J. Fd Hyg. Safety
Vol. 22, No. 2, pp. 110~115 (2007)

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

4-Chloro-m-cresol, Didecyl Dimethyl Ammonium Chloride 그리고 Glutaraldehyde로 구성된 살균 소독제에 대한 피부 자극성 및 감작성 시험에 관한 연구

정희식[1] · 김 석 · 천명선[2] · 정원철 · 김동혁 · 임정주 · 손호영[3] · 김무석 · 김곤섭 · 이후장*
경상대학교 수의과대학 동물의학연구소, [1]경상남도 합천 군청,
[2]서울대학교 수의학과, [3]경상남도 양산시 농업기술센터

Skin Irritation and Sensitization Studies on a Disinfectant Composed of 4-Chloro-m-cresol, Didecyl Dimethyl Ammonium Chloride, and Glutaraldehyde for the Bactericide

Hee Sik Chung[1], Suk Kim, Myung Sun Chun[2], Won Chul Jung, Dong Hyeok Kim, Jeong Ju Lim, Ho Yeong Shon[3], Moo Suk Kim, Gon Sup Kim, and Hu-Jang Lee*
Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 600-701, Korea
[1]Hapcheon Country Office, Gyeongsangnam-do, Hapcheon 678-801, Korea
[2]College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
[3]Agricultural Technology Center, Yangsan City Hall, Yangsan 626-701, Korea
(Received March 20, 2007/Accepted June 1, 2007)

ABSTRACT – This test was performed to evaluate the skin irritation and sensitization of Creocomplex, disinfectant, containing 10% 4-chloro-m-cresol, 10% didecyl dimethyl ammonium chloride, and 10% glutaraldehyde. In primary skin irritation test, rabbits were dermally treated with Creocomplex for 24 hrs. The disinfectant did not induce any adverse reactions such as erythema and edema on intact skin sites, but on abraded skin sites, some rabbits showed very slight erythema and edema 24hr after topical application. So, the disinfectant was classified as a practically non-irritating material based on the score 0.13 of primary irritation index. In the skin sensitization test, guinea pigs were sensitized with intradermal injection of 0.1ml Creocomplex for 24 hr. After 1 week, Creocomplex was treated on the site of injection, and challenged 2 weeks later. Creocomplex did not induce any allergic reactions. Therefore, 10% Creocomplex was graded as a weak material from 0 in both sensitization score and rate. From results of the present study, it is suggested that 10% Creocomplex does not cause contact irritation and sensitization.

Key words: Disinfectants, 4-chloro-m-cresol, Didecyl dimethyl ammonium chloride, Glutaraldehye, Skin irritation, Skin sensitization

살균소독제, 크레오콤플렉스(Creocomplex)는 4-chloro-m-cresol (CMC) (100 ml/L), didecyl dimethyl ammonium chloride (DDAC) (100 ml/L), 그리고 glutaraldehyde (GA) (100 ml/L)를 주요 성분으로 하는 살균 및 살바이러스 소독제로서, 가축 사육 농장에 상재하는 병원성 세균, 바이러스 및 기생충의 살균 소독, 그리고 도축장과 축산물판매장의 살균 및 소독을 목적으로 생산된 제품이다.

CMC는 강력한 살균제이며 방부제로서, 화장품 및 가축용 약제의 보존제로 사용되고 있으며, Gram (+)균, Gram (-)균 그리고 곰팡이에 살균력을 갖고 있는 것으로 알려져 있다[1-3]. 미국환경보호청 (EPA) 자료에 따르면, CMC는 살균소독을 목적으로 식품이 없는 곳에서 사용할 경우, 유효 농도를 500 ppm에서 29970 ppm로 규정하고 있다[4]. 1995년 미국 식품의약품안전청 (FDA)에 제출된 자료에 따르면, CMC가 포함된 미용 제품은 16개로서, cleansing cream, body cream, hand cream, moisturizer, mask pack, night pack, skin care cream, 그리고 suntan products 등에

*Correspondence to: Hu-Jang Lee, Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 600-701, Korea
Tel: 055-751-6642, Fax: 055-751-5803
E-mail: hujang@gsnu.ac.kr

사용되었다고 보고하였다[5]. CMC는 유럽연합의 많은 회원국에서 보존제로 사용이 허용되어 있으며, 점막에 직접적으로 접촉되는 제품에는 사용이 금지되어 있다. 일본에서는 CMC가 일본 표준 화장품 성분으로 등록되어있으며, CMC를 함유한 제품은 반드시 성분표시를 하도록 명시하고 있으며, 0.5% 이상을 넘지 않도록 하고 있다[2,6]. CMC는 강력한 살균력을 갖는 특성 때문에 일반적으로 heparin 용액에 사용되며, 피부치료용 크림 등에도 사용된다[1].

DDAC는 4급 암모늄의 일종으로 세균 세포벽의 구조와 생리적 활성을 저해함으로써 강력한 살균력을 보이는 것으로 알려져 있다[7].

DDAC는 소 혈루 감염증 및 돼지 수포병 소독, 목재 보존제, 곰팡이 제거제, 그리고 병원성 자유생활 아메바 (pathogenic free-living amoebae) 제거제 등으로 사용되고 있다[8,9,10]. 또한, DDAC가 *Staphylococcus aureus* 중 methicillin 저항성 균주 (MRSA)를 포함한 병원 내 감염을 효과적으로 예방할 수 있다는 연구 결과에 대한 보고가 있었으며[11], 최근의 연구보고에 따르면, DDAC가 대표적인 식중독균으로 알려진 *Staphylococcus aureus*에 탁월한 살균효과를 보인 것으로 보고되었다[12]. 미국환경보호청 (EPA)의 자료에 따르면, DDAC는 식품 작업장 바닥 및 기구의 소독을 목적으로 사용할 경우, 유효농도를 800–2,400 ppm으로 규정하고 있다[13].

GA는 자극성 냄새를 갖는 무색의 액체로서, 의학적, 과학적, 그리고 산업적으로 광범위하게 적용되고 있는 물질이다. 0.2% GA는 세균, 아포, 곰팡이, 그리고 바이러스 등에 매우 효과적인 살균제로서 의료용, 외과수술용, 그리고 치과용 장비의 저온 멸균에 광범위하게 사용하고 있다. 또한, 냉각탑의 오염된 물의 살균소독제로서도 사용된다[14-16].

본 연구에서는 10% CMC, 10% DDAC, 그리고 10% GA의 합제인 살균 소독제, 크레오콤플렉스에 대하여, 식품의약품안전청 고시 제2006-60호, “의약품 등의 독성시험기준”[17]에 기초한 피부자극성 및 감작성 평가를 통해 안전성을 확인하고자 수행하였다.

재료 및 방법

실험물질

본 시험에 사용된 시험물질은 ㈜서울신약에서 공급받은 주성분이 CMC, DDAC, 그리고 GA인 크레오콤플렉스 용액을 사용하였다. 물질은 흰색의 액제로서 사용기간 동안 실온에 보관하였고, 투여 시, 부형제인 멸균증류수를 사용하여 조제하였다.

실험동물

피부자극성 평가를 위해 건강한 수컷 New Zealand White Rabbit (2.6-3.2 kg)을 (주)양성에서 구입하여 시험에 사용하였으며, 피부감작성 평가를 위해서는 건강한 수컷 Dunkin-Hartley guinea pigs (350-420 g)을 (주)양성에서 구입하여 시험에 사용하였다. 실험동물은 사육실 및 실험실 환경에서 2주간 적응시킨 후 시험에 사용하였다.

사육환경

온도는 25±2°C, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간 (오전 7시 점등 오후 7시 소등), 환기횟수 10~13회/hr 및 조도 150~200 Lux로 설정된 경상대학교 부설 중앙동물실험실에서 사육하였다. 사육환경 모니터링을 위하여 온·습도는 매시간 측정하였으며, 기타 환경은 정기적으로 측정하였다. 사료는 실험동물용 토끼사료 및 기니픽사료 (㈜애그리브랜드 퓨리나코리아, 서울)를 자유 급여하였고, 기니픽에는 vitamin C의 공급을 위해 ascorbic acid (220 mg/L) 함유 살균 정제수와 양배추를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 토기는 3단 사육상자대에 배열된 스테인레스 스틸 사육케이지(42×50×31 cm)에서 사육상자 당 1마리씩 수용하여 사육하였으며, 기니픽은 스테인레스 스틸 사육케이지(26×42×18 cm)에서 사육상자 당 1마리씩 수용하여 사육하였다.

피부자극성 평가

시험개시 24시간 전에 토끼의 등을 상처가 생기지 않도록 전기제모기와 면도기를 이용하여 털을 제거하였다. 시험 당일 제모한 등에 척추의 좌우 약 2 cm 떨어진 부위에 전후 약 4 cm 거리를 두고 각각 두 부위씩 2.5×2.5 cm의 사각형을 그려 표시해 두었다. 표시된 네 부위 중 오른쪽 두 부위를 주사기 바늘을 이용하여 대각선 방향으로 각질층만 손상되고 진피는 손상되지 않으며 피가 나지 않을 정도의 찰과상을 내었다(Fig. 1).

토끼의 앞쪽 두 부위 (찰과 및 비찰과 부위) 는 대조부

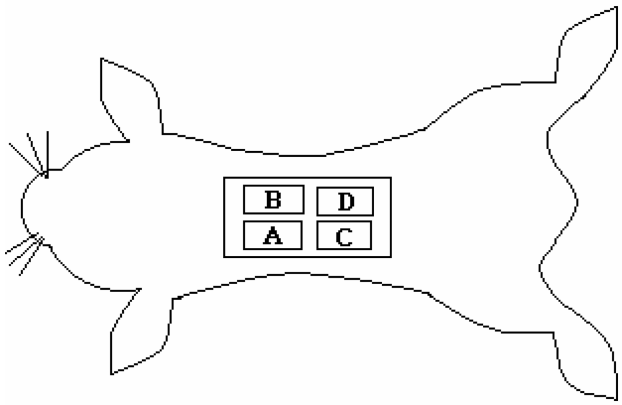

Fig. 1. Compartment of rabbit skin according to treatment of Creocomplex. A, control site, intact skin; B, control site, abraded skin; C, treatment (Creocomplex) site, intact skin; D, treatment (Creocomplex) site, abraded skin.

Table 1. Grading Scale of skin irritation

Description	Score
Erythema and eschar formation	
No erythema	0
Very slight erythema (barely perceptible)	1
Well-defined erythema	2
Moderate to severe erythema	3
Severe erythema (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth)	4
Edema	
No edema	0
Very slight edema (barely perceptible)	1
Slight edema (edge of area well defined by definite raising)	2
Moderate edema (raised approximately 1 mm)	3
Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure)	4

Table 2. Response categories of irritation in rabbit

Category	P.I.I.
Negligible	0 – 0.4
Slight irritation	0.5 – 1.9
Moderate irritation	2.0 – 4.9
Severe irritation	5.0 – 8.0

P.I.I., primary irritation index.

위로 하였고, 나머지 두 부위는 크레오콤플렉스 0.5 ml를 피부에 골고루 도포하고, 시험부위 전체를 3겹의 거즈로 덮고, 탄력붕대로 감싼 다음 3M 종이테이프로 가장자리를 잘 고정하였다.

시험물질 도포 24시간 후 거즈를 제거하고 피부에 영향을 미치지 않도록 잔류 시험물질을 미온수로 씻어내었다. 시험물질 도포 부위를 세정한 후 4-5시간, 24시간 및 72시간 후에 피부반응을 "의약품 등의 독성시험기준" 상의 "피부자극반응 평가표"(Table 1)에 따라 평가하여[17], 피부 1차 자극지수 (primary irritation index, P.I.I.)를 산출하여 (Table 2), 자극성을 판정하였다[17,18].

피부감작성 평가

기니픽 10마리씩을 사용하여 1군으로 구성하여, 시험물질 투여군과 용매 대조군으로 구성하여 실험을 수행하였다. 시험개시 전 기니픽의 등을 상처가 나지 않도록 4×4 cm의 크기로 전기제모기와 면도기를 이용하여 털을 제거하여 두었다. 1차 감작노출을 위해, 제모한 기니픽의 등 부위 피부(2 × 4 cm)에 Fig. 2와 같은 3종의 시료를 좌우 대칭으로 0.1 ml씩 피내주사 하였다.

시험물질은 5단계(100%, 50%, 25%, 10%, 5%)로 희석하여 사용하였으며, 각각의 농도에 대하여 2마리씩의 기니픽을 사용하였다. 피내주사 24시간 후에 주사부위를 관찰하여 2마리 기니픽 모두에서 피부 괴사가 나타나지 않은 최고농도를 감작 항원량으로 하였다. 2차 감작노출은 1차 감작 1주 후 시험물질을 피내주사 했던 부위에 시험물질을 포함하는 패취(patch, 2×4 cm)를 부착하여 48시간 동안 폐색첩포하였다. 폐색첩포 후, 2마리 기니픽 모두에서 괴사가 나타나지 않는 최대농도를 감작항원량으로 하였으며, 홍반이 나타나지 않는 최대 농도를 야기항원량으로 사용하였다.

감작 야기는 폐색첩포 2주 후에 시험동물의 측복부를 제모하고 시험물질을 포함하는 패취 (patch, 2×2 cm)를 Fig. 2와 같이 부착하여 24시간 동안 폐색첩포하여 감작을 야기시켰다. 감작항원량은 25%로 나타났으며, 감작 야기항원량은 2차 감작에서 홍반이 나타나지 않은 최대농도인 10%를 사용하였다.

패취 (patch)를 제거하고 피부감작성 평가 3시간 전에 미온수로 피부에 남아 있는 시험물질을 깨끗이 닦아내었다. 감작 야기 후 24 및 72시간에 "피부감작반응 평가표"

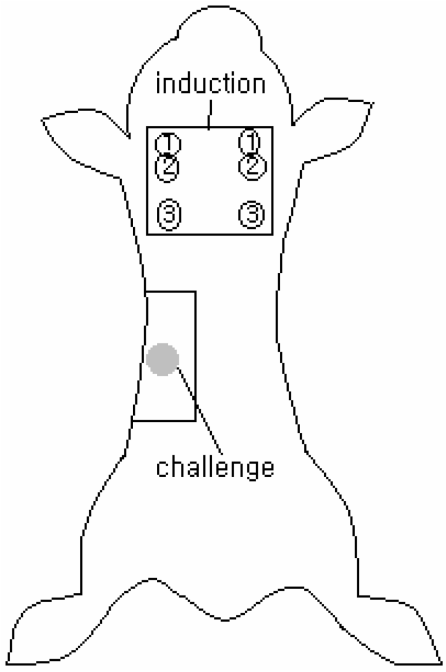

Fig. 2. Induction of skin sensitization and skin reaction in guinea pig. ① , intradermal injection of 0.1 ml distilled water + Freund's complete adjuvant emulsion (1:1); ②, intradermal injection of 0.1 ml Creocomplex; ③ , intradermal injection of 0.1 ml Creocomplex + Freund's complete adjuvant emulsion (1:1).

Table 3. Score of sensitization

Score	Skin reaction
0	No reaction
1	Scattered mild redness
2	Moderate & diffuse redness
3	Intense redness & swelling

Table 4. Rate and grade of sensitization

Sensitization rate (%)	Grade	Classification
0 - 8	I	Weak
9 - 28	II	Mild
29 - 64	III	Moderate
79 - 80	IV	Strong
81 - 100	V	Extreme

(Table 3)에 따라 반응을 평가하였으며, 반응이 나타난 개체를 양성동물수로 하여 감작률을 구하고 (Table 4), 피부감작 등급을 판정하였다[17,19].

결 과

피부자극성 평가

10% 크레오콤플렉스를 도포 24시간 후 거즈를 제거하고 피부에 영향을 미치지 않도록 잔류 시험물질을 미온수로 씻어낸 다음, 3일간의 관찰기간 동안 시험물질 도포로 인한 특이한 일반증상 및 사망 예는 관찰되지 않았다.

살균소독제, 크레오콤플렉스 도포 후 도포부위의 잔류 시험물질을 미온수로 씻어낸 다음, 24시간 후 관찰결과, 찰과부위에서 약간의 홍반과 부종이 관찰되었으나, 이후에는 어떠한 피부반응도 관찰되지 않았다. 또한, 대조부위와 비찰과부위에서는 어떠한 피부반응도 관찰 할 수 없었다(Table 5).

이러한 관찰결과로부터 피부 1차자극지수 (P.I.I.)를 산출한 결과, 살균소독제인 크레오시드의 P.I.I.는 “0.13”으로 “비자극성 물질”로 평가되었다. 따라서 토끼를 이용한 피부 1차자극성 시험에서 본 살균소독제, 크레오콤플렉스는 접촉성 피부염을 일으키지 않는 것으로 확인되었다.

한편, 선행 연구[2]에서 CMC 2% 농도에 대하여 피부자극성 평가를 수행한 결과 피부자극성을 나타내었다고 보고하였다. 이는 본 연구에서 사용한 CMC의 2배의 농도로서, 본 시험의 예비시험에서 피부 자극성을 갖는 농도로 확인된 바 있다 (data not shown). 따라서, 본 연구에서 사용한 10% 크레오콤플렉스는 1% CMC 농도를 함유하고 있어, 위의 시험결과와 같이 피부자극성이 없는 것으로 사료된다.

미국환경보호국 (EPA)[20]의 자료에 따르면, DDAC의 피부자극성 평가를 위해 토끼 피부에 75 μL를 도포한 경우 약한 자극성이 관찰되었다고 보고하였다. 본 연구에 사용된 시험물질인 크레오콤플렉스에 함유된 DDAC의 함량은 10 μL/ml이었으며, 피부자극성 평가를 위해 크레오콤플렉스 0.5 ml (DDAC 함량, 5 μL)를 토끼의 피부에 도포하였던 바, 본 실험에 사용된 DDAC의 용량은 미국환경보호국(EPA)[20]의 실험에서 사용한 DDAC의 용량보다 15배 적은 농도이다.

Ballantyne 등[21]의 토끼를 이용한 GA의 피부 자극성 연구 보고에 따르면, 2.2% GA에 대하여 ‘중등도 자극성 (moderate irritating)’을 보인 것으로 보고하였다. 본 연구에 사용된 GA는 1%로 Ballantyne 등[21]이 사용한 용량 보다 2.2배 적은 용량이다.

또한, Bushy Run Research Center[22]의 보고서에 따르면, 1% GA에 대한 토끼를 이용한 피부 자극성 평가에서 자

Table 5. The evaluation on skin irritation of Creocomplex

Skin reaction				Animal						Total score	Mean score	Total of mean	P.I.I.
				1	2	3	4	5	6				
Control sites	Erythema & eschar	A	24[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
		B	24	0	0	0	0	0	0	0	0		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Edema	A	24	0	0	0	0	0	0	0	0		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
		B	24	0	0	0	0	0	0	0	0		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
Treated sites	Erythema & eschar	A	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0.50	0.13
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
		B	24	0	1	0	1	0	0	2	0.33		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Edema	A	24	0	0	0	0	0	0	0	0		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		
		B	24	0	0	0	0	0	1	1	0.17		
			72	0	0	0	0	0	0	0	0		

A, intact; B, abraded.

[a] Time after topical application

Table 6. Sensitization score and rate of challenge reaction 24 hr after topical application with Creocomplex

Test materials	No. of Animal	Sensitization score	Sensitization rate (%)	Evaluation Grade (class)
Distilled water	1	0	0 (0/10)	I (weak)
	2	0		
	3	0		
	4	0		
	5	0		
	6	0		
	7	0		
	8	0		
	9	0		
	10	0		
Creocom-plex[a] (10%)	1	0	0 (0/10)	I (weak)
	2	0		
	3	0		
	4	0		
	5	0		
	6	0		
	7	0		
	8	0		
	9	0		
	10	0		

[a]10% Creocomplex contained 1% 4-chloro-m-cresol, 1% didecyl dimethyl ammonium chloride, and 1% glutaraldehyde.

극성이 없는 것으로 보고하였다.

따라서, 본 연구에서, 살균소독제, 크레오콤플렉스는 피부자극성이 없는 것으로 평가된 것은 위 자료의 결과와 유사한 결과를 보이는 것으로 사료된다.

피부감작성 평가

1, 2차 감작 및 감작야기 기간 동안 용매 대조군과 시험물질인 크레오콤플렉스 투여군에서 일반증상이 관찰되지 않았으며, 체중변화에서도 용매대조군에 비해 시험물질 투여군에서 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 용매 대조군과 시험물질 투여군 모두에서 사망한 실험동물은 없었다.

감작 야기 후 피부감작성 평가기준에 따른 용매대조군과 실험물질 투여군의 24시간 및 72시간째의 감작점수는 모두 0점(무반응)이었고, 피부감작률 또한 24시간 및 72시간째 용매대조군과 시험물질 투여군 모두 등급 "I"(매우 약함)로 판정되었다(Table 6).

Andersen[23]의 CMC에 대한 피부감작성 평가 결과에 따르면, CMC는 피부감작성을 유발하지 않는 것으로 보고하였다. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)[24]의 자료에 따르면, 지속적이고 반복적인 접촉이 일어날 경우, CMC는 피부 감작성을 유발할 수 있다고 기술하고 있다. 따라서, 본 연구에서 10% CMC에 대한 피부 감작성 평가가 "I"(매우 약함)로 판정된 것은 위의 연구결과들과 유사한 결과를 나타낸 것으로 사료된다.

DDAC에 대한 미국환경보호국 (EPA)[20]의 피부 감작성 평가 자료에 따르면, DDMC원액은 매우 미약한 피부 감작성을 갖는 것으로 평가되고 있다. 또한, McFadden[25]의 보고에 의하면, 0.2% DDMC는 기니픽에 대하여 피부 감작성을 보이지 않는 것으로 보고하였다.

GA에 대한 기니픽을 이용한 Ballantyne 등[21]의 피부 감작성 평가 결과, 2.2% GA의 24시간째 피부 감작률은 30%로 '보통(moderate)'의 피부 감작성을 보이는 것으로 나타났다. 또한, Product Safety Labs[26]의 연구 보고서에 따르면, 0.5% GA에 대하여 피부 감작성을 보이지 않았다고 보고하였다. 위의 GA에 대한 연구 결과는, 본 연구에서 10% 크레오콤플렉스 (10% GA 함유)에 대한 피부 감작성 평가가 "I"(매우 약함)로 판정된 것과 유사한 결과를 보이는 것으로 사료된다.

이상의 연구 결과를 종합해 볼 때, CMC, DDAC 그리고 GA를 주성분으로 하는 살균소독제, 크레오콤플렉스는 임상적용 시 본 약제에 의한 자극성 및 면역반응에 의한 감작성 부작용을 유발하지 않을 것으로 사료된다.

요 약

살균소독제, 크레오콤플렉스 (4-chloro-m-cresol(10%), didecyldimethyl ammonium chloride(10%), glutaraldehyde (10%))에 대하여 토끼와 기니픽을 이용하여 피부 자극성 및 감작성 평가를 각각 수행하였다.

토끼의 등 부위의 털을 제거하고 찰과부위와 비찰과 부위에 여러 농도로 크레오콤플렉스를 도포한 후, 피부 자극성을 확인한 결과 10% 크레오콤플렉스의 1차 자극지수가 0.13으로 비자극성 물질로 분류되었다. 기니픽을 이용한 피부 감작성 시험에서는 1, 2차 감작 후, 2주 후 10% 크레오콤플렉스로 감작을 유도한 결과, 어떠한 알러지 반응도 보이지 않아, 감작성이 매우 약한 물질로 분류되었다.

따라서, 본 연구를 통하여, 10% 크레오콤플렉스는 피부자극성과 감작성을 야기하지 않는 물질로 평가되었다.

참고문헌

1. Dossing, M., Wulff, C.H. and Olsen, P.Z.: Repeated facial palsies after chlorocresol inhalation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **49**, 1452-1454 (1986).
2. Fiume, M.Z.: Final report on the safety assessment of p-chloro-m-cresol. *Int. J. Toxicol.* **16**, 235-267 (1997).
3. Veterinary Medicines Evaluation Unit: Committee for veterinary medicinal products summary report: chlorocresol. European agency for the evaluation of medicinal products

EMEA/MRL/074/96-FINAL, 1-3 (1996).
4. Environmental Protection Agency (EPA): Reregistration eligibility decision for p-chloro-m-cresol CASE3046. EPA-738-R-96-008 (1997).
5. Food and Drug Administration (FDA): Frequency of use of cosmetic ingredients. FDA Database, FDA, Washington (1995).
6. Rempe, J.M. and Santucci, L.G.: CTFA List of Japanese cosmetic ingredients. 2nd Ed. Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Washington, pp. 111-141 (1992).
7. Takasaki, A., Hshida, T., Fujiwara, S., Kato, K. and Nishihara, T.: Bactericidal action of quaternary ammonium disinfectant, didecyldimethylammonium chloride, against *Staphylococcus aureus*. *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, **40**, 344-350 (1994).
8. Cursons, R.T.M., Brown, T.J. and Keys, E.A.: Effects of disinfectants on pathogenic free-living amoebae: axenic conditions. *Appl. Environ. Microbiol*. **33**, 1037-1041 (1980).
9. Shirai, J., Kanno, T., Inoue, T., Mitsubayashi, S. and Seki, R.: Effects of quaternary ammonium compounds with 0.1% sodium hydroxide on swine vesicular disease virus. *J. Vet. Med. Sci*. **59**, 323-328 (1997).
10. Nishihara, T., Okamoto, T. and Nishiyama, N.: Biodegradation of didecyldimethylammonium chloride by Pseudomonas fluorescence TN4 isolated from activated sludge. *J. Appl. Microbiol*. **88**, 641-647 (2000).
11. Kikuchi, M., Kashiwazaki, E., Higashiyama, S., Kumon, K., Takada, T. and Abe, K.: Bactericidal activities of four disinfectants and didecyldimethyammonium chlorides against MRSA strains isolated in a hospital. *J. Antibac. Antifung. Agents*, **24**, 391-396 (1996).
12. Ioannou, C.J., Hanlon, G.W. and Denyer, S.P.: Action of disinfectant quaternary ammonium compounds against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother*. **51**, 296-306 (2007).
13. Environmental Protection Agency (EPA): Reregistration eligibility decision for DDAC CASE3003. EPA-739-R-96-008 (2006).
14. Hirose, R., Hiro, M., Shakuwa, T., Udano, M., Yamada, M., Koide, T.: Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J. Dermatol*. **21**, 248-253 (1994).
15. Vizcaino-Alcaide, M.J., Herruzo-Cabrera, R. and Fernandez-Aceñero, M.J.: Comparison of the disinfectant efficacy of Perasafe® and 2% glutaraldehyde in *in vitro* tests. *J. Hosp. Infect*. **53**, 124-128 (2003).
16. Miner, N.A., McDowell, J.W., Willcockson, G.W., Bruckner, N.I., Stark, R.L. and Whitmore, E.J.: Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am. J. Hosp. Pharm*. **34**, 376-382 (1977).
17. 식품의약품안전청: 의약품 등의 독성시험기준, 고시 제 2006-60호. 식품의약품안전청, 서울 (2006).
18. Rush, R.E., Bonnette, K.L., Douds, D.A. and Merriman, T.N.: Dermal irritation and sensitization. *In CRC Handbook of toxicology*, 2nd Ed. (Derelanko, M.J. and Hollinger, M.A. eds.) CRC Press, Boca Raton, pp. 105-162 (1995).
19. Magnusson, B. and Kligman, A.M.: Allergic contact dermatitis in the guinea pig; identifications of contact allergens. Springfield, : Thomas, C.C (1970).
20. Environmental Protection Agency (EPA): Registration of the major change in label for the active ingredient didecyl dimethyl ammonium chloride contained in febreze antimicrobial. EPA Reg. No. 3573-69 (2003).
21. Ballantyne, B., Myers, R.C. and Blaszcak, D.L.: Influence of alkalinization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity, primary irritancy, and skin sensitization. *Vet. Hum. Toxicol*. **39**, 340-346 (1997).
22. Bushy Run Research Center: Glutaraldehyde dilutions – Primary skin and eye irritancy studies. Project Report, Pennsylvania, pp. 47-33 (1984).
23. Andersen, A.: Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymo, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int. J. Toxicol. 25 Suppl*. **1**, 29-127 (2006).
24. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): 4-chloro-m-cresol. International Chemical Safety Cards, ICSC: 0131 (1997).
25. McFadden, D.M.: Material safety data sheet: Novadex 14. QUIP Laboratories Incorporated, Wilmington (2004).
26. Product Safety Labs.: Glutaraldehyde 50%: Guinea pig sensitization (Buehler). Report no. T-2303, New Jersey, USA (1982).