

美国生物医学高级研究与发展管理局生物防御科研项目资助情况分析

王盼盼, 田德桥

(军事科学院军事医学研究院, 北京 100071)

摘要: 美国2006年成立了生物医学高级研究与发展管理局(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA), 以加强生物防御医学应对措施研发。对BARDA成立以来的经费投入及项目部署情况进行梳理分析, 可为中国生物防御研究相关科研项目和产品研发部署提供参考。

关键词: 美国生物医学高级研究与发展管理局; 生物防御; 科研项目

中图分类号: G321 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2023.02.007

自2001年“9·11”恐怖袭击和“炭疽邮件”事件发生以后, 美国开始进一步加强生物防御研究, 特别是生物防御相关疫苗、药物和诊断试剂等医疗应对措施(medical countermeasures, MCMs)的研发^[1]。由于生物防御相关MCMs产品的商业市场有限, 当时鲜有公司开发这类产品。为了鼓励医药企业参与到生物防御相关MCMs的研发与生产中, 2004年7月美国部署实施了“生物盾牌计划”(Project BioShield), 旨在通过政府采购保证国家战略储备, 加强生物防御相关MCMs的研发^[2]。2006年12月, 美国国会修订通过《大流行和各类灾害防备法案》(Pandemic and All-Hazards Preparedness Act of 2006, PAHPA), 决定在美国卫生与公众服务部(United States Department of Health and Human Services, HHS)下属的应急准备与反应助理部长办公室(Office of Assistant of Secretary of Preparedness and Response, ASPR)之下设立生物医学高级研究与发展管理局(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA), 进一步推进生物恐怖威胁、大流行性流感和新发感染性疾病相关医疗应对措施的高级研发、生产与采购^[3]。BARDA

近年来通过资助各类医药公司和医疗防护用品生产企业, 取得了大量成果。截至2021年2月, 已有57个受BARDA资助的医疗防护产品获美国食品药品监督管理局(FDA)批准。

本文梳理了BARDA组织机构职能作用、经费数据、2005—2018年度生物防御相关科研项目资助情况及相关获FDA批准产品, 分析了BARDA生物防御研究的特点和重点, 为中国生物防御科研管理部门和研究人员了解BARDA生物防御研究战略布局和特点提供参考。

1 研究方法

在BARDA官网收集BARDA成立以来, 2005—2018年度BARDA科研项目资助信息(收集资助信息始于2005年可能与一些项目提前开始有关), 然后基于项目研究内容剔除掉化学、放射和核威胁应对相关项目, 梳理得到生物防御相关项目^[4]。BARDA年度经费数据来源于美国卫生与公众服务部及应急准备与反应助理部长办公室年度经费预算数据^[5]。项目经费数据来源于<http://beta.sam.gov>以及<http://www.grants.gov>等美国基金资助查询系统;

第一作者简介: 王盼盼(1994—), 男, 硕士, 主要研究方向为生物安全科技发展战略。

通信作者简介: 田德桥(1975—), 男, 博士, 副研究员, 主要研究方向为生物安全政策。电子邮箱: tiandeqiao@163.com

收稿日期: 2022-11-28

部分项目信息来源于美国审计总署 (Government Accountability Office, GAO) 和美国国会研究局 (Congressional Research Service, CRS) 相关报告及其他网络渠道。

2 主要结果

2.1 BARDA 组织机构与经费构成

BARDA 是美国卫生与公众服务部下属的应急准备与反应助理部长办公室的重要生物防御相关科研项目资助机构, 其使命是开发和采购应对化学、生物、放射性和核 (chemical, biological, radiological, nuclear, CBRN) 威胁, 大流行性流感以及新发传染性疾病的医疗应对措施^[3]。BARDA

负责管理“生物盾牌计划”和领导美国公共卫生紧急医学应对措施研发联合体 (Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise, PHEMCE), 支持医疗应对措施的高级研究与开发。

根据美国卫生与公众服务部公布的年度经费预算, 2013 年以前, BARDA 经费主要由“生物盾牌计划”的特别储备基金 (Special Reserve Fund, SRF) 提供; 从 2014 年开始, BARDA 经费主要由直接拨款、“生物盾牌计划”和大流行性流感等经费组成 (见图 1)。此外, 2013 年埃博拉疫情暴发以后, BARDA 获得了约 1.57 亿美元美国国会埃博拉紧急补充资金^[6]; 2015 年寨卡疫情暴发后, BARDA 获得了美国国会寨卡研究补充资金 2.45 亿美元^[7]。



图 1 2014—2021 年度 BARDA 经费预算

注: 数据来源于 ASPR 各年度预算; 该图不含 BARDA 获得的美国国会埃博拉紧急补充资金和寨卡研究补充资金; 在 2017 年预算数据中, 大流行性流感未单独列出。

2.2 BARDA 生物防御项目体系

2005 年 9 月—2018 年 9 月, 由 BARDA 资助或管理的生物防御研究相关合同共 337 项^[4]。根据经费来源包括: 高级研究与开发经费资助 102 项, “生物盾牌计划”经费资助 18 项, 大流行性流感经费资助 200 项, 埃博拉紧急补充资金经费资助 7 项, 寨卡研究补充资金经费资助 10 项。资助年度最多的为 2016 年, 共资助 38 项 (见图 2)。

根据研究类别, BARDA 生物防御项目分为生

物威胁应对项目、核心服务项目和大流行性流感项目 3 类。2005 年 9 月—2018 年 9 月, 由 BARDA 资助或管理的生物防御项目中, 生物威胁应对项目 100 项、核心服务项目 47 项、大流行性流感项目 190 项 (见图 3)。

2.3 BARDA 生物防御项目主要承担机构

截至 2018 年 9 月, 参与 BARDA 生物防御研究相关项目的机构有 153 家, 机构类型多为制药公司及生物防御相关研究所。获得资助项目数最多

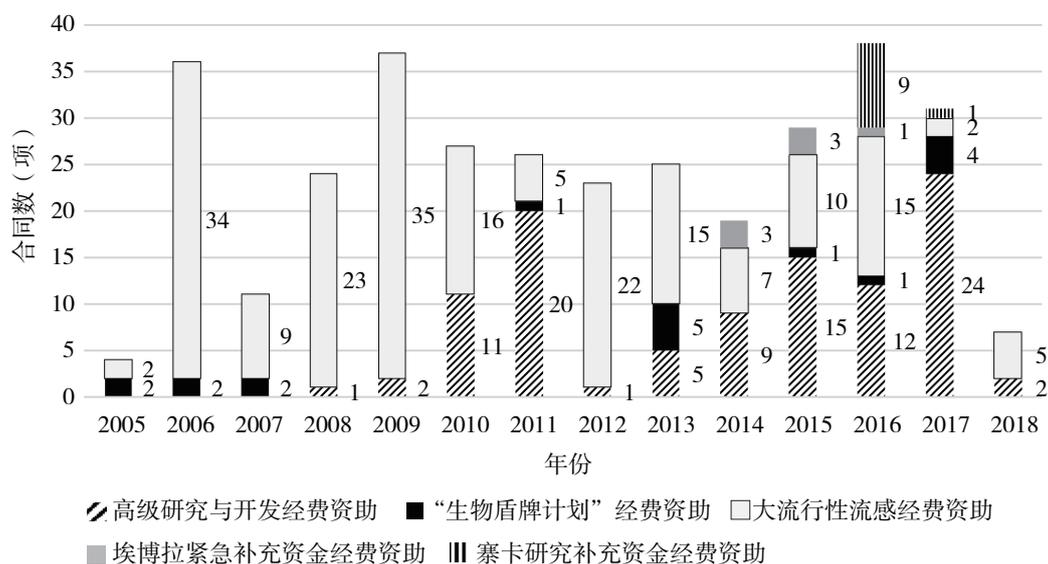


图2 2005—2018年度 BARDA 资助合同数（按经费来源）

注：合同数计算时间为2005年9月—2018年9月；图3同。

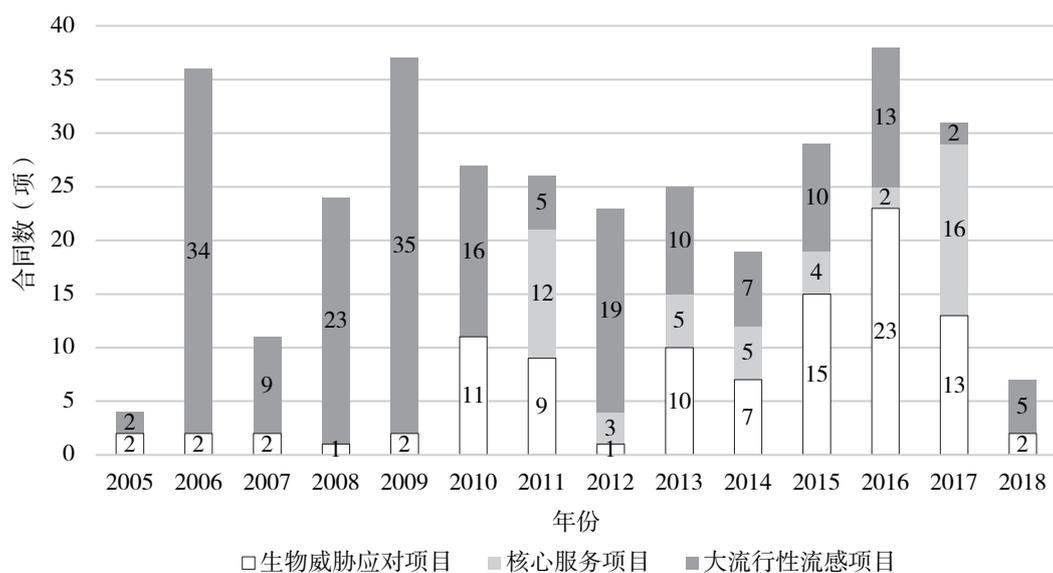


图3 2005—2018年度 BARDA 资助合同数（按研究类别）

的前5个机构为：葛兰素史克制药公司，26项；阿斯利康制药公司，24项；诺华制药公司，19项；赛诺菲巴斯德制药公司，13项；美国碧迪公司，12项。其他获得资助较多的机构还有紧急生物制造公司、洛夫莱斯呼吸研究所、CSL生物治疗公司、MRI全球研究所、巴特尔纪念研究所和IIT研究所等机构（见表1）。

2.4 生物威胁应对项目资助情况与重要成果

BARDA生物威胁应对项目主要支持生物威胁相关医学应对措施的高级研发与战略储备，研究范围涵盖候选MCMs从临床前开发到临床试验、扩大生产，以及FDA审批等多个环节，项目目标是能够为所有生物威胁提供至少一种医学应对措施^[8]。2005年9月—2018年9月，由BARDA资助或管

表 1 BARDA 生物防御研究主要承担机构 (按合同数排序)

序号	承担机构 (英文名称)	承担机构 (中文名称)	合同数 (项)			合计
			生物威胁 应对	核心服务	大流行性 流感	
1	GlaxoSmithKline	葛兰素史克制药公司	1		25	26
2	Astra Zeneca	阿斯利康制药公司	2		22	24
3	Novartis	诺华制药公司	1	1	17	19
4	Sanofi Pasteur	赛诺菲巴斯德制药公司	1		12	13
5	Becton Dickinson	美国碧迪公司			12	12
6	Emergent BioSolutions	紧急生物制造公司	10			10
7	Lovelace Respiratory Research Institute	洛夫莱斯呼吸研究所		6	3	9
8	CSL Biotherapies	CSL 生物治疗公司			8	8
9	MRI Global	MRI 全球研究所	2	3	3	8
10	Battelle Memorial Institute	巴特利纪念研究所		5	1	6
11	IIT Research Institute	IIT 研究所		4	2	6
12	SRI International	斯坦福国际研究所	2	3	1	6
13	WHO	世界卫生组织			6	6
14	Southern Research Institute	南方研究所		3	2	5
15	Elusys Therapeutics	Elusys 制药公司	4			4
16	Regeneron Pharmaceuticals	再生元制药公司	4			4
17	BioCryst Pharmaceuticals	BioCryst 制药公司	1		2	3
18	DynPort Vaccine Company	达因·波特疫苗公司			3	3
19	IDRI	感染性疾病研究所	1		2	3
20	Janssen Pharmaceutica	杨森制药公司	1		2	3
	其他机构		65	22	67	154
	总计		95	47	190	332

理的生物威胁应对项目共 100 项, 包括炭疽治疗剂与疫苗相关研究 23 项、天花医学应对措施 6 项、埃博拉与病毒性出血热相关研究 16 项、肉毒毒素相关研究 2 项、寨卡病毒相关研究 12 项、生物威胁剂检测诊断相关研究 9 项、广谱抗生素及抗生素耐药菌相关研究 19 项、免疫治疗剂相关研究 4 项和创新性技术研究 9 项。

2.4.1 炭疽治疗剂与疫苗相关研究

截至 2018 年 9 月, BARAD 共资助研发机构炭疽治疗剂相关研究 13 项、炭疽疫苗研究 10 项。炭疽治疗相关项目共涉及 3 种炭疽治疗剂的研究与生

产。目前 3 种产品均获得 FDA 批准, 分别为 2012 年 12 月获 FDA 批准的葛兰素史克制药公司生产的单克隆抗体药物 Raxibacumab[®], 2015 年 3 月获 FDA 批准的 Emergent/Cangene 公司生产的炭疽免疫球蛋白 Anthrasil[®], 2016 年 3 月获 FDA 批准的 Elusys 制药公司研发的单克隆抗体 ANTHIM[®]。

BARDA 炭疽疫苗研究包括吸附式炭疽疫苗、重组保护性抗原疫苗及腺病毒载体疫苗研究。截至 2021 年 12 月, 由 BARDA 资助开发的炭疽疫苗有 1 种获 FDA 批准, 为 2015 年获 FDA 批准的紧急生物制造公司 (Emergent BioSolutions) 研发的炭疽吸

附疫苗 BioThrax[®]，该产品也是截至 2021 年 12 月唯一获得 FDA 批准的炭疽疫苗，并已纳入美国战略储备。其他 3 种由 BARDA 资助还处在研发阶段的炭疽疫苗为：Emergent BioSolutions 公司的吸附式炭疽疫苗 AVA7909，Pfenex 公司的重组保护性抗原炭疽疫苗 Px563L，Altimmune 公司的腺病毒载体、单剂鼻内炭疽疫苗 NasoShield[™]。

2.4.2 天花医学应对措施

截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构天花医学应对措施相关研究 6 项，其中 3 项与天花疫苗相关，另外 3 项与天花抗病毒药物研发相关。天花疫苗研究包括巴伐利亚北欧公司（Bavarian Nordic）的基于改良型痘苗病毒安卡拉株（Modified Vaccinia virus Ankara, MVA）载体的天花疫苗 IMVAMUNE[®] 和化学及血清疗法研究所（Kaketsuken）的天花减毒疫苗 LC16m8 等；抗病毒药物研究包括 SIGA 公司的 ST-246[®] 和 Chimerix 公司的广谱抗病毒药物 CMX001 等。2018 年 7 月，由 SIGA 公司研发的小分子抗病毒药物 TPOXX[®]（ST-246）获得 FDA 批准；2019 年 9 月，由 Bavarian Nordic 研发的改良型痘苗病毒安卡拉株载体天花疫苗 JYNNEOS[®]（IMVAMUNE[®]）获得 FDA 批准。

2.4.3 肉毒毒素相关研究

截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构肉毒毒素相关研究 2 项，分别为 2006 年资助 Cangene 公司（2013 年被 Emergent BioSolutions 公司收购）和 2015 年资助奥本大学的肉毒毒素治疗相关研究。2013 年 3 月，由 Cangene 公司研发的 7 价肉毒杆菌抗毒素 hBAT 获得 FDA 批准。

2.4.4 埃博拉及病毒性出血热相关研究

截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构埃博拉及病毒性出血热相关研究 16 项，包括疫苗类 7 项、治疗药物类 8 项和检测类 1 项。BARDA 资助的埃博拉疫苗类相关研究有：BioProtection Systems 公司、Crucell Holland B.V. 公司、默克公司（Merck）和 Profectus BioSciences 公司研发的重组水泡性口炎病毒载体埃博拉疫苗（rVSV-ZEBOV），以及 Janssen 公司研发的重组腺病毒载体埃博拉疫苗 Ad26-ZEBOV 等。BARDA 资助的埃博拉治疗药物类相关研究有：BioCryst 制药公司研发的 BCX4430，Mapp Biopharmaceutical 公司研发的 ZMapp，再生元制药公司（Regeneron）研发的 Inmazeb[®] 等。BARDA 资

助的埃博拉检测类相关研究有：OraSure Technologies 公司研发的 OraQuick 埃博拉快速检测方法。有 2 种 BARDA 资助的抗埃博拉药物、1 种埃博拉疫苗和 1 种埃博拉检测试剂获得 FDA 批准^[9]。

2.4.5 寨卡病毒相关研究

截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构寨卡病毒相关研究 12 项，包括血液供应项目 2 项、寨卡病毒诊断方法 6 项和寨卡疫苗研发与生产 4 项。BARDA 资助的寨卡病毒诊断方法研究有：InBios International 公司、DiaSorin 公司和西门子医疗诊断公司（Siemens Healthcare Diagnostics）研发的实验室血清学检测方法研究，Chembio 公司和 Orasure 公司的即时快速（Point of Care, POC）血清学检测方法研究以及 Hologic 公司的血液分子筛查方法研究等。有 6 种 BARDA 资助的寨卡病毒诊断方法获得 FDA 批准^[9]。BARDA 资助的寨卡疫苗研究有：莫德纳公司（Moderna）的 mRNA 疫苗 mRNA-1325，以及两种由赛诺菲巴斯德（Sanofi Pasteur）和武田制药公司（Takeda）研发的寨卡灭活疫苗等。

2.4.6 生物威胁剂检测诊断相关研究

BARDA 认为，生物威胁剂检测诊断是应对 CBRN 威胁的重要一环，快速、准确的生物威胁剂检测诊断对患者人群有效分类、及时采取干预措施和合理分配医疗资源起到关键作用。截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构生物威胁剂检测诊断相关研究 9 项，包括实验室检测和现场检测等各种条件下的检测平台或系统的开发。

2.4.7 广谱抗生素及抗生素耐药菌相关研究

BARDA 广谱抗生素及抗生素耐药菌相关研究始于 2010 年，截至 2018 年 9 月，BARDA 共资助研发机构广谱抗生素及抗生素耐药菌相关研究 19 项，其中广谱抗生素研究 15 项，抗生素耐药菌研究 4 项。BARDA 广谱抗生素及抗生素耐药菌相关研发主要涉及 4 个方面，即广谱抗生素候选药物的研发、诊断工具及试剂的研发、应对抗生素耐药菌生物制药加速器（Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator, CARB-X），以及企业合作伙伴关系的建立。截至 2018 年 9 月，BARDA 共支持了 10 家企业的 12 种候选药物的研发，针对的生物威胁包括鼠疫、炭疽、类鼻疽及土

拉热等。截至 2021 年 2 月, 共有 5 种相关医疗应对措施获得 FDA 批准^[9]。

2.4.8 免疫治疗剂相关研究

截至 2018 年 9 月, BARAD 共资助研发机构免疫治疗剂相关研究 4 项, 主要为应对中东呼吸综合征 (MERS) 研发相关抗体药物, 包括 3 种抗体药物的研究、与再生元制药公司 (Regeneron) 合作伙伴关系的建立。2016 年 8 月, BARDA 资助 Regeneron 公司 8 900 万美元以推进该公司两种治疗中东呼吸综合征的抗体药物 REGN 3048/3051 的研究。2017 年, BARDA 资助 SAB Biotherapeutics 公司 5 300 万美元以推进该公司治疗中东呼吸综合征的抗体药物 SAB-301 的研发。

2.4.9 创新性技术研究

BARDA CBRN 创新性技术研究始于 2010 年, 旨在通过资助企业开发创新性技术的方式, 提高迅速、灵活生产疫苗等医学应对措施的能力^[10]。截至 2018 年 9 月, BARDA 共资助 9 项创新型技术研究。

2.5 核心服务项目资助情况与重要成果

2010 年美国卫生与公众服务部发布的《公共卫生紧急医学应对措施研发联合体概要》(The Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise Review, PHEMCE Review) 建议, 公共卫生紧急医学应对措施研发联合体的成员不仅要向 MCMs 研发机构提供资金支持, 还应提供技术和监管层面的支持^[11]。2011 年发布的 BARDA 战略计划 (BARDA Strategic Plan) 提出, BARDA 应通过支持动物实验和临床研究等关键领域项目, 为 MCMs 研发机构提供支持, 促进 MCMs 的大规模临床研究和商业化生产^[3]。

2.5.1 非临床研究网络

动物模型的开发是成功研发针对 CBRN、流感和新发感染性疾病 MCMs 的关键环节。对于大多数生物威胁, 相应 MCMs 产品的效果无法通过传统的基于人体的临床研究来验证。2002 年 FDA 发布《动物有效性法规》(Animal Rule), 允许在基于大量动物试验有效性证据的情况下, 批准因道德原因或对人体可能致伤而无法对人类进行临床研究的 MCMs。

2011 年 5 月—2017 年 9 月, BARDA 与来自美国、英国和荷兰的 16 个机构签订了 37 项合同, 以

建立非临床研究网络 (non-clinical studies network, NCSN), 促进动物模型的开发和鉴定, 支持 BARDA 的 CBRN 相关 MCMs 的研发, 其中 28 项资助与生物防御相关。部分机构获得了多次资助, 如巴特尔纪念研究所、IIT 研究所等。非临床研究网络主要致力于完成以下目标: 开发符合 FDA 要求的动物模型, 支持 BARDA 产品研发; 减少重复性研究, 缩短产品研发时间; 测试和评估现有产品作为 MCMs 的潜在用途; 研究生物剂毒性的病理生理学机制; 研究 MCMs 在动物和人体的药物代谢动力学数据及人体使用的合理剂量; 候选 MCMs 的测试与评估。

2.5.2 高级研发与制造创新中心

为了提高美国在紧急情况下快速生产有效疫苗或药物的能力, 应对新发感染性疾病或包括大流行性流感在内的各种未知威胁, 从 2012 年开始 BARDA 资助建立了 3 个高级研发与制造创新中心 (Centers for Innovation in Advanced Development and Manufacturing, CIADM), 以支持美国 CBRN 相关产品的高级开发, 并承担相关行业人员的培训任务。高级研发与制造创新中心采用公私合作、共同出资的模式, 旨在推动小型生物技术公司的创新理念、学术机构的专业知识和大型制药公司的研发经验的有机结合, 建立可持续的本国 MCMs 研发基础设施, 加快研发和生产 MCMs 的速度; 其还致力于可应对当前或未来生物威胁的 MCMs 研发新兴技术研究, 力求通过弹性制造降低 MCMs 研发成本。高级研发与制造创新中心的设计目标是每个创新中心能够在 12 周内生产 5 000 万剂疫苗^[12]。

截至 2021 年 12 月, BARDA 已经为 3 个高级研发与制造创新中心提供了合同资助, 这 3 个高级研发与制造创新中心的牵头机构分别为位于美国马里兰州的紧急生产制造巴尔的摩公司 (Emergent Manufacturing Operations Baltimore)、位于北卡罗来纳州的诺华疫苗与诊断公司 (Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.) 和位于得克萨斯州的得克萨斯农工大学 (Texas A&M University System, TAMUS)。高级研发与制造创新中心的经费由 BARDA 和相关机构共同出资承担。紧急生产制造巴尔的摩公司 (Emergent Manufacturing Operations Baltimore) 团队还包括密歇根州立大学、凯特林

大学和马里兰大学等机构, 获得 BARDA 经费 8 年期约 1.63 亿美元; 诺华疫苗与诊断公司团队还包括北卡罗来纳州立大学和杜克大学等机构, 获得 BARDA 经费 4 年期约 0.59 亿美元; 得克萨斯农工大学团队还包括葛兰素史克制药公司和大学城 Kalon 生物治疗公司 (Kalon Biotherapeutics of College Station) 等机构, 获得 BARDA 经费 5 年期约 1.77 亿美元。

2.5.3 灌装完成制造网络

根据 2010 年美国发布的《公共卫生紧急医学应对措施研发联合体概要》, 在 2009 年 H1N1 流感大流行应对中, 疫苗制造商普遍缺乏大规模快速生产灌装疫苗小瓶为美国提供足够数量分装疫苗的能力, 因此建议美国卫生与公众服务部应成立一个在公共卫生应急情况下, 为 MCMs 制造商完成 MCMs 灌装的灌装完成制造网络 (fill finish manufacturing network, FFMN)^[11]。

2013 年 9 月, BARDA 资助 Cook Pharmica、DSM Pharmaceuticals、JHP Pharmaceuticals 和 Nanotherapeutics 4 家公司建立 FFMN 网络, 经费合计约 4 000 万美元; 2016 年 9 月, BARDA 资助 Advanced Bioscience Laboratories 和 IDT Biologika GMBH 两家机构的呼吸道病毒载体疫苗灌装业务。

2.5.4 临床研究网络

2012 年, BARDA 将临床研究网络 (clinical research network, CRN) 确立为其核心服务项目之一; 2014 年, BARDA 资助 5 家机构组建了临床研究网络。临床研究网络主要负责提供两大类服务: 一类是临床研究服务 (clinical study services), 旨在提供涵盖临床 I 期~IV 期的全面临床研究服务, 帮助研发机构评估 CBRN、大流行性流感和新发感染性疾病相关 MCMs 的安全性、有效性、合理剂量、药物代谢动力学和药物效应动力学; 另一类是临床试验应对准备 (clinical trial response readiness), 致力于在公共卫生突发事件发生前制订临床研究计划, 以便在预先确定的时间框架内启动临床研究。获得资助的机构为 Clinical Research Management, Inc.、Emmes Corporation、PPD Development、Rho Federal Systems Division, Inc. 和 Technical Resources International, Inc. 等 5 家, 每家机构均获得 5 年期最多 1 亿美元的资助。

2.6 大流行性流感研究项目资助情况与重要成果

2005 年 11 月发布的《大流行性流感国家战略》指定美国卫生与公众服务部作为大流行性流感公共卫生准备和医学应对的领导机构。根据 2006 年 12 月发布的《大流行病和各类灾害防备法案》, BARDA 主要负责大流行性流感 MCMs 的研究、开发与采购储备。

BARDA 通过部署涵盖流感疫苗、药物、诊断、防护装备及生产基础设施等一系列项目应对大流行性流感威胁, 主要包括以下 7 个类别: (1) 流感疫苗开发, 共资助 49 项; (2) 大流行性流感疫苗储备, 共资助 63 项; (3) 流感诊断, 共资助 22 项; (4) 流感治疗, 共资助 16 项; (5) 流感疫苗生产基础设施, 共资助 7 项; (6) 国际流感疫苗生产能力建设, 共资助 29 项; (7) 防护口罩与呼吸机 (Respirators & Ventilators), 共资助 4 项。

3 分析与讨论

本文从 BARDA 生物防御相关研究经费投入、承担机构分布及主要研究领域等方面, 分析 BARDA 生物防御相关科研项目的特点与重点, 为中国生物防御研究相关科研项目和产品研发部署提供参考。BARDA 生物防御相关科研项目部署具有以下特点:

(1) 资助经费投入巨大, 侧重生物威胁应对。

BARDA 是美国生物防御医学应对措施研发的重要资助机构, 每年投入大量经费支持药物、疫苗和诊断试剂等产品的高级研发, 以应对 CBRN、大流行性流感及新发传染病威胁。2014—2021 财年, BARDA 总投入经费约 95 亿美元。2018 财年以来, 年度经费投入保持在 10 亿美元以上。虽然 BARDA 也支持应对化学、CBRN 威胁领域相关产品的研发, 但 BARDA 的重点应对领域为生物威胁。以 2021 年经费预算为例: BARDA 总预算为 14 亿美元, 其中应对生物威胁相关的经费为 9.73 亿美元, 占总经费的比例约为 70%。2005 年 9 月—2018 年 9 月, BARDA 资助或管理的项目共 433 项, 其中生物威胁应对相关项目 337 项, 占比约为 78%。

(2) 注重市场激励机制, 吸引企业参与研发。

药物或疫苗的研发通常需要很长的周期, 特别是从基础研究推进到后期研发阶段需要经历多次筛

选及投入大量经费。此外, 生物防御相关药物疫苗主要用于突发公共卫生事件应对等紧急情况, 平时缺乏商业市场。BARDA 注重从供需两侧不断完善生物防御医疗应对措施研发的政策激励机制: 一方面通过与企业签署产品高级研发合同, 并提供技术支持服务, 帮助企业解决产品研发的困难, 降低企业研发风险, 形成“推力”机制; 另一方面通过“生物盾牌计划”采购产品, 保证企业研发产品的商业市场及可预测回报, 形成“拉力”机制^[2, 13]。这种“推拉”结合的市场激励机制, 是 BARDA 推动产品研发以及与企业保持良好合作关系的关键。

(3) 研究部署重点突出, 注重流感相关研究。

在美国生物防御药品疫苗研发体系中, 美国卫生与公众服务部下属的应急准备与反应助理部长办公室负责确定首要威胁, 美国国立卫生研究院负责产品的早期研发, 而 BARDA 主要负责产品的后期研发, 因此 BARDA 研究部署领域由应急准备与反应助理部长办公室生物防御任务决定^[14]。从项目部署应对领域看, BARDA 生物防御项目的主要应对领域为炭疽、天花等传统生物威胁, 抗生素耐药菌威胁, 以及埃博拉、寨卡等新发突发感染性疾病及大流感性流感。其中大流行性流感是 BARDA 的重点应对领域, 从资助情况看, 大流行性流感应对研究领域资助 190 项, 占生物防御相关项目总数的 56%。从获 FDA 批准产品数量看, 截至 2021 年 2 月, 共有 57 种 BARDA 资助的产品获 FDA 批准, 其中大流行性流感相关产品有 28 种, 占比接近 50%。

(4) 注重整合各方力量, 多类机构广泛参与。

BARDA 生物防御研究注重积极协调美国各类生物防御研究机构参与其产品研发。2018 年, BARDA 与美国国防威胁降低局 (Defense Threat Reduction Agency, DTRA) 共同资助 Spero 公司和美国陆军传染病医学研究所 (U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, USAMRIID) 进行治疗复杂尿路感染的口服碳青霉烯类药物 SPR994 的研发, 其中美国陆军传染病医学研究所负责 SPR994 在炭疽、鼠疫和类鼻疽感染中的治疗作用。2016 年, 为推进抗生素耐药菌威胁应对, BARDA 与波士顿大学、美国国立过敏与感染性疾病研究所和英国维康信托基金会等机构合作组建了全球合作机制——CARB-X, 旨在加速耐药菌应对措施的研发^[15]。对

于资助企业的选择, 各个规模的企业 BARDA 均有资助。例如, 在广谱抗生素研究中, BARDA 既资助了辉瑞、葛兰素史克和罗氏等大型国际制药公司, 还资助了 Basilea 和 Medicines 等中型制药公司, 以及 Achaogen、Cempra 和 CUBRC/Tetraphae 等小型生物技术公司。

(5) 加强创新性平台部署, 不断推动技术革新。

BARDA 近年来通过部署一系列创新性项目和成立研究、创新和风险投资处 (Division of Research, Innovation and Ventures, DRIVE) 等部门, 持续推进创新性技术和平台发展。2018 年成立的 DRIVE 主要负责管理和监督 BARDA 加速网络, 该网络由来自美国的 13 个团队组成, 主要任务是评估市场形势、快速确定当前或新发疾病威胁的创新性解决方案, 并为 BARDA 未来投资提供重要参考。2019 年, BARDA 与强生公司合作启动了“蓝骑士” (Blue Knight) 项目, 旨在通过支持建立一个企业家、投资者以及科研人员的交流合作平台, 预测公共卫生安全威胁, 推动创新性技术的研发。2020 年, BARDA 启动了“BARDA 风投” (BARDA Ventures) 项目, 旨在通过推动政府部门与风险投资界的合作, 开发传统医疗对策研发中未考虑到的创新性方法。

(6) 注重加强国际合作, 放眼全球部署项目。

BARDA 生物防御研究注重全球布局, 资助来自全球的企业或其他机构参与其研究。在 BARDA 生物防御相关研究签订的 337 项合同中, 有 77 项资助了美国以外的机构, 占比接近 23%。其核心服务项目中的非临床研究网络资助了英国和荷兰等国家的机构。BARDA 计划在全球多个国家建立流感疫苗生产基础设施、开展当地人员培训, 以提升国际流感疫苗的生产能力。此外, BARDA 还通过资助大型跨国医药企业在全球各地的分公司来推动其产品研发。■

参考文献:

- [1] 仇玮祎, 余云舟, 孙志伟, 等. 美国生物防御对策研究与国家战略储备药物分析 [J]. 军事医学, 2012, 36(10): 777-781.
- [2] LARSEN J C, DISBROW G L. Project BioShield and the Biomedical Advanced Research Development Authority:

- a ten year progress report on meeting U.S. preparedness objectives for threat agents[J]. *Clinical infectious diseases*, 2017, 64(10): 1430-1434.
- [3] BARDA. BARDA Strategic Plan 2011-2016[EB/OL]. (2011-10-04)[2021-02-08]. <https://www.phe.gov/about/barda/Pages/2011barda-stratplan.aspx>.
- [4] BARDA. Project Maps[EB/OL]. [2021-02-08]. <https://www.medicalcountermeasures.gov/ProjectMaps/Who.aspx>.
- [5] ASPR. ASPR budget and funding[EB/OL]. (2020-12-28)[2021-01-16]. <https://www.phe.gov/about/aspr/Pages/Budget.aspx>.
- [6] KATES J, MICHAUD J, WEXLER A, et al. The U.S. response to Ebola: status of the FY2015 emergency Ebola appropriation[EB/OL]. (2015-12-11)[2021-01-16]. <https://www.kff.org/global-health-policy/issue-brief/the-u-s-response-to-ebola-status-of-the-fy2015-emergency-ebola-appropriation/>.
- [7] U.S. Government Accountability Office. Zika supplemental funding: status of HHS agencies' obligations, disbursements, and the activities funded[EB/OL]. (2018-05-14)[2021-01-16]. <https://www.gao.gov/assets/700/691740.pdf>.
- [8] BARDA. Chemical, biological, radiological, and nuclear (CBRN) medical countermeasures[EB/OL]. (2020-12-30)[2021-01-16]. <https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/cbrn-home/>.
- [9] BARDA. FDA approvals, licensures & clearances for BARDA supported products[EB/OL]. [2021-01-16]. <https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/fdaapprovals/>.
- [10] STRAUSS S. BARDA funds vaccine makers aiming to phase out eggs[J]. *Nature biotechnology*, 2010, 28(12): 1227-1228.
- [11] ASPR. The public health emergency medical countermeasures enterprise review[EB/OL]. (2018-01-26)[2021-01-06]. <https://www.phe.gov/Preparedness/mcm/enterprisereview/Pages/default.aspx>.
- [12] GAO. National preparedness: HHS has funded flexible manufacturing activities for medical countermeasures, but it is too soon to assess their effect[EB/OL]. (2014-03-31)[2021-01-06]. <https://www.gao.gov/products/GAO-14-329>.
- [13] 温珂, 王灏晨, 林则夫. 美国发展医疗战略储备体系的历程及启示 [J]. *全球科技经济瞭望*, 2020, 35(9): 19-28.
- [14] 田德桥. 美国生物防御药品疫苗研发机制与项目资助情况分析 [J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(4): 535-541.
- [15] OUTTERSIN K, REX J H, JINKS T, et al. Accelerating global innovation to address antibacterial resistance: introducing CARB-X[J]. *Nature reviews drug discovery*, 2016, 15(9): 589-590.

Analysis of Biodefense Research Projects Funded by the U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority

WANG Pan-pan, TIAN De-qiao

(Academy of Military Medicine, Academy of Military Sciences, Beijing 100071)

Abstract: In 2006, the United States established the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) to strengthen the research and development of biological defense medical countermeasures. This paper analyzes the fund investment and project deployment of BARDA since its establishment, which can provide reference for the research projects and product R&D deployment related to biodefense research in China.

Keywords: the U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority; biodefense; research projects