

## 生物科技资本课（一）

### 香港联交所新规的案例视角

令狐铭 君合律师事务所<sup>1</sup>

当网络热搜榜被区块链-比特币、人工智能-无人驾驶、5G-星链等产经、科技前沿热词所霸占的时候，生物科技也毫不逊色地从去年年底开始快速攀升并抢占若干头条，其中应当以香港联交所主席李小加先生领导的香港上市规则改革为主要推动力之一。香港是中国对接国际资本最有历史和地域优势的城市，随着人民币国际化进程的推进，深港通、沪港通的规模扩大，以及沙特阿美这样的全球巨无霸企业预期登陆香港融资，全球资本会史无前例地向香港汇集，并形成对美国股市等传统国际股票交易地的有力挑战。这其中，对于生物科技领域的资本运行和监管体系改革尤其可以凸显香港塑造国际资本市场领导力的决心和卓越眼光。生物科技所支持的人类健康领域的产业和消费升级，特别是依托中国人口红利的消费升级，是对全球市场有巨大引导作用的经济现象，是全球科研、产业和资本都不愿意错过的历史机遇。

对生物科技从科学家的理论模型、实验室试验到一家优秀生物科技企业上市敲钟乃至发动对全球生物产业的横向、纵向并购整合，资本都是不可或缺的因素（也许只在国家和社会公益科研资金支持阶段，狭义的追求本金回收和增值收益的资本这一概念的适用空间相对较

---

<sup>1</sup> 感谢本所同事徐旭在资料搜集和整理方面做出的贡献，以及 FronThera 公司的新博涵博士提出的宝贵行业知识。

小)。而从第一次接触资本到协同不同属性的资本成长，生物科技领域的领军人物可能还有很多需要补充的知识和专业技能。从另一方面，生物科技领域的资本运作曾经主要集中于传统化学制药领域的全球领军企业的投资朋友圈以及熟悉美国股票市场运作规则的趋前的风险投资团队，而当下越来越多的业外资本涌入早中期投资阶段并且以中国为代表的医药渠道及生产管理新生态对于全球市场格局也在产生越来越大的影响。以上是推出生物科技资本课的大环境思考，而第一课，我们就从案例等视角解读香港联交所支持生物科技公司登陆港股的最新规则开始。

## 一、 生物科技 vs.生物科技公司 vs 生物科技产品

香港联交所 2018 年 2 月于网站<sup>2</sup>发布的《咨询文件-新兴及创新产业公司上市制度》（简称“《咨询文件》”），初步建立了香港资本市场支持全球生物科技公司在香港公开发行股票的制度安排。那么，香港联交所希望全情拥抱的生物科技公司是哪些公司呢？笔者选取了已登陆港股市场的药明生物（WuXi Biologics）以及港股市场的重要竞争对手美股市场上已公开发行的三支股票和黄中国医药科技

（Hutchison China MediTech Limited，“HCM”）、再鼎医药（Zai Lab Limited）和 Trillium Therapeutics Inc（“Trillium”）作为参考标的，以这些公司的招股说明书为具体参考资料结合《咨询文件》的内容作出解读。

首先，《咨询文件》的定义部分不太明确是否支持生物科技服务

---

<sup>2</sup> [www.hkex.com.hk](http://www.hkex.com.hk)

型公司成为较早实现 IPO 的生物科技公司<sup>3</sup>。因为《咨询文件》中生物科技、生物科技公司、生物科技产品的三段定义都突出了“产品”的概念，而未提及服务。但是，在未能通过财务资格测试的初创公司（包括未有收益或盈利的生物科技公司）仍作为适合上市的建议中，联交所提出的生物科技公司定义则参考全球行业分类标准，涵盖医疗健康全行业，而仅排除了医保提供商及服务商。如果进一步做文义的挖掘，笔者认为通过综合解读三段定义和建议，特别是针对处理程序或技术类的生物科技产品以提供医疗、健康服务的方式实现应用及商业化应该可以被纳入较早实现 IPO 的生物科技公司的范畴。

相比而言，在香港已实现 IPO 并受到热烈追捧的药明生物，其招股说明书中描述的业务为“全球领先的生物制剂服务供应商，通过我们的科学家团队、专有技术平台及技术知识、顶尖的实验室以及符合 cGMP 的生产设施，向制药及生物科技公司提供全面、综合及高度定制的服务”。这一类型的公司其核心定位是向其他自主研发主体提供研发和生产服务而非自主研发，并且其所拥有的专有技术平台可能也无法达到《咨询文件》建议部分所要求的“必须拥有与其核心产品有关的长期专利、已注册专利、专利申请及/或知识产权”的要求程度。因此，这一类型的公司似乎不应被纳入被联交所支持较早实现 IPO 的生物科技公司的范畴。

## 二、 受规管产品

生物科技公司以受规管产品为核心产品才可能获得较早实现 IPO

---

<sup>3</sup> 在本文中特指《咨询文件》中联交所建议（第 74、75 段），未能通过任何财务资格测试仍可根据《上市规则》第十八 A 章而被视为适合上市的生物科技公司。

的支持是联交所现阶段新制度建设的一个核心理念。但是，在《咨询文件》定义<sup>4</sup>受规管产品时强调了根据临床试验（即人体试验）的数据评估环节，似乎也即排除了并不直接应用于人体的生物科技产品和生物科技公司较早实现 IPO，如生产兽用生物科技产品公司、将生物科技应用于环境保护、种植业等领域的公司。

以再鼎医药的招股说明书所披露的产品的市场准入进展情况为例，中国大陆 CFDA、美国 FDA 和欧盟 EMA 是三个主要市场的主管当局，除此之外，再鼎医药也在推动香港、台湾和澳门地区的市场准入程序。值得注意的是，再鼎医药具有其业务安排特殊性的是部分进行中的项目是以从其他企业获得中国大陆以及香港、台湾和澳门地区的独家开发、生产和商业化许可为基础而不是完全以自主研发为基础的。换言之，在美国和欧盟这些市场，再鼎医药并非主管当局申请程序的申请主体。类似的情况在 HCM 的招股说明书中也可以看到，在 HCM 的临床阶段七个药物候选分子<sup>5</sup>中，有三个是基于和三家领先的制药公司的许可与合作协议<sup>6</sup>（或类似协议）。对于这种商业安排在第四部分中也会再做进一步分析。

### 三、小分子 vs 大分子 vs 生物制剂

《咨询文件》建议部分给出了受规管产品的主要分类：药剂（小分子药物）、生物制剂、医疗器材（包括诊断器材）和其他生物科技产品<sup>7</sup>。在《咨询文件》中并未对小分子或生物制剂作出进一步定义，

---

<sup>4</sup> 适用法律、规则及规例订明须经主管当局根据临床试验（即人体试验）数据评估及批准方可在主管当局所规管市场营销及发售的生物科技产品。

<sup>5</sup> “drug candidates”

<sup>6</sup> “License and collaboration agreement”

<sup>7</sup> 《咨询文件》建议部分的 8(f)和 74(f)还采用了“医药（小分子药物）产品或生物产品”的概念，该等概

也并没有使用大分子这一概念。但是，我们可以从药明生物的招股说明书中找到大分子和生物制剂的定义：大分子是指“生活所需的大分子，包括碳水化合物、脂质、核酸及蛋白质”，而生物制剂是指“可能从生物质来源中提取的由糖类、蛋白质、核酸或复杂成分等混合而成的一个药品子集”。而根据制药行业的经验，小分子药物应该是指基于化学合成方法开发出的小分子化合物药，具有药理活性的小分子（small-molecular）质量通常不到 1000 道尔顿<sup>8</sup>，适于口服和肠胃吸收。而有药理活性的符合药明生物定义的大分子（英文通常称为 bio-molecular，但也会使用 large molecular）则是应用细菌、酶等介质开展的生物处理程序(bioprocess)/生物合成方法开发的，以抗体药为例，其具有药理活性的分子质量可能高达 15 万道尔顿<sup>9</sup>。但是，小分子的化学合成也可以产生分子质量相对较大的化合物，这种有药理活性的分子将不适于肠胃吸收因而可能需要结合注射剂等形式用药<sup>10</sup>，这种药物通常也仍被纳入小分子药物的范围。小分子化学合成方法本来是制药行业已存在很多年的研发方法，特别是在仿制药产业中小分子化合物药是市场中的大多数。也因为这种原因，我们注意到《咨询文件》中联交所并未将生产药剂（小分子药物）中的仿制药的公司纳入到建议可以较早实现 IPO 的生物科技公司的范围，或者说这一类产品通常也不属于生物制药（biological pharmaceutical）的范围。相反

---

念和界定“通过概念阶段”时给出的四种分类是何种关系，有待进一步澄清。

<sup>8</sup> 参考行业专家反馈及 XR 酱发表的知乎回答，

<https://www.zhihu.com/question/23265679/answer/234302406>。

<sup>9</sup> 同上。

<sup>10</sup> 参考行业专家反馈及 ccchenphd 发表的《药约/新药研发基本流程》，

[http://www.360doc.com/content/17/0910/21/46384232\\_686068671.shtml](http://www.360doc.com/content/17/0910/21/46384232_686068671.shtml)。

地，对于生物制剂类产品，核心产品属于生物仿制药的生物科技公司仍然可能获得较早实现 IPO 的机会。

对于“其他生物科技产品”，可以参考中国大陆支持生物产业/生物科技领域的有关文件中的分类对于中国大陆的市场和监管环境中有可能成长起来的优质生物产业/生物技术领域中的公司建立更全面的理解。这些文件中比较核心的是《“十三五”生物技术创新专项规划》、《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016 版）》和《知识产权重点支持产业目录（2018 年本）》。由于涉及的信息比较多，笔者仅概括提请关注的是现代中医药和民族药，3D 生物打印、基因编辑等前沿共性生物技术领域，生物传感等智慧医疗领域，生物育种等生物农业产业，生物基材料等生物制造产业，生物质发电等生物质能产业。虽然这些产业/领域的产品都可能被纳入“其他生物科技产品”的范围，但是结合上一段对受规管产品的分析以及下一段关于通过概念阶段及适合上市的分析，这些产品所涉及的公司现阶段可能难以被联交所纳入较早实现 IPO 的生物科技公司的范围。

#### 四、 通过概念阶段及适合上市

在新药研发的基本流程和大型制药企业的技术职能部门划分中，通常分为新药的发现（drug discovery）和新药的开发（drug development）两大板块。同时，新药研发和市场准入相结合的流程中还采用临床前（preclinical）和临床试验（clinical trials）阶段的划分方法，其中在涉及主管当局的流程中又会以通过申请 IND（investigational new drug）而进入临床试验阶段为里程碑（milestone），

其后细分为 I 期、II 期和 III 期临床研究阶段，以通过主管当局对 NDA(new drug application)的审评作为市场准入的里程碑。此外，在药品进入市场后还存在 IV 期临床研究阶段。<sup>11</sup>在 HCM 的招股说明书中，还采用了一个产业中通用的里程碑“概念验证（proof-of-concept）”，指 Ib 和 II 期临床研究获得积极成果<sup>12</sup>的阶段。概括而言，《咨询文件》中所使用的“通过概念阶段”并非新药研发流程在产业中通用的重要里程碑，而是联交所通过结合产业中通用的里程碑主动界定的一个核心评估标准，而且笔者认为应该和产业中通用的里程碑本身做明确的区分，特别应避免将“通过概念阶段”和“概念验证（proof-of-concept）”混同。如果参考美国股票市场，存在大量的新药研发企业在申请 IPO 阶段并未完成“概念验证（proof-of-concept）”甚至远远早于这一阶段（参见下文对 Trillium 的介绍）。对于药剂和生物制剂，联交所建议的评估标准主要是达到 I 期临床和 II 期临床之间的阶段。对于医疗器材，联交所建议的评估标准除了达到一次人体临床试验和进一步临床试验之间的阶段之外，还包括“该产品是有关主管当局分类标准项下的第二级或以上分类医疗器材”。这一点和中国大陆去年更新的《医疗器械分类目录》是可以相互呼应的，以“眼科手术器械”为例，目录包括了 I、II、III 三个类别，其中“玻璃体切割器”即属于 III 类，因此应该不属于《咨询文件》建议的可以进行“通过概念阶段”评估的受规管产品范围。

对于未能通过任何财务资格测试的生物科技公司，联交所建议通

---

<sup>11</sup> 同上。

<sup>12</sup> “positive outcome achieved in Phase Ib/II studies”

过一系列综合评估标准来判定其是否也“适合上市”。除了“至少有一只核心产品已通过概念阶段”，其他六项标准强调该等生物科技公司的研发属性、技术权属、产品储备量和资深投资者支持。其中针对技术权属标准即“必须拥有与其核心产品有关的长期专利、已注册专利、专利申请及/或知识产权”，结合上面提到的再鼎医药和 HCM 的部分药物候选分子是基于其他企业许可的情况，需要注意这种合作中被许可方是否可以获得针对被许可的药物候选分子在药物研发不同阶段的专利和/或自有知识产权，还是仅限于其他企业拥有的专利等知识产权的许可。这一点需要结合相关许可协议的具体约定进行分析，相应地在这类产品上被许可方是否能达到技术权属的评估标准是存在疑问的。

最后，结合 Trillium 的招股说明书，我们可以看到这家以 CD47 这一热门靶点（target）为研发方向并采用大分子技术路线的公司在加拿大和美国股票市场申请 IPO 之时，其药物研发尚未申请 IND，更未进入 I 期临床阶段<sup>13</sup>，也就肯定不符合联交所提出的“通过概念阶段”的标准。从这个角度来看，联交所对于资本市场的开放采取的还是适度调整的方式而非简单复制美国股票市场的更激进的机制。

生物科技资本课的第一期我们既看到了香港联交所推动香港资本市场的进一步开放以拥抱先进生物科技公司的趋势，也仍然对未来制度的运行细节存有很多疑问，期待产业专家、投资者、监管者和相

---

<sup>13</sup> “We expect to file an investigational new drug, or IND, application in the third quarter of 2015, and shortly thereafter commence phase I studies in acute myeloid leukemia, or AML, and myelodysplastic syndrome, or MDS.”



关中介机构专家对于技术、产业和监管原则的理解做出更深入的交流和协同。