# 박테리오파지 기반 바이오 기술: 기작 통찰과 산업적 활용

## Bacteriophage-based biotechnologies: mechanistic insight and industrial applications

박시연, 윤현지, 김동호, 이상민, 장윤지

Siyeon Park, Hyunji Yoon, Dongho Kim, Sangmin Lee, Yoonjee Chang*

국민대학교 식품영양학과

Department of Food and Nutrition, Kookmin University, Seoul, 02707, Republic of Korea

장 윤 지

Correspondence to

Yoonjee Chang
Department of Food and Nutrition, Kookmin University, Seoul, 02707, Republic of Korea
Tel: +82-910-4775
Fax: +82-910-5249
E-mail: ychang@kookmin.ac.kr

## 서론

미생물에 의한 오염은 식품, 의약품, 농업, 사료 등 다양한 산업 분야에서 제품의 품질 저하뿐 아니라 인간 및 동물 건강에 직결되는 심각한 위해 요소로 간주되며, 이에 대한 효과적인 제어 전략이 필수적이다[1]. 전통적 항균 전략인 합성 항생제 및 물리화학적 처리법은 감각 품질 손상, 유해 부산물 생성, 미생물 생태계 교란 등의 한계를 내재하고 있으며, 특히 항생제의 오남용으로 인한 다제내성균(multidrug-resistant bacteria, MDR)의 전 지구적 확산은 기존 제어 체계의 근본적 취약성을 부각시키고 있다[2), 3), 4)]. 세계보건기구(WHO) 발표에 따르면, 2019년 기준 항생제 내성으로 인한 직접 사망자는 연간 127만 명, 간접 사망자는 495만 명에 달하는 것으로 추산된다[5)]. 또한, 현재 추세가 지속될 경우 2050년까지 누적 3,900만 명 이상이 내성 감염으로 사망할 것으로 예측되어 항생제 내성이 인류 보건 시스템 전체에 미칠 파급효과의 심각성을 시사한다[6)].

이와 같은 맥락에서 1915년, 영국의 세균학자 Frederick Twort에 의해 처음 관찰되었으나 항생제 시대에 상대적으로 간과되었던 박테리오파지(bacteriophage, 이하 '파지')가 차세대 항균 전략으로 재평가 받고 있다[7), 8)]. 파지는 특정 숙주 세균에 대한 높은 특이성을 바탕으로 병원균만을 선택적으로 감염 · 용해시키는 동시에, 자가 증식을 통해 지속적 항균 효과를 발휘할 수 있다는 점에서 기존 화학적 항균제와 차별화 된다[7), 9)]. 최근 10년간 파지 연구는 양적 · 질적으로 급격한 성장을 보이고 있다[10)]. 2024년 7월 기준, 전 세계에 등록된 파지 관련 임상시험은 약 100건에 달하는 가운데, CRISPR-Cas3 기반 유전체 절단 파지 및 인공지능 설계 파지

칵테일 등 차세대 플랫폼 기술이 지속적으로 개발되고 있다[11), 12), 13)]. 더불어, 파지 연구의 범위가 단순한 감염 · 용균 메커니즘 분석을 넘어, 숙주 범위 확대를 위한 유전자 조작, 다제내성균 대응을 위한 파지 칵테일 전략, 엔도라이신과 항균 펩타이드 간 융합 설계, 그리고 파지의 생태적 안전성과 마이크로바이옴 교란 평가 등 고차원적 연구로 진화하고 있다[14), 15), 16)]. 이러한 급격한 기술적 진보는 파지 연구의 통합적 고찰과 산업 적용의 실현 가능성을 점검할 적기로 평가된다.

이러한 배경을 바탕으로, 본 논문에서는 파지의 생활사 및 감염 및 증식 기작, 숙주 세균의 용해 과정 등 핵심 작용 원리를 심층적으로 고찰하고자 한다. 더불어, 식품, 의약, 진단 등 다양한 분야에서의 응용 사례를 종합적으로 정리하고, 국내외 규제 현황 및 제품화 동향을 검토함으로써, 파지 기반 바이오 기술의 실용화 가능성을 통합적으로 조망한다. 이를 통해 파지의 기술적 확장 잠재력과 현존하는 과학적 · 산업적 한계를 함께 분석하고, 향후 연구 방향 설정에 유용한 기반 자료를 제공하고자 한다.

## 본론

### 1. 박테리오파지 종류 및 작용 기작

#### 1.1. 박테리오파지 생활사 및 전환 조절 메커니즘

파지는 감염 후 숙주 세포 내에서 다양한 생활사를 선택함으로써 생존과 증식을 조절한다. 일반적으로 파지는 감염 이후, 용균성(lytic cycle) 또는 용원성(lysogenic cycle) 생활사 중 하나를 선택하며, 파지가 어느 생활사를 따를지는 파지의 유형, 숙주의 생리적 상태 및 외부 환경 요인과 같은 다양한 요소에 의해 결정된다[17)].

용균성 생활사를 선택한 경우, 파지는 숙주 세균 내에서 빠르게 증식한 후 용해 과정을 거쳐 방출된다. 용균성 생활사의 파지는 숙주 세포에 흡착(attachment)한 뒤 유전체를 세포 내에 주입(penetration and injection)하고, 숙주의 대사 기구를 이용하여 유전체 복제(replication), 구조 단백질 합성 및 새로운 파지 입자를 조립(assembly)한다. 이후, 새 파지 입자가 완성되면 홀린과 엔도라이신이 세포벽을 용해(lysis)하여 숙주를 터뜨리면서 감염된 세균은 곧바로 사멸하며, 주변으로 수십~수백 개의 파지가 방출(release)된다[17)].

*Escherichia coli*의 대표적인 용균성 생활사의 파지인 T4의 작용 기전을 살펴보자면, 먼저 T4의 긴 꼬리섬유의 수용체-결합 단백질로 *E. coli* 외막의 지단백질 등에 가역적으로 접촉한다[18)]. 접촉된 꼬리섬유가 안정되면 파지의 가장 밑 부분인 베이스 플레이트가 돔형에서 별형으로 재배열을 일으키고 짧은 꼬리섬유가 90° 회전해 외막에 비가역적으로 고정된다. 이러한 구조 전환으로 인해 꼬리초(sheath)가 스프링처럼 수축하면서 꼬리튜브가 외막-펩티도글리칸-원형질막을 관통해 전도관을 형성한다. 이어 파지 캡시드 내부의 약 60 atm 압력이 방출되면서 17만 bp에 달하는 이중가닥 DNA가 세포질로 주입되어 감염이 개시된다[18)].

한편, 용원성 생활사를 선택한 경우, 파지의 유전체는 용균성 생활사의 파지와 달리 숙주의 염색체에 유전체가 삽입(integration)되어 장기간 잠복(dormacy)한다[19)]. 용원성 파지 대표적인 예인 λ 파지 유전체 내에는 *att*P라는 특정 DNA 서열이 존재하고, 숙주 세균 염색체에는 *att*B라는 상보적인 DNA서열이 존재한다[20)]. λ 파지가 발현하는 integrase는 두 염기서열을 인식하여 위치 특이적 재조합(site-specific recombination)을 유도한다. 유도된 위치 특이적 재조합을 통하여 파지 유전체는 세균 염색체에 삽입된다[20)]. 삽입이 완료되면, '*att*L-파지 유전체-*att*R' 형태로 통합된 구조가 형성되며, 이를 '프로파지(prophage)'라고 한다[21)]. 프로파지 상태에서는 파지 유전자는 발현되지 않고, 숙주 균의 복제에 따라 파지도 함께 증식한다[19)]. λ 파지가 숙주 내에서 용원 상태를 유지하기 위해서는 CI 억제 단백질(CI repressor)의 정밀한 전사 조절 기능이 필수적이다[22)]. CI 억제 단백질은 λ 파지 유전체 내 연산자 서열(operator sequence)인 $O_{R1}$, $O_{R2}$, $O_{R3}$

에 순차적으로 결합하며, 이 중 $O_{R1}$에 대한 결합 친화도가 가장 높고, 이후 $O_{R2}$, $O_{R3}$의 순으로 결합력이 점차 감소하는 특성을 보인다[20]. 이러한 결합은 용균 회로의 주요 프로모터인 pR 및 pL에서 RNA 중합효소의 접근을 차단함으로써, 용균성 유전자(예: *cro*, N 등)의 전사를 억제하고 용원 상태를 유지하는 데 기여한다[22]. 또한 CI 단백질은 $O_{R2}$ 근처에 위치한 pRM (promoter for Repressor Maintenance)의 전사를 활성화하여, 자신의 발현을 지속적으로 유도하는 양성 피드백(positive feedback) 기작을 유도한다[23]. 그러나 세포 내 CI 단백질 농도가 일정 수준 이상으로 증가하게 되면, $O_{R3}$에도 결합하게 되어 pRM의 전사가 억제되며, 이로 인해 CI 단백질의 발현이 감소하는 음성 피드백(negative feedback) 조절이 작동한다[24]. 이러한 정교한 전사 조절 네트워크는 λ 파지가 안정적인 용원 상태를 유지함과 동시에, 환경 변화에 따른 생활사 전환을 유연하게 수행할 수 있는 분자적 기반을 제공한다[25].

λ 파지를 포함한 다양한 파지는 용원성 상태에서 외부 자극에 의해 용균성 상태로 전환(induction)될 수 있으며, 이러한 전환은 주로 환경적 요인에 의해 유도된다. 대표적인 유도 요인으로는 영양분 결핍, 자외선 노출, 온도 변화 등이 있다[26), 27), 28)]. 예를 들어, Cyanophage PP의 경우, 인산염(phosphate)이 제한된 조건에서는 파지 생성율과 burst size가 각각 약 70 – 85% 감소하며 용원성이 우세하게 나타난 반면, 인이 충분하고 클로로필 a 농도가 높은 조건에서는 용균성이 현저히 증가하는 양상을 보였다[26]. 또한, λ 파지는 자외선 조사로 인한 숙주 DNA 손상 시 SOS 반응이 유도되어 RecA 단백질이 활성화되고, 이에 따라 CI 단백질이 자가 절단되어 용원 상태가 해제된다[29]. 이후, 용균 상태로 전환된 λ 파지는 빠르게 유전체를 복제한 후 숙주 세포를 용해시켜 새로운 파지를 방출하게 된다[30]. 그리고 *Burkholderia pseudomallei*를 숙주로 하는 파지는 25℃ 에서는 용원 상태를 유지하지만, 37℃에서는 용균 상태로 전환되는 것으로 보고되었다[27].

### 1.2. 용균성 박테리오파지의 숙주 세포 용해 메커니즘

용균성 생활사를 따르는 파지는 증식 후 숙주 세포를 용해시키기 위해 세 가지 주요 단백질인 홀린(holin), 엔도라이신(endolysin), 스패닌(spanin)을 순차적으로 작용시킨다[31]. 이들은 각각 세포막, 세포벽, 외막 등을 표적화하여 숙주를 완전하게 붕괴시키는 데 기여한다.

먼저, 홀린은 세포막에 다량 축적된 후 일정 농도에 도달하면 세포막에 작은 구멍(pore)을 형성하여, 세포질 내에 존재하는 엔도라이신이 펩티도글리칸 층에 접근할 수 있도록 한다[32]. 엔도라이신은 숙주의 세포벽을 구성하는 펩티도글리칸 층을 분해함으로써 세포벽의 구조적 무결성을 손상시킨다. 펩티도글리칸 층은 N-아세틸글루코사민과 N-아세틸뮤람산으로 이루어진 다당류 사슬과 짧은 펩타이드 사슬로 구성되어 있다[33]. 엔도라이신은 뮤라미다아제(muramidase), 트랜스글리코실라아제(transglycosylase), 아미다아제(amidase) 등의 다양한 효소 도메인을 포함하고 있어, 효소 활성을 통해 펩티도글리칸의 특정 결합을 절단해 세포벽을 붕괴시킨다[33].

숙주 세균이 그람 음성균인 경우, 엔도라이신으로 인해 세포벽이 분해된 이후 스패닌이 작용하여 숙주의 외막을 붕괴시킨다(Young, 2014). 스패닌의 작용 기작은 아직 명확히 규명되지 않았으나, 현재까지 세 가지 주요 가설이 제안되어 있다[34]. 첫번째 가설은 효소적 분해(enzymatic degradation)로, 스패닌이 숙주의 외막을 구성하는 특정 펩타이드를 분해하여 세포를 붕괴시킨다는 이론이다[34]. 두 번째 가설은 공극 형성(pore formation)으로, 스패닌이 외막에 구멍을 형성하여 세포 파괴를 유도한다는 가설이다[35]. 마지막으로 막 융합(membrane fusion) 가설이 있으며, 이는 펩티도글리칸 분해 이후 i-스패닌과 o-스패닌의 복합체가 세포의 내막과 외막의 융합을 유도하여 세포를 붕괴시키는 방식으로 제안된다[36]. 이 가설을 뒷받침하는 근거로, 스패닌을 유전적으로 결실시킨 돌연변이 실험에서 세포벽이 분해된 후 점진적으로 외막 분해가 일어나지 않고 세포가 팽창하는 결과를 나타냈다[37]. 이를 통해 막 융

합 가설은 효소적 분해 가설을 지지하지 않음을 시사한다. 또한 외막이 스패닌의 공극 형성으로 인한 압력 감소를 버티지 못한다는 공극 형성 가설과 모순된다[37]. 이러한 스패닌에 관한 연구가 꾸준히 쌓이면서, 막 융합 가설은 지금까지 가장 유력하며 설득력 있는 설명으로 여겨지고 있다

결과적으로, 파지는 생애주기 말기에 용해 관련 단백질들을 활용하여 숙주 세균만을 정밀하게 붕괴시키고, 다수의 자가 복제된 파지를 외부로 방출함으로써 감염 주기를 완성한다.

## 2. 박테리오파지의 분야별 적용 사례

### 2.1. 식품 안전을 위한 생물학적 제제로서의 활용

파지는 특정 식중독 세균에 선택적으로 감염하고 세포를 용해하는 특성을 바탕으로, 식품의 미생물학적 안전성을 확보를 위한 생물학적 제어제(biocontrol agent)로 주목받고 있다. 특히, 항생제 대체 가능성과 천연 유래 제제

Table 1. Examples of bacteriophage-based applications in food safety

| Classification of application food group | Applied food | Phage (host genus) | Antimicrobial effect | References |
|---|---|---|---|---|
| Meat | Pork/Beef | vB_Sa_STAP152 (*S. aureus*) | • When applied at a multiplicity of infection (MOI) of 100, the bacteriophage treatment resulted in an approximate reduction of 0.79 log CFU/mL of S. *aureus*. | 38) |
| | | SQ17 (*E. coli* O157:H7) | • At 4℃ for 12 h, the phage treatment achieved a 2.35 log CFU/piece reduction in bacterial counts compared to the untreated control. | 41) |
| | Chicken | MET P1-001_43 (*S.* Enteritidis) | • Application of a phage-loaded alginate/chitosan layer-by-layer (LbL) packaging system composed of 41 layers resulted in a reduction of 2.1 log CFU/cm² after 18 h of incubation at 25℃. | 42) |
| | | PT14 (*C. jejuni*) | • Sequential application of UV-A followed by phage resulted in a reduction of 2.0 ± 0.1 log CFU/piece. | 43) |
| | | vB_EclM_HK6 (*E. cloacae*) | • Co-treatment with sodium nitrite led to an additional reduction of ≥1 log CFU/g of *E. cloacae* in both raw chicken and chicken nugget samples. | 44) |
| Dairy | Cheese | ListShield™ (*L. monocytogenes*) | • A commercial phage cocktail targeting *L. monocytogenes resulted in an approximate reduction of* 0.7 log CFU/g. | 39) |
| | Milk | vB_LmoS-PLM9 (*L. monocytogenes*) | • Co-treatment in refrigerated milk *resulted in an approximate reduction of* 2.3 log CFU/mL. | 45) |
| | | L23.2, P22.1, A11.1 (*P. fluorescens*) | • Phage cocktail demonstrated inhibitory activity against *P. fluorescens*, achieving a reduction of up to 4.09 log CFU/mL. | 46) |
| Vegetable | Lettuce | SK-T2 (*S. enterica*) | • The combination of plasma-activated water (PAW) and bacteriophage *resulted in an approximate reduction of S.* Typhimurium levels from $10^5$ CFU/g to below the detection limit. | 47) |
| | Baby spinach leaves | SSP49 (*S. aureus*) | • Phage SSP49 *resulted in a reduction* of 1.2 log CFU/cm² at 4℃ and 2.1 log CFU/cm² at 25℃. | 40) |

로서의 이점이 강조되며, 육류, 유제품, 신선 농산물 등 다양한 식품군을 대상으로 한 응용 연구가 활발히 진행되고 있다[38), 39), 40)] (Table 1).

육류 제품에서는 *Staphylococcus aureus*, *E. coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Enterobacter cloacae* 등을 표적으로 한 파지 적용 사례가 다수 보고되었다[38), 41), 42), 43), 44)]. 돼지고기에서는 파지 vB_Sa_STAP152를 MOI 100으로 처리했을 때 약 0.79 log CFU/mL의 *S. aureus* 감소 효과가 나타났다[38)]. 또한 생소고기에서 파지 SQ17를 처리한 결과, 4°C에서 12시간 배양 후 *E. coli* O157:H7의 생존 세포수가 대조군 대비 2.35 log CFU/piece가 감소하였다[41)]. 추가로, *Salmonella* enterica serovar Enteritidis (SE)에 의해 오염된 닭고기를 파지 MET P1-001_43 처리했을 때, 25°C에서 18시간 후 생존 SE 수가 대조군 대비 2.1 log CFU/cm$^2$ 감소하였다.

액체 제형을 통한 파지 적용 외에도, 육류 제품의 미생물 제어를 목적으로 한 다양한 파지 활용 사례가 보고되고 있다[42), 43), 44)]. 파지 MET P1-001_43을 알지네이트/키토산 층상(LbL) 코팅된 포장재에 접목한 후 동일조건 하에 적용한 결과, 파지 용액 적용군과 유사한 수준(≈ 2.1 log CFU/cm$^2$)으로 보고되었다[42)]. 아울러, 가금류에서 주로 검출되는 *C. jejuni*를 표적으로 한 파지 PT14와 UV-A/C 기술을 병용 처리한 결과, 파지 단독 적용보다 우수한 제균 효과가 확인되었으며, 특히 UV-A 조사 후 파지 처리 시 2.0 ± 0 .1 log CFU/piece 수준까지 감소하였다[43)]. 이외에도 파지와 아질산나트륨의 병용한 연구에서는 생닭과 치킨너겟 내 *E. colacae*가 각각 1 log 이상 추가로

Table 2. Examples of bacteriophage-based therapeutic applications

| Application category | Applied target | Phage (host genus) | Clinical Outcome | References |
|---|---|---|---|---|
| Animal | Mice | 536_P1, LM33_P1 (*E. coli* 536, LM33) | • Phage therapy reduced mortality in mice from 93% to 6.7%. | 57) |
| | | PEC9 (Avian pathogenic *E. coli*) | • Phage therapy increased survival in mice with multi-drug-resistant APEC peritoneal sepsis from 16.7% to 66.7 - 83.3%. | 58) |
| | Chicken | CP20, CP30 (*C. jejuni*) | • Phage therapy lowered cecal bacterial load in *C. jejuni* infected broilers 2.4 log CFU/g, while overall gut-microbiota diversity and structure remained unchanged. | 59) |
| | Calf | φ26, φ27, φ29 (*E. coli*) | • Phage - Lactobacillus rectal suppository in calves reduced pathogenic *E. coli* by 0.3 log CFU/g within 48 h, resolving diarrhea without side effects. | 60) |
| Human | Prosthetic Joint | SaGR51Φ1 (Methicillin-resistant *S. aureus*) | • Phage combined surgery and daptomycin sterilized a chronic MRSA prosthetic-knee infection, eliminating both biofilm and planktonic cells. | 61) |
| | General patient | Phage cocktail (*A. baumannii*) | • Phage therapy with a personalized multi-phage cocktail cleared a disseminated MDR *A. baumannii* infection within 59 days, without serious side effects. | 62) |
| | Post-lung-transplant | Phage cocktail (*M. abscessus*) | • Personalized phage therapy cleared disseminated MDR *M. abscessus* infection within 32 weeks in a lung-transplant patient, restoring organ function. | 63) |

감소되어, 화학적 항균제 사용을 줄이기 위한 전략으로 제시되고 있다[44].

유제품에서는 *Listeria monocytogenes* 제어에 대한 연구가 중점적으로 수행되고 있다[39, 45]. 상업용 파지 칵테일 ListShield™는 체다 치즈에서 약 0.7 log CFU/g의 균 감소 효과를 나타냈고[39], 파지 PLM9과 계피오일을 병용 처리한 우유에서는 약 2.3 log CFU/mL 수준의 *L. monocytogenes* 억제 효과가 보고되었다[45]. 또한, L23.2, P22.1, A11.1로 구성된 파지 칵테일은 저지방 우유에서 *Pseudomonas fluorescens*를 최대 4.09 log CFU/mL까지 억제한 것으로 관찰되었다[46].

신선채소의 비가열 소비 증가에 따라, 저온에서도 적용 가능한 파지 기반 제어 기술 에 대한 연구도 함께 증가하고 있다[40, 47]. 예를 들어, 파지 SSP49를 시금치 표면에 처리했을 때, *S. aureus*가 4°C와 25°C에서 각각 1.2 및 2.1 log CFU/cm²까지 감소하여 파지의 온도 의존적 활성이 입증되었다[40]. 뿐만 아니라, 상추 표면에 적용된 파지 SK-T2는 플라즈마 활성화수(plasma activated water, PAW)와 병용 처리 시 단독 처리보다 향상된 제균 효과를 나타내며, 초기 $10^5$ CFU/g 에서 검출 한계 미만으로 감소하는 결과를 보고하였다[47].

이러한 사례들은 파지가 식품 매트릭스 내 식중독 세균을 효과적인 생물학적 대안임을 시사한다. 최근에는 파지의 안정성과 적용 효율을 향상시키기 위한 기술적 접근도 병행되고 있으며, 예시로 엔도라이신과 같은 파지 유래 효소의 직접 활용, 파지를 기반으로 한 필름 · 코팅 · 분말 형태의 제형화 등이 제안되고 있다[42, 48, 49]. 또한, 실생활 적용 시에는 일반적으로 용균성 파지가 사용되며, 이는 용원성 파지가 수평적 유전자 전이(horizontal gene transfer)를 통해 항생제 내성 유전자를 확산시킬 가능성이 있기 때문이다[50]. 이와 같은 고도화 전략은 식품 산업 현장에서의 실용화를 가속화하는 기반 기술로 주목받고 있다.

### 2.2. 보건 안전을 위한 의약품 제제로서의 파지 테라피 활용

20세기 초, 파지를 이용하여 특정 병원성 세균을 선택적으로 제거하는 항균 치료법이 제안되었다[51]. 그러나 항생제의 상용화, 좁은 숙주 범위, 내독소 우려, 당대 연구 인프라의 한계 등으로 인해 서구권에서는 연구가 중단되었고, 이후 동유럽과 구소련권 일부 국가에 국한되어 발전이 이어졌다[52]. 하지만 최근 항생제의 과도한 사용으로 인한 MDR 증가 문제가 대두되면서, 기존 항생제의 한계를 극복할 수 있는 대안으로 파지 테라피가 재조명되고 있다[53].

파지를 기반으로 한 치료법은 기존 항생제에 비해 여러 이점을 가진다. 용균성 파지는 세균을 감염한 후 완전한 세포 용해를 유도하므로, 정균성(static) 작용을 가진 항생제보다 내성 발생 가능성이 낮다[54]. 또한, 세균이 존재하는 환경에서만 증식하며 연속적인 감염과 살균을 유도하므로, 지속적인 항균 효과를 발휘할 수 있다[55]. 여러 종류의 파지를 조합한 칵테일 형태로 개발되어 정맥주사, 국소 투여, 크림, 겔, 좌약 등 다양한 형태의 치료제로 활용 가능하다는 점도 큰 장점이다[56].

동물 실험을 통해 파지 테라피의 유효성과 안전성이 입증된 바 있다. 급성 *E. coli* 폐렴에 감염된 생쥐 모델에 파지를 비강 투여한 결과, 항생제보다 빠른 감염 회복과 낮은 염증 반응을 보였으며, 폐 부종 감소 및 생존율 향상이 관찰되었다[57]. 또한, 복강 패혈증을 유도한 MDR 가금류 *E. coli* (APEC) 감염 모델에서 파지 투여 후 생존율이 16.7%에서 66.7-83.3%까지 향상되었으며, 비장 내 세균 부하 감소 및 조직 손상 완화 효과가 보고되었다[58].

감염된 브로일러 닭에 파지 칵테일(CP20, CP30A)을 단회 경구 투여한 결과, 맹장 내 병원균 집락 수가 약 2-2.5 log 감소하였고, 5일 동안 장내 미생물 군집 다양성에 유의한 변화가 관찰되지 않아, 병원균 선택성과 장내 미생물 균형 유지가 동시에 가능함을 입증하였다[59]. 또한, 신생 송아지를 대상으로 한 연구에서는 파지 φ26 · φ27 · φ29와 *Lactobacillus* spp.을 혼합한 복합제를 직장용 좌약 형태로 투여한 결과, 설사 증상이 48시간 이내에 완화

되었고 병원성 대장균 제거 및 임상 징후 정상화가 관찰되었으며, 점막 및 전신 면역 지표가 향상되었고 특이적인 부작용은 보고되지 않았다[60].

파지 테라피는 더 나아가 인간 대상의 임상 적용으로도 확장되고 있다. 인공 관절이 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)에 감염된 72세 남성 환자에게 파지 요법이 적용된 바 있다[61]. MRSA를 표적으로 하는 용균성 파지 SaGR51Φ를 정맥과 국소 부위에 병행 투여한 결과, 감염 부위에서 무균 상태가 유지되고 감염이 성공적으로 제어되었다[61]. 또한, 항생제에 거의 반응하지 않는 MDR *Acinetobacter baumannii* 전신 감염 환자에게는 해당 균주에 특이적인 파지 12종으로 구성된 칵테일 제제와 파지 내성균을 표적으로 하는 파지가 정맥 및 국소 부위에 투여되었다[62]. 이 치료는 투여 48시간 이내에 쇼크와 혼수 상태의 호전을 유도하였으며 장기 기능이 회복되기 시작했고, 59일째 모든 배양 검사에서 *A. baumanii*가 검출되지 않는 결과를 보였다[62]. 이외에도, 폐 이식 후 전신에 퍼진 MDR *Mycobacterium abscessus* 감염 환자에게는 맞춤형 3종 파지 칵테일이 32주간 정맥으로 투여되었고, 피부 병변 부위에는 국소적으로 적용되었다[63]. 그 결과 배양 가능한 균이 완전히 소실되었고, 흉골 및 피부 병변이 치유되었으며, 폐와 간 기능이 개선되었다[63]. 이 과정에서 중화항체(neutralizing antibody) 형성이나 부작용이 관찰되지 않아, 파지 테라피의 안정성 또한 입증되었다[63].

과거에는 기술적 제약으로 인해 파지 테라피의 실용화에 한계가 있었으나, 현대의 과학기술 발전으로 그 효능과 안전성이 입증되면서, 파지는 항생제와 병용하거나 대체할 수 있는 치료 전략으로 주목받고 있다. 나아가 향후에는 파지뿐만 아니라 항균 펩타이드, 프로바이오틱스 등 다양한 항균 제제와의 병합 요법을 통해, 기존 항생제 단독 치료의 한계를 극복하는 다층적 감염 제어 체계가 구축될 것이라 기대된다.

### 2.3. 진단 기술을 위한 detection tool로의 활용

파지는 높은 숙주 특이성을 바탕으로, 특정 세균을 선

Table 3. Examples of bacteriophage-based detection applications

| Classification of detection method | Phage (host genus) | Key features | References |
|---|---|---|---|
| Phage display | L66 (*S.* Typhimurium) | • Phage L66 immobilized on gold disc electrode enables selective capture of *Salmonella* spp.<br>• Gold nanoparticles (AuNPs) enhance signal sensitivity.<br>• Detection limit as low as 1.11 log CFU/mL. | 64) |
| | vB_YepM_ZN18 (*Yersinia pseudotuberculosis*) | • Phage vB_YepM_ZN18 conjugated on AuNP/rGO-modified electrode.<br>• Electrode modified with poly(indole-5-carboxylic acid)/reduced graphene oxide/AuNPs.<br>• Target-specific recognition achieved through bacteriophage-host interaction.<br>• Detection range was 2.72 - 7.02 log CFU/mL and limit of detection was 0.48 log CFU/mL. | 65) |
| | EP01 (*E. coli* O157:H7) | • Carbon electrode surface coated with phage-functionalized oxidized graphene and conductive carbon particles.<br>• Pathogen-selective interface constructed on glassy carbon base for *E. coli* O157:H7 detection.<br>• Detectable concentration range spans 2 - 7 log CFU/mL within 30 min.<br>• Minimum detectable level reached 1.07 log CFU/mL. | 66) |

| Classification of detection method | Phage (host genus) | Key features | References |
|---|---|---|---|
| Reporter phage | ΦC01 (*Cronobacter sakazakii*) | • Reporter phage genetically engineered via CRISPR-Cas9 to carry the *luxCDABE* luminescence cassette.<br>• Light-emitting signal triggered upon infection with *C. sakazakii*.<br>• Detection threshold reached approximately 0.3 log CFU/mL.<br>• Signal stability maintained for up to 7 h in food matrix. | 67) |
| | T4 (*E. coli*) | • Reporter T4 phages were bioengineered via CRISPR/Cas9-mediated insertion of NanoLuc luciferase gene at the nonessential *soc* locus.<br>• A panel of 15 native T4 promoters was evaluated to transcriptionally enhance luminescent signal output.<br>• Target-specific detection of *E. coli* DH5α was achieved through infection-induced bioluminescence.<br>• Signal intensity increased up to six fold compared to control, enabling earlier detection.<br>• Detection limit was reduced by promoter optimization, with measurable signal in under 90 min.<br>• Platform supports rapid and sensitive detection of viable host cells without requiring additional labeling. | 68) |
| | | • CRISPR/Cas9-edited phage T4 integrated with NanoLuc (*nluc*) luciferase gene for light-based signal generation.<br>• Broad-spectrum detection enabled via luminescence upon infection by *E. coli* and other bacterial hosts.<br>• Detection range was 2 ~ 5 log CFU/mL, and detection limit was about 0.7 log CFU/mL.<br>• Assay was completed within 25 to 40 min. | 69) |
| Phage amplification | T7 (*Salmonella* spp.) | • Reporter phage was developed by inserting the NanoLuc luciferase gene into the genome of T7 phage using homologous recombination.<br>• Assay showed strong host specificity and responded only to living target bacteria.<br>• Detection limit was approximately 1.95 log CFU/mL, verified across multiple food matrices.<br>• Total detection time was within 6 h, including a 5 h pre-enrichment and 1 h assay.<br>• System demonstrated applicability in real food samples such as milk, chicken, and eggs. | 70) |
| | SE2 (*S.* Enteritidis) | • Detection strategy combined phage-mediated target amplification with loop-mediated isothermal DNA amplification (LAMP).<br>• The LAMP reaction specifically detected phage DNA as an indirect marker of live bacterial presence.<br>• Detection limit was approximately 1.7 log CFU/mL, enabling highly sensitive analysis in food samples.<br>• Assay was completed within 7 h, including enrichment and amplification steps.<br>• This method improved sensitivity by tenfold compared to conventional LAMP without phage amplification. | 71) |

| Classification of detection method | Phage (host genus) | Key features | References |
|---|---|---|---|
| Phage amplification | LPST10 (*S.* Typhimurium) | • Reporter phage LPST10 was used as a bioreceptor by conjugating it with magnetic nanoparticles (MNP1000) to specifically recognize and capture *S.* Typhimurium.<br>• Assay exhibited high host specificity, distinguishing viable *S.* Typhimurium from non-viable cells through phage infection and subsequent lysis.<br>• Detection limit was about 1.61 log CFU/mL, achieved without DNA extraction or amplification steps.<br>• Total detection time was under 3 h, including bacterial lysis, Argonaute-mediated cleavage, signal generation, and machine vision analysis. | 72) |
| Multiplexed detection | M13KE (*E. coli* O157:H7, *S.* Typhimurium, *P. aeruginosa*) | • Phage M13KE genetically tailored to display species-selective peptides and streptavidin-binding motif.<br>• Light-based signal generated upon attachment to target pathogens such as *E. coli* O157:H7, *S.* Typhimurium, and *P. aeruginosa*.<br>• Platform supports simultaneous and quantitative detection of multiple bacterial species.<br>• Detection sensitivity achieved at 2 log CFU/mL. | 73) |
| | T102 (*S.* Enteritidis), LSA3202 (*S. aureus*) | • Developed a dual phage amplification-based assay (PAA) for simultaneous detection of *S.* Enteritidis and *S.* aureus.<br>• Employed host-specific phages to selectively amplify in the presence of viable target bacteria.<br>• Quantified amplified phage DNA using qPCR as an indirect indicator of bacterial concentration.<br>• Achieved a detection limit of approximately 1 log CFU/mL for both pathogens within 3.5 h. | 104) |

택적으로 인식할 수 있는 생물학적 플랫폼으로 주목받고 있다[7]. 이러한 특성을 활용한 파지 기반 세균 검출 기술(phage based detection tool)은 파지의 꼬리(tail) 부분의 숙주 특이성을 활용해 표적 균만을 직접 포획하는 방식 혹은 감염 및 증식 기작을 다양한 신호 변환 시스템과 융합하는 방식으로 구현되어, 신속하고 정량적인 분석이 가능하도록 개발되고 있다[7, 18](Table 3).

대표적인 예로는 파지 디스플레이(phage display) 기법을 활용한 균을 검출하는 기술이 있다[64, 65, 66]. 이 기술은 음전하를 띤 파지의 머리 부분을 표면 개질을 통해 양전하를 띠는 금 나노입자, 그래핀 등의 물질 표면에 정전기적 상호작용으로 고정한 후, 파지의 꼬리 부분을 이용해 특정 균주를 포획한 후, 이를 전기화학적 분석을 통해 정량화할 수 있다. 이는 약 30분 이내에 표적 균을 검출할 수 있으며, 0.4~1.11 log CFU/mL의 최소 검출 한계(limit of detection)를 지니고 있다[64, 65, 66].

또한 CRISPER-Cas 시스템과 같은 유전자 편집기술을 활용해 파지 유전체 내에 발광 유전자(bacterial luciferase, nanoluciferase 등)를 삽입함으로써, 세균 감염 시 생물발광을 유도해 균을 검출할 수 있는 리포터 파지(reporter phage) 검출 기술이 있다[67, 68, 69]. 이는 생균이 파지에 감염되었을 때, 발광 유전자가 발현되는 원리를 활용한다. 검출 시간은 최소 15분에서 최대 7시간 이내에 표적 균을 검출할 수 있으며, 약 0.3 ~ 0.7 log CFU/mL의 최소 검출 한계를 지니고 있다[67, 68, 69].

이와 더불어 파지가 표적 세균에 감염된 후 세포 내에서

증식하는 파지 증폭(phage amplification) 원리를 활용한 세균 검출 기술이 개발 되고 있다. 해당 방식은 세균이 아닌, 증식된 파지 혹은 파지의 유전물질을 검출 대상으로 삼는다[70), 71), 72)]. 해당 기술은 파지 증폭과 실시간 정량 중합효소 연쇄반응(real-time PCR)을 결합한 분석법을 통해, *S. enterica* serovar Typhimurium (ST)의 생균 검출과 동시에 항생제 감수성 평가까지 가능하게 하였다. 또한 3.5시간 이내에 최소 1 log CFU/mL 수준의 검출이 가능하였다[70)]. 또한, 루프 매개 등온 증폭(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)을 결합한 방법은 최소 0.06 CFU/g의 SE를 검출할 수 있다[71)]. 그리고 별도의 DNA 증폭 없이 형광 신호를 이용하여 생균을 검출하는 시스템 또한 개발되었다[72)]. 이는 파지로부터 방출된 세균 DNA를 *Clostridium butyricum* 유래 Argonaute 단백질(CbAgo)이 인식 및 절단하고 머신 비전(machine vision) 기반 분석을 통해 시각화 함으로써, 최소 1.61 log CFU/mL의 ST를 1시간 40분 내에 검출할 수 있도록 하는 기술이다[72)].

최근에는 서로 다른 파지를 조합한 파지 칵테일(phage cocktail)기법과 함께 파지 증폭 및 나노기술 기반 분석법을 융합하여 다양한 병원균을 동시에 검출할 수 있는 다중 검출(multiplexed detection)기술이 개발되고 있다[73), 74)]. Wu 등[73)]은 *E. coli* O157:H7, ST, *P. aeruginosa*를 대상으로 특이적인 용균성 파지를 이중개질(유전공학, 화학) 및 혼합한 칵테일 제제를 이용해 감염된 파지를 자기적으로 분리한 뒤, 자손 파지(progeny phage)의 DNA를 PCR로 분석하는 방법을 제안하였다. 이는 약 1 log CFU/mL 수준의 민감도로 3시간 이내에 병원균을 검출할 수 있는 기술이다[73)]. 또 다른 연구에서는 *S. enterica*와 *S. aureus*를 각각 이중 파지 증폭 기반 분석을 통하여 증폭시킨 후 qPCR을 진행하는 방식으로 두 균주를 동시에 약 1 log CFU/mL의 민감도로 3.5시간 이내에 검출할 수 있는 시스템을 개발했다[74)].

이처럼 파지를 기반으로 한 세균 검출 기술은 기존의 배양 기반 분석법에 대비하여, 훨씬 빠르고 민감한 진단이 가능하다는 점에서 주목을 받고 있으며, 단일 기술에 국한되지 않고, 다양한 신호 변환 및 증폭 기술과의 융합을 통해, 보다 광범위 한 병원균을 단시간 내에 낮은 검출한계로 탐지하고자 하는 연구들이 활발히 이루어지고 있다. 향후에는 감염성 질환의 조기 진단 뿐만 아니라, 항생제 내성균 모니터링 및 다중 병원체 동시 검출을 가능하게 하는 차세대 진단 플랫폼으로서의 실용화가 기대된다.

## 3. 박테리오파지 기술의 산업적 활용 동향

### 3.1. 국내외 박테리오파지 활용에 대한 규제 현황

파지의 항균 효과와 표적 특이성으로 인해, MDR 문제의 대안책으로 주목받고 있다(Edwards et al., 2024). 이에 따라, 국내외에서는 파지의 안전한 활용을 위한 규제 체계가 수립되었거나 현재 마련 중이다[74), 75), 76), 77), 78)].

2006년 미국 식품의약국(food and drug administration, FDA)은 파지를 식품 첨가제로 최초 승인하였고, generally recognized as safe (GRAS) 시스템을 도입하여 식품 매개 병원균을 제어하는 파지 기반 제품 개발을 적극적으로 지원하고 있다[74), 79)]. 현재까지 FDA는 파지 기반 치료제를 정식 허가하지 않았으나, 파지를 생물학적 제제로 분류하여 임상시험(1상~3상) 및 긴급 환자 치료의 경우 파지 제제 사용을 승인하고 있다[80)].

유럽에서는 법적 제한으로 인하여 모든 파지 제형이 식품첨가물로 인정되지 않으나, 유럽식품안전청(european food safety authority, EFSA)은 2016년 Listex™ P100 제품의 안전성과 효능을 긍정적으로 평가한 바 있다[75)]. 또한, 유럽 사법재판소는 2019년 ready-to-eat (RTE) 식품에서 *Listeria* 오염 방지를 위해 파지 사용을 허용하는 판결을 내렸다[79)]. 유럽의약품청(European medicines agency, EMA)은 폴란드, 러시아 등 동유럽 국가에서의 파지 치료 사례를 바탕으로, 천연 파지를 생물학적 제제의 일종으로 분류하고, 의료 제품으로 간주하고 있다[81)]. 기존에는 임상시험 지침인 2001/20/EC와 2005/28/EC에 따라 관리되었으나, 2022년 2001/20/EC가 폐지됨에 따라,

EU 임상시험 규정 제536/2014호에 의해 관리되고 있다[78), 81)].

인도식품의약품안전청(food safety and standards authority of India, FSSAI)은 '식품안전 및 기준(식품제품기준 및 식품첨가물) 개정규정, 2015'을 발표하여 파지를 식품보존제로 사용하는 것을 제안하였으나, 아직까지 정식적으로 허가되지는 않았다[82)]. 다만, 일부 제품(Phageguard S™)은 식품 접촉 표면 가공시설에 적용하는 것이 허용되고 있다[82), 83)]. 파지 기반 치료제의 경우, 1940년부터 카사울리 중앙 약물 연구소(central drug laboratory, CDL)에서 관련 연구를 진행하였으며, 2017년도에 Eliava 파지 치료 센터와 협업하여 치료한 것을 통해 관심을 받게 되었다. 헬싱키 선언에 의하여 일부 cPT(compassionate phage therapy)로써의 사용을 허용하고 있다[83)]. 또한 인도의학연구협의회(Indian council of medical research, ICMR)는 파지의 잠재력을 인지하고 이에 대한 사용을 증진시키고자 하고 있다[84)].

중국에서는 파지가 아직까지 식품첨가물로써 허용된 사례는 없으나 임상 치료를 목적으로 주로 활용되고 있다. 호흡기, 피부, 구강, 간, 요로 및 뼈에 대한 파지 치료요법을 진행한 사례들이 존재하며, 특히 2018년부터 상하이 파지 및 약물 내성 연구소에서는 14세에서 90세 사이의 다제내성균 감염을 앓고 있는 환자들을 대상으로 파지에 대한 임상 시험을 진행했다[85), 86)]. 중국에서는 활발한 파지 치료를 바탕으로 임상시험계획승인신청(investigational new drug application, IND)을 국가의약품감독관리국 산하 약물평가센터에 제출했고, 중국 우수임상시험관리 기준 및 약물 등록관리 조치의 규제를 받는 의뢰자주도임상시험(investigator-sponsored trial, IST)을 거침으로써 상업용 파지 치료 제품을 판매할 수 있다[87)]. 개인 맞춤형 파지 치료의 경우, 임상연구관리조치에 따라 연구자 주도 임상시험(investigator-initiated trial, IIT)을 바탕으로 하여, 제한적 의료기술로써 승인을 받아, 특정 기관에서 맞춤형 파지 치료를 시행할 수 있다[88)]. 파지 관련 법률이 아직 제정되지는 않았으나 이에 대한 관심도는 증가하는 현황이며, 중국 선전시에서는 파지 치료를 포함한 바이오제약산업의 활성화를 위한 문서를 발표하였다[89)].

국내의 경우, 파지의 안전성 및 효능을 입증하는 과학적 데이터의 부족과 함께 제도적 기반, 품질 관리 기준, 표준 시험법 등의 미비로 인해 식품 또는 의약품으로서의 공식적인 승인이 존재하지 않는다[78)]. 그럼에도 불구하고, 파지를 활용한 다양한 연구 및 임상시험은 꾸준히 진행되고 있다[90), 91)]. 향후 파지의 독성, 면역 반응, 마이크로바이옴 변화 등에 대한 국내 연구가 축적된다면, 이를 바탕으로 식품 및 의약품 분야에서의 제도적 수용성과 실용화를 위한 기반 마련이 가능할 것으로 전망된다.

### 3.2. 국내외 박테리오파지 제품 개발 동향

국내외 파지 규제 기반이 점차 정립됨에 따라, 파지를 활용한 다양한 상용 제품들이 식품, 동물 사료, 농업, 의약품 산업을 중심으로 개발 및 출시되고 있다(Table 4). 특히 미국과 유럽에서는 식품첨가물, 식품 접촉 표면 살균제, 친환경 농약, 동물 사료 첨가제 및 치료제 등으로의 제품화가 활발히 이뤄지고 있다. 반면, 아직 식품첨가물로의 사용이 허가되지 않은 국내에서는 식품 관련 분야를 제외한 농업용 제제, 동물 사료 첨가제 등의 분야에서 제한적으로 상용화 사례가 보고되고 있다[92)].

식품 산업에서는 식품의 관능적 특성에 변화를 주지 않으며, 위해 식중독 균주만을 특이적으로 사멸시키는 제재로써 파지를 활용한 제품이 상용화되고 있다[92), 93), 94), 95)]. 미국 Intralytix사의 ListShield™, ShigaShield™, SalmoFresh™, EcoShield™, CampyShield™가 있다[93)]. 이들은 각각 *L. monocytogenes*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli* 와 *C. jejuni*을 제어하는 파지 칵테일로 구성되어 있다[93)]. 모두 미국 FDA로부터 GRAS 인증을 받아 상업화 되었으며, 식품에 직접 첨가하거나, 식품 혹은 가공시설의 표면에 분무하는 방식으로 적용이 가능하다[93)]. 미국 AgriPhage®사의 SalmoPro, STEC 또

Table 4. Bacteriophage-based product development trends

| Classification of country | | Manufacturer | Applicaiton | Product | Host bacteria | Efficacy | References |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| International | United States of America | Intralytix | Food additive | ListShield™ | *L. monocytogenes* | • Targets *L. monocytogenes* contamination in foods. | 93) |
| | | | Food contact surface sanitizer | ShigaShield™ | *Shigella* spp. | • Mitigates contamination with *Shigella* spp. in foods and food processing facilities. | |
| | | | Food additive | SalmoFresh™ | *Salmonella* spp. | • Neutralizes pathogenic *Salmonella*-serotypes in foods and food processing facilities. | |
| | | | | EcoShield™ | *E. coli* | • Eliminates Shiga toxin producing *E. coli* (STEC). | |
| | | | | Campy-Shield™ | *Campylobacter* spp. | • Targets *Campylobacater* spp. in foods and food processing facilities | |
| | | | Animal feed additive | Ecolicide® | *E. coli* O157:H7 | • Reduces *E. coli* O157:H7 contamination in pet food. | |
| | | | | Salmolyse® | *Salmonella* spp. | • Targets *Salmonella* contamination in pet food. | |
| | | | | Listphage™ | *L. monocytogenes* | • Neutralizes *L. monocytogenes* contamination in pet food | |
| | | Omnilytics | Food additive | Agriphage® SalmoPro | *Salmonella* spp. | • Control *Salmonella* on poultry, egg, meat, and produce surfaces in food processing environments. | 94) |
| | | | | Agriphage® STEC | *E. coli* | • Control *E. coli* O157, O26, O45, O103, O111, O121, and O145 on meat and produce surfaces in food processing environments. | |
| | | | Biopesticide | Agriphage® | *X. campestris* pv. *vesicatoria* | • Prevent *X. campestris* pv. *vesicatoria*, a pathogen affecting tomato and pepper plants, as well as apple, pear, and citrus trees. | 98) |
| | | Otsuka pharmaceutical Co, Ltd. | Biopesticide | XylPhi-PDTM | *Xylella fastidiosa* | • Control the Pierce's disease in grapevines caused by X. fastidiosa. | 98) |
| | | Eliava Bio-Preparations | Phage therapy | Phago-Pyo | *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. | • Treats a wide range of purulent inflammatory and enteric infections caused by *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, and *Proteus*. | 100) |
| | | | | Phago-FER-SISI | *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. | • Suppresses infections caused by *Staphylococcus* and *Streptococcus* across respiratory, dermal, ocular, and gastrointestinal systems. | |
| | | | | Phago-ENKO | *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*, *Staphylococcus* spp. | • Mitigates gastrointestinal disorders associated with *Shigella*, *Salmonella*, and toxin-producing *E. coli* strains. | |

| Classification of country | | Manufacturer | Applicaiton | Product | Host bacteria | Efficacy | References |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| International | Netherlands | Micreos Food Safety | Food additive | Phage Guard S™ | *Salmonella* spp. | • Suppresses *Salmonella* spp. proliferation on poultry, beef, and other meat surfaces using highly concentrated phage solutions. | 95) |
| | | | | Phage Guard E™ | *E. coli* | • Eradicates pathogenic *E. coli* through targeted phage application in beef safety workflows. | |
| | | | | Phage Guard L™ | *Listeria* spp. | • Combats *L. monocytogenes* contamination on ready-to-eat foods and processing surfaces. | |
| | Russia | MediPHAGE® | Phage therapy | *Staphylococcus* spray Mediphage | *S. aureus* | • Suppresses *S. aureus*-induced complications in wounds, incisions, and upper respiratory tissues. | 101) |
| | | | | Polyvalent gastrophage MediPhage | *Salmoenlla* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* | • Addresses gastrointestinal infections caused by *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* in both children and adults. | |
| | | | | *Salmonella* polyvalent Mediphage | *S.* Typhimurium, *S.* Newport, *S.* Enteritidis, *S.* Moscow, *S.* Paratyphi B, *S.* Agama, *S.* Java | • Eradicates multiple *Salmonella* serovars, including *S.* Typhimurium, *S.* Enteritidis, and *S.* Paratyphi B, in acute and preventive gastrointestinal applications. | |
| | Korea | CTCBIO | Animal feed additive | 박테리오파지 플러스 | *S.* Enteritidis, *S.* Gallinarum, *S.* Typhimurium | • Combats major *Salmonella* strains affecting animal health. | 96) |
| | | CJ Bio | Animal feed additive | BIOTECTOR® | *Escherichia* spp., *Clostridium* spp., *Salmonella* spp. | • Surppresses gut pathogens in pigs and poultry through targeted activity aginst *Escherichia*, *Clostridium* and *Salmonella* species. | 97) |
| | | ㈜경농 | Biopesticide | 아그리파지 | *E. amylovora* | • Reduces fire blight in fruit tress by specifically targeting *E. amylovora* throughout flowering and the entire growth period. | 99) |

한 미국 FDA로부터 GRAS 인증을 받아, 판매되고 있다. 이는 식품 표면에 적용함으로써, 식품의 관능적 품질에 영향을 미치지 않을 뿐만 아니라, 장비에 대한 부식성이 없으면서 *Salmonella* spp.와 *E. coli* O157, O26, O45, O103, O111, O121, O145를 효과적으로 제어할 수 있는 제품이다[94]. 또한 네덜란드 Micreos 사의 PhageGuard 제품 시리즈(Phageguard S™, Phageguard E™, Phageguard L™)는 *Salmonella*

spp., *E. coli*, *Listeria* spp.의 제어용으로 활용되고 있으며, 미국과 유럽뿐만 아니라 캐나다, 인도, 호주와 같이 다양한 국가에서 활용하는 것을 허가하고 있다[95]. 이 또한 식품의 표면에 직접 분사하거나 식품 세척액에 첨가하는 등 가공 공정의 다양한 단계에서 특정 병원균을 표적으로 삼아 제어하는데 사용할 수 있다[95].

동물 사료 산업에서는 파지의 숙주 특이성을 기반으로 병원균만을 선택적으로 제어하고, 유익균은 보존함으로써 장 건강과 생산성 향상에 기여하는 생물학적 제제가 상용화되고 있다. 미국에서는 Intralytix사의 Ecolicide®와 Salmolyse®, Listphage™가 대표적인 예시이다[93]. 이는 각각 *E. coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *L. monocytogenes*의 애완동물 사료 오염을 제어하는 역할을 한다[93]. 국내에서는 가축의 사료에 첨가함으로써 *S. enterica* 를 제어하는 CTC바이오의 박테리오파지 플러스[96]와 양돈 혹은 양계의 사료에 첨가함으로써 *E. coli*, *Clostridium* spp., *Salmonella* spp.를 제어하는 CJ Bio의 BIOTECTOR®이 있다[97].

농업 산업에서는 세균으로 인한 과수의 병해를 줄이기 위한 친환경 농약으로써 파지 제제가 개발되고 있다. 대표적인 예로는 미국 Omnilytics사에서 개발한 제품으로, 토마토, 고추, 사과, 배, 감귤류 과수의 생장에 부정적인 영향을 주는 *Xanthomonas camperstris* pv. *Vesicatoria*를 제어하는 친환경 농약인 AgriPhage®[94]와 Otsuka pharmaceutical Co, Ltd.사에서 개발한 제품으로, *Xylella fastidiosa*에 의해 포도나무의 덩굴에서 문제가 되는 피어스 병(Pierce's disease)을 개발한 XylPhi-PD™ 등이 있다[98]. 국내의 경우, ㈜경농에서 배와 사과의 화상병을 친환경적으로 제어하기 위하여, 원인균인 *Erwinia amylovora*를 효과적으로 사멸시킬 수 있는 아그리파지 제품이 있다[99].

의료 산업에서는 균에 의한 질환들을 효과적으로 치료하기 위한 방안으로 이용되며, 특히 항생제 내성균을 제어하기 위한 방안으로 사용된다. 미국 Eliava BioPreparations사에서 판매하는 Phago-Pyo, Phago-FERSISI, Phago-ENKO이 있다[100]. Phago-Pyo의 경우, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp.에 속하는 균주를 제어할 수 있으며, 해당 균주에 의한 화농성 염증성 질환 및 장내 감염 질환에 사용할 수 있다[100]. Phago-FERSISI의 경우, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. 에 의한 이비인후과 질환, 파부감염, 구강 염증, 안과질환, 비뇨생식기 및 부인과 감염 질환에 사용할 수 있다[100]. Phago-ENKO의 경우, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*, *Staphylococcus* spp.에 의한 장내 감염 질환에 사용할 수 있다[100]. 러시아 MediPHAGE®사에서는 *Staphylococcus* spray MediPhage, Polyvalent gastrophage MediPhage, *Salmonella* polyvalent MediPhage를 판매한다[101]. *Staphylococcus* spray Mediphage은 *S. aureus*에 의한 피부, 비뇨생식기 감염과 상처, 수술 감염 시 화농성 합병증을 예방하는 용도로 사용된다[101]. Polyvalent gastrophage MediPhage 제품은 *Salmoenlla* spp. *Shigella* spp., *Proteus* spp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*에 의한 위장관 감염을 효과적으로 치료할 수 있다[101]. *Salmonella* polyvalent MediPhage는 ST, SE, *S.* Newport, *S.* Moscow, *S.* Paratyphi B, *S.* Agama 및 *S.* Java에 의한 살모넬라증과 급성 장 감염에 대한 치료제로써 사용된다[101]. 국내의 경우, 현재 MicrobiotiX, 인트론바이오와 같은 다양한 기업에서 파지 기반 치료제 제품 개발에 대한 연구를 지속적으로 진행하고 있다[102, 103].

이처럼 파지 기반 제품은 식품의 안전성 확보, 친환경 농업 실현, 항생제 대체 치료제 개발 등 다양한 산업 영역으로 확장되고 있으며, 실용화를 위한 기반이 점차 마련되고 있다. 특히 제도적 기반이 견고한 국가에서는 상용화가 빠르게 진전되고 있으나, 국내에서는 일부 분야에 국한된 활용이 이루어지고 있어 제도 개선 및 과학적 검증 기반 강화가 요구된다. 향후 파지 기술이 산

업 전반에 안정적으로 정착하기 위해서는 명확한 규제 체계 수립, 품질 관리 기준 정립, 소비자 수용성 제고 등을 포함한 다각적인 접근이 필요하며, 이는 차세대 항균 전략으로서의 파지 실용화를 위한 핵심 요건이 될 것이다.

## 결론

본 연구에서는 파지의 생활사 종류와 작용 기작을 고찰하고 이를 바탕으로 식품, 농업, 동물 사료, 의약품 등 다양한 산업 분야에서의 응용 사례를 종합적으로 정리하고자 하였다. 파지는 숙주 특이적으로 작용하며, 용균성 파지는 세균 감염 후 세포 용해를 유도하여 항균 효과를 나타내고, 용원성 파지는 세포 내에 유전체를 삽입해 잠재적인 유전적 변화를 유도할 수 있는 특징을 지닌다. 특히 용균성 파지는 MDR의 확산으로 인한 항생제의 한계를 극복할 수 있는 대체 기술로 주목받고 있으며, 숙주 세균이 존재하는 환경에서만 증식하는 자가 증폭 특성을 바탕으로 높은 항균 효율과 안전성을 제공한다. 이러한 기전을 바탕으로 파지는 식품 산업에서 식중독균 제어용 식품첨가제 및 식품 접촉 표면 살균제로, 농업 분야에서는 작물 병원균 제어를 위한 친환경 농약으로, 동물 사료 분야에서는 유익균은 보호하면서 병원균만 억제할 수 있는 생물학적 제제로, 의약품 분야에서는 정맥 주사, 크림, 겔 등의 제형으로 개발되어 치료제 후보로 활용되고 있으며, 다양한 실험 모델을 통해 파지의 효과와 안전성이 입증되고 있다. 그러나 국내에서는 여전히 식품첨가물로서의 사용이 허가되지 않아 적용 범위가 제한적이며, 제도적 미비로 인한 상용화 장애 요인이 존재한다. 향후에는 파지의 안전성과 효능에 대한 과학적 근거를 축적하고, 국제 기준에 부합하는 규제 체계와 품질 기준을 마련하는 것이 필요하며, 내성균 대응 전략, 파지 칵테일 설계, 생체적합성 및 독성 평가 등 후속 연구가 병행되어야 할 것이다. 이를 통해 파지는 항생제 남용 문제 해결과 지속 가능한 생물제제 개발이라는 시대적 요구에 부응하는 차세대 항균 기술로의 입지를 확보할 수 있을 것으로 기대된다.

### 참고 문헌


1. Karanth, S., Feng, S., Patra, D., Pradhan, A.K., Linking microbial contamination to food spoilage and food waste: the role of smart packaging, spoilage risk assessments, and date labeling. *Front. Microbiol.*, 14, 1198124 (2023).
2. Marino, A., Maniaci, A., Lentini, M., Ronsivalle, S., Nunnari, G., Cocuzza, S., Parisi, F.M., Cacopardo, B., Lavalle, S., La Via, L., The global burden of multidrug-resistant bacteria. *Epidemiologia*, 6(2), 21 (2025).
3. Suh, M.J., Simpson, A.M.A., Mitch, W.A. Purified chlorine dioxide as an alternative to chlorine disinfection to minimize chlorate formation during postharvest produce washing. *Environ. Sci. Technol.*, 57(32), 12063-12071 (2023).
4. Urban-Chmiel, R., Osek, J., Wieczorek, K., Methods of controlling microbial contamination of food. *Pathogens*, 14(5), 492 (2025).
5. Antimicrobial Resistance Collaborators, Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*, 399(10325), 629-655 (2022).
6. Balter, R., Strategies to address the growing impact of the antibiotic resistance crisis. *The Sci. J. Lander Coll. Arts Sci.*, 18(2), 66-81 (2025).
7. Kortright, K.E., Chan, B.K., Koff, J.L., Turner, P.E., Phage therapy: A renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*, 25(2), 219-232 (2019).
8. Twort, F.W., An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Acta Kravsi*, 37-40 (1961).
9. Olawade, D.B., Fapohunda, O., Egbon, E., Ebiesuwa, O.A., Usman, S.O., Faronbi, A.O., Fidelis, S.C., Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance. *Microb. Pathog.*, 197, 107088 (2024).
10. Maimaiti, Z., Li, Z., Xu, C., Chen, J.Y., Chai, W., Global trends and hotspots of phage therapy for bacterial infection: A bibliometric visualized analysis

from 2001 to 2021. *Front. Microbiol.*, 13. 1067803 (2023).

11. Edwards, S.J.L., Tao, Y., Elias, R., Schooley, R., Considerations for prioritising clinical research using bacteriophage. *Essays Biochem.*, 68(5), 679–686 (2024).

12. Gaborieau, B., Vaysset, H., Tesson, F., Charachon, I., Dib, N., Bernier, J., Dequidt, T., Georjon, H., Clermont, O., Hersen, P., Debarbieux, L., Ricard, J.D., Denamur, E., Bernheim, A., Prediction of strain level phage–host interactions across the *Escherichia* genus using only genomic information. *Nat. Microbiol.*, 9(11), 2847–2861 (2024).

13. Kim, P., Sanchez, A.M., Penke, T.J.R., Tuson, H.H., Kime, J.C., Mckee, R.W., Slone, W.L., Conley, N.R., Mcmillan, L.J., Prybol, C.J., Garofolo, P.M., Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP–EC01, a CRISPR–Cas3–enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to (ELIMINATE): The randomised, open–label, first part of a two–part phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 24(12), 1319–1332 (2024).

14. Cunliffe, T.G., Parker, A.L., Jaramillo, A., Pseudotyping bacteriophage P2 tail fibers to extend the host range for biomedical applications. *ACS Synth. Biol.*, 11(10), 3207–3215 (2022).

15. Kim, M.K., Chen, Q., Echterhof, A., Pennetzdorfer, N., McBride, R.C., Banaei, N., Burgener, E.B., Milla, C.E., Bollyky, P.L., A blueprint for broadly effective bacteriophage–antibiotic cocktails against bacterial infections. *Nat. Commun.*, 15(1), 9987 (2024).

16. Sisson, H.M., Jackson, S.A., Fagerlund, R.D., Warring, S.L., Fineran, P.C., Gram–negative endolysins: Overcoming the outer membrane obstacle. *Curr. Opin. Microbiol.*, 78, 102433 (2024).

17. Guo, Z., Lin, H., Ji, X., Yan, G., Lei, L., Han, W., Gu, J., Huang, J., Therapeutic applications of lytic phages in human medicine. *Microb. Pathogen.*, 142, 104048 (2020).

18. Maghsoodi, A., Chatterjee, A., Andricioaei, I., Perkins, N.C., How the phage T4 injection machinery works including energetics, forces, and dynamic pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 116(50), 25097–25105 (2019).

19. Van Duyne, G.D., Landy, A., Bacteriophage lambda site–specific recombination. *Mol. Microbiol.*, 121(5), 895–911 (2024).

20. Sedhom, J., Solomon, L.A., Lambda CI binding to related phage operator sequences validates alignment algorithm and highlights the importance of overlooked bonds. *Genes*,14(12), 2221 (2023).

21. Gauthier, C.H., Abad, L., Venbakkam, A.K., Malnak, J., Russell, D.A., Hatfull, G.F., DEPhT: A novel approach for efficient prophage discovery and precise extraction. *Nucleic Acids Res.*, 50(13), e75–e75 (2022).

22. Lee, S., Lewis, D.E., Adhya, S., The developmental switch in bacteriophage λ: a critical role of the Cro protein. *J. Mol. Biol.*, 430(1), 58–68 (2018).

23. Cortes, M. G., Lin, Y., Zeng, L., Balázsi, G., From bench to keyboard and back again: A brief history of lambda phage modeling. *Annu. Rev. Biophys.*, 50(1), 117–134 (2021).

24. Li, X., Gallardo, O., August, E., Dassa, B., Court, D.L., Stavans, J., Arbel–Goren, R., Stability and gene strand bias of lambda prophages and chromosome organization in *Escherichia coli*. *Mbio*, 15(7), e02078–23 (2024).

25. Shang, J., Wang, K., Zhou, Q., Wei, Y., The role of quorum sensing in phage lifecycle decision: A switch between lytic and lysogenic pathways. *Viruses*, 17(3), 317 (2025).

26. Cheng, K., Frenken, T., Brussaard, C.P., Van de Waal, D.B., Cyanophage propagation in the freshwater cyanobacterium *Phormidium* is constrained by phosphorus limitation and enhanced by elevated $pCO_2$. *Front. Microbiol.*, 10, 617 (2019).

27. Letarov, A.V., Letarova, M.A., Ivanov, P.A., Belalov, I.S., Clokie, M.R., Galyov, E.E., Genetic analysis of the cold–sensitive growth phenotype of *Burkholderia pseudomallei/thailandensis* bacteriophage AMP1. *Sci. Rep.*, *12*(1), 4288 (2022).

28. Silpe, J.E., Bridges, A.A., Huang, X., Coronado, D.R., Duddy, O.P., Bassler, B.L., Separating functions of the phage–encoded quorum–sensing–activated antirepressor Qtip. *Cell Host Microbe*, 27(4), 629–641 (2020).

29. Thomason, L.C., Schiltz, C.J., Court, C., Hosford, C.J., Adams, M.C., Chappie, J.S., Court, D.L., Bacteriophage λ RexA and RexB functions assist the transition from lysogeny to lytic growth. *Mol. Microbiol.*, 116(4), 1044–1063 (2021).

30. Holt, A., Cahill, J., Ramsey, J., Martin, C., O'Leary, C., Moreland, R., Maddox, L.T., Galbadage, T., Sharan, R., Sule, P., Cirillo, J.D., Young, R., Phage-encoded cationic antimicrobial peptide required for lysis. *J. Bacteriol.*, 204(1), e00214-21 (2022).

31. Cahill, J., Young, R., Phage lysis: multiple genes for multiple barriers. *Adv. Virus Res.*, 103, 33-70 (2019).

32. White, R., Chiba, S., Pang, T., Dewey, J.S., Savva, C.G., Holzenburg, A., Pogliano, K., Young, R., Holin triggering in real time. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 108(2), 798-803 (2011).

33. Liu, H., Hu, Z., Li, M., Yang, Y., Lu, S., Rao, X., Therapeutic potential of bacteriophage endolysins for infections caused by Gram-positive bacteria. *J. Biomed. Sci.*, 30(1), 29 (2023).

34. Bieńkowska-Szewczyk, K., Lipińska, B., Taylor, A., The R gene product of bacteriophage λ is the murein transglycosylase. *Mol. Gen. Genet. MGG*, 184(1), 111-114 (1981).

35. Krupovič, M., Cvirkaitė-Krupovič, V., Bamford, D.H., Identification and functional analysis of the Rz/Rz1-like accessory lysis genes in the membrane-containing bacteriophage PRD1. *Mol. Microbiol.*, 68(2), 492-503 (2008).

36. Berry, J.D., Rajaure, M., Young, R., Spanin function requires subunit homodimerization through intermolecular disulfide bonds. *Mol. Microbiol.*, 88(1), 35-47 (2013).

37. Tu, Q., Pu, M., Li, Y., Wang, Y., Li, M., Song, L., Li, M., An, X., Fan, H., Tong, Y., *Acinetobacter baumannii* phages: past, present and future. *Viruses*, 15(3), 673 (2023).

38. Li, Y.Y., Dai, J.S., Wu, S., Rong, D.L., Huang, J.H., Zhao, M., Zhang, J.M., Ye, Q.H., Gu, Q.H., Zhang, Y.X., Wei, X.H., Wu, Q.P., The food application of a novel bacteriophage vB_SA_STAP152 and its endolysin LysP152 with high enzymatic activity under cold temperature. *Food Microbiol.*, 128. 104710 (2025).

39. Perera, M.N., Abuladze, T., Li, M., Woolston, J., Sulakvelidze, A. Bacteriophage cocktail significantly reduces or eliminates *Listeria monocytogenes* contamination on lettuce, apples, cheese, smoked salmon and frozen foods. *Food Microbiol.*, *52*, 42-48 (2015).

40. Kim, B.S., Ko, E.J., Choi, J., Chang, Y., Bai, J., Isolation, characterization, and application of a lytic bacteriophage SSP49 to control *Staphylococcus aureus* contamination on baby spinach leaves. *Food Res. Int.*, 192, 114848 (2024).

41. Zhou, Y., Wan, Q., Bao, H., Guo, Y., Zhu, S., Zhang, H., Pang, M., Wang, R., Application of a novel lytic phage vB_EcoM_SQ17 for the biocontrol of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and Enterotoxigenic *E. coli* in food matrices. *Front. Microbiol.*, 13, 929005 (2022).

42. Tidim, G., Guzel, M., Soyer, Y., Erel-Goktepe, I., Layer-by-layer assembly of chitosan/alginate thin films containing *Salmonella enterica* bacteriophages for antibacterial applications. *Carbohydr. Polym.*, 328, 121710 (2024).

43. Henz, S., Nguyen, M.T.T., Nitzsche, R., Polley, J., Harmeling, H., Aganovic, K., Heinz, V., Lagzdins, E., Wollweber, M., Johannsmeier, S., Ripken, T., Hertel, C., UV-A-laser or UV-C irradiation combined with bacteriophage treatment to combat *Campylobacter jejuni* on chicken breast fillets. *Innovative Food Sci. Emerg. Technol.*, 95, 103740 (2024).

44. Temsaah, H.R., Azmy, A.F., Ahmed, A.E., Elshebrawy, H.A., Kasem, N.G., El-Gohary, F.A., Lood, C., Lavigne, R., Abdelkader, K., Characterization and genomic analysis of the lytic bacteriophage vB_EclM_HK6 as a potential approach to biocontrol the spread of *Enterobacter cloacae* contaminating food. *BMC Microbiol.*, 24(1), 408 (2024).

45. Maung, T.A., Hlaing, M.M., Oo, W.M., Aung, M.H., Combined use of listeriaphage vB_LmoS-PLM9 and cinnamon essential oil to control *Listeria monocytogenes* in refrigerated milk and smoked salmon. *Food Control*, 153, 109878 (2024).

46. Tayyarcan, E.K., Boyaci, I.H., Isolation, characterization, and application of bacteriophage cocktails for the biocontrol of *Pseudomonas fluorescens* group strains in whole and skimmed milk. *Braz. J. Microbiol.*, 54(4), 3061-3071 (2023).

47. Evran, E., Dasan, B.G., Tayyarcan, E.K., Boyaci, I.H., Effect of sequential treatment of plasma activated water and bacteriophage on decontamination of *Salmonella* Typhimurium in lettuce. *Food Bioprocess Technol.*, 17(11), 3790-3799 (2024).

48. Li, Y.X., Zhong, C., Zhang, H.Z., Zhao, Y.Y., Shu, M., Wu, G.P., Effectiveness of bacteriophage JN01 incorporated in gelatin film with protocatechuic acid on biocontrol of *Escherichia coli* O157:H7 in beef. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 57(6), 3503–3514 (2022).

49. Imm, S., Chang, Y., Evaluation of the biocontrol potential of a collagen peptide/trehalose–based *Cronobacter sakazakii* phage powder in rehydrated powdered infant formula. *Food Res. Int.*, 173, 113257 (2023)

50. Ranveer, S.A., Dasriya, V., Ahmad, M.F., Dhillon, H.S., Samtiya, M., Shama, E., Anand, T., Dhewa, T., Chaudhary, V., Chaudhary, P., Behare, P., Ram, C., Puniya, D.V., Khedkar, G.D., Raposo, A., Han, H., Puniya, A.K., Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *npj Sci. Food*, 8(1), 1 (2024).

51. Diallo, K., Dublanchet, A., A century of clinical use of phages: A literature review. *Antibiotics*, 12(4), 751 (2023).

52. Abedon, S.T., Kuhl, S.J., Blasdel, B.G., Kutter, E.M., Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 1(2), 66–85 (2011).

53. Sawa, T., Moriyama, K., Kinoshita, M., Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections. *J. intensive care*, 12(1), 44 (2024).

54. Khan, A., Rao, T.S., Joshi, H.M., Phage therapy in the Covid–19 era: Advantages over antibiotics. *Curr. Res. Microb. Sci.*, 3, 100115 (2022).

55. Cui, L., Watanabe, S., Miyanaga, K., Kiga, K., Sasahara, T., Aiba, Y., Tan, X.E., Veeranarayanan, S., Thitiananpakorn, K., Nguyen, H.M., Wannigama, D. L., A comprehensive review on phage therapy and phage–based drug development. *Antibiot.*, 13(9), 870 (2024).

56. Pinto, A.M., Silva, M.D., Pastrana, L.M., Bañobre–López, M., Sillankorva, S., The clinical path to deliver encapsulated phages and lysins. *FEMS Microbiol. Rev.*, 45(5), fuab019 (2021).

57. Dufour, N., Delattre, R., Chevallereau, A., Ricard, J.D., Debarbieux, L., Phage therapy of pneumonia is not associated with an overstimulation of the inflammatory response compared to antibiotic treatment in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 63(8), 10–1128 (2019).

58. Yao, L., Bao, Y., Hu, J., Zhang, B., Wang, Z., Wang, X., Guo, W., Wang, D., Qi, J., Tian, M., Bao, Y., Li, H., Wang, S., A lytic phage to control multidrug–resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 13, 1253815 (2023).

59. Richards, P.J., Connerton, P.L., Connerton, I.F., Phage biocontrol of *Campylobacter jejuni* in chickens does not produce collateral effects on the gut microbiota. *Front. Microbiol.*, 10, 476 (2019)

60. Alomari, M.M.M., Dec, M., Nowaczek, A., Puchalski, A., Wernicki, A., Kowalski, C., Urban–Chmiel, R., Therapeutic and prophylactic effect of the experimental bacteriophage treatment to control diarrhea caused by *E. coli* in newborn calves. *ACS Infect. Dis.*, 7(8), 2093–2101 (2021).

61. Doub, J.B., Ng, V.Y., Johnson, A.J., Slomka, M., Fackler, J., Horne, B.A., Brownstein, M.J., Henry, M., Malagon, F., Biswas, B., Salvage bacteriophage therapy for a chronic MRSA prosthetic joint infection. *Antibiot.*, 9(5), 241 (2020).

62. Schooley, R.T., Biswas, B., Gill, J.J., Hernandez–Morales, A., Lancaster, J., Lessor, L., Barr, J.J., Reed, S.L., Rohwer, F., Benler, S., Segall, A.M., Taplitz, R., Smith, D.M., Kerr, K., Kumaraswamy, M., Nizet, V., Lin, L., McCauley, M.D., Strathdee, S.A., Benson, C.A., Pope, R.K., Leroux, B.M., Picel, A.C., Mateczun, A.J., Cilwa, K.E., Regeimbal, J.M., Estrella, L.A., Wolfe, D.M., Henry, M.S., Quinones, J., Salka, S., Bishop–Lilly, K.A., Young, R., Hamilton, T., Development and use of personalized bacteriophage–based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrb. Agents Chemother.*, 61(10), 10–1128 (2017).

63. Dedrick, R.M., Guerrero–Bustamante, C.A., Garlena, R.A., Russell, D.A., Ford, K., Harris, K., Gilmour, K.C., Soothill, J., Jacobs–Sera, D., Schooley, R.T., Hatfill, G.F., Spencer, H., Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug–resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat. med.*, 25(5), 730–733 (2019).

64. Li, C., Wang, Y., Wang, J., Wang, X., Properties of a novel *Salmonella* phage L66 and its application based on electrochemical sensor–combined AuNPs to detect *Salmonella*. *Foods*, 11(18), 2836 (2022).

65. Yang, Q., Deng, S., Xu, J., Farooq, U., Yang, T., Chen, W., Zhou, L., Gao, M., Wang, S., Wang, S., Poly (indole-5-carboxylic acid)/reduced graphene oxide/gold nanoparticles/phage-based electrochemical biosensor for highly specific detection of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microchim. Acta*, 188, 1-13 (2021).

66. Zhou, Y., Li, Z., Huang, J., Wu, Y., Mao, X., Tan, Y., Liu, H., Ma, D., Li, X., Wang, X., Development of a phage-based electrochemical biosensor for detection of *Escherichia coli* O157: H7 GXEC-N07. *Bioelectrochem.*, 150, 108345 (2023).

67. Kim, D., Kim, M., Sensitive detection of viable *Cronobacter sakazakii* by bioluminescent reporter phage emitting stable signals with truncated holin. *Food Res. Int.*, 174, 113665 (2023).

68. Duong, M.M., Carmody, C.M., Nugen, S.R., Phage-based biosensors: in vivo analysis of native T4 phage promoters to enhance reporter enzyme expression. *Analyst*, 145(19), 6291-6297 (2020).

69. Gong, Q., Song, B., Zhao, R., Ma, R., Wang, D., Qin, X., Li, Y., Chen, W., Ma, L., Menghwar, H., Huang, C. Ma, Q., Bioluminescent-reporter phagosensor for quantitative detection of viable *Escherichia coli* in water. *Water Res.*, 285, 124151 (2025).

70. Huang, C., Li, J., Wang, X., Pan, H., Wang, J., Chen, Y., Phage amplification-based technologies for simultaneous quantification of viable *Salmonella* in foodstuff and rapid antibiotic susceptibility testing. *Food Res. Int.*, 156, 111279 (2022).

71. Lamas, A., Santos, S.B., Prado, M., Garrido-Maestu, A. Phage amplification coupled with loop-mediated isothermal amplification (PA-LAMP) for same-day detection of viable *Salmonella* Enteritidis in raw poultry meat. *Food Microbiol.*, 115, 104341 (2023).

72. Zhao, J., Han, M., Ma, A., Jiang, F., Chen, R., Dong, Y., Wang, X., Ruan, S., Chen, Y., A machine vision-assisted Argonaute-mediated fluorescence biosensor for the detection of viable *Salmonella* in food without convoluted DNA extraction and amplification procedures. *J. Hazard. Mater.*, 466, 133648 (2024).

73. Wu, L., Hong, X., Luan, T., Zhang, Y., Li, L., Huang, T., Yan, X., Multiplexed detection of bacterial pathogens based on a cocktail of dual-modified phages. *Anal. Chim. Acta*, 1166, 338596 (2021).

74. Aziz, M., Karboune, S., Natural antimicrobial/antioxidant agents in meat and poultry products as well as fruits and vegetables: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 58(3), 486-511 (2018).

75. EFSA Panel on Biological Hazards, Evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for reduction of pathogens on different ready-to-eat (RTE) food products. *EFSA Journal*, 14(8), e04565 (2016).

76. Food safety and standards authority of india, (2025, August 6). Draft regulation on food additives, Food Safety and Standards (Food Products Standards and Food Additives) regulations, 2015. Retrieved from https://buly.kr/1upKVg

77. Johri, P. (2025. August 6). Antimicrobial resistance and phage therapy in India. Retrieved from https://www.the-microbiologist.com/features/antimicrobial-resistance-and-phage-therapy-in-india/1386.article

78. Lee, S., Lynch, S., Lin, R.C.Y., Myung, H., Iredell, J.R., Phage therapy in Korea: A prescribers' survey of attitudes amongst Korean infectious diseases specialists towards phage therapy. *Infect. Chemother.*, 56(1), 57-65 (2024).

79. Verbeken, G., Pirnay, J.P., De Vos, D., Jennes, S., Zizi, M., Lavigne, R., Casteels, M., Huys, I., Optimizing the European regulatory framework for sustainable bacteriophage therapy in human medicine. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 60(3), 161-172 (2012).

80. Yang, Q., Le, S., Zhu, T., Wu, N., Regulations of phage therapy across the world. *Front. Microbiol.*, 14, 1250848 (2023).

81. European Medicines Agency, (2025, August 6). Human regulatory, Clinical Trials Regulation. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-regulation

82. Food safety and standards authority of india, (2025, August 6). Draft regulation on food additives, Food Safety and Standards (Food Products Standards and Food Additives) regulations, 2015. Retrieved from https://buly.kr/1upKVg

83. Phageguard, (2025, August 6). Regulation background. Retrieved from https://www.phageguard.com/approvals

84. Ranjith, G., Pujar, A.A., Dubey, A.K., Venkatesh, P., Antimicrobial resistance and phage therapy in the Indian context. *Curr. Sci.*, 117(4), 562–564 (2019).

85. Peifen, C., Yingjun, K., Si, W., Xiaowen, G., Yang, Z., Xin, T., Yingfei, M., Hongzhou, L., A case report of phage therapy against lung infection caused by Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Electron. J. Emerging Infect. Dis.*, 7(2), 71 (2022).

86. Li, H., Wan, X., Li, W., Bacteriophages in the treatment of tuberculosis uicers. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 19, 151–152 (2009).

87. Liang, S., Qi, Y., Yu, H., Sun, W., Raza, S.H.A., Alkhorayef, N., S. Alkhalil, S., Salama, E.E.A., Zhang, L., Bacteriophage therapy as an application for bacterial infection in China. *Antibiot.*, 12(2), 417 (2023).

88. Lu, J., Xu, L., Wei, W., He, W., Advanced therapy medicinal products in China: regulation and development. *MedComm*, 4(3), e251 (2023).

89. Shenzhen Municipal Development and Reform Commission. (2025. August 6). Notice of the shenzhen municipal development and reform commission on the issuance of three policy measures, including "Several measures to promote the high-qauality development of the biopharmaceutical industry cluster in shenzhen". Retrieved from https://www.sz.gov.cn/zfgb/2023/gb1273/content/post_10403843.html

90. Chung, J., Chang, Y., Enzyme-responsive calcium-crosslinked pectin films for controlled release of bacteriophage. *Food Hydrocolloids*, 171, 111821 (2025).

91. Yoo, S., Lee, K.M., Kim, N., Vu, T.N., Abadie, R., Yong, D., Designing phage cocktails to combat the emergence of bacteriophage-resistant mutants in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. spectrum*, *12*(1), e01258-23 (2024).

92. Hyla, K., Dusza, I., & Skaradzinska, A. (2022). Recent advances in the application of bacteriophages against common foodborne pathogens. *Antibiotics-Basel*, 11(11). 1536 https://doi.org/10.3390/antibiotics11111536

93. Intralytix, (2025, August 22). Bacteriophage products. Retrieved from https://www.intralytix.com/products

94. AgriPhage, (2025, August 22). Bacteriophage solutions for food safety. Retrieved from https://agriphage.com/food-safety/

95. Phageguard, (2025, August 22). Applications. Retrieved from https://www.phageguard.com/applications

96. CTCbio, (2025, August 22). 제품정보(항생제 대체제, 박테리오파지 플러스). Retrieved from https://ctcbio.com/business/animal_medicine_prd_info.php

97. CJBio, (2025, August 22). BIOTECTOR. Retrieved from https://cjbio.net/ko/products/biotector

98. Rivera-Lopez, E.O., Tirko, N.N., Dudley, E.G., Regulatory landscape and the potential of bacteriophage applications in the United States' food industry. *J. Food Prot.*,88(6), 100510 (2025).

99. 경농, (2025, August 22). 아그리파지 액상제(상품). Retrieved from https://buly.kr/DlJvq6Y

100. Eliava BioPreparations, (2025, August 22). Products. Retrieved from https://phage.ge/en/products

101. MediPHAGE, (2025, August 22). Продукция. Retrieved from https://buly.kr/A461Esg

102. MicrobiotiX, (2025, August 22). BACTERIOPHAGE. Retrieved from https://microbiotix.co.kr/Bacteriophage#s2022092196be912bfbf83

103. iNtRON Biotechonology, (2025, August 22). 파지리아®. Retrieved from https://www.intron.co.kr/m25.php

104. Huang, C., Zheng, R., Ding, Y., Nugen, S.R., Wang, X., Dual phage amplification-mediated multiplex detection strategies for the simultaneous detection of *Salmonella enterica* and *Staphylococcus aureus*. *Talanta*, 253, 124095 (2023).