(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年1月23日(23.01.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/018295 A1

(51) 国際特許分類:
C12N 7/01 (2006.01)
A61K 35/76 (2015.01)
A61K 38/43 (2006.01)
A61K 47/62 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/025265

(22) 国際出願日： 2024年7月12日(12.07.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-116013 2023年7月14日(14.07.2023) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(**ASTELLAS PHARMA INC.**) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 松 岡 秀 明 (**MATSUOKA Hideaki**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松井 稔幸 (**MATSUI Toshiyuki**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 坂井 星辰 (**SAKAI Seishin**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人平木国際特許事務所 (**HIRAKI & ASSOCIATES**); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目５－１ 愛宕グリーンヒルズ ＭＯＲＩタワー３２階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）
— 規則13の2に基づいて明細書とは別に提出された、寄託された生物材料に関する表示（規則13の2.4(d)(i)及び48.2(a)(viii)）
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

(54) **Title:** MODIFIED BACTERIOPHAGE

(54) 発明の名称： 改変バクテリオファージ

(57) **Abstract:** The present invention provides a bacteriophage having bacteriolytic activity against Mycobacterium avium and/or Mycobacterium intracellulare. The genome of said bacteriophage contains a nucleic acid sequence found in the genome of a bacteriophage identified by deposition number NITE BP-03513, deposition number NITE BP-03514, or deposition number NITE BP-03918. The capsid of said bacteriophage is linked to a membrane-permeable peptide via a tag.

(57) 要約：本発明は、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ ＢＰ－０３５１３若しくはＮＩＴＥ ＢＰ－０３５１４、又は受託番号ＮＩＴＥ ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムに示される核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージを提供する。

WO 2025/018295 A1

明　細　書

発明の名称 ： 改変バクテリオファージ

技術分野

[0001] 本発明は、新規なバクテリオファージ及び改変バクテリオファージ、並びにこれらのバクテリオファージの用途に関する。

背景技術

[0002] 非結核性抗酸菌（Ｎｏｎ－ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｕｓ　ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ：ＮＴＭ）症は、結核菌、らい菌以外の抗酸菌による感染症である。ＮＴＭは、湖沼や土壌などに存在する環境常在菌であり、エアロゾル等の吸入により呼吸器症状を引き起こす。ＮＴＭの例としては、マイコバクテリウム・アビウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｖｉｕｍ（Ｍ．ａｖｉｕｍ））、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ（Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、マイコバクテリウム・フォーチュイタム（Ｍ．ｆｏｒｔｕｉｔｕｍ）、マイコバクテリウム・ケロネー（Ｍ．ｃｈｅｌｏｎａｅ）、マイコバクテリウム・ゴルドナエ（Ｍ．ｇｏｒｄｏｎａｅ）、マイコバクテリウム・ツラガイ（Ｍ．ｓｚｕｌｇａｉ）、マイコバクテリウム・カンサシ（Ｍ．ｋａｎｓａｓｉｉ）、マイコバクテリウム・ゲナベンス（Ｍ．ｇｅｎａｖｅｎｓｅ）等が挙げられる（Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．２００４；３２：２５７．）。中でも、マイコバクテリウム・アビウムとマイコバクテリウム・イントラセルラーレを含むマイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｖｉｕｍ　ｃｏｍｐｌｅｘ：ＭＡＣ）に起因する感染症はＭＡＣ症と呼ばれ、そのうち特に肺感染症は肺ＭＡＣ症と呼ばれている。

[0003] ＮＴＭ症を含む細菌感染症の治療方法は、一般的に、マクロライド系抗生物質を含む多剤併用療法であるが、近年、バクテリオファージ（以下、ファージとも称する）の溶菌活性を利用したファージ療法が知られている（Ｍｉｃｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｓ．２０２１；９（３）：５９６．、国際公開第２

０２１／０９２３６２号）。例えば、マイコバクテリウム・アビウムに対して溶菌活性を示すファージとして、Ｄ２９、ＴＭ４、ＺｏｅＪが報告されている（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ　２００６；５５（１）：３７．、Ｍｉｃｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｓ．２０２１；９（３）：５９６．、Ｍｉｃｒｏｂ．Ｄｒｕｇ　Ｒｅｓｉｓｔ．２００６；１２：１．）。

[0004] バクテリオファージは、細菌を宿主とするウイルスである。特定の細菌に感染したファージは、自身のゲノムを細菌内に注入し、宿主細菌の代謝機構を利用し子孫ファージを増殖させる。その後、ファージゲノムに搭載されている溶菌酵素により細菌の細胞壁が破壊され、子孫ファージが放出されるとともに、宿主細菌は死滅する。

[0005] ファージは、大きく非テンペレートファージ（溶菌性ファージ）とテンペレートファージ（溶原性ファージ）に分類することができる（Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃａ（Ｃａｉｒｏ）.２０１４;２０１４：５８１６３９.）。非テンペレートファージは、宿主細菌ＤＮＡに組み込まれることなく、複製する。細菌内で子孫ファージを増殖させ、細菌の溶解及び成熟ファージ粒子の放出を行う。一方で、テンペレートファージは、細菌に感染した後、宿主細菌ＤＮＡに組み込まれ、宿主細菌ＤＮＡと共に複製される。宿主細菌ＤＮＡに組み込まれただけでは宿主細菌に対しては無害であり、溶原化状態（ファージＤＮＡが宿主細菌ＤＮＡへ組み込まれ、宿主細菌ＤＮＡとともに複製される状態）を維持することが可能となる。しかし、テンペレートファージに紫外線等の外部刺激が加わると、テンペレートファージは非テンペレートファージのように溶菌酵素を放出し、宿主細菌の溶解及び成熟ファージ粒子の放出を行う。

[0006] 溶原化の要素に関与する遺伝子を欠損させたファージも報告されている。例えば、インテグラーゼ遺伝子を欠損させたファージ（Ｎａｔ　Ｍｅｄ．２０１９；２５（５）：７３０．）やインテグラーゼ遺伝子及びイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損させたファージ（ｍＢｉｏ．２０２１；１２（３

）：ｅ００９７３．）が報告されている。

[0007] ファージは頭部（ファージゲノムを格納したカプシド）及び尾部から構成される。ファージのカプシドは、宿主細菌内でファージゲノムからカプシドを構成する複数種のタンパク質が合成され、これらカプシドを構成するタンパク質が組み立てられることによって作製される。あるカプシド構成タンパク質をコードするＤＮＡ配列に目的のペプチドあるいはタンパク質をコードするＤＮＡ配列を連結したプラスミド及びファージゲノムを宿主細菌に導入することで、カプシドに目的のペプチドあるいはタンパク質を付加したファージが作製される。例えば、野生のＴＭ４ファージのカプシド構成タンパク質をコードするＤＮＡ配列の下流にＳタグペプチドをコードするＤＮＡ配列を連結したプラスミドを保持させた遺伝子組換え宿主細菌に対し、野生のＴＭ４ファージを感染させると、Ｓタグペプチドが融合したカプシドタンパク質を持つ改変ＴＭ４ファージを取得できること（非特許文献１）が報告されている。

[0008] ＭＡＣは細胞内にも感染することが知られている。ファージを細胞内へ効率よく送達することができれば、当該ファージは細胞内のＭＡＣを溶菌することができるため、より強力な治療効果を持つことが期待される。細胞内へバクテリオファージを送達させる有効な手段の一つとして、細胞膜透過性ペプチド（Ｃｅｌｌ Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ Ｐｅｐｔｉｄｅ：ＣＰＰ）の利用が議論されている（非特許文献２）。

[0009] ＣＰＰとしては、数多くの配列が知られる。例えば、マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）由来のタンパク質であるＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃｅｌｌ ｅｎｔｒｙ ｐｒｏｔｅｉｎ（Ｍｃｅ１Ａ）の中に含まれるペプチドであるＩｎｖ３がＣＰＰ活性を有すること（非特許文献３）が報告されている。

先行技術文献

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Ａｐｐｌ Ｅｎｖｉｒｏｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２０１３；

７９（１８）：５６０８

非特許文献2：Ａｄｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ．２０２１；１７６：１１３８６４

非特許文献3：Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２００６；３５３（１）：７

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の課題は、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージを提供することである。本発明の別の課題は、肺ＭＡＣ症などの非結核性抗酸菌症を予防又は治療するための手段及び方法、特にバクテリオファージ及び医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、バクテリオファージの作製において相当の創意検討を重ねた結果、新規のバクテリオファージを取得し（実施例１）、当該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有すること（実施例２）を見出した。また、カプシドに改変を有するバクテリオファージを取得した（実施例３）。そして新規のバクテリオファージ及び改変バクテリオファージがマイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有すること（実施例４～５）を見出した。さらに、本発明者らは、特定のバクテリオファージ株の組み合わせを含む医薬組成物が優れた殺菌活性を有すること（実施例６）を見出した。以上の知見から本発明を完成した。

[0013] すなわち、本発明は、医学上又は産業上有用な物質又は方法として以下の発明を含んでもよい。

［１］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性

を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

［２］前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、［１］に記載のバクテリオファージ。

［３］前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、［１］又は［２］に記載のバクテリオファージ。

［４］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

［５］前記カプシドがＳタグを介してさらに細胞膜透過性ペプチドと連結されている、［１］～［４］のいずれかに記載のバクテリオファージ。

［６］前記細胞膜透過性ペプチドがＩｎｖ３を含む、［５］に記載のバクテリオファージ。

［７］［１］～［６］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

［８］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージの１又は２以上の株をさらに含む、［７］に記載の医薬組成物。

[0014] ［９］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミ

ュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

［１０］凍結融解に対して耐性を有する、［９］に記載のバクテリオファージ。

［１１］前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、［９］に記載のバクテリオファージ。

［１２］前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、［９］又は［１１］に記載のバクテリオファージ。

［１３］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株である、バクテリオファージ。

［１４］前記バクテリオファージのカプシドがタグと連結されている、［９］～［１３］のいずれかに記載のバクテリオファージ。

［１５］前記バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、［９］～［１３］のいずれかに記載のバクテリオファージ。

［１６］前記タグがＳタグである、［１４］又は［１５］に記載のバクテリオファージ。

［１７］前記細胞膜透過性ペプチドがＩｎｖ３を含む、［１５］又は［１６］に記載のバクテリオファージ。

［１８］［９］～［１７］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

［１９］マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージの１又は２以上の株をさらに含む、［１８］に記載の医薬組成物。

[0015] ［２０］［１］～［６］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び下記（

１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、［７］に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0016] ［２１］［１］～［６］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、［７］に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0017] ［２２］［１］～［６］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、［７］に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0018] ［２３］［１］～［６］のいずれかに記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、［７］に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0019] ［２４］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0020] ［２５］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［２４］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0021] ［２６］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［２４］又は［２５］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定

されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0022] ［２７］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0023] ［２８］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0024] ［２９］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［２８］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0025] ［３０］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［２８］又は［２９］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ

。

[0026] ［３１］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0027] ［３２］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0028] ［３３］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［３２］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ

。

[0029] ［３４］下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、［３２］又は［３３］に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0030] ［３５］下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イン

トラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0031] ［３６］非結核性抗酸菌症の予防又は治療用医薬組成物である、［７］、［８］、［１８］、［１９］、及び［２０］～［３５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［３７］非結核性抗酸菌症が肺ＭＡＣ症である、［３６］に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0032] 本発明のバクテリオファージ及び改変バクテリオファージ、並びに医薬組成物はマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を示し、本発明のバクテリオファージ及び改変バクテリオファージ、並びに医薬組成物は肺ＭＡＣ症などの非結核性抗酸菌症の予防又は治療に使用できると期待される。

図面の簡単な説明

[0033] [図1]＃６３溶原遺伝子欠損株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ）、及び、＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ_Ｒ１２－２３）について、凍結融解操作による物理的な損傷がファージの数に及ぼす影響を、プラーク形成アッセイにより比較した結果を示す写真である。

[図2]マイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５（Ａ）、又は、クラリスロマイシン耐性マイコバクテリウム・イントラセルラーレＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡＣ－４７５株（Ｂ）に対する、１．Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｄ２９Δｉｎｔ－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）、２．Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株（Ｂ１Δｒｅｐ，ｉｎｔ

－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）、３．Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ＿Ｒ１２－２３－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）、及び、４．＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ＿Ｒ１２－２３）の溶菌活性を示す写真である。

[図3]Ａ；細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対する、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｎ）、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｃ）、Ｄ２９溶原遺伝子欠損株のバクテリオファージの殺菌活性を示すグラフである。Ｂ；細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－１２に対する、Ｓタグ融合＃６３凍結融解耐性株、＃６３凍結融解耐性株のバクテリオファージの殺菌活性を示す。縦軸は、コロニー形成単位濃度（ＣＦＵ／ｍＬ）を示す。バーは幾何平均値を表す。

[図4]細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対する、各種のバクテリオファージカクテルの殺菌活性を示すグラフである。縦軸は、コロニー形成単位濃度（ＣＦＵ／ｍＬ）を示す。バーは幾何平均値を表す。

[図5]細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対する、各種のバクテリオファージの殺菌活性を示すグラフである。縦軸は、コロニー形成単位濃度（ＣＦＵ／ｍＬ）を示す。バーは幾何平均値を表す。＊＊はＴｕｋｅｙの多重比較検定法により有意水準１％未満で検定した場合に、群間に有意な差が認められたことを示す（ｐ＜０．０１）。

発明を実施するための形態

[0034] 本出願は、２０２３年７月１４日出願の日本国特許出願第２０２３－１１６０１３号の優先権を主張するものであり、その全内容を参照により本明細書に組み入れる。

[0035] 以下に、本発明について詳述する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態のみに限定する趣旨ではない

。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、様々な形態で実施をすることができる。

[0036] ＜１．本発明のバクテリオファージ＞

一態様において、本発明は、新規なバクテリオファージを提供する（以下、「本発明のバクテリオファージ」と称することがある）。本発明に係るバクテリオファージは、非結核性抗酸菌（ＮＴＭ）、特に肺ＭＡＣ症の原因となるマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージである。

[0037] 本発明のバクテリオファージである＃６３凍結融解耐性株は、本出願人により、特許微生物の寄託のためのブダペスト条約の規定に基づく国際寄託当局である独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２２号室）に２０２３年６月２２日付で国際寄託されている（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８）。

[0038] １つの実施形態において、本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージが含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）溶原遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[0039] 本明細書における「同一性」とは、当技術分野で公知の技術によって決定される塩基配列又はアミノ酸配列の同一性を意味する。配列アラインメントの方法として、一般的に公開されているアラインメントソフトウェアを使用することができる。例えば、ＣＬＵＳＴＡＬ　Ｗ　ｐｒｏｇｒａｍ（Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ．１９９４；２２（２２）：４６７３－８０）、ＦＡＳＴＡ　ｐｒｏｇｒａｍ（Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏ

ｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ．１９８８；８５（８）：２４４４－８）、ＢＬＡＳＴ ｐｒｏｇｒａｍ（ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、ＢＬＡＳＴＸ、ＴＢＬＡＳＴＮ、ＴＢＬＡＳＴＸ等が含まれる）（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．１９９０；２１５（３）：４０３－１０）などを使用できるが、これらに限定されない。具体的な配列アラインメントの方法として、例えば、ＮＥＥＤＬＥ ｐｒｏｇｒａｍ（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．１９７０；４８（３）：４４３－５３）検索によりデフォルトで用意されているパラメータを用いて得られた値Ｉｄｅｎｔｉｔｙを意味する。前記のパラメータは以下のとおりである。

Ｇａｐ ｐｅｎａｌｔｙ＝１０

Ｅｘｔｅｎｄ ｐｅｎａｌｔｙ＝０．５

Ｍａｔｒｉｘ＝ＥＢＬＯＳＵＭ６２

[0040] 本明細書における「溶原遺伝子」とは、溶原化状態の誘導及び／又は維持に関与する遺伝子を意味する。「溶原遺伝子」の例として、インテグラーゼ遺伝子やイミュニティリプレッサー遺伝子、Ｃｒｏ遺伝子等があげられ、具体的な溶原遺伝子及びその配列情報も公知である（Ｎａｔ Ｍｅｄ．２０１９；２５（５）：７３０．、ｍＢｉｏ．２０２１；１２（３）：ｅ００９７３．、Ｃｅｌｌ．２０１８；１７２（６）：１２６０．）。

[0041] 本明細書において、「溶原遺伝子を欠損している」とは、１）バクテリオファージのゲノム配列から少なくとも１つの溶原遺伝子の全長が欠失していること、又は、２－１）バクテリオファージのゲノム配列から少なくとも１つの溶原遺伝子領域の一部を欠失、置換、挿入、付加若しくはそれらの組み合わせにより改変させることで、該バクテリオファージが溶菌性バクテリオファージになっていること、若しくは、２－２）該溶原遺伝子の機能が欠損していることを意味する。溶原遺伝子の欠損は、欠損させる溶原遺伝子の種類に応じて当技術分野で公知の方法により行うことができる（例えば、Ｎａ

ｔ　Ｍｅｄ．２０１９；２５（５）：７３０．、ｍＢｉｏ．２０２１；１２（３）：ｅ００９７３．、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ．２００８；３（１２）：ｅ３９５７．）。

[0042] 本明細書において、「マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有する」とは、マイコバクテリウム・アビウム又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに属する菌の少なくとも１種の株に対して溶菌斑を示すことを意味する。これらの菌に対する溶菌活性の確認は、当技術分野で公知の方法及び手段を使用して行うことができる。例えば、本明細書の実施例４に記載の方法を用いておよそ10^{10}ｐｆｕ／ｍＬ～10^{5}ｐｆｕ／ｍＬのバクテリオファージ（又は複数のバクテリオファージの混合物）がマイコバクテリウム・アビウム又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌斑を示すか否かを確認することにより、バクテリオファージが溶菌活性を有するか否かを確認することができる。

[0043] １つの実施形態において、本発明のバクテリオファージは、凍結融解に対して耐性を有する。例えば、本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージが含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）溶原遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有している、バクテリオファージ。

[0044] 本明細書において、「凍結融解に対して耐性を有する」とは、バクテリオファージは凍結融解処理によりその一部が死滅又は損傷することが知られているが、バクテリオファージが凍結融解処理後にも所望の程度に維持されていることを意味する。例えば、凍結融解処理後のバクテリオファージが、凍結融解処理前と比較してほぼ同等の数を維持している、又は凍結融解処理前

と比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％若しくはそれ以上の数を維持している。凍結融解に対して耐性を有するか否かは、当技術分野で公知の方法及び手段を使用して確認することができる。例えば、本明細書の実施例２に記載の方法を用いてバクテリオファージが凍結融解処理の前後で数の減少を示すか否かを確認することにより、バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有するか否かを確認することができる。あるいは、バクテリオファージの活性（例えば、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性）が、凍結融解処理後に所望の活性を保持しているかどうかを確認することによっても、凍結融解に対して耐性を有するか否かを確認することができる。例えば、凍結融解処理後のバクテリオファージが、凍結融解処理前の活性と比較してほぼ同等の活性を保持している、又は凍結融解処理前の活性と比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％若しくはそれ以上の活性を保持している場合には、そのバクテリオファージは凍結融解に対して耐性を有しているといえる。

[0045] １つの実施形態において、本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージが含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[0046] 「インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している」とは、１）バクテリオファージのゲノム配列からインテグラー

ゼ遺伝子及び／若しくはイミュニティリプレッサー遺伝子の全長が欠失していること、又は、２－１）バクテリオファージのゲノム配列からインテグラーゼ遺伝子及び／若しくはイミュニティリプレッサー遺伝子の一部を欠失、置換、挿入、付加若しくはそれらの組み合わせにより改変させることで、該バクテリオファージが溶菌性バクテリオファージになっていること、若しくは、２－２）インテグラーゼ遺伝子及び／若しくはイミュニティリプレッサー遺伝子の機能が欠損していることを意味する。上述したように、インテグラーゼ遺伝子及びイミュニティリプレッサー遺伝子などの溶原遺伝子の欠損は、欠損させる溶原遺伝子の種類に応じて当技術分野で公知の方法により行うことができる（例えば、Ｎａｔ　Ｍｅｄ．２０１９；２５（５）：７３０．、ｍＢｉｏ．２０２１；１２（３）：ｅ００９７３．、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ．２００８；３（１２）：ｅ３９５７．）。

[0047] １つの実施形態において、本発明のバクテリオファージには、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、又は９９％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージが含まれる。

[0048] 本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージが含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0049] 本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージが含まれる：

バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0050] 本発明のバクテリオファージには、下記のバクテリオファージも含まれる：

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ。

[0051] 本発明のバクテリオファージには、以下のバクテリオファージも含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列において１～５０００個（例えば、１～１０００個、１～５００個、又は１～１００個）の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加され、又はそれらの組み合わせにより改変された核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[0052] 上記の塩基の欠失、置換、挿入又は付加などの改変について、複数の改変が連続していてもよいし、又は複数の改変が異なる位置に存在してもよい。そのような改変体はマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性（及び、任意により凍結融解に対する耐性）を有する限り、本発明のバクテリオファージに含まれる。

[0053] バクテリオファージの継代培養、生産及び／又は複製の過程でバクテリオファージに含まれるゲノムの核酸配列が一部欠失、置換、挿入及び／又は付加されたバクテリオファージ変異体が生じる可能性がある。そのような変異体も、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性（及び、任意により凍結融解に対する耐性）を有する限り、本発明のバクテリオファージに含まれる。

[0054] 本発明のバクテリオファージには、マイコバクテリウム・アビウム及び／

又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性（及び、任意により凍結融解に対する耐性）を有する限り、上記受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージの継代株も含まれる。

[0055] 本明細書において、「継代株」とは、分譲されたバクテリオファージを継代培養することで得られたバクテリオファージを意味する。

[0056] 本発明には、本発明のバクテリオファージに含まれるゲノムからなるポリヌクレオチドも含まれる（以下、「本発明のゲノム」と称することがある）。したがって、本発明は、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つインテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージゲノムのポリヌクレオチド、及び、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージゲノムのポリヌクレオチドを提供する。１つの実施形態において、該ポリヌクレオチドは、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージをコードするポリヌクレオチドである。

[0057] １つの実施形態において、本発明のゲノムには、（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、又は９９％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しているゲノムが含まれる。

[0058] 本発明のゲノムには、以下のゲノムが含まれる：

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、ゲノム。

[0059] 本発明のゲノムには、以下のゲノムが含まれる：

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージの

ゲノムの核酸配列からなる、ゲノム。

[0060] 本発明のゲノムは、当該技術分野において公知の一般的な技術、例えば、組換えＤＮＡ技術（例えばポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅、クローニング）、酵素的若しくは化学的合成、又はその組合せを使用して作製することができる。例えば、本発明のゲノムの部分塩基配列を含む複数のポリヌクレオチドを遺伝子工学的手法により連結することで、本発明のゲノムを作製することができる。１つの実施形態において、本発明のゲノムは、その全長又は部分配列が当技術分野において公知のベクターに含まれていてもよい。

[0061] 本発明のバクテリオファージは、上記寄託センターに分譲請求を行うことにより、入手することができる。

[0062] また、本発明のバクテリオファージは、当該技術分野において公知の一般的な技術により、分譲したバクテリオファージのゲノムの核酸配列を読解し、当該配列情報に基づいて、作製することができる。例えば、上記方法で作製された本発明のゲノムをエレクトロポレーション法により宿主細菌（例えば、マイコバクテリウム属に対して溶菌活性を示すバクテリオファージを取得するためであれば、マイコバクテリウム属を宿主細菌として使用する）に導入する。そして、軟寒天を重層したプレートにゲノムが導入された細菌を添加し、培養する。その後、プラークアッセイにより、単一溶菌斑を取得する。単一溶菌斑を宿主細菌培養液に加えて培養し、静置又は遠心分離により得られた培養上清をフィルター処理することで、本発明のバクテリオファージを作製することができる。また、本発明のバクテリオファージを作製するために、Ｂａｃｔｅｒｉｏｐｈａｇｅ Ｒｅｃｏｍｂｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｅｄ ＤＮＡ（ＢＲＥＤ）（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２００８；３（１２）：ｅ３９５７．）を用いてファージゲノムから溶原遺伝子を欠損させることができる。

[0063] 本発明のバクテリオファージは、当該技術分野において公知の一般的な培養、単離及び精製方法により調製することができる。例えば、宿主細菌（マイコバクテリウム・スメグマティス、マイコバクテリウム・アビウム又はマ

イコバクテリウム・イントラセルラーレなど）を事前に培養し、本発明のバクテリオファージを該宿主細菌に感染させ、３７℃で培養する。培養後、静置又は遠心分離により得られた培養上清をフィルター処理することで、精製したバクテリオファージを取得することができる。培地は使用する細菌に応じて適宜選択することができ、例えば、マイコバクテリウム・スメグマティスを培養する場合は、７Ｈ９培地を使用することができる。複数のバクテリオファージを調製する場合、別の宿主細菌において増殖させてもよいし、同じ宿主細菌で増殖させてもよい。

[0064] さらに、本発明のバクテリオファージは、当該技術分野において公知の適切な方法を行うことにより、種々の形態（液体、凍結乾燥等）で保存することができる。

[0065] ＜２．本発明の改変バクテリオファージ＞

別の態様において、本発明は、改変バクテリオファージを提供する（以下、「本発明の改変バクテリオファージ」と称することがある）。本発明に係る改変バクテリオファージは、頭部（カプシドとも称する）及び／又は尾部が改変されたバクテリオファージである。

[0066] 改変されるバクテリオファージは、非結核性抗酸菌（ＮＴＭ）、特に肺ＭＡＣ症の原因となるマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであれば、特に限定されるものではない。例えば、以下の（１）～（３）のいずれかのバクテリオファージを改変することができる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）溶原遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イン

トラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）溶原遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）溶原遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[0067]　１つの実施形態において、改変されるバクテリオファージは、以下の（１）～（３）のいずれかを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４

で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[0068] １つの実施形態において、改変されるバクテリオファージは、以下の（１）～（３）のいずれかを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0069] １つの実施形態において、改変されるバクテリオファージは、以下の（１）～（３）のいずれかを含む：

（１）バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；

（２）バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；

（３）バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0070] 改変されるバクテリオファージには、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有する限り、上記受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８、又は受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージの継代株も含まれる。

[0071] １つの実施形態において、改変されるバクテリオファージは、以下の（１）～（３）のいずれかを含む：

（１）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株；

（２）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株；

（３）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ又はその継代株。

[0072] なお、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ（＃６３凍結融解耐性株＃６３ΔＲ１２－２３）は、本出願人により、特許微生物の寄託のためのブダペスト条約の規定に基づく国際寄託当局である独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２２号室）に２０２３年６月２２日付で国際寄託されている（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８）。

[0073] 受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ（Ｄ２９溶原遺伝子欠損株Ｄ２９Δ）は、本出願人により、特許微生物の寄託のためのブダペスト条約の規定に基づく国際寄託当局である独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２２号室）に２０２１年８月２６

日付で国際寄託されている（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３）。

[0074] 受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ（Ｂ１溶原遺伝子欠損株Ｂ１Δ）は、本出願人により、独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２２号室）に２０２１年８月２６日付で国際寄託されている（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４）。

[0075] 改変されるバクテリオファージのうち、受託番号で特定されるバクテリオファージは、上記寄託センターに分譲請求を行うことにより、入手することができる。

[0076] 改変されるバクテリオファージの調製及び培養は、前項＜１．本発明のバクテリオファージ＞と同様に行うことができる。

[0077] １つの実施形態において、改変は、カプシド及び／又は尾部のタグペプチドとの連結を含む。タグペプチドとしては、Ｓタグ、Ｔ７タグ、Ｈｉｓタグ、ＦＬＡＧタグ等の当該分野で公知の種々のタグペプチドが使用されうる。１つの実施形態において、改変は、カプシド及び／又は尾部のＳタグとの連結を含む。すなわち、本発明の改変バクテリオファージのカプシド及び／又は尾部はＳタグに連結されている。１つの実施形態において、改変は、カプシドのＳタグとの連結を含む。

[0078] Ｓタグとは、タグペプチドの１種であり、アミノ酸配列ＷＳＨＰＱＦＥＫ（配列番号２）を含み、当該技術分野において公知である。カプシド及び／又は尾部に連結されるＳタグの数は特に限定されず、例えば、任意のタンパク質に対し１個、２個、４個であってもよい。

[0079] バクテリオファージのカプシド及び／又は尾部にタグペプチド（例えば、Ｓタグ）を連結させる方法として、当業者であれば、慣用的な方法により行うことができる。例えば、カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質をコードするＤＮＡ配列の上流又は下流にＳタグペプチドをコードするＤＮＡ配列を含むポリヌクレオチドを連結したプラスミドをバクテリオファージの宿主細菌に導入し、カプシド構成タンパク質とＳタグとの融合タン

パク質を当該宿主細菌において発現させ、そこへバクテリオファージを感染させることにより、カプシド及び／又は尾部にＳタグが連結されたバクテリオファージを作製することができる。本明細書において、カプシド及び／又は尾部にＳタグが連結されたバクテリオファージを、Ｓタグ融合バクテリオファージと称する場合もある。カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質として、一般的にカプシドを構成することが知られているメジャーカプシドプロテイン、マイナーカプシドプロテイン、アクセサリープロテイン、ネックプロテイン、尾部を構成することが知られているテールプロテインと呼ばれるプロテイン群に含まれるプロテイン等が使用できる。例えば、非特許文献１において、カプシドにＳタグが連結された改変ファージが報告されている。カプシドへのＳタグの連結は、カプシド構成タンパク質のＮ末端側へのＳタグペプチドの連結であってもよいし、又はＣ末端側への連結であってもよい。

[0080] カプシド及び／又は尾部にタグペプチド（例えば、Ｓタグ）が連結された改変バクテリオファージは、非改変バクテリオファージと比べて、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性が高い。例えば、改変バクテリオファージは、溶菌活性が、非改変バクテリオファージと比べて少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％高い。溶菌活性は、例えば実施例５に記載の方法により確認することができる。

[0081] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニ

ティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0082] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0083] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0084] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0085] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特

定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0086] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0087] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0088] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0089] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[0090] １つの実施形態において、改変は、カプシド及び／又は尾部の、直接的又は間接的な細胞膜透過性ペプチドとの連結を含む。すなわち、本発明の改変バクテリオファージのカプシド及び／又は尾部は、直接的又は間接的に細胞膜透過性ペプチドに連結されている。間接的に連結させる場合には、例えば、リンカーやタグを利用することができる。

[0091] １つの実施形態において、改変は、カプシド及び／又は尾部の、直接的な細胞膜透過性ペプチドとの連結を含む。

[0092] 本明細書において、細胞膜透過性ペプチド（ＣＰＰ）とは、バクテリオファージのカプシド及び／又は尾部に連結された場合に、そのバクテリオファージの細胞内への取り込みを増大させるペプチドを意味する。ＣＰＰは、当該技術分野において周知であり、多くのＣＰＰの配列及びそのメカニズムが報告されている（例えば、Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２０２１；４７（４）：４６１）。例えば、ＣＰＰとしては、限定されるものではないが、ｒＭｃｅｌａ配列の２５～４６位のペプチドＩｎｖ３（ＴＫＲＲＩＴＰＫＤＶＩＤＶＲＳＶＴＴＥＩＮＴ：配列番号１）、１～６０位のペプチドＩｎｖ５（Ａｎａｌ.Ｂｉｏｃｈｅｍ．２００６；３５３（１）：７）；Ｒ９、ＴＡＴ、ＴＰ１０、Ｌ１７Ｅ等が挙げられる。

[0093] １つの実施形態において、改変は、カプシド及び／又は尾部の、タグを介した細胞膜透過性ペプチドとの連結を含む。

[0094] タグは、カプシド及び／又は尾部と細胞膜透過性ペプチドとを連結することができるタグペプチドであれば、特に限定されるものではない。例えば、

タグとしては、Ｓタグ、Ｔ７タグ、Ｈｉｓタグ、ＦＬＡＧタグ等が挙げられる。カプシド及び／又は尾部へのタグを介した細胞膜透過性ペプチドの連結は、カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質のＮ末端側への連結であってもよいし、又はＣ末端側への連結であってもよい。

[0095] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0096] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0097] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージ

のカプシドがＳタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0098] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0099] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドが細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0100] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有しており、該バクテリオファージのカプシドが細胞膜透過

性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0101] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドが細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0102] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドが細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0103] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドが細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0104] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バク

テリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0105] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有しており、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0106] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0107] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バク

テリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0108] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ。

[0109] １つの実施形態において、改変バクテリオファージに連結されるタグはＳタグを含む。

[0110] １つの実施形態において、改変バクテリオファージに連結される細胞膜透過性ペプチドはＩｎｖ３を含む。

[0111] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0112] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラ

セルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0113] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0114] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0115] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニ

ティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0116] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージが凍結融解に対して耐性を有しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0117] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0118] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグをＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0119] １つの実施形態において、本発明の改変バクテリオファージには、以下が

含まれる：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0120] カプシド及び／又は尾部への直接的な又はタグを介した細胞膜透過性ペプチドの連結は、当業者であれば、慣用的な方法により行うことができる（非特許文献１，非特許文献２）。例えば、カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質をコードするＤＮＡ配列の上流又は下流に、細胞膜透過性ペプチド又はタグ及び細胞膜透過性ペプチドをコードするＤＮＡ配列を含むポリヌクレオチドを連結したプラスミドをバクテリオファージの宿主細菌に導入し、カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質と、細胞膜透過性ペプチド又はタグ及び細胞膜透過性ペプチドとの融合タンパク質を当該宿主細菌において発現させ、そこへバクテリオファージを感染させることにより、カプシド及び／又は尾部に細胞膜透過性ペプチド又はタグ及び細胞膜透過性ペプチドが連結されたバクテリオファージを作製することができる。本明細書において、カプシド及び／又は尾部にタグ及び細胞膜透過性ペプチドが連結されたバクテリオファージを、タグ及び細胞膜透過性ペプチド融合バクテリオファージと称する場合もある。カプシド構成タンパク質及び／又は尾部構成タンパク質として、一般的にカプシドを構成することが知られているメジャーカプシドプロテイン、マイナーカプシドプロテイン、アクセサリープロテイン、ネックプロテイン、尾部を構成することが知られているテールプロテインと呼ばれるプロテイン群に含まれるプロテイン等が使用できる。

[0121] カプシド及び／又は尾部に直接的又はタグを介して細胞膜透過性ペプチドが連結された改変バクテリオファージは、非改変バクテリオファージと比べ

て、細胞内のマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性が高い。例えば、改変バクテリオファージは、細胞内のマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性が、非改変バクテリオファージと比べて少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％高い。細胞内のマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対する溶菌活性は、例えば、実施例５～６に記載の方法を用いてマイコバクテリウム・アビウム又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレが改変バクテリオファージ（又は複数のバクテリオファージの混合物）処理の前後で数の減少を示すか否かを確認することにより、改変バクテリオファージが細胞内マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するか否かを確認することができる。

[0122] ＜３．本発明の医薬組成物及びバクテリオファージの用途＞

本発明のバクテリオファージ及び／又は本発明の改変バクテリオファージは、非結核性抗酸菌（ＮＴＭ）、特に肺ＭＡＣ症の原因となるマイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有する。そのため、本発明のバクテリオファージ及び／又は本発明の改変バクテリオファージは、非結核性抗酸菌症（ＮＴＭ症）、特に肺ＭＡＣ症の治療又は予防に有効であると期待される。

[0123] 別の態様において、本発明は、本発明のバクテリオファージ及び／又は本発明の改変バクテリオファージの用途、例えば有効成分として本発明のバクテリオファージ及び／又は本発明の改変バクテリオファージを含む医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」と称することがある）を提供する。

[0124] 本発明の医薬組成物には、本発明のバクテリオファージ及び／又は本発明の改変バクテリオファージを含む少なくとも１種のバクテリオファージ、並びに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる。

[0125] 本発明の医薬組成物は、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコ

バクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有することが知られているバクテリオファージの１又は２以上の株をさらに含んでもよい。そのような株としては、特に限定されるものではないが、例えば、本発明のバクテリオファージ、本発明の改変バクテリオファージ、国際出願番号ＰＣＴ／ＪＰ２０２３／０１６６００に記載のバクテリオファージ等が挙げられる。

[0126] １つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであっ

て、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0127]　なお、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ（＃１２３親株）は、本出願人により、特許微生物の寄託のためのブダペスト条約の規定に基づく国際寄託当局である独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２２号室）に２０２１年８月２６日付で国際寄託されている（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９）。

[0128]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム

・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0129]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであっ

て、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0130]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであっ

て、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがさらにタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがさらにタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0131]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該

バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0132]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0133]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該

バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0134]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、下記の本発明の改変バクテリオファージ：

マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ、及び

下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージを含む：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0135] 本発明の医薬組成物は、当該分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用される方法によって調製することができる。これら医薬組成物の剤型の例としては、例えば、注射剤、点滴用剤、粉末吸入剤、ネブライザー等の非経口剤が挙げられ、静脈内投与又は経肺投与等により投与することができる。製剤化にあたっては、薬学的に許容される範囲で、これら剤型に応じた賦形剤、担体、又は添加剤等を使用することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、バクテリオファージと薬学的に許容される賦形剤とを混合することにより、又は薬学的に許容される賦形剤にバクテリオファージを懸濁することにより、製造することができる。

[0136] 本発明の医薬組成物には、バクテリオファージを少なくとも２種含み、且つ、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる。

[0137] 本発明の医薬組成物には、バクテリオファージを３種含み、且つ、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる。

[0138] １つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0139]　上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該

バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0140] 上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0141] １つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該

バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[0142]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性

を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0143] 上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0144] 上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）

のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0145]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イン

トラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0146]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定

されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0147] 上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0148] 上記実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージが含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[0149]　１つの実施形態において、本発明の医薬組成物には、以下の（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[0150]　本発明の医薬組成物には、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイ

コバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有する限り、上記受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４、又は受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９のいずれかで特定されるバクテリオファージの変異株も含まれる。具体的には、本発明の医薬組成物には、以下のようなバクテリオファージの変異株が含まれてもよい：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列において１～５０００個（例えば、１～１０００個、１～５００個、又は１～１００個）の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加され、又はそれらの組み合わせにより改変された核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージのカプシドがさらにタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列において１～５０００個（例えば、１～１０００個、１～５００個、又は１～１００個）の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加され、又はそれらの組み合わせにより改変された核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージのカプシドがさらにタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（３）（Ｅ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであっ

て、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列において１～５０００個（例えば、１～１０００個、１～５００個、又は１～１００個）の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加され、又はそれらの組み合わせにより改変された核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｆ）（Ｅ）のバクテリオファージのカプシドがさらにタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；並びに／あるいは、

（４）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列において１～５０００個（例えば、１～１０００個、１～５００個、又は１～１００個）の塩基が欠失、置換、挿入若しくは付加され、又はそれらの組み合わせにより改変された核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[0151] 上記の塩基の欠失、置換、挿入又は付加などの改変について、複数の改変が連続していてもよいし、又は複数の改変が異なる位置に存在してもよい。

[0152] 本発明の医薬組成物には、マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有する限り、上記受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３、受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４、又は受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９のいずれかで特定されるバクテリオファージの継代株も含まれる。

[0153] 有効な投与量、投与回数及び投与期間は、投与の目的（治療又は予防目的）、投与する対象の症状の程度や年齢、使用する製剤の剤型、又はバクテリオファージの力価等により異なる。例えば、単独バクテリオファージの有効投与量として、又は、２つ以上の複数のバクテリオファージの合計有効投与

量として、10^4～10^{14}プラーク形成単位（ｐｆｕ）程度を用いることができる。２つ以上の複数のバクテリオファージの投与量の比率は、患者の症状の程度や年齢、使用する製剤の剤型、又はバクテリオファージの力価等に応じて適宜調整することができる。例えば、医薬組成物が３つのバクテリオファージを含む場合、各バクテリオファージはほぼ等量（例えば、３．３×10^3～３．３×10^{13}ｐｆｕ）で含まれてもよいし、各バクテリオファージが異なる比率で含まれてもよい。

[0154] 本発明の医薬組成物は、ＮＴＭ症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症の予防又は治療剤として用いることができる。

[0155] 本明細書において、「治療」とは、ＮＴＭ症の症状（例えば、咳、痰、血痰、発熱、呼吸困難、倦怠感、肺の小結節、気管支拡張など）の少なくとも一部の改善、喀痰培養陰性化を含むＮＴＭ症の進行又は悪化の停止、完全な治癒などを意味する。本明細書において、「予防」とは、ＮＴＭ症に罹患していない対象がＮＴＭ症に罹患することを阻止すること、ＮＴＭ症の再発を防止することなどを意味する。

[0156] 本発明には、本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物を含む、ＮＴＭ症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症の予防又は治療用医薬組成物が含まれる。

[0157] また、本発明には、本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を包含する、対象においてＮＴＭ症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症を予防又は治療する方法が含まれる。１つの実施形態において、本発明のバクテリオファージ又は改変バクテリオファージの少なくとも２種、例えば３種を対象に投与することができ、複数のバクテリオファージは同時に投与してもよいし別個に投与してもよい。

[0158] さらに、本発明には、ＮＴＭ症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症の予防又は治療に使用するための、本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物が含まれる。さらに、本発明には、

ＮＴＭ症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症の予防又は治療用医薬組成物製造における、本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物の使用が含まれる。

[0159] 本発明において、バクテリオファージを投与する対象は、哺乳動物である限り限定されるものではなく、例えば、マウス、ラット、イヌ、ブタ、サル、ヒト等が挙げられる。例えば、ＮＴＭ症と診断された対象、ＮＴＭ症に罹患するリスクがある対象に投与される。

[0160] また本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物は、ＮＴＭ症の治療又は予防に有効な他の成分と組み合わせて使用若しくは投与されてもよく、本発明のバクテリオファージ若しくは改変バクテリオファージ又は本発明の医薬組成物はかかる他の有効成分との組合せ医薬として提供されてもよい。

[0161] 本発明について全般的に記載したが、さらに理解を得るために参照する特定の実施例をここに提供する。これらは例示を目的とするものであって、本発明を限定するものではない。

実施例

[0162] 市販のキット又は試薬等を用いた部分については、特に断りのない限り添付のプロトコールに従って実験を行った。また、便宜上、濃度ｍｏｌ／ＬをＭとして表す。例えば、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液は１ｍｏｌ／Ｌの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

[0163] ＜実施例１：新規バクテリオファージの作製＞

以下の方法により、＃６３溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１７）を親ファージとして、＃６３凍結融解耐性株を取得した。

[0164] ファージバッファー（１ｍＭ　$CaCl_2$、１０ｍＭ　$MgSO_4$、６８．４ｍＭ　ＮａＣｌ含有１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５））中で、＃６３溶原遺伝子欠損株に対し、最終濃度３３ｍＭとなるようメタンスルホン酸エチル（ナカライテスク）を添加し、３７℃・１時間反応させた。反応後の溶液をマイコバクテリウム・スメグマティスと軟寒天中で混合し、７Ｈ

１０プレート（１９ｇ／Ｌ　Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ　７Ｈ１０　Ａｇａｒ（Ｄｉｆｃｏ）、６．３ｇ／Ｌ　グリセロール、１００ｍＬ／Ｌ　Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ　ＯＡＤＣ　Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（Ｄｉｆｃｏ））に重層し３７℃・オーバーナイトで培養した。培養後のプレートにファージバッファーを加えて上清を回収し、０．２２μｍフィルターでろ過した。ろ過後の溶液を－８０℃フリーザーで凍結させた後、４℃で溶解させた。この溶液をマイコバクテリウム・スメグマティスと軟寒天中で混合し、上記と同様の操作で培養し、ろ過した上清を得た。以上の操作を１サイクルとし、延べ１２サイクルを実施した。

[0165]　１２サイクル後の上清を上記と同様の操作で培養し、単一のプラークより＃６３凍結融解耐性株を取得した。この＃６３凍結融解耐性株の受託番号は、ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８である。

[0166]＜実施例２：＃６３凍結融解耐性株の凍結融解耐性活性＞

以下の方法により、実施例１で取得した＃６３凍結融解耐性株の凍結融解耐性活性を確認した。

[0167]　７Ｈ１０プレート上で生育させたマイコバクテリウム・スメグマティスの細菌コロニーを掻き取ってＬＢ（Ｌｕｒｉａ－Ｂｅｒｔａｎｉ）培地に懸濁した後、３７℃で拡大培養した。培養後に、＃６３溶原遺伝子欠損株、又は、＃６３凍結融解耐性株を添加して１日間程度３７℃で培養を継続した。

[0168]　培養後の上清を０．２２μｍフィルターで濾過してそれぞれのファージライセートとした。次いで、それぞれのライセートを超遠心法により精製し、それぞれのファージ溶液を得た。

[0169]　超遠心法による精製：＃６３溶原遺伝子欠損株、及び、＃６３凍結融解耐性株のファージライセートにＤＮａｓｅＩ及びＲＮａｓｅＡをそれぞれ終濃度１μｇ／ｍＬとなるように加えて室温で３０分間静置した。ＮａＣｌを終濃度１Ｍとなるように加えて溶解し、氷上又は冷蔵庫で１時間静置した。ポリエチレングリコール８０００を終濃度１０％ｗ／ｖになるように加えて溶解し、氷上又は冷蔵庫で２時間静置した。１１０００ｇ、１０分間、４℃の

条件下で遠心分離操作して上清を除去し、ファージバッファーを添加して沈殿を懸濁して回収した。回収した溶液に１ｍＬあたり０．５ｇの塩化セシウムを加えて穏やかに溶かし、超遠心分離用の容器に移した。１．４５ｇ／ｍＬ、１．５ｇ／ｍＬ、１．７ｇ／ｍＬの各濃度の塩化セシウム溶液を順次、注射器を用いて容器の底に注入した。２２０００ｇ、２時間、４℃の条件下で遠心分離操作し、ファージを含むバンドを回収した。回収後のファージを含む溶液は透析によりファージバッファーへ置換し、ファージ溶液とした。

[0170] ＃６３溶原遺伝子欠損株、又は、＃６３凍結融解耐性株のファージ溶液を希釈し、それぞれ10^7ｐｆｕ／ｍＬ程度になるように調整した。それぞれのファージ溶液は、４℃で保管したサンプルと、－８０℃・１時間で凍結した後に４℃で保管したサンプルとを準備した。

[0171] ７Ｈ１０プレート上で生育させたマイコバクテリウム・スメグマティスの細菌コロニーを掻き取って、７Ｈ９培地（４．７ｇ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ７Ｈ９ Ｂｒｏｔｈ（Ｄｉｆｃｏ）、１００ｍＬ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ＯＡＤＣ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（Ｄｉｆｃｏ）、０．５ｇ／Ｌ ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）に植菌し、３日間培養した。培養液を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを除いた７Ｈ９培地で３回洗浄し、細菌懸濁液を調整した。

[0172] 細菌懸濁液３００μＬを０．６％軟寒天含有７Ｈ９培地（４．７ｇ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ７Ｈ９ Ｂｒｏｔｈ（Ｄｉｆｃｏ）、６ｇ／Ｌアガロース、１００ｍＬ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ＯＡＤＣ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（Ｄｉｆｃｏ））３ｍＬと混合し、これを７Ｈ１０プレート上に重層した。

[0173] 前記の通り準備した＃６３溶原遺伝子欠損株、及び、＃６３凍結融解耐性株のサンプル群に対し、ファージバッファーを用いて１０倍希釈を繰り返し計６段階の濃度の希釈系列とした。上記の軟寒天が完全に固化したことを確認したのち、これらを２．５μＬずつ滴下し、３７℃で一昼夜培養した。

[0174] 結果を図１に示す。＃６３溶原遺伝子欠損株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎ

ｔ）のｐｆｕが凍結融解の操作により約１０００倍減少したのと比較し、＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ_Ｒ１２－２３）のｐｆｕはほぼ同等のままであった。

[0175] ＜実施例３：カプシド改変ファージの作製＞

以下の方法によりカプシド改変ファージを作製した。

[0176] プロモーター活性に応じてＳタグ融合カプシド構成タンパク質、或いは、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合カプシド構成タンパク質を発現させる目的で、Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３）、Ｂ１溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４）、及び、実施例１で取得した＃６３凍結融解耐性株のゲノム配列から取得したそれぞれのカプシド構成タンパク質をコードする遺伝子に対し、その上流、又は、下流に、Ｓタグペプチド配列（配列番号２）、又はＳタグペプチド配列及びＩｎｖ３ペプチド配列（配列番号１）をコードする遺伝子を連結して挿入したプラスミドを作製した。

[0177] 該プラスミドをエレクトロポレーション法によりマイコバクテリウム・スメグマティスに導入して各種の融合カプシド構成タンパク質を発現させた。融合カプシドタンパク質の発現時に、カプシドタンパク質の取得元として対応するファージを感染させることで、一定の割合で融合カプシド構成タンパク質が混合したカプシドを有する、カプシド改変ファージを作製した。カプシド改変ファージはＳタグに結合する樹脂（Ｓｔｒｅｐ－Ｔａｃｔｉｎ　ＸＴ、ＩＢＡ　ＧｍｂＨ）を用いて精製した。

[0178] 同様の方法により、以下に示す各種のカプシド改変ファージを取得した。

・Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（カプシド構成タンパク質のＮ末端側に、或いは、Ｃ末端側にＳタグを融合したカプシドを有する、改変ファージ。それぞれをＳタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｎ）、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｃ）と称する。）

・Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（カプシド構成タンパク質のＣ末端側にＳタグ及びＩｎｖ３配列を融合したカプシドを有する、改変

ファージ）

・Ｓタグ融合＃６３凍結融解耐性株（カプシド構成タンパク質のＣ末端側にＳタグを融合されたカプシドを有する、改変ファージ）

・Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株（カプシド構成タンパク質のＣ末端側にＳタグ及びＩｎｖ３配列を融合したカプシドを有する、改変ファージ）

・Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株（カプシド構成タンパク質のＣ末端側にＳタグ及びＩｎｖ３配列を融合したカプシドを有する、改変ファージ）

[0179] ＜実施例４：カプシド改変ファージの溶菌活性＞

以下の方法によりカプシド改変ファージの溶菌活性を評価した。

[0180] ７Ｈ１０プレート上で３７℃、約二週間生育させたマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５、又は、クラリスロマイシン耐性マイコバクテリウム・イントラセルラーレＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡＣ－４７５株（近畿中央呼吸器センターから分譲）を掻き取って、７Ｈ９培地（４．７ｇ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ７Ｈ９ Ｂｒｏｔｈ（Ｄｉｆｃｏ））に懸濁した。懸濁の後、分光光度計を用いて最終的にＯＤ６００＝１．５になるよう７Ｈ９培地で細菌懸濁液を調整した。

[0181] 細菌懸濁液３００μＬを０．６％軟寒天含有７Ｈ９培地（４．７ｇ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ７Ｈ９ Ｂｒｏｔｈ（Ｄｉｆｃｏ）、６ｇ／Ｌアガロース、１００ｍＬ／Ｌ Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ＯＡＤＣ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（Ｄｉｆｃｏ））３ｍＬと混合し、これを７Ｈ１０プレート上に重層した。

[0182] 軟寒天が完全に固化したことを確認したのち、実施例３で取得したＳタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｄ２９Δｉｎｔ－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株（Ｂ１Δｒｅｐ，ｉｎｔ－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ＿Ｒ１２－２３－Ｓｔａｇ－Ｉｎｖ３）

、又は、実施例２で取得した＃６３凍結融解耐性株（Ｎｏ．６３Δｒｅｐ，ｉｎｔ＿Ｒ１２－２３）を、ファージバッファーを用いて10^{10}ｐｆｕ／ｍＬから10^{5}ｐｆｕ／ｍＬまでの６段階の濃度になるように希釈し、２．５μＬ滴下した。３７℃で９日間程度培養した。なお、予備検討により、固化した軟寒天にファージバッファーのみを添加しても溶菌斑ができないことは確認済みである。

[0183] 結果を図２に示す。マイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５（Ａ）、又は、クラリスロマイシン耐性マイコバクテリウム・イントラセルラーレＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡＣ－４７５株（Ｂ）の両方に対し、全てのファージによる溶菌斑が認められた。以上によりＳタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株、及び、実施例２で取得した＃６３凍結融解耐性株が、マイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有することが確認された。

[0184] ＜実施例５：カプシド改変ファージの細胞内感染菌に対する殺菌活性＞

実施例２、又は、実施例３の方法で、各種のファージ溶液を取得した。

[0185] ７Ｈ１０プレート上で３７℃、４日間から約二週間程度培養し、生育させたマイコバクテリウム・アビウムの２株（ＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５、又は、ＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－１２（近畿中央呼吸器センターから分譲））を掻き取って、細胞培養用培地に懸濁した。懸濁の後、分光光度計を用いて最終的にＯＤ６００＝０．０７になるように細菌懸濁液を調整した。マウスの気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬＦ溶液）を採取し、ＢＡＬＦ溶液からマウス肺胞マクロファージを調製し、３７℃・５％CO_2存在下で一週間程度培養した。培養後の細胞をプールし、９６ウェルプレートに１ウェルあたり10^{4}個の細胞を播種した。３７℃・５％CO_2存在下で培養し、一日後に、上清を上記の細菌懸濁液に置換した。２時間後に細菌懸濁液の上清を除去し、アミカシン含有のリン酸緩衝生理食塩水を用いて３回洗浄した後、細胞培養用培地

を添加して３日間培養した。培養後に上清を除去し、前述の方法で作製した各種のファージ溶液を最終濃度３．０×１０^{8}ｐｆｕ／ｍＬ（ＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５）、又は、１．４×１０^{9}ｐｆｕ／ｍＬ（ＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－１２）、になるように添加した。３日間培養した後、上清を除去し、細胞破砕用溶液を添加して懸濁した後の溶液を回収し、ＣＦＵをカウントした。

[0186] 結果を図３に示す。細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対し、バクテリオファージの全ての株が殺菌活性を有していたが、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｎ）及びＳタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｃ）はＤ２９溶原遺伝子欠損株よりも高い殺菌活性を示した（図３のＡ）。また、細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－１２に対し、バクテリオファージの両方の株が殺菌活性を有していたが、Ｓタグ融合＃６３凍結融解耐性株は＃６３凍結融解耐性株よりも高い殺菌活性を示した（図３のＢ）。以上により、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｎ）、Ｓタグ融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（Ｃ）及びＳタグ融合＃６３凍結融解耐性株が、マイコバクテリウム・アビウムに対して高い溶菌活性を有することが確認された。

[0187] ＜実施例６：各バクテリオファージカクテルの細胞内感染菌に対する殺菌活性＞

Ｂ１溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４）、及び、＃１２３親株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９）を超遠心法により精製した。実施例５の方法を用いて、細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対する、各種のバクテリオファージカクテルの殺菌活性を評価した。

[0188] バクテリオファージのカクテルは、以下の３種類であり、それぞれ、最終濃度１．０×１０^{9}ｐｆｕ／ｍＬの３つのファージを等量混合したカクテルである。

・カクテル＃１：

Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株、Ｂ１溶原遺伝子欠損株、及び、＃１２３親株

・カクテル＃２：

Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株、及び、Ｂ１溶原遺伝子欠損株

・カクテル＃３：

Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合＃６３凍結融解耐性株、及び、＃１２３親株

[0189] 結果を図４に示す。細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対し、試験した全てのバクテリオファージカクテルが殺菌活性を有することが示された。

[0190] ＜実施例７：カプシド改変ファージの細胞内感染菌に対する殺菌活性＞

Ｄ２９溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３）、及び、Ｂ１溶原遺伝子欠損株（受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４）を超遠心法により精製し、それぞれのファージ溶液を得た。実施例３の方法により、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株、及び、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株を精製し、それぞれのファージ溶液を得た。

[0191] 実施例５の方法を用いて、細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対する、各種のバクテリオファージの殺菌活性を評価した。バクテリオファージの最終濃度が３．０×10^9ｐｆｕ／ｍＬになるように添加した。

[0192] 結果を図５に示す。細胞内に感染したマイコバクテリウム・アビウムＫＣＨ－ＡＳＧＦ－ＭＡ－０５に対し、バクテリオファージの全ての株が殺菌活性を有していた。Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｄ２９溶原遺伝子欠損株はＤ２９溶原遺伝子欠損株よりも高い殺菌活性を示し（図５のＡ）、Ｓタグ及びＩｎｖ３融合Ｂ１溶原遺伝子欠損株はＢ１溶原遺伝子欠損株よりも高い殺菌活性を示した（図５のＢ）。

[0193] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま参照によ

り本明細書に組み入れられるものとする。

産業上の利用可能性

[0194] 本発明のバクテリオファージ及び本発明の改変バクテリオファージ、並びに医薬組成物は、非結核性抗酸菌症、例えば、ＭＡＣ症又は肺ＭＡＣ症の予防又は治療に有用であると期待される。

[0195] ［受託番号］

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３（バクテリオファージＤ２９溶原遺伝子欠損株Ｄ２９Δ、２０２１年８月２６日受託）

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４（バクテリオファージＢ１溶原遺伝子欠損株Ｂ１Δ、２０２１年８月２６日受託）

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９（バクテリオファージ＃１２３親株、２０２１年８月２６日受託）

受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８（バクテリオファージ＃６３凍結融解耐性株、２０２３年６月２２日受託）

配列表フリーテキスト

[0196] 配列番号１：合成コンストラクト（Ｉｎｖ３）

配列番号２：合成コンストラクト（Ｓタグ）

請求の範囲

[請求項1] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[請求項2] 前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、請求項１に記載のバクテリオファージ。

[請求項3] 前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、請求項１又は請求項２に記載のバクテリオファージ。

[請求項4] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグと連結されている、バクテリオファージ。

[請求項5] 前記カプシドがＳタグを介してさらに細胞膜透過性ペプチドと連結されている、請求項１～４のいずれか１項に記載のバクテリオファージ。

[請求項6] 前記細胞膜透過性ペプチドがＩｎｖ３を含む、請求項５に記載のバクテリオファージ。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[請求項8] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージの１又は２以上の株をさらに含む、請求項７に記載の医薬組成物。

[請求項9] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ。

[請求項10] 凍結融解に対して耐性を有する、請求項９に記載のバクテリオファージ。

[請求項11] 前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、請求項９に記載のバクテリオファージ。

[請求項12] 前記バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、請求項９又は請求項１１に記載のバクテリオファージ。

[請求項13] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株である、バクテリオファージ。

[請求項14] 前記バクテリオファージのカプシドがタグと連結されている、請求項９～１３のいずれか１項に記載のバクテリオファージ。

[請求項15] 前記バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、請求項９～１３のいずれか１項に記載のバクテリオファージ。

[請求項16] 前記タグがＳタグである、請求項１４又は請求項１５に記載のバクテリオファージ。

[請求項17] 前記細胞膜透過性ペプチドがＩｎｖ３を含む、請求項１５又は請求項１６に記載のバクテリオファージ。

[請求項18] 請求項９～１７のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[請求項19] マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージの１又は２以上の株をさらに含む、請求項１８に記載の医薬組成物。

[請求項20] 請求項１～６のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、請求項７に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子

を欠損している、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項21]　請求項１～６のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、請求項７に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム

・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項22]　請求項１～６のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、請求項７に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージのカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[請求項23] 請求項１～６のいずれか１項に記載のバクテリオファージ及び下記（１）～（３）のバクテリオファージからなる群から選択される１又は２以上のバクテリオファージをさらに含む、請求項７に記載の医薬組成物：

（１）（Ａ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｂ）（Ａ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；

（２）（Ｃ）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株、又は（Ｄ）（Ｃ）のバクテリオファージであって、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがタグを介して細胞膜透過性ペプチドと連結されている、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[請求項24] 下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸

配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[請求項25]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項２４に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム

・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[請求項26]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項２４又は請求項２５に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３

と連結されている、バクテリオファージ。

[請求項27] 下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ。

[請求項28] 下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ

３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項29]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項２８に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項30]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項２８又は請求項２９に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージあって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[請求項31]　下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージ

であって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３９１８で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；及び

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

[請求項32]　下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損しており、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが（ａ）受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸

配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含み、且つ（ｂ）インテグラーゼ遺伝子及び／又はイミュニティリプレッサー遺伝子を欠損している、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列と９０％以上の同一性を有する核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項33]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項３２に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含み、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列を含む、バクテリオファージ。

[請求項34]　下記（１）～（３）のバクテリオファージを含む、請求項３２又は請求項３３に記載の医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなり、該バクテリオファージのカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージのゲノムが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージのゲノムの核酸配列からなる、バクテリオファージ。

[請求項35]　下記（１）～（３）のバクテリオファージ及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物：

（１）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１３で特定されるバクテリオファージ又はその継代株であり、該バクテリオファージ又はその継代株のカプシドがＳタグを介してＩｎｖ３と連結されている、バクテリオファージ；

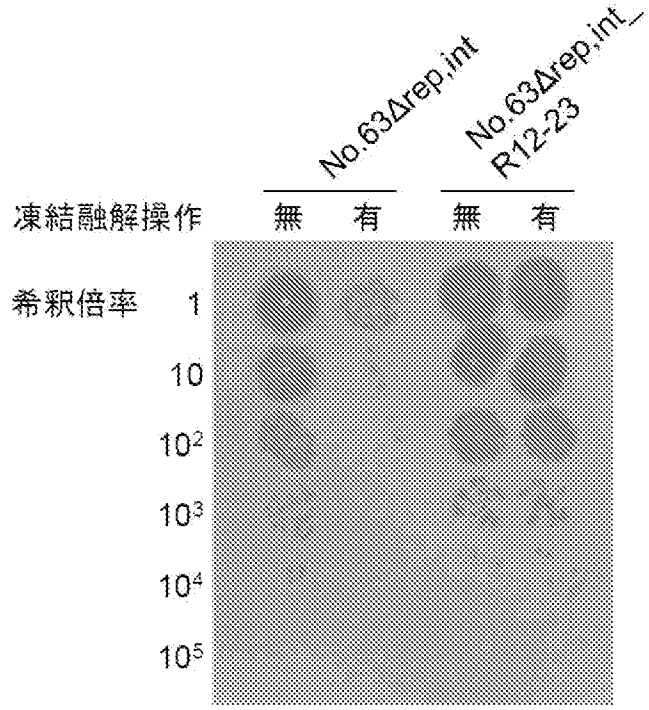
（２）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１４で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株；及び、

（３）マイコバクテリウム・アビウム及び／又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレに対して溶菌活性を有するバクテリオファージであって、該バクテリオファージが受託番号ＮＩＴＥ　ＢＰ－０３５１９で特定されるバクテリオファージ、又はその継代株。

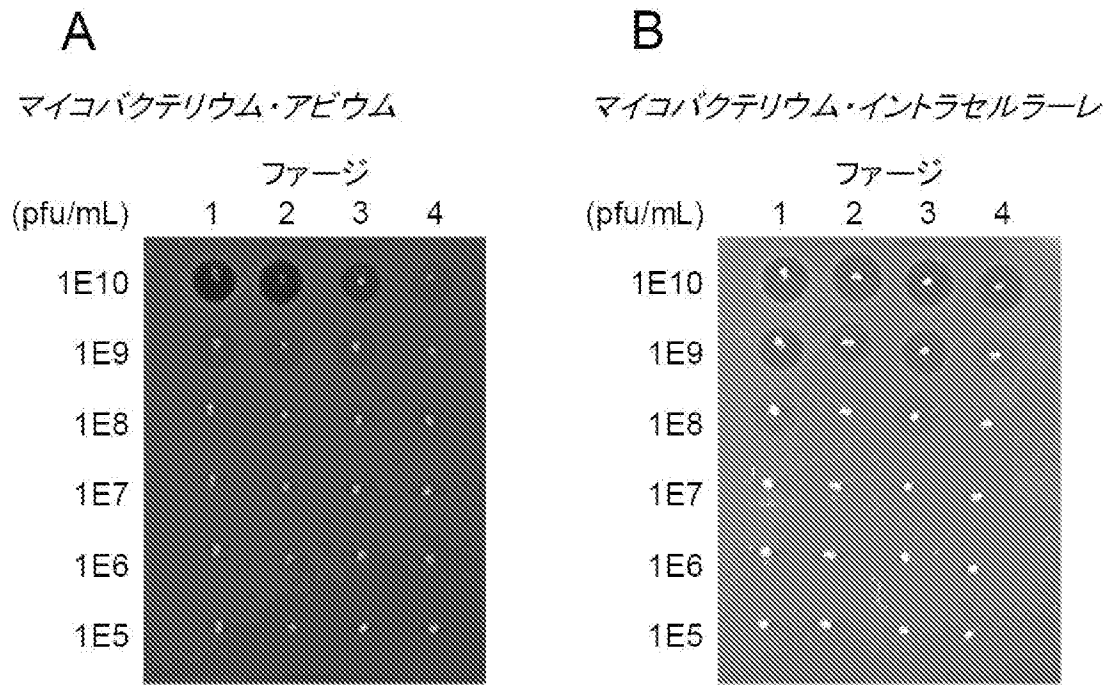
[請求項36]　非結核性抗酸菌症の予防又は治療用医薬組成物である、請求項７、８、１８、１９、及び２０～３５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項37]　非結核性抗酸菌症が肺ＭＡＣ症である、請求項３６に記載の医薬組成物。

[図1]

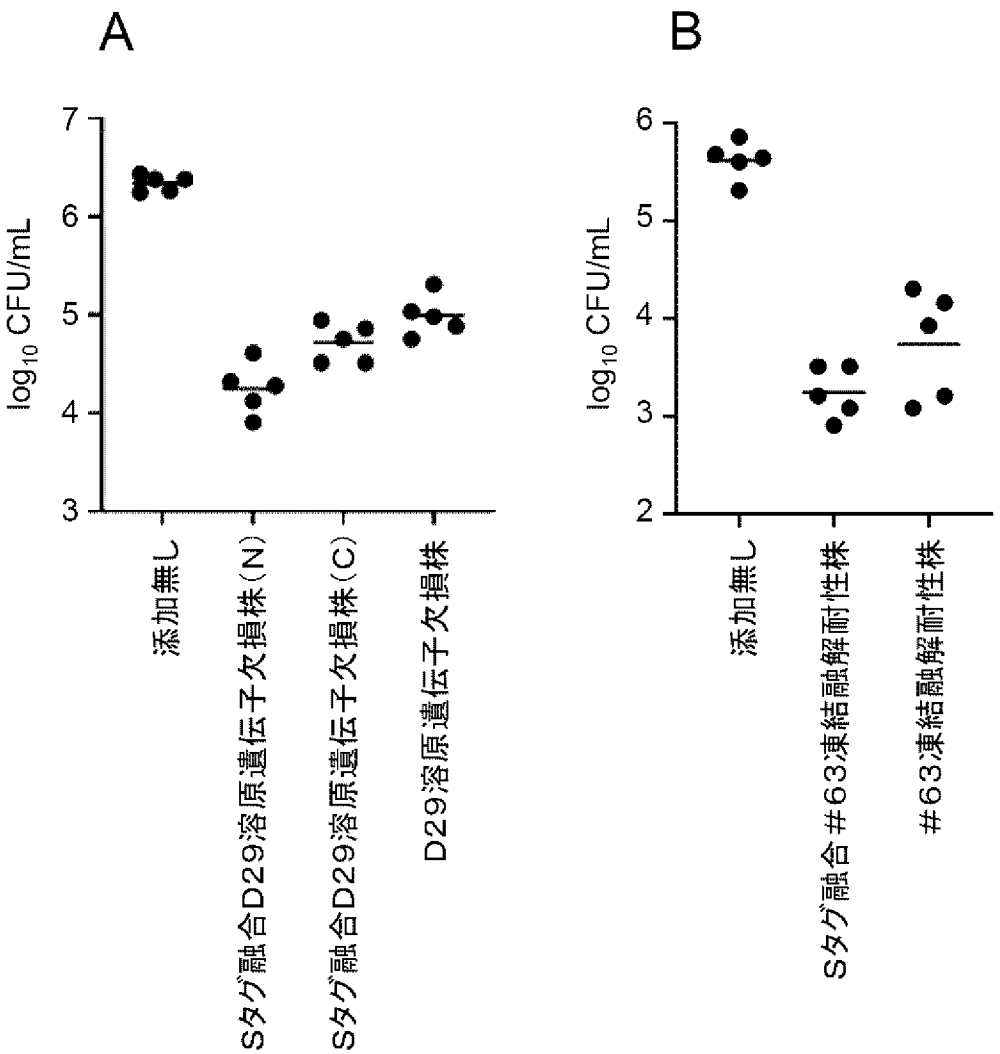


[図2]

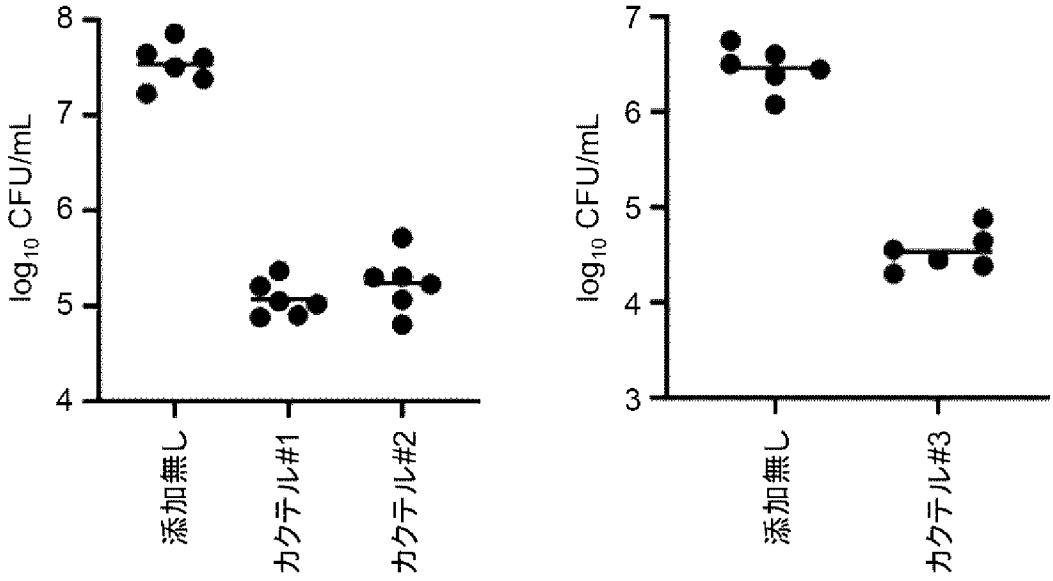


1. D29Δint-Stag-Inv3
2. B1Δrep,int-Stag-Inv3
3. No.63Δrep,int_R12-23-Stag-Inv3
4. No.63Δrep,int_R12-23

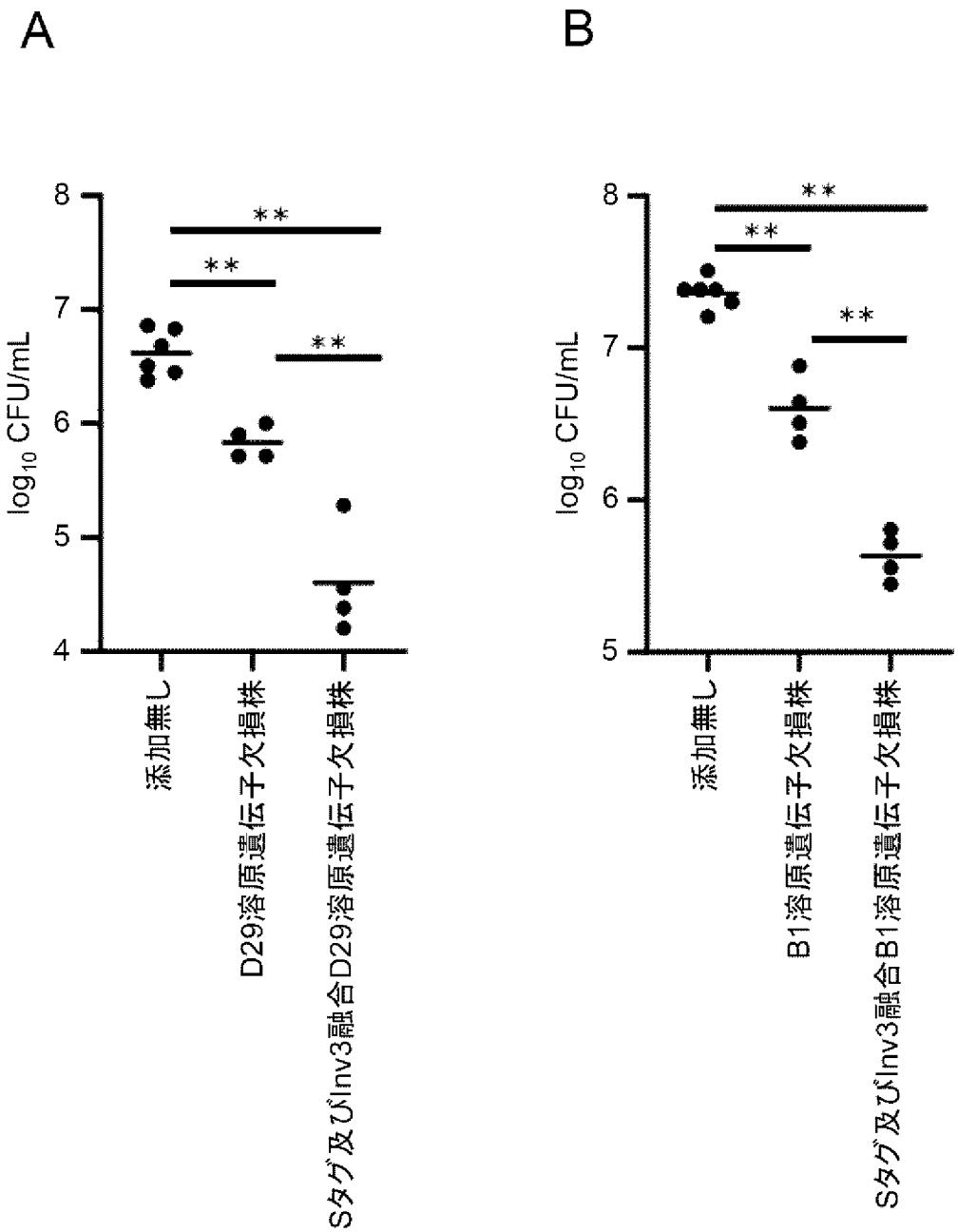
[図3]


A
B
log10 CFU/mL
7
6
5
4
3
2
添加無し
Sタグ融合D29溶原遺伝子欠損株(N)
Sタグ融合D29溶原遺伝子欠損株(C)
D29溶原遺伝子欠損株
Sタグ融合#63凍結融解耐性株
#63凍結融解耐性株

[図4]


log10 CFU/mL
8
7
6
5
4
3
添加無し
カクテル#1
カクテル#2
カクテル#3

[図5]


A
B
log10 CFU/mL
8
7
6
5
4
**
添加無し
D29溶原遺伝子欠損株
Sタグ及びInv3融合D29溶原遺伝子欠損株
B1溶原遺伝子欠損株
Sタグ及びInv3融合B1溶原遺伝子欠損株

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/025265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 7/01(2006.01)i; ***A61K 35/76***(2015.01)i; ***A61K 38/43***(2006.01)i; ***A61K 47/62***(2017.01)i; ***A61K 47/65***(2017.01)i; ***A61K 48/00***(2006.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***A61P 31/04***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i
FI: C12N7/01 ZNA; A61P31/04; A61P11/00; A61P43/00 121; A61K35/76; A61K48/00; A61K47/62; A61K47/65; A61K38/43

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N7/00-7/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YAN W., et al., Formulation strategies for bacteriophages to target intracellular bacterial pathogens, ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 13 July 2021, vol. 176, 113864, pp. 1-20 abstract, page 4, left column, second paragraph, page 9, right column, first paragraph, page 10, left column, third paragraph, page 14, right column, last paragraph	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 September 2024	**01 October 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GUERRERO-BUSTAMANTE C. A., et al., Toward a Phage Cocktail for Tuberculosis: Susceptibility and Tuberculocidal Action of Mycobacteriophages against Diverse Mycobacterium tuberculosis Strains, MBIO, 20 May 2021, vol. 12, Issue 3, e00973-21, pp. 1-20 p. 11, last paragraph - p. 12, first paragraph, table 1	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	US 11066691 B1 (NAT TECH & ENG SOLUTIONS SANDIA LLC.) 20 July 2021 (2021-07-20) example 1	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	JP 2022-554347 A (LOCUS BIOSCIENCES INC.) 28 December 2022 (2022-12-28) example 18	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	PIURI M., et al., Generation of Affinity-Tagged Fluoromycobacteriophages by Mixed Assembly of Phage Capsids, APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, September 2013, vol. 79, no. 18, pp. 5608-5615 abstract, fig. 2, etc.	1-8, 14-17, 20-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		9-13, 18, 19, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	LU S., et al., A cell-penetrating peptide derived from mammalian cell uptake protein of Mycobacterium tuberculosis, ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 2006, vol. 353, pp. 7-14 abstract, table 1	6, 17, 20-24, 27, 28, 31, 32, 35
Y	JP 2020-506726 A (ELIGO BIOSCIENCE, PASTEUR INSTITUT) 05 March 2020 (2020-03-05) paragraph [0215]	20-24, 27, 28, 31, 32, 35
P, A	WO 2023/210732 A1 (ASTELLAS PHARMA INC., NATIONAL UNIV CORPORATION TOKAI NATIONAL HIGHER EDUCATION AND RESEARCH SYSTEM) 02 November 2023 (2023-11-02) entire text	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/025265

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/025265

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 11066691 B1	20 July 2021	(Family: none)	
JP 2022-554347 A	28 December 2022	US 2022/0389392 A1 example 18 WO 2021/092249 A1 EP 4055143 A1 CN 114981408 A	
JP 2020-506726 A	05 March 2020	US 2020/0040346 A1 paragraph [0196] WO 2018/141907 A1 EP 3358015 A1 CN 110268062 A KR 10-2019-0115019 A	
WO 2023/210732 A1	02 November 2023	TW 202400783 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/025265

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C12N 7/01(2006.01)i; A61K 35/76(2015.01)i; A61K 38/43(2006.01)i; A61K 47/62(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: C12N7/01 ZNA; A61P31/04; A61P11/00; A61P43/00 121; A61K35/76; A61K48/00; A61K47/62; A61K47/65; A61K38/43

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C12N7/00-7/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	YAN W., et al., Formulation strategies for bacteriophages to target intracellular bacterial pathogens, ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2021.07.13, Vol. 176, 113864, pp. 1-20 Abstract, p. 4左欄第2段落, p. 9右欄第1段落, p. 10左欄 第3段落, P. 14右欄最終段落	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
13.09.2024	01.10.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鈴木　崇之 4N 4152
電話番号 03-3581-1101 内線 3891

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	GUERRERO-BUSTAMANTE C. A., et al., Toward a Phage Cocktail for Tuberculosis: Susceptibility and Tuberculocidal Action of Mycobacteriophages against Diverse Mycobacterium tuberculosis Strains, MBIO, 2021.05.20, Vol. 12, Issue 3, e00973-21, pp. 1-20 p. 11最終段落－p. 12第1段落, Table 1	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	US 11066691 B1 (NATIONAL TECHNOLOGY & ENGINEERING SOLUTIONS OF SANDIA, LLC) 20.07.2021 (2021-07-20) Example 1	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	JP 2022-554347 A (ローカス バイオサイエンシーズ, インク.) 28.12.2022 (2022-12-28) 実施例18	1-10, 13-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		11, 12, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	PIURI M., et al., Generation of Affinity-Tagged Fluoromycobacteriophages by Mixed Assembly of Phage Capsids, APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 2013.09, Vol. 79, No. 18, pp. 5608-5615 Abstract, Fig. 2等	1-8, 14-17, 20-24, 27, 28, 31, 32, 35-37
A		9-13, 18, 19, 25, 26, 29, 30, 33, 34
Y	LU S., et al., A cell-penetrating peptide derived from mammalian cell uptake protein of Mycobacterium tuberculosis, ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 2006, Vol. 353, pp. 7-14 Abstract, Table 1	6, 17, 20-24, 27, 28, 31, 32, 35
Y	JP 2020-506726 A (エリゴ・バイオサイエンス, アンスティテュ・パストゥール) 05.03.2020 (2020-03-05) [0215]	20-24, 27, 28, 31, 32, 35
P, A	WO 2023/210732 A1 (アステラス製薬株式会社, 国立大学法人東海国立大学機構) 02.11.2023 (2023-11-02) 全文	1-37

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/025265

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
b. ☐ 国際出願日後に、国際調査のために提出された配列表（ＰＣＴ規則13の3.1(a)）
☐ 配列表が出願時の国際出願の開示の範囲を超えるものではない旨の陳述書が添付されていた。

2. ☐ この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、この国際調査報告は、WIPO標準ST.26に準拠する配列表なしで有意義な国際調査をすることができる限度において作成された。

3. 補足意見:

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/025265

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
US 11066691 B1	20.07.2021	（ファミリーなし）	
JP 2022-554347 A	28.12.2022	US 2022/0389392 A1 Example 18 WO 2021/092249 A1 EP 4055143 A1 CN 114981408 A	
JP 2020-506726 A	05.03.2020	US 2020/0040346 A1 [0196] WO 2018/141907 A1 EP 3358015 A1 CN 110268062 A KR 10-2019-0115019 A	
WO 2023/210732 A1	02.11.2023	TW 202400783 A	