながら，今回のパンデミックの様に感染拡大が大規模かつ急速に世界各地に拡がった場合，エタノール消毒製品の供給は需要に追い付かなくなり，入手困難な状況が容易に生じた。2020 年 3 月上旬のパンデミック早期から，日本国内ではエタノール製品の供給が追い付かず，70%エタノール製品が消費者市場でも業務用途でも入手困難な状況が発生した（厚生労働省, 2020）。また，次亜塩素酸ナトリウムは低 pH での塩素ガス発生や基材損傷性（腐食性），におい等の問題から，使用場面は限定される。以上のことから，SARS-CoV-2 だけでなく今後生じ得る新たなウイルスの接触感染に対しても迅速かつ効果的，持続的に制御するためには，供給不足が想定される高濃度アルコール製品や使用場面が限定的な次亜塩素酸ナトリウム製品以外にも，ウイルス不活性化効果を有する化合物およびそれを含む汎用製品が市場に供給されている状態が，感染制御の社会インフラの基盤整備として求められる。

4-2-1. ウイルス不活性化技術の調査指針

エタノールや次亜塩素酸ナトリウム以外に汎用製品でウイルス不活性化効果を発揮できる化合物としてはどの様なものがあるか。候補となる化合物は，各種環境表面の除染を目的とする汎用製品への配合が可能で，安定供給性があり，且つ既存のコロナウイルスやインフルエンザウイルスに対して不活性化効果のある化合物となる。ウイルス不活性化効果を有する化合物による除染技術の研究は，世界各国の学術文献や米国 FIFRA 規制の抗ウイルス剤審査の枠組みの中で数多く検討されてきた（Kampf et al., 2020; US-EPA, 2020）。興味深いことに，SARS-CoV，MERS-CoV，ヒトコロナウイルス（HCoV）といった既存のコロナウイルスでは，消毒剤への不活性化応答性はある程度類似することが確認されている（Kampf et al., 2020）。新型コロナウイルスも従来型もエンベロープを持ち，膜タンパク質などの表面構造の物性も似ていることから，従来型のウイルスで効果が確認されている化合物は新型に対しても効果を示す可能性が高い（US-EPA, 2020; European Centre for Disease Prevention and Control, 2020）。このため，既に報告されているウイルス不活性化効果を有する化合物情報をシステマティックレビューにより体系化することは，新型ウイルスの接触感染制御を目指した製品開発にとって有益な情報になる。そこで本総説では，コロナウイルスに不活性化効果を有する化合物と有効濃度，有効接触時間，および機序について，既存知見を網羅的に体系化することを目指した。

4-2-2. ウイルス不活性化技術の調査方法

2020 年直近公開も含た学術論文，規制審査のための公定法・ガイドライン試験データを対象として下記の方法で情報検索し，既存知見の網羅的収集と評価，統合を進めた。

まず，コロナウイルスに不活性化効果を有する化合物の先行調査として 2020 年 2 月に公開された Kampf らの総説の調査方法を参照した（Kampf et al., 2020）。この総説は，学術論文を調査対象とした殺菌剤の対コロナウイルス不活性化効果のまとめとしては一定の有益性がある。しかしながら，調査対象は PubMed 上の学術文献に限定されており，米国公定法を用いたウイルス不活性化試験データが蓄積されている米国 FIFRA 規制審査モノグラフの知見が収載されていないことから網羅性に課題があった。また，化合物濃度が終濃度で統一されていない点や化合物が宿主細胞に毒性を示すことで化合物自体の不活性化効果が正確に評価されていないと思われる知見が含まれる点，試験液に複数の有効化合物が配合されており記載の化合物単独での不活性化効果が見えているか疑問が持たれる点などが見受けられ，誤解のない情報を日本と国際社会に提供するためには改訂が望ましいと考えられた。そこで本総説では Kampf らの調査方法と結果を継承しつつ，これに調査対象として米国 FIFRA 審査モノグラフを加え，さらには Kampf らの総説以降に公開された最新知見，およびインフルエンザウイルスに効果を有する化合物情報，日本国内で鋭意検討が進められている独立

行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）や国立感染症研究所，北里大学らのウイルス不活性化試験報告を統合することで，接触感染経路の制御という目的に合う候補化合物情報に網羅性をもたせ，ウイルス不活性化知見を改めて体系化した。インフルエンザウイルスの知見は，ウイルス不活性化の検討の蓄積がコロナウイルスと比較しても手厚いため，コロナウイルスで知見が見られなかった濃度域や化合物種については科学的妥当性をもって補完できると判断した場合，採用した。

収集した知見の評価と統合に際しては，記載する濃度はウイルスと接触時の終濃度に統一し，化合物の細胞毒性が不明か無視できず，化合物のウイルス不活性化効果が正しく判定できないと思われる試験結果，および複数の有効化合物が配合されている試験結果は除外することとした。ただし，WHO が推奨するハンドサニタイザー（アルコールと過酸化水素を配合）はアルコールによる効果が大きいと考えられることから除外はしなかった。不活性化効果の判定基準は米国 FIFRA 規制の審査基準を参考とし，$3\log_{10}$（99.9%）のウイルス減少が見られれば不活性化効果ありと判断することとした。ただし，不活性化効果なし，と判断されるものであっても作用機序などを考察する上で重要と考えられたものに関しては採用した。殺菌同様，ウイルスの不活性化においても化合物種と濃度に加え，接触時間（曝露時間）は効果を評価する上で重要な因子である。一般的に接触時間が長くなれば長くなるほどウイルス減少量は大きくなる。このため，評価試験での接触時間をまとめに記載した。

2020 年 3 月 10 日～4 月 8 日の期間に以下の①，②，③を同時に検索語として Medline（PubMed）および FIFRA 審査データを検索し，該当論文の中から本総説の目的に沿うデータを抽出した。①inactivation，②coronavirus，influenza virus のいずれか，③alcohol，ethanol，propanol，detergent，surfactant，benzalkonium chloride，didecyldimethyl ammonium chloride，sodium hypochlorite，hydrogen peroxide，sodium carbonate peroxyhydrate，organic acid，lactic acid，aminoethanol，sodium hydroxide，peracetic acid，tea，catechin のいずれか。③は一般的な殺菌剤として選抜した。調査は独立した 2 名の研究員により施行され，得られたデータは統合された（table 2）。

Table 2. 調査と検索ヒット数

Search term (Mar/10/2020 – Apr/8/2020)	Coronavirus	Influenza
inactivation/alcohol	11	21
inactivation/ethanol	7	8
inactivation/propanol	0	1
inactivation/detergent	5	24
inactivation/surfactant	5	27
inactivation/benzalkonium chloride	4	4
inactivation/didecyldimethyl ammonium chloride	0	0
inactivation/sodium hypochlorite	7	5
inactivation/hydrogen peroxide	4	13
inactivation/sodium carbonate peroxyhydrate	0	0
inactivation/organic acid	1	1
inactivation/lactic acid	0	2
inactivation/aminoethanol	0	0
inactivation/sodium hydroxide	1	3
inactivation/EGCg	0	1
inactivation/peracetic acid	0	2
inactivation/chlorhexidine	2	2
inactivation/aldehyde	11	79
inactivation/povidone iodine	5	4
inactivation/tea	0	7
inactivation/catechin	0	3

本調査では，この検索以降に公開された重要知見については，網羅性を優先し随時追加採用した。結果，inactivation 関連報告 55 報（不活性化評価データ 25 報（論文），24 報（論文以外），機序等 25 報（重複含む））を抽出し， Table 3 および第 5 節に統合して記載した。

5. コロナウイルス，インフルエンザウイルスに対して不活性化効果を有する化合物

4-2-2 に示したシステマティックレビューの手法による調査結果を，Table 3 にまとめた。各ウイルス不活性化化合物について，終濃度，試験ウイルス種・株，接触時間，ウイルス減少量，引用を表中に記した。

Table 3. 各種化合物のウイルス不活性化効果

化合物	濃度	ウイルス種	株	接触時間	ウイルス減少量（log10）	引用
アルコール類						
エタノール	76% 95%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 5.5	Rabenau, 2005b
	68% 85%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 5.5	Rabenau, 2005b
	64% 80%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 4.3	Rabenau, 2005b
	64% 80%を希釈 4:1	MERS-CoV	Strain EMC	30 s	> 4.0	Siddharta, 2017
	70%	MHV	Strains MHV-2 & MHV-N	10 m	> 3.9	Saknimit, 1988
	70%	CCV	Strain I-71	10 m	> 3.3	Saknimit, 1988
	63% 70%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	> 4.8	Chin, 2020 ○

	35% 70%を希釈 1:1	SARS-CoV	Hanoi	1 m	> 5	Kariwa. 2004〇
	30%	SARS-CoV-2	München-1.1/2020/929	30 s	≧5.9	Kratzel, 2020〇
	81% 90%を希釈 9:1	SARS-CoV-2	JPN/TY/WK-521	1 m	≧4	北里大, 2020〇
	63% 70%を希釈 9:1	SARS-CoV-2	JPN/TY/WK-521	1 m	≧ 4	北里大, 2020〇
	45% 50%を希釈 9:1	SARS-CoV-2	JPN/TY/WK-521	1 m	≧ 4	北里大, 2020〇
	△27% 30%を希釈 9:1	SARS-CoV-2	JPN/TY/WK-521	1 m	＜ 4	北里大, 2020〇
	△9% 10%を希釈 9:1	SARS-CoV-2	JPN/TY/WK-521	1 m	＜ 4	北里大, 2020〇
	54% 70%を希釈 9:1	Influenza Virus	A/NWS/33 (ATCC VR-219)	1 m	≧ 4.84	Jeong, 2010〇
	27.9% 31%を希釈 9:1	Influenza Virus	A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)	30 s	> 4	Hirose, 2019〇
2-プロパノール	80% 100%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 3.3	Rabenau, 2005a
	60% 75%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 4.0	Siddharta, 2017
	60% 75%を希釈 4:1	MERS-CoV	Strain EMC	30 s	≧ 4.0	Siddharta, 2017
	56% 70%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 3.3	Rabenau, 2005a
	50%	MHV	Strains MHV-2 & MHV-N	10 m	> 3.7	Saknimit, 1988
	50%	CCV	Strain I-71	10 m	> 3.7	Saknimit, 1988
	18% 22.5%%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	> 4.0	Siddharta, 2017〇
2-プロパノール ＆ 1-プロパノール	36% & 24% 45%&30%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 4.3	Rabenau, 2005b
	36% & 24% 45%&30%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	30 s	≧ 2.8	Rabenau, 2005a
1-プロパノール	70%	Influenza Virus	A/NWS/33 (ATCC VR-219)	1 m	≧ 5.06	Jeong, 2010〇
陽イオン性界面活性剤						
塩化ベンザルコニウム	△0.20%	HCoV	ATCC VR-759 (strain OC43)	10 m	0.0	Wood, 1998
	0.3%	HCoV	ATCC VR-740	30 s	> 3.0	FIFRA, 2019〇
	0.09% 0.1%を希釈 9:1	SARS-CoV2		5 m	> 3.8	Chin, 2020〇
	0.075%	Influenza Virus	A/Malaya/302/54(H1N1)	30 s	> 3.0	FIFRA, 2019〇
	0.05%	MHV	Strains MHV-2	10 m	> 3.7	Saknimit, 1988
	0.05%	CCV	Strain I-71	10 m	> 3.7	Saknimit, 1988
	0.05%	Influenza Virus	A/Beijing/262/95 (H1N1)	3 m	≧ 7.8	Abe, 2007〇
	0.05%	Influenza Virus	B/Guangdong/05/94	30 m	> 6.9	Abe, 2007〇
	0.05%	SARS-CoV-2		2 m	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.045% 0.05%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		1 m	>4	NITE（北里大）, 2020〇
	0.1%	Influenza Virus	A/Viet Nam/1194/2004 (H5N1)(NIBRG-14)	30 m	> 6.8	Abe, 2007〇
	0.014% 0.015%を希釈 9:1	Influenza Virus	A2/ Hong Kong/1/68	20 m	≧ 4.7	Oxford, 1971〇
	0.009% 0.01%を希釈 9:1	Influenza Virus	A2/ Hong Kong/1/68	20 m	3.7	Oxford, 1971〇
塩化ベンザルコニウム＆ジデシルジメチルアンモニウムクロライド	0.064% &0.068%	HCoV	ATCC VR-740	10 m	> 3.0	FIFRA, 2009〇
ジデシルジメチルアンモニウムクロライド	0.0025%	CCV	Strain S378	3 d	> 4.0	Pratelli, 2007
ジアルキルジメチルアンモニウムクロライド	0.025%	SARS-CoV-2		20 s	≧ 4	NITE（感染研）, 2020〇
	0.009% 0.01%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	> 4	NITE（北里大）, 2020〇
塩化ベンゼトニウム	0.05%	SARS-CoV-2		1 m	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.045% 0.05%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	> 4	NITE（北里大）, 2020〇
非イオン性界面活性剤						
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	0.2%	SARS-CoV-2		5 m	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.1%	SARS-CoV-2		5 m	4	NITE（感染研）, 2020〇
	△0.009% 0.01%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	＜ 4	NITE（北里大）, 2020〇
アルキルグリコシド	0.05%	SARS-CoV-2		20 s	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.09% 0.1%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		1 m	> 4	NITE（北里大）, 2020〇

	△0.045% 0.05%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		1 m	< 4	NITE（北里大）, 2020〇
Triton X-100&TNBP	1%&0.3%	SARS-CoV	Urbani	2 h	> 3	Darnell, 2006〇
	1% &0.3%	Influenza Virus	A/NWS/33 (ATCC VR-219)	1 m	≧ 3.84	Jeong, 2010〇
Tween 80&TNBP	1%&0.3%	SARS-CoV	Urbani	4 h	> 3	Darnell, 2006〇
	0.2%&0.3%	SARS-CoV	Urbani	2 h	> 3	Darnell, 2006〇
モノカプリン	0.25%	Influenza Virus	A/Iceland/32/2003 (H1N1)	1 m	≧ 3.0	Hilmarsson, 2007〇
陰イオン性界面活性剤						
コール酸ナトリウム＆TNBP	0.2% & 0.3%	SARS-CoV	Urbani	2 h	> 3	Darnell, 2006〇
	△0.2% & 0.3 %	SARS-CoV	Urbani	6 h	< 1 (with BSA)	Darnell, 2006〇
直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム	0.1%	SARS-CoV-2		20 s	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.09% 0.1%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	> 4.0	NITE（北里大）, 2020〇
オレイン酸カリウム	0.10% 0.11%を希釈 9:1	Influenza Virus	A/Udorn/72 (H3N2)	3 m	> 4	Kawahara, 2018〇
両性界面活性剤						
アルキルアミンオキサイド	0.1%	SARS-CoV-2		20 s	≧ 5	NITE（感染研）, 2020〇
	0.045% 0.05%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		1 m	> 4.0	NITE（北里大）, 2020〇
ビグアニド						
クロルヘキシジングルコン酸塩	△0.02%	MHV	Strains MHV-2 & MHV-N	10 m	0.7 - 0.8	Saknimit, 1988
	△0.02%	CCV	Strain I-71	10 m	0.3	Saknimit, 1988
有機酸						
クエン酸	0.05%	Influenza Virus	A2/ Hong Kong/1/68	20 m	4.7	Oxford, 1971〇
麦芽酢	0.9% 1%を希釈 10:1	Influenza Virus	A/PuertoRico/8/34 (H1N1)	60 m	> 7	Greatorex., 2010〇
次亜塩素酸類						
次亜塩素酸ナトリウム	0.21%	MHV	Strain MHV-1	30 s	≧ 4.0	Dellanno, 2009
	0.09%	SARS-CoV	GVU6109	5 m	> 3	Lai, 2005〇
	0.045%	SARS-CoV	GVU6109	5 m	> 3	Lai, 2005〇
	△0.01%	MHV	Strains MHV-2 & MHV-N	10 m	2.3 - 2.8	Saknimit, 1988
	△0.01%	CCV	Strain I-71	10 m	1.1	Saknimit, 1988
	△0.001%	MHV	Strains MHV-2 & MHV-N	10 m	0.3 - 0.6	Saknimit, 1988
	△0.001%	CCV	Strain I-71	1 m	0.9	Saknimit, 1988
	△0.02%	Influenza Virus	A/Beijing/262/95 (H1N1)	30 m	2.7	Abe, 2007〇
	0.10%	Influenza Virus	A/Beijing/262/95 (H1N1)	30 m	7.2	Abe, 2007〇
	△0.02%	Influenza Virus	B/Guangdong/05/94	30 m	1.3	Abe, 2007〇
	0.10%	Influenza Virus	B/Guangdong/05/94	30 m	6.9	Abe, 2007〇
次亜塩素酸水	74 mg/L 遊離塩素濃度	SARS-CoV-2		1 m	> 4.0	帯広畜産大, 2020〇
過酸化水素						
過酸化水素	0.5%	HCoV	Strain 229E	1 m	> 4.0	Omidbakhsh , 2006
アルデヒド類						
ホルムアルデヒド	0.8% 1%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	2 m	> 3.0	Rabenau, 2005a
	0.56% 0.7%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	2 m	> 3.0	Rabenau, 2005a
	0.7%	MHV		10 m	> 3.5	Saknimit, 1988
	0.7%	CCV	Strain I-71	10 m	> 3.7	Saknimit, 1988
	0.009%	CCV		24 h	> 4.0	Pratelli, 2008
グルタルアルデヒド	2.5%	SARS-CoV	Hanoi strain	5 m	> 4.0	Kariwa, 2006
	0.4% 0.5%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	2 m	> 4.0	Rabenau, 2005a
ポピドンヨード						
ポビドンヨード	6.7% 75%を希釈 9:1	SARS-CoV-2		5 m	> 3.8	Chin, 2020〇
	6% 7.5%を希釈 4:1	MERS-CoV	Isolate HCoV-EMC/2012	15 s	4.6	Eggers, 2015
	3.2% 4%を希釈 4:1	MERS-CoV	Isolate HCoV-EMC/2012	15 s	5.0	Eggers, 2015
	1%	SARS-CoV	Hanoi strain	1 m	> 4.0	Kariwa, 2006
	0.8% 1%を希釈 4:1	MERS-CoV	Isolate HCoV-EMC/2012	15 s	4.3	Eggers, 2015
	0.47%	SARS-CoV	Hanoi strain	1 m	3.8	Kariwa, 2006
	0.25%	SARS-CoV	Hanoi strain	1 m	> 4.0	Kariwa, 2006
	0.23%	SARS-CoV	Hanoi strain	1 m	> 4.0	Kariwa,

						2006
	0.18% 0.23%を希釈 4:1	SARS-CoV	Isolate FFM-1	15 s	≧ 4.4	Eggers, 2018
	0.18% 0.23%を希釈 4:1	MERS-CoV	Isolate HCoV-EMC/2012	15 s	≧ 4.4	Eggers, 2018
カテキン類						
緑茶抽出物	0.10% （EGCg 0.0091%含有）	Influenza Virus	A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) (PR8)	10 m	> 5	Lee, 2017 ○

・SARS：Severe Acute Respiratory Syndrome，MERS：Middle East Respiratory Syndrome，MHV：mouse hepatitis virus，CCV：canine coronavirus，HCoV：human coronavirus.
・先行研究の Kampf, 2020 に記載のない化合物には引用文献に○を記した。
・米国 FIFRA 規制審査の判定基準を参考に，不活性化判定基準を $3\log_{10}$ 減少（99.9%減）とし，この減少が認められなかったものは濃度の前に△を記した。

5-1. アルコール類

ウイルス制御に使用されるアルコール類としては，エタノール，2―プロパノール，1－プロパノールが知られているが，中でもエタノールについてはウイルス不活性化効果が広く報告され，実用化されてきた。WHO が推奨するエタノール濃度は 70%以上であり，手指消毒剤としてはエタノール濃度 80%の処方を推奨している（WHO, 2020）。それより低濃度での不活性化効果も報告されており，コロナウイルスに対しては 35%，1 分間接触で $5\log_{10}$ を越える減少，インフルエンザウイルスに対しては 27.9%，30 秒間の接触で $4\log_{10}$ を超える減少が確認されている（Kariwa et al., 2004; Hirose et al., 2019）。さらに最新の知見としては SARS-CoV-2 に対して 30%，30 秒間の接触で 5.9 $\log_{10}$ 以上の減少が報告された（Kratzel, 2020）。他方, 北里大学による最新の検証では, 終濃度 81%，63%，45%，27%，9%の各エタノール濃度で SARS-COV-2 の不活性化能が試験され，45%以上では十分な不活性化あり，それ未満では顕著な不活性化効果は再現されなかったとの報告が公表された。なお, 北里大学では各濃度のエタノール溶液とウイルス懸濁液を 9:1 で混合しており，終濃度は Table 3 の値となる（北里大, 2020）。これらの既存知見を統合すると，45%以上の中高濃度域ではコロナウイルス不活性化能は確かであろう。45%未満～27%付近の低濃度域では，エタノールの有効性は実験条件など諸因子に影響を受けるものと考えられる。

他のアルコール類としては 2－プロパノール（イソプロパノール）の報告が多い。WHO が推奨する手指消毒剤（2－プロパノールベース）の 2－プロパノール濃度は 75%であるが，これよりも低い濃度での効果も確認されている。具体的には 50%，10 分間の接触でヒトコロナウイルスの代替ウイルスであるマウス肝炎ウイルス（MHV），犬コロナウイルス（CCV）は 3.7 $\log_{10}$ を越える減少が報告されている（Saknimit et al., 1988）。国際社会においては宗教上の理由（ハラル）によりエタノール製品が避けられる場合もある。イスラム教徒が多く暮らす地域では 2－プロパノールの消毒剤が広く流通されている。来日する渡航者のためにも，エタノール以外のアルコール製品の入手性の向上は，ダイバーシティ&インクルージョンの観点からも尊重されるべき社会課題である。

アルコール類のエンベロープウイルスの不活性化メカニズムは，エンベロープの破壊および膜タンパク質の変性が関与すると考えられている（ McDonnell and Russell, 1999; Pfaender et al., 2015）。エタノールと 2－プロパノールの不活性化効果を比較すると 2－プロパノールの方が高い傾向にある（Siddharta et al., 2017）。細菌に対する研究においては，アルコール類のタンパク質変性作用は，水と共存している方がより強くなることが報告されており，このため一般的にアルコールと水を一定の割合で混ぜたものが使用される（CDC 2008）。夾雑物存在下では殺菌効果が低下することが知られており，目に見える汚れが存在する場合は使用前に洗浄が必要となる（CDC, 2008）。表中 35%エタノールでの有効性は，70%エタノールを 1:1 の液―液混合条件で評価した結果であり，濡れた場所に対しても 70%エタノール製品は有効であるとの実使用条件を担保する結果と言える（Kariwa et al., 2004）。

5-2. 界面活性剤

界面活性剤は，一つの分子中に親水基と疎水基を持つ化合物で，様々な種類が存在するが，大きくは親水基の種類により, 陽イオン性（カチオン）界面活性剤, 非イオン性（ノニオン）界面活性剤，陰イオン性（アニオン）界面活性剤，両性界面活

性剤に分けられる。界面活性剤は洗浄，起泡，乳化，分散，可溶化，浸透など，様々な用途に用いられる。界面活性剤は低濃度では溶媒中で単一分子として存在しているが，臨界ミセル濃度（CMC）以上では，溶媒中でミセルと呼ばれる自己集合体を形成する。ミセルが形成されると不溶性物質の可溶化など単一分子では見られなかった働きが発現する。生体脂質二重膜と界面活性剤の CMC の関係は，洗剤機能研究や膜タンパク質抽出・可溶化の分野で知見が多い。例えば，界面活性剤を CMC 以上の濃度で用いることにより脂質膜を可溶化し膜タンパク質の抽出，可溶化が行われている（Garavitoet al. 2001; Arnold and Linke, 2007; メルク, 2019）。また，ウイルス同様，脂質二重膜とタンパク質を最外層に有する細菌に対する殺菌効果においても界面活性剤の CMC が関与する（Kihara, 1998; Inácio et al., 2016）。このように，界面活性剤は濃度で性質が大きく変化することから CMC を理解することが極めて重要となる。CMC の値は界面活性剤の構造，特にアルキル基の鎖長に依存し，また塩濃度や温度，pH などの環境要因によっても容易に変化する。したがって，界面活性剤のウイルス不活性化に関する知見の整理や実験を行う際には試験条件に十分に注意する必要がある。国内では 2020 年 4 月から NITE により各種界面活性剤の SARS-CoV-2 不活性化効果の検討が進められており，5 月下旬の中間報告までを本調査報告に加えた。

5-2-1. 陽イオン性界面活性剤

殺菌剤として知られる四級アンモニウム塩の塩化ベンザルコニウム（BAC），ジデシルジメチルアンモニウムクロライドを含むジアルキルジメチルアンモニウムクロライド（DDAC）は，米国 FIFRA 規制審査データを中心にウイルス不活性化効果が多数報告されている。BAC は 0.05%，10 分間の接触で MHV, CCV に対して 3.7$\log_{10}$を越える減少が報告されている（Saknimit et al., 1988）。また，SARS-CoV-2 に対しても，0.05%~0.09%の濃度で 3.8$\log_{10}$以上不活化できることが報告されている（Chin et al., 2020; NITE, 2020）。インフルエンザウイルスに対する効果としては 0.05%，30 分間の接触で 7.8$\log_{10}$以上の減少，さらに低濃度の 0.01%, 20 分間の接触で 3.7$\log_{10}$の減少が報告されている（Abe et al., 2007）。同様に，ジデシルジメチルアンモニウムクロライドにおいてもウイルス不活性化効果が報告されており，0.0025%，3 日間の接触で CCV に対し 4$\log_{10}$を越える量を不活性化が確認された（Pratelli, 2007）。しかしながら，本化合物は一定濃度以上では細胞毒性を示すことが知られており，この Pratelli の報告では毒性の調査が不十分とも読める。したがって，この評価結果に関しては更なる調査が必要と思われた。DDAC は SARS-CoV-2 に対して 0.025%, 20 秒間の接触で 4$\log_{10}$以上の減少や，終濃度 0.009%, 5 分間の接触で 4$\log_{10}$を越える減少が確認されている。塩化ベンゼトニウムは SARS-CoV-2 に対して 0.05%, 1 分間の接触で 5$\log_{10}$以上の減少や，終濃度 0.045%, 5 分間の接触で 4$\log_{10}$を越える減少が確認されている（NITE, 2020）。なお，NITE の報告書に記載の北里大学の試験では，試験溶液とウイルス懸濁液を 9:1 で混合しているため，NITE の報告書に記載された濃度ではなく，終濃度で記載した。これら陽イオン性界面活性剤がエンベロープウイルスを不活性化するメカニズムとしては，エンベロープウイルスの最外層の脂質膜とタンパク質と陽イオン性界面活性剤が相互作用することで膜の破壊やタンパク質変性がもたらされ不活性化につながると考察されている（McDonnell and Russell, 1999）。殺菌効果を示す際と同様に，相互作用においては陽イオン性界面活性剤の電荷が重要になるため，静電的な相互作用は pH や夾雑物（対となる陰イオン，有機物）などの影響を受けやすい（Jono et al., 1986; Merchel et al., 2019）。そのため，陽イオン性界面活性剤自体やそれを含む製品のウイルス不活性化効果を調べる場合は評価試験条件および実使用条件に十分配慮する必要があるだろう（Saknimit et al., 1988; Abe et al., 2007; Oxford et al., 1971）。米国 FIFRA 規制では，本化合物カテゴリーを主剤とする抗ウイルス製品の認可事例が多く，

COVID-19 に有効な製品として 202 製品がリストされている（4 月 14 日時点, US-EPA, 2020）。

5-2-2. 非イオン性界面活性剤

非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレンアルキルエーテルは SARS-CoV-2 に対して，0.1%, 5 分間の接触で 4 $\log_{10}$ 以上の減少, 0.2%，5 分間の接触で，5$\log_{10}$ の不活化効果が認められた（NITE, 2020）。同じく非イオン性界面活性剤であるアルキルグルコシド（AG）は SARS-CoV-2 に対して，0.05%濃度, 20 秒間の接触で 5 $\log_{10}$ 以上の減少や，終濃度 0.09%の濃度，1 分間の接触で 4$\log_{10}$ の不活化効果が認められた（NITE, 2020）。また，オクチルフェノールエトキシレート（製品名：Triton X-100）やモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（製品名：Tween 80）は有機溶媒であるリン酸トリブチル（TNBP）と併用した場合にウイルス不活性化効果が確認されている。これらの組み合わせは S/D（solvent，detergent の略）処理と呼ばれ血液製剤の製造等において用いられる（Darnell and Taylor, 2006）。コロナウイルスに対しては Triton X-100，TNBP それぞれ 1%, 0.3%, の濃度で 2 時間接触させると BSA 存在下でも 3$\log_{10}$ を越える減少が確認されている。また，Tween 80，TNBP もそれぞれ 1%，0.3%の濃度で 4 時間接触させると同様に BSA 存在下でも 3$\log_{10}$ を越える減少が確認されている（Darnell and Taylor, 2006）。インフルエンザウイルスに対しては同様の濃度，1 分間の接触で 3$\log_{10}$ 以上の減少が確認されている（Jeong et al., 2010）。

ウイルス不活性化の主なメカニズムとしては有機溶媒および界面活性剤によるエンベロープの破壊が考えられている（Hellstern and Solheim, 2011; Pfaender et al., 2015）。グリセロールと脂肪酸のエステルであるモノグリセリドは非イオン性界面活性剤であり，食品添加物として用いられている。モノグリセリドの 1 種であるモノカプリンは殺菌効果も知られている（Takahashi et al., 2012）。このモノカプリンはインフルエンザに対する不活性化効果も報告されており，0.25%，1 分間の接触で 3$\log_{10}$ 以上の減少が確認されている（Hilmarsson et al., 2007）。

5-2-3. 陰イオン性界面活性剤

陰イオン界面活性剤である，直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム（LAS）は，0.1%濃度，5 分間の接触で，SARS-CoV-2 に対して，4$\log_{10}$ を越える不活化効果が認められた（NITE, 2020）。タンパク質の可溶化剤として知られているコール酸ナトリウムも Triton X-100，Tween 80 同様，TNBP と併用することで不活性化効果が確認されている。具体的には，コール酸ナトリウム 0.2%と TNBP0.3%の併用系において SARS-CoV に対して 2 時間接触で 3 $\log_{10}$ を越える減少が報告されている。しかしながら，Triton X-100 や Tween 80 とは異なり，夾雑物存在下では著しい効果の低下が見られ，上記濃度のコール酸塩と TNBP は 25% BSA 存在下では SARS-CoV と 6 時間接触させても 1 $\log_{10}$ の減少も確認されなかった（Darnell and Taylor, 2006）。オレイン酸カリウムは単独で不活性化効果が確認されており，0.11%，3 分間の接触でインフルエンザウイルスに対し 4$\log_{10}$ より多くの減少が確認されている（Kawahara et al., 2018）。作用機序としてはドデシル硫酸ナトリウム（SDS）や一部の陰イオン性界面活性剤の知見からエンベロープの破壊，タンパク質変性が関与していると考えられる（Imokawa et al., 1976; Kampen et al., 2017）。

5-2-4. 両性界面活性剤

アルキルアミンオキサイドは，SARS-CoV-2 に対して，0.1%濃度, 20 秒間の接触で 5$\log_{10}$ の不活化効果や終濃度 0.045%濃度, 1 分間の接触で 4$\log_{10}$ を越える不活性化が確認された（NITE, 2020）。それ以外の両性界面活性剤に関しては，コロナウイルスやインフルエンザウイルスに対する不活性化効果については報告が見られなかった。しかしながら，アルキルアミンオキサイドを含め，スルホベタインおよびその混合物が HIV を含めた他のエンベロープウイルスに対して不活性化効果を有

することは知られている（Krebs et al., 1999; Conley et al., 2017）。Conley らの報告においては不活性化効果が CMC 以上で確認されていたことから，両性界面活性剤の不活性化にはエンベロープの破壊が関与していると予想される。

5-3. 有機酸

多様な有機酸の中で，クエン酸は 0.05%，20 分間の接触でインフルエンザウイルスに対し，4.7 $\log_{10}$ の減少が報告されている（Oxford et al., 1971）。しかしながら，あくまで pH 3.2 の結果であり，クエン酸が幅広い pH において同様の効果を示すかはさらなる検討で明らかにする必要があると思われる。麦芽酢は濃度 1%，60 分間の接触でインフルエンザウイルスに対し，7$\log_{10}$ を越える減少が認められている。この報告において，同条件でのウイルスの遺伝子コピー数に変化は見られなかったことから，麦芽酢はウイルスのエンベロープに存在するタンパク質に作用したことが示唆されている（Greatorex, 2010）。

5-4. 次亜塩素酸ナトリウム

漂白剤として汎用される次亜塩素酸ナトリウムはコロナウイルス及び，インフルエンザウイルスいずれに対しても不活性化効果を有することが確認されている。SARS-CoV に対しては，0.045%，5 分間の接触で 3log，MHV に対しては 0.21%，30 秒間の接触で 4 $\log_{10}$ 以上減少させることが確認されており，インフルエンザウイルスに対しては 0.1%，30 分間の接触で 7.2$\log_{10}$ の減少が確認されている（Lai et al., 2005; Abe et al., 2007; Dellanno et al., 2009）。

作用機序としては殺菌効果を示す際と同様，ウイルス不活性化においてもタンパク質の変性が関わっていると考えられる。タンパク質の酸化，塩素化による変性, DNA の損傷が複合的にかかわっているものと考えられ，その効果は主に解離していない次亜塩素酸によってもたらされるとされている（CDC, 2008）。次亜塩素酸ナトリウムの効果は一般に水の硬度に影響を受けないとされる。他方，pH によって塩素ガス，次亜塩素酸と次亜塩素酸イオンの存在比が変わり，それぞれのウイルスに対する不活性化効果は異なるため，次亜塩素酸ナトリウム自体の有効性は pH で変動する。この pH 依存性は試験設計を行う上で特に注意しなければならない点と言える。具体的には，培地中でウイルスと次亜塩素酸ナトリウムを反応させようとした場合，その混合液は培地の緩衝能により中性域になると予想される。一方で市販される次亜塩素酸ナトリウムはアルカリ性であり，実使用場面での希釈条件でも pH は 10 前後となる。また，一般に次亜塩素酸ナトリウムは有機物存在下では効果が低下する。これらのことから，培地中での接触試験は実環境を反映できていない可能性を考慮しておく必要がある。実環境での条件を模倣するためには更なる評価系の改良が必要となろう。更に, 低 pH 下で発生する塩素ガスは有毒なため，使用に際しては低 pH 条件にならないよう注意する必要がある。特有の塩素臭があり，粘膜等の人体への刺激性も小さくないため，使用に際してはメガネやマスク等の適切な保護具の着用，換気が必要となる。また，金属を腐食させることも知られている。（CDC, 2020, WHO, 2014）。

なお，次亜塩素酸水については，NITE において電気分解による次亜塩素酸水に対する有効性評価が進められているが，本報告時点ではまだ評価の結論が得られていない（NITE, 2020）。国内では，1 分間の接触で SARS-CoV-2 を 4 $\log_{10}$ 以上不活化できるとの報告があるものの（帯広畜産大, 2020），手指の接触部位をターゲットとした環境表面の除染と異なり，空中噴霧による次亜塩素酸水（ミスト）はヒトの吸入曝露に対するリスクアセスメントも別途必要となる。慎重な用途設計がなされなければならないだろう。

5-5. 過酸化水素

酸素系漂白剤などに汎用される過酸化水素は 0.5%，1 分間の接触でコロナウイルスに対し 4 $\log_{10}$ を越える減少が確認された。作用機序としては，ヒドロキシラジカルを一過性で発生すること

により，エンベロープ，および DNA/RNA を破壊すると考察されている（Omidbakhsh and Sattar, 2006）。

5-6. アルデヒド類

医療器具の殺菌に用いられるホルムアルデヒドは SARS-CoV に対し 0.7%で 2 分間接触させると $3\log_{10}$ を越える減少が確認されている（Rabenau et al., 2005）。同様の用途で用いられているグルタルアルデヒドは SARS-CoV に対し 0.5%，2 分間接触させると，$4\log_{10}$ を越える量の減少が確認されている（Rabenau et al., 2005）。作用機序としては，微生物に対する殺菌作用で知られているのと同様，タンパク質の変性が関わっていると考えられる。粘膜等の人体への刺激性も小さくないことから，使用に際してはメガネやマスク等の適切な保護具の着用，換気が必要となる。

5-7. ポビドンヨード

皮膚消毒やうがい薬等の殺菌用途が知られるポビドンヨードは，ヨウ素とポリビニルピロリドンから成る。ポビドンヨード 0.23%を，15 秒間接触させることで SARS-CoV, MERS-CoV に対し $4\log_{10}$ 以上の減少が見られた（Eggers et al., 2018）。作用機序としては殺菌でのメカニズムと同様，放出されるヨウ素が関わっていると考えられる。同じエンベロープウイルスである C 型肝炎ウイルスを用いた研究においてポビドンヨードはウイルスの核酸，脂質，タンパク質に作用することが報告されている（Pfaender et al., 2015）。

5-8. カテキン類

カテキン類は，植物由来のポリフェノールの一種で，殺菌効果が知られている。カテキン類を豊富に含む緑茶抽出物はインフルエンザウイルスに対して 0.1%，10 分間接触させることで，$5\log_{10}$ 以上の減少が確認されている（Lee et al., 2017）。カテキン類の一種である没食子酸エピガロカテキン（EGCg）はインフルエンザウイルス表層のヘマグルチニンと相互作用し宿主細胞への吸着を阻害することで不活性化をもたらすことが知られている（Kaihatsu et al, 2018）。また，EGCg は大腸菌の細胞表層に存在するポーリンタンパクに吸着することで殺菌作用を示すことが知られている（Nakayama et al, 2013）。また，最新報告では，EGCg が SARS-CoV-2 のスパイクタンパクに相互作用する可能性が計算科学的手法によって示されている（Maiti et al., 2020）。以上の知見から，カテキン類，特に EGCg はウイルス表層のタンパク質に吸着することによってウイルス不活性化効果をもたらすと考えられる。

5-9. ウイルス不活性化効果を示す除染用製品の現状

上記のとおり，コロナウイルスを不活性化する化合物，および有効濃度と接触時間（曝露時間）は数多く報告されている。これらを駆使して接触感染経路の除染によるリスクマネジメントがなされるためには，これら化合物を配合した製品情報が使用者から望まれるだろう。

米国では 3 月上旬に EPA から COVID-19 に有効な除染用製品リストが公開された（EPA, 2020）。カナダやシンガポールなどでも，同様の製品リストが公開された（Government of Canada, 2020; Singapore Government, 2020）。

日本では，北里大学大村智記念研究所感染制御研究センターが，国内市場に流通している医薬部外品・雑貨のうち，主にエタノール，界面活性剤成分を含有し，新型コロナウイルスの消毒効果が期待できる市販製品を対象に，新型コロナウイルス不活化評価を実施し，4 月 17 日に結果を公開した（北里大, 2020）。北里大学の検討は SARS-CoV-2 自体を用いた試験管内でのウイルス不活性化評価法をいち早く確立した点で特筆すべきであり，十分な供給体制を確保可能なこと，海外での使用への応用が期待できること，評価した製品の選定にあたって研究結果の如何によらず結果の公表に異議を唱えないことを前提として国内複数企業へ製品サンプルの供給を要請し，同意が得られた企業の製品が使用され，透明性も確保されている。

また国内当局側の先駆的な動きとして， NITE の消毒手法タスクフォースによる「新型コロナウイルスに対する代替消毒手法の有効性評価」が 4 月 15 日から開始された。試験実施は国立感染症研究所と北里大学の 2 機関が分担し，中間報告では「新型コロナウイルス対策~ご家庭にある洗剤を使って身近な物の消毒をしましょう」とのメッセージと共に，試験で効果が確認された界面活性剤として，直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム，アルキルグルコシド，アルキルアミンオキサイド，塩化ベンザルコニウム，塩化ベンゼトニウム，塩化ジアルキルジメチルアンモニウム，ポリオキシエチレンアルキルエーテルが報告された（NITE, 2020; Table 3）。ウイルス不活性化試験の科学的証拠を添えて「洗剤に含まれる界面活性剤で新型コロナウイルスが効果的に除去できます」と伝達した NITE の情報発信は，2020 年 5 月下旬以降の日本社会への COVID-19 対策指針として大きく社会に反響を与えた。しかしながら，NITE の発信には「本委員会で進める有効性評価は新型コロナ対応に係る国民向け広報等での活用を目的としたものであり，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法），「食品衛生法」，その他の関連する法令等における評価を意味するものではない」と脚注があるとおり，国内関係法令との規制障壁を整理する必要が伺える。そこで，本総説ではウイルス制御製品の位置づけに関する法規制フレームワークの諸課題と国際比較を次節で検討した。

6. 抗ウイルス製品の国別法規制フレームワーク

我が国では，医薬品医療機器規制は優れたレギュラトリーサイエンスの枠組みが機能しており，治療薬，ワクチン，病院内消毒剤，など医療用途の抗ウイルス医薬品が審査を経て許認可を受け，専門ルートで流通することとなる。このように，医薬品枠でのウイルス対抗医薬品は，医薬品規制調和国際会議 ICH の枠組みのもと日米欧 3 極は他国に先駆けて制度が確立されてきた。

他方，歴史的な経緯から医薬品以外のカテゴリー（医薬部外品，化粧品，日用品等その他の雑貨）では，ウイルス感染症に対応できる規制枠組みは，やや未整備と言える。先述の通り，接触感染の経路のリスクマネジメントには，十分な手洗いに加えて各種環境表面の除染が重要となる。上記にまとめた不活性化効果が確認された化合物は，既に環境表面の清掃を目的とした業務品や日用品など，市場で入手可能な製品に配合されているものも多い。しかしながら，2020 年 5 月時点の日本の現行規制下では，環境表面上でのウイルス不活性化能を実験的に証明済の業務品・日用品であっても，その有効性および使い方をメーカーの立場から説明するには困難がともなう。

日本の現行規制体系では，「ウイルスに対する有効性」は医薬品用途しか評価の枠組みが存在しないため，薬事品に該当しない日用品，業務品においては，環境表面のウイルス除染は，その受け皿となる規制枠組み，もしくは業界自主基準が未整備である。薬機法で規制を受ける表現（“ウイルスを不活性化する”の類）は，認可医薬品のみに許可されており，薬品医療機器法等の第 68 条（承認前医薬品等の広告の禁止）の遵守の観点からも，環境除染のための日用品の位置づけは曖昧な状況にある。結果的に日用品では，ウイルス除染に有効な製品が存在しても，そのことを伝える手段が「（物理的な意味を含む）除去」などに限定されているため，ウイルス除染のために必須なウイルス不活性化製品は日本市場では存在しないが如くの状況になっていたのではないか。

有事の際には，医薬品のウイルス消毒剤は，病院や保健所に対して社会的に優先的に供給されることに競合するため，一般消費者向けに十分な供給量を確保することは困難である。身の回りの感染経路のウイルス除染は，医薬品ではなく日用品のカテゴリーで対処されるべき領域である。この現状は，他国と比較し日本がウイルス感染症による社会的混乱とそのリスクガバナンスを経験する機会が多くはなかったことに由来するのかもしれない。

他方，米国連邦の場合，米国食品医薬品局 FDA

が所轄する医療目的の抗ウイルス医薬品（病院消毒剤含む）だけでなく，米国環境保護庁 EPA が所轄する環境除染目的の一般的な日用品の抗ウイルス製品が存在する。米国の医薬品領域（医薬品や70%エタノールハンドサニタイザーなどの消毒剤）の製品は, 米国医薬品規制のもと FDA が抗ウイルス製品を審査・認可する。他方，表面清掃に関わる日用品のウイルス有効性審査は，EPA が連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法 FIFRA 規制により管理している（US-EPA, 2020）。FIFRA 規制の歴史は古く，1910 年に制定された米国連邦殺虫剤法（FIA）が拡張され 1947 年に FIFRA 規制に改称された。1972 年の大改正でヒト健康保護の強化，環境影響評価の取り込みを経て，現在は EPA の所轄で「殺菌効果」の承認に併用する形で「抗ウイルス効果」も承認している。抗ウイルス効果の判定基準は米国ガイドライン試験 ASTM-1053 などを用い，$3\log_{10}$（99.9%）の不活性化を有効性の基準に審査が行われる。2020 年 4 月現在，約 370 製品（FIFRA 承認を得た日用品・業務品）に対して SARS-CoV-2 に有効な抗ウイルス製品を承認しており（US-EPA, 2020）, 米国消費者はそれらの製品を市場で入手し環境表面除染に用いることが出来る。

リスクガバナンスの観点から, 米国 FIFRA 規制抗ウイルス訴求審査は，新興リスクに対する先回り対策として傑出したフレームワークを有す。それは，新興リスク（エマージングリスク）としての将来の未知の感染症を引き起こすウイルスパンデミックに備えた審査をしている点である。「Emerging Viral Pathogen Claim」という事前承認型の枠組みで，一定の審査条件を満たすと，将来未知のウイルスが発生した場合に，そのウイルス自体に有効であるかどうかがその時点でデータがなくとも有効性訴求を認める仕組みがある。他の類似ウイルス，上位ウイルスでの有効性評価データを基にして「発生した未知のウイルスに効果が期待できる製品」との訴求をあらかじめ認める制度で審査運用されている。審査判定の考え方はウイルス学に基づいており，まず未知のウイルスを Table 3 の左側のカテゴリに分類し，右側のクライテリアが達成された場合，未知のウイルスに対する訴求を可能にしている。

Table 3. 未知の新興ウイルスに対する効果承認基準（FIFRA, 2020）

新規ウィルスの分類	訴求可能な条件
小型 非エンベロープウィルス（< 50 nm）	少なくとも２つの異なる科の小型非エンベロープウイルスに不活化効果がある
大型 非エンベロープウィルス（50～100 nm）	少なくとも１つの小型の非エンベロープウイルスに不活化効果がある
エンベロープウィルス	少なくとも１つの非エンベロープウイルスに不活化効果がある

SARS-CoV-2に対して、ヒトコロナウイルスの不活化効果で暫定的に訴求可能

判断の背景にある思想としては，Fig. 3 に示す各病原体の一般的なストレス耐性序列がある。SARS-CoV-2 の場合は，エンベロープウイルスに分類されるため，少なくとも 1 つの非エンベロープウイルスに効果を有する，という試験結果が存在すれば SARS-CoV-2 を不活性化する効果がある，との仮定で承認申請が可能となる。また，SARS-CoV-2 に関しては，SARS-CoV，MERS-CoV などの既存のヒトコロナウイルスに対する有効性を示す試験結果がある場合も有効性承認が認められている。

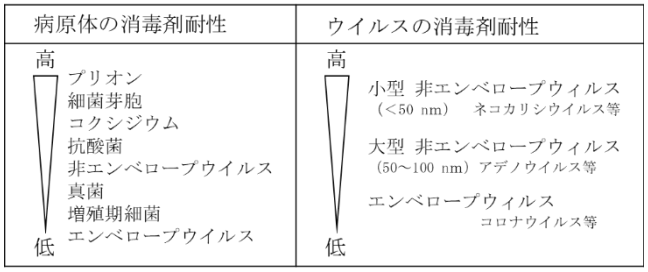

Fig. 3. 各種病原体の消毒耐性序列の考え方（CDC, 2008; US-EPA, 2016）

この様な制度設計のもと，新型感染症のパンデミックがいざ発生した時に，対抗製品がすぐ使える社会体制を備えるとの目的から, 米国 FIFRA 規制独自の「Emerging Viral Pathogen Claim」は運用されている。その成果として，2020 年 3 月 12 日に WHO によりパンデミックが宣言されるとほぼ同時に，米国 EPA は「SARS-CoV-2 の除染に有効

な FIFRA 認可製品リスト（List N)」を web 上に公開した（US-EPA, 2020)。リストアップされた製品は，塩化ベンザルコニウムなどの四級アンモニウム塩を有効成分とする製品 202，次亜塩素酸ナトリウム製品 56，過酸化水素製品 49，エタノール製品 22，過酢酸 16，イソプロパノール 13，etc で 4 月 14 日時点で計 370 製品が収載された。この EPA の FIFRA 規制によるリスク管理体制は，将来の未知のウイルスによる新興感染症に対する事前警戒原則（precautionary principle）に基づくものであり，また接触感染防止の予防対策（preventive measures）の社会実装でもある。意図的に医薬品規制とは別枠で環境除染(感染経路のリスク管理)を扱っている点が重要であり，エマージングリスクに対処する制度設計として，我が国でも参考となる先駆事例と考える。

EU では，医薬品規制と BPR 規制があり，BPR 規制においても抗ウイルス製品の許認可の枠組みが存在する。承認の基準を米国と比較して Table 4 に記載したが，BPR 規制ではウイルス種毎に別々に効果の承認はされず，環境表面に使用する製品では，特定の非エンベロープウイルスに効果のあった製品について抗ウイルス訴求が認められる。先述の通り，一般的にエンベロープウイルスに比べて，非エンベロープウイルスの方が薬剤へのストレス耐性が高い。従って，EU-BPR の現行制度設計では SARS-CoV-2 のようなエンベロープウイルスに効果を有する製品であっても抗ウイルス訴求をするためには非エンベロープウイルスに対する不活性化効果も有している必要がある。今回の COVID-19 対応としては過剰性能を要求する仕組みと言えるかもしれない。2020 年 5 月時点では制度が始動したばかりであるため，承認を得ている剤・製品は，まだ限られている状態である（ECHA, 2020)。米国と欧州の医薬品以外のウイルス除去有効性の審査基準比較を Table 4 に示した。

Table 4. 米国 FIFRA 規制と EU-BPR 規制の抗ウイルス訴求基準比較

	米国FIFRA	欧州BPR
ウイルス種	種別に訴求可能	Adenovirus及び Murine norovirus必須
不活化効果	3log以上	4log以上
接触時間	10min以内	5min以内
試験方法	懸濁試験 ASTM 1052 環境表面試験 ASTM1053	医療用途懸濁試験 EN14476 食品用途懸濁試験 EN136101 医療用途表面試験 EN16777 畜産用途表面試験 EN14765

7. まとめと提言

本総説では，新型コロナウイルス感染症 COVID-19 のパンデミックが進む 2020 年 5 月現在の状況を踏まえ，医薬品分野ではなく日用品分野からのウイルス除染の検討を試みた。治療薬・ワクチンなど，ヒト体内でのウイルス制御を主目的とする医薬品分野と異なり，日用品分野がターゲットとするのは，環境表面におけるウイルス除染である。これは環境を清潔にし，手指からの接触感染リスクを減少させる予防型リスクマネジメントと言える。

日用品用途に適用できる有効成分を明らかにするため，コロナウイルスに不活性化効果を示す候補化合物のシステマティックレビューを行った。調査対象を他国の規制審査データにまで拡張したことにより，本総説では独自の網羅性を持つ情報が得られたと考える。結果として，日用品にも配合可能な多くの化合物において不活性化効果が確認できたことは，日用品での環境表面のウイルス除染が実現可能であることを意味する。

抗ウイルス製品の国別法規制フレームワークをまとめたことで明らかとなってきたのは，日用品によるウイルス除染については，米国では FIFRA 規制のもとで技術，製品が評価される体系が既に構築されており，同時に米国 EPA も丁寧かつ適切に一般消費者に対して情報提供を行うことにより，一般消費者のリテラシーが先駆的に発展していると思われた点である。他方，日本を含めて多くの国・地域では，日用品によるウイルス除染技術を審査し消費者に提供する枠組みが十分には整備さ

れていない状況に留まっていることも明らかとなってきた。

これから，with 新型コロナの時代に突入する。社会を構成する一人一人が身の回りでできるリスク削減メソッドを実施することで，感染拡大を可能な限り回避できる。「日用品を用いた接触感染経路のウイルス除染法」は，新時代の衛生規範として，キレイ好きな日本社会に馴染むのではないか。そして，一旦習慣化した衛生規範は，生涯にわたり感染症から身を守る武器となり，日本社会全体のレジリエンスをより高めていけるのではないか。本総説のシステマティックレビューで統合した諸知見から，どの様な環境表面にウイルスは付着しうるのか，どの様な化合物・製品を使うと身の回りからウイルスを除染できるのか，について体系的な科学的基盤がまとめられた。温故知新のウイルス不活性化の科学的基盤を活かし，COVID-19 のパンデミックの収束に向け社会リテラシーを刷新する時機ではないだろうか。

本総説の締めとして，日用品のウイルス除染製品に対する適切な規制枠組みの設定の重要性を述べたい。日本では医薬品以外の領域でウイルスに関する訴求の枠組みが未整備である。第一に，薬用ハンドソープやアルコール消毒製品のため，現行の医薬部外品制度に「ウイルス除去（物理的除去だけでなく不活性化を含む）」の訴求枠を拡張することは，可能だと考える。第二に，日用品（その他の雑貨）による身の回りのウイルス除染を日本の規制上どのように扱うかは，今こそ考えなければならない最重点課題であるはずだ。有効性を訴求できるメリットは，単なる広告情報にはあらず，使用法を開示出来ることにある。メーカーは訴求にもとづき正しい使用法を開示（誤使用の回避）することで，使い方の問合せへの合法的な回答が可能となる。また，用途外使用に対しても，より適切なカテゴリーの製品の使用が推奨できるようになる。これにより社会全体として適切に感染リスク削減行動をとることが出来るだろう。このことがメーカー，使用者，社会全体に与える恩恵は大きいと思われる。米国では FIFRA 規制のもと，浴室やトイレの洗浄剤，表面清掃シートなど各種表面の清掃に用いられる一般消費者向け製品においてウイルス不活性化効果が明示されており（Table 5），米国国民はこれらを用いて社会全体の感染リスク削減行動を試みることが可能となる。一方で，日用品を適切にウイルス除染に使えない日本の現状は，既報の言葉を引用すると，「間接的な国民負担」になっているとも言える（Kishimoto, 2020）。将来の新興ウイルスパンデミックに事前警戒的（precautionary）な準備の枠組みを持つ米国 FIFRA 型の抗ウイルス製品許認可制度が，日本にも実装される可能性を検討することが望まれている。FIFRA は殺虫剤や殺鼠剤を含む重厚な規制であるため，抗ウイルス部分のみを抜粋した法規制を日本に移植する，という手段も考えられるだろう。また，一連の重厚な規制をつくらずとも，業界自主基準の形でウイルス訴求の新ルールづくりができる可能性もある。有効性と安全性の審査には，科学的根拠のある評価基準が必須である。ウイルス訴求に関する不適切な偽医薬品が蔓延する社会にしないためにも，ウイルス不活性化評価は，米国公定法 ASTM1053 に類する国内標準評価法の策定も必要であろう。NITE が 2020 年 4 月から開始した先駆的な取り組み「新型コロナウイルスに対する代替消毒方法の有効性評価」を契機に，日本のウイルス制御規制の枠組みが再整備される流れが加速することを期待したい。

Table 5. 米国 FIFRA 規制 List N（US-EPA, 2020）に収載された COVID-19 対抗製品カテゴリー事例

申請対象	非多孔質硬質環境表面(Non-pourus hard environmental surface, EPA OCSPP 810.2200: Disinfectants for Use on Environmental Surfaces)
製品カテゴリー	・台所用洗剤（Kitchen Cleaner） ・住居用洗剤（Household Cleaner） ・トイレ用洗剤（Restroom Cleaner） ・風呂用洗剤（Bathroom Cleaner） ・多目的洗剤（Multi purpose Cleaner）
形態	・液体（Water soluble powders/Liquid） ・スプレー（Spray） ・ウエットワイパー(Towelettes)

日本は，これから東京オリンピックに向けて，どの様な感染経路のリスクマネジメントを社会実装できるのか，世界各国から注視される状況に入る。諸課題を解決志向性で刷新し，パンデミック対策の分野で日本社会が世界の衛生規範となれるような，夢のある社会体制を産学官で連携し構築していく時なのではないか。

8. 謝辞

本総説の推敲に際して，日本リスク学会会長久保英也氏，産業技術総合研究所安全科学研究部門内藤航氏，小野恭子氏，産業技術総合研究所地圏資源環境研究部門保高徹生氏，福島県立医科大学村上道夫氏，みずほ情報総研井上知也氏，日本エヌ・ユー・エス株式会社近本一彦氏，早水輝好氏，および日本リスク学会レギュラトリーサイエンスタスクグループの諸賢の皆様，また，海外最新動向について，米国 American Cleaning Institute の James Kim 氏，Arnold & Porter の L. Culleen 氏，Chemical Watch の D. Dillon 氏ほかの皆様，European Commission，DG Senate, Pesticides and Biocide Unit の K. Berend 氏，独 University of Greifswald の Prof. G. Kampf 氏ほかの皆様にそれぞれのご専門の視点から貴重なご助言・ご示唆をいただきました。また，匿名の査読者の先生に有意義なご指摘を頂きました。ここに記して御礼申し上げます。

9. 参考文献

Abe M, Kaneko K, Ueda A, Otsuka H, Shiosaki K, Nozaki C, Goto S., (2007) Effects of several virucidal agents on inactivation of influenza, Newcastle disease, and avian infectious bronchitis viruses in the allantoic fluid of chicken eggs, *Jpn J Infect Dis* **60**(6), 342-6..

Anthony MC, Dennis EG, Kreil TF., Anil S. (2020) Controls to minimize disruption of the pharamaceutical supply chain during the COVID-19 pandemic, *PDA J Pharm Sci Technol*, DOI; 10.5731/pdajpst.2020.012021

Arnold T, and Linke D, (2007) Phase separation and purification of membrane proteins, *BioTechniques*, **43**, 427-440, DOI: 10.2144/000112566

ASTM E1053-20 Standard Practice to Assess Virucidal Activity of Chemicals Intended for Disinfection of Inanimate, Nonporous Environmental Surfaces .

Bradley BT, Bryan A., (2019) Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella, *Semin Diagn Pathol* **36**(3), 152-159.

Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD., (2010) Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces, *Appl Environ Microbiol*, **76**(9), 2712-7. DOI: 10.1128/AEM.02291-09

CDC, (2008) Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities

CDC, Interim Recommendations for U.S. Community Facilities with Suspected/Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html（アクセス日：2020 年 5 月 12 日）

Chin A, Chu J, Perera M, Hui K, Yen H, Chan M, Peiris M, Poon L., (2020) Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions, *THE LANCET Microbe*, **1**(1), DOI: doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3

Conley L, Tao Y, Henrry A Koepf E Cecchini D, Pieracci J, Ghose S., (2017) Evaluation of Eco-Friendly Zwitterionic Detergentsfor Enveloped Virus Inactivation, *Biotechnol Bioeng*, **114**, 813-820. DOI: 10.1002/bit.26209

Darnell ME, Taylor DR., (2006) Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products, *Transfusion*, **46**(10), 1770-7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00976.x

Dellanno C, Vega Q, Boesenberg D., (2009) The antiviral action of common household disinfectants and antiseptics against murine hepatitis virus, a potential surrogate for SARS coronavirus, *Am J Infect Control,* **37**(8), 649-52. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.03.012

ECHA, (2020) European Chemical Agency, Information on biocides: Biocidal products https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-products （アクセス日：2020 年 5 月 20 日）

Eggers M, Eickmann M, Zorn J., (2015) Rapid and Effective Virucidal Activity of Povidone-Iodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA), *Infect Dis Ther*, **4**(4), 491-501.

Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J., (2018) In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens, *Infect Dis Ther*, 7(2), 249-259. DOI: 10.1007/s40121-018-0200-7

EN 14476 Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area (includes Amendment :2019)

European Centre for Disease Prevention and Control, (2020) Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to SARS-CoV-2, https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities-exposed-2019

FIFRA, 2009 US-EPA, FIFRA Registration Number 70627-23, https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/070627-00023-20090121.pdf （アクセス日：2020 年 5 月 20 日）

FIFRA, (2014) US-EPA, FIFRA Registration Number5741-20, https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/000777-00089-20140604.pdf （アクセス日：2020 年 5 月 20 日）

FIFRA, (2019), US-EPA FIFRA Registration Number 5813-73, https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/005813-00073-20190506.pdf （アクセス日：2020 年 5 月 20 日）

Garavito RM., Ferguson-Miller S., (2001) Detergents as Tools in Membrane Biochemistry, *JBC*, **276**(35), 32403-32406. DOI: 10.1074/jbc.R100031200
Government of Canada, Health Canada, (2020) Hard-surface disinfectants and hand sanitizers (COVID-19): Disinfectants and hand sanitizers accepted under OVID-19 interim measure, https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/disinfectants/covid-19/products-accepted-under-interim-measure.html（アクセス日：2020 年 5 月 5 日）
Greatorex JS, Page RF, Curran MD, Digard P, Enstone JE, Wreghitt T, Powell PP, Sexton DW, Vivancos R, Nguyen-Van-Tam JS., (2010) Effectiveness of common household cleaning agents in reducing the viability of human influenza A/H1N1, *PLoS One*, **5**(2), e8987. DOI: 10.1371/journal.pone.0008987
Hellstern P, Solheim BG. (2011) The Use of Solvent/Detergent Treatment in Pathogen Reduction of Plasma, *Transfus Med Hemother*, **38**(1), 65-70. DOI: 10.1159/000323552
Hilmarsson H, Traustason BS, Kristmundsdóttir T, Thormar H. (2007) Virucidal activities of medium- and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels, *Arch Virol,* **152**(12), 2225-36. DOI: 10.1007/s00705-007-1063-5
Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Bandou R, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Konishi H, Itoh Y. (2019) Situations Leading to Reduced Effectiveness of Current Hand Hygiene against Infectious Mucus from Influenza Virus-Infected Patients, *mSphere*, **4**(5).
Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, The Lancet, **395**(10223), 497-506. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
Imokawa G, Katsumi M. (1976) Denaturing Action of Typical Anionic Surfactants on Several Proteins, *J. Jpn. Oil Chem. Soc*, **25**(1):24-30
Jeong EK, Bae JE, Kim IS. (2010) Inactivation of influenza A virus H1N1 by disinfection process, Am J Infect Control. 38(5):354-60. DOI: 10.1016/j.ajic.2010.03.003
Inácio ÂS., Domingues NS., Nunes A., Martins PT., Moreno MJ., Estronca LM., Fernandes R., Moreno AJ., Borrego MJ., Gomes JP., Vaz WL.,Vieira OV. (2016). Quaternary ammonium surfactant structure determines selective toxicity towards bacteria: mechanisms of action and clinical implications in antibacterial prophylaxis, The Journal of antimicrobial chemotherapy, **71**(3), 641–654. DOI: 10.1093/jac/dkv405
Jiang S, Hillyer C, Du L. (2020) Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*, **41**(5), 355-359. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007
Johns Hopkins Univ. CSSE. (2020) COVID-19 Dashboard. https://coronavirus.jhu.edu/map.html,アクセス日：2020 年 5 月 13 日
Jono K, Takayama T, Kuno M, Higashide E. (1986) Effect of Alkyl Chain Length of Benzalkonium Chloride on the Bactericidal Activity and Binding to Organic Materials, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **34**(10), 4215-4224. DOI;https://doi.org/10.1248/cpb.34.4215
Kaihatsu K, Yamabe M, Ebara Y. (2018) Antiviral Mechanism of Action of Epigallocatechin-3-O-gallate and Its Fatty Acid Esters, Molecules, **23**(10), DOI: 10.3390/molecules23102475
Kampen J, Tintu T, Russcher H, Fraaij P, Reusken C, Rijken M,Hellemond J, Genderen P, Koelewijn R, Jong M, Haddock E, Fischer R, Munster V, Koopmans M (2017) Ebola Virus Inactivation by Detergents Is Annulled in Serum, *J infect Diseas*, **216**, 859-66. DOI:10.1093/infdis/jix401
Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. (2020) Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, *J Hosp Infect*, **104**(3), 246-251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022
Kariwa H, Fujii N, Takashima I. (2004) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents, *Jpn J Vet Res*, **52**(3), 105-12.
Kariwa H, Fujii N, Takashima I. (2006) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents, *Dermatology* **212**. DOI: 10.1159/000089211
Kawahara T, Akiba I, Sakou M, Sakaguchi T, Taniguchi H. (2018) Inactivation of human and avian influenza viruses by potassium oleate of natural soap component through exothermic interaction, *PLoS One*, **13**(9), e0204908. DOI: 10.1371/journal.pone.0204908
Kihara K., (1998) 抗菌性両親媒性分子の溶液物性と抗菌作用の相関に関する研究, 名古屋工業大学, DOI: 10.11501/3134293
Kishimoto A. (2020) COVID-19 as an Emerging Risk: How to Bridge the Gap between Science and Policy, *Jpn. J. Risk. Anal,* **29**(4), 237-242. DOI: 10.11447/sraj.29.237
Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultom M, Thi T, Thao N, Ebert N, Holwerda M, Steinmann J, Niemeyer D, Dijkman R, Kampf G, Drosten C, Steinmann E, Thiel V, Pfaender S (2020) Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols, *Emerging Infectious Diseases*, **26**(7). DOI: 10.3201/eid2607.200915
Krebs FC, Miller SR, Malamud D,Howett MK,Wigdahl B. (1999) Inactivation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by nonoxynol-9, C31G, or an Alkyl Sulfate, Sodium Dodecyl Sulfate, *Antiviral Res*, **43**(3):157-73. DOI: 10.1016/s0166-3542(99)00044-3
Lee YH, Jang YH, Byun YH, Cheong Y, Kim P, Lee YJ, Lee YJ, Sung JM, Son A, Lee HM, Lee J, Yang SW, Song JM, Seong BL. (2017) Green Tea Catechin-Inactivated Viral Vaccine Platform, *Front Microbiol*, **8**, 2469. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02469
Maiti S, Banerjee A. (2020) Epigallocatechin-gallate and Theaflavin-gallate interaction in SARS CoV-2 spike-protein central-channel withreference to the hydroxychloroquine interaction: Bioinformatics and Molecular Docking Study, *Preprints*. DOI:10.20944/preprints202004.0247.v1
Mark N, Rachael MJ. (2009) Relative Contributions of Four Exposure Pathways to Influenza Infection Risk, *Risk Analysis*, **29**(9), 1292-1303.
Mayo Clinic. (2020) How Soap Kills the COVID-19 Virus (SARS-CoV2), Mayo Clinic New Network, https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/covid-19-expert-explains-what-soap-does-to-sars-cov-2-virus/, （アクセス日：2020 年 5 月 18 日）
McDonnell G, Russell AD. (1999) Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance, *Clin Microbiol Rev*, **12**(1), 147-79.
Merchel P, Pereira B, Tagkopoulos I. (2019) Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance, *Appl Environ Microbiol,* **85**(13).

Nakayama M, Shimatani K, Ozawa T, Shigemune N, Tsugukuni T, Tomiyama D, Kurahachi M, Nonaka A, Miyamoto T. (2013) A study of the antibacterial mechanism of catechins: Isolation and identification of Escherichia coli cell surface proteins that interact with epigallocatechin gallate, *Food Control.* **33**(2), 433-439. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.03.016

Namita D, Somasundaran P, Itagaki Y. (2005) Mechanisms of Solubilization of Mixed Liposomes: Preferential Dissolution of Liposome Components, *Ind Eng Chem Res,* **44**, 1181-1186.

NITE 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (2020) 新型コロナウイルスを用いた代替消毒候補物質の有効性評価にかかる検証試験の中間結果について https://www.nite.go.jp/data/000109228.pdf（アクセス日：2020 年 5 月 29 日）

Omidbakhsh N, Sattar SA. (2006) Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant, *Am J Infect Control,* **34**(5), 251-7. DOI: 10.1016/j.ajic.2005.06.002

Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. (2016) *J Hosp Infect*, **92**(3), 235-50. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.08.027

Oxford JS, Potter CW, McLaren C, Hardy W. (1971) Inactivation of influenza and other viruses by a mixture of virucidal compounds, *Appl Microbiol*, **21**(4):606-10.

Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. (2015) *Appl Environ Microbiol*, **81**(5), 1616-21. DOI: 10.1128/AEM.03580-14

Pratelli A. (2007) Action of Disinfectants on Canine Coronavirus Replication In Vitro, *Zoonoses Public Health*, **54**(9-10), 383-6. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2007.01079.x.

Pratelli A. (2008) Canine coronavirus inactivation with physical and chemical agents, *Vet J*, **177**(1), 71-9. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.03.019

Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. (2005a) Stability and inactivation of SARS coronavirus, *Med Microbiol Immunol*, **194**(1-2), 1-6. DOI: 10.1007/s00430-004-0219-0

Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J, Doerr HW. (2005b) Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus, *J Hosp Infect*, **61**(2), 107-11. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.12.023

Remington KM. (2015) Fundamental Startegies for Viral Clearance, *BioProcess International*, **13**(5), 10-17.

Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. (1988) Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals, *Jikken Dobutsu*, **37**(3), 341 - 5. DOI: 10.1538/expanim1978.37.3_341

Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, Dijkman R, Friesland M, Becker B, Yang J, Engelmann M, Todt D, Windisch MP, Brill FH, Steinmann J, Steinmann J, Becker S, Alves MP, Pietschmann T, Eickmann M, Thiel V, Steinmann E. (2017) Virucidal Activity of World Health Organization-Recommended Formulations Against Enveloped Viruses, Including Zika, Ebola, and Emerging Coronaviruses, *J Infect Dis*, **215**(6), 902-906. DOI: 10.1093/infdis/jix046

Singapore Government, National Environmental Agency, (2020) Interim List of Household Products and Active Ingredients for Disinfection of the COVID-19 Virus, https://www.nea.gov.sg/our-services/public-cleanliness/environmental-cleaning-guidelines/guidelines/interim-list-of-household-products-and-active-ingredients-for-disinfection-of-covid-19 （初出 2 月 4 日，アクセス日：4 月 10 日）

Spicknall IH, Koopman JS, Nicas M, Pujol JM, Li S, Eisenberg JNS. (2010) Informing Optimal Environmental Influenza Interventions: How the Host, Agent, and Environment Alter Dominant Routes of Transmission, *PLoS Comput Biol*, **28**(6). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000969

Takahashi M, Inoue S, Hayama K, Ninomiya K, Abe S. (2012) Inhibition of Candida mycelia growth by a medium chain fatty acids, capric acid in vitro and its therapeutic efficacy in murine oral candidiasis, *Med Mycol J*, **53**(4), 255-61. DOI: 10.3314/mmj.53.255

United States Environmental Protection Agency (2016) Guidance to registrants: Process for making claims against emerging viral pathogens not on EPA-registered disinfectant labels.

United States Environmental Protection Agency, https://www.epa.gov/pesticide-registration（アクセス日：2020 年 5 月 12 日）

United States Environmental Protection Agency, https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2, （アクセス日：2020 年 5 月 12 日）

Wang W, Xu Y, Gao R, et al., (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens, *JAMA*, **323**(18), 1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1, *N Engl J Med*, **382**(16), 1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973

Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. (2015) Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials, *mBio*, **6**(6), e01697-15. DOI: 10.1128/mBio.01697-15.

WHO, (2014) Infection Prevention and Control of Epidemic- and Pandemic-Prone Acute Respiratory Infections in Health Care, Annex GUse of disinfectants: alcohol and bleach

WHO, (2020) Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected "

Wood A, Payne D. (1998) The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses, *J Hosp Infect*, **38**(4), 283-95. DOI: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9

Zhang N, Li Y. (2018) Transmission of Influenza A in a Student Office Based on Realistic Person-to-Person Contact and Surface Touch Behaviour, *Int J Environ Res Public Health*, **15**(8), 1699. DOI: 10.3390/ijerph15081699

Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH 2nd, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi LE, Barbry P, Leslie A, Kiem HP, Flynn JL, Fortune SM, Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J. (2020) SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues, *Cell*, S0092-8674(20)30500-6. DOI:

10.1016/j.cell.2020.04.035
帯広畜産大, (2020) 新型コロナウイルスに対する次亜塩素酸水の不活化効果を証明 https://www.obihiro.ac.jp/wp/wp-content/uploads/2020/05/act.pdf（アクセス日：2020 年 5 月 29 日）
北里大学（2020）医薬部外品および雑貨の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）不活化効果について（2020 年 4 月 17 日）
厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/content/11920000/000608225.pdf（アクセス日：2020 年 5 月 12 日）
厚生労働省，感染対策の基礎知識 https://www.mhlw.go.jp/content/000501121.pdf（アクセス日：2020 年 5 月 28 日）
厚生労働省，国民の皆さまへ （新型コロナウイルス感染症）（2020） https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00094.html（アクセス日：2020 年 5 月 28 日）
国立感染症研究所（2020） https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9597-covid19-19.html（アクセス日：2020 年 5 月 28 日）
新型コロナウイルス感染症対策専門家会議 (2020) https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000610566.pdf（アクセス日：2020 年 5 月 12 日）
日本リスク学会理事会コロナウイルス対策検討チーム (2020) 環境表面のウイルス除染ガイダンス第 4 版 http://www.sra-japan.jp/2019-ncov/ (アクセス日：2020 年 4 月 15 日)
メルク (2019) タンパク質実験における界面活性剤の重要性, 2019 年 2 月 6 日, https://m-hub.jp/biology/2356/148（アクセス日：2020 年 5 月 22 日）