

第五章： 征求意见

203. 本咨询文件建基于联交所对《有关建议设立创新板的咨询总结》中关于吸引新兴及创新产业公司来港上市事宜所作的总结及未来发展方向。联交所诚邀公众人士就下述两方面提出意见：(a)建议的内容；及(b)落实有关建议（假设按本咨询文件所载实施）所需的《上市规则》修订拟稿。
204. 若有关建议最终（在联交所因应公众人士就本咨询文件提交的响应意见进行考虑后）有所修订，修订的内容将直接载于最后落实的《上市规则》修订本。联交所将于听取各方意见后刊发咨询意见总结，详列《上市规则》修订的最终版本及落实建议的细节。
205. 提出意见/响应时请说明理由。为方便我们收集资料，响应人士请尽量按以下标题（如适用）呈交书面意见：
- 生物科技公司
 - 采用不同投票权架构的发行人
 - 合资格发行人第二上市
 - 《上市规则》修订草拟本

齊念民 博士

上海交通大學 教授/博士生導師

深圳大學 教授/博士生導師

國家中組部“千人計劃”專家(第八批/創業型)

國家中組部“千人計劃”幹細胞專業組 組長

泰因生物、坤愛生物、麗坤生物 創辦人/董事長

(原)Bayer-Biotechnology Unit (Berkeley, CA) Senior Process Development Scientist

电邮箱地址： [REDACTED]

披露身份：

香港交易所可能会将响应人士的身份及响应意见公开发布。若响应人士不希望公开其身份，请在以下方格加上 [√] 号：

本人/本公司不希望向公众披露以上资料。

對“香港交易所 2018 年 2 月 23 日《有關新興公司及創新產業上市制度的諮詢》PPT”的回應建議

香港交易所 2017 年 12 月刊發“創新板”及 2018 年 2 月 23 日的“有關新興公司及創新產業上市制度的諮詢”的創新內容，不僅將提升香港作為環球金融中心的競爭力，吸引高增長的新興及創新產業公司來港上市，令香港市場發展更多元化；更將直接推動整個中國內地的資本市場的改革，真正激發整個中國高增長

新興及創新產業的迅猛發展，進而直接提升中國經濟競爭力。

對“香港交易所 2018 年 2 月 23 日《有關新興公司及創新產業上市制度的諮詢》PPT”的回應建議如下：

1. 針對諮詢中的“建議中的上市資格(PPT/page11)/生物科技發行人的個別指引/生物製劑”，建議：此次港交所新規IPO公司除應有傳統的重組蛋白生物製劑公司外，更應該有代表新領域、新技術的幹細胞生物製劑公司和CAR-T 免疫細胞生物製劑公司

生物製劑可分為1)重組蛋白(大分子)製劑、2)細胞製劑、3)其他生物製劑。其中，重組蛋白製劑是較為傳統的生物製劑，而細胞製劑則代表着近年來具有較大科學和社會影響力的新領域、新技術，例如幹細胞製劑、CAR-T免疫細胞製劑即是當今受到全球科技和商業所追捧的熱點。作為此次港交所IPO新規涉及的新興公司及創新產業中的生物製劑，不可缺少幹細胞製劑、CAR-T免疫細胞製劑。尤其，在中國國家衛計委與國家食藥監總局於2015年8月21日聯合頒佈《幹細胞臨床研究管理辦法(試行)》及《幹細胞製劑品質控制及臨床前研究指導原則(試行)》；中國國家食藥監總局於2017年12月22日頒佈《細胞製品研究與評價技術指導原則》後，幹細胞製劑與免疫細胞製劑作為藥物，如同歐美一樣，在中國有了明確、清晰的法規，對其臨床前動物試驗、臨床試驗、生產、使用等實施監管。幹細胞產業因其特性更是成為各國重中之重的戰略性產業，這點也充分體現在中國政府近年來相繼頒佈的各項促進幹細胞產業發展的政策，包括國務院2013年頒佈的《國務院關於同意設立海南博鰲樂城國際醫療旅遊先行區的批復》、國家科技部頒佈的《國家重點研發計畫幹細胞與轉化醫學重點專項實施方案》、多部委頒佈的《“十三五”國家科技創新基地與條件保障能力建設專項規劃》及《“十三五”衛生與健康科技創新專項規劃》、國家發改委頒佈的《國家重點專項規劃之一“十三五”國家戰略性新興產業發展規劃》及《“十三五”生物產業發展規劃》、上海市政府頒佈的《關於促進本市生物醫藥產業健康發展的實施意見》及《關於促進上海醫學科技創新發展的實施意見》等。

幹細胞具有自我更新複製的能力，能夠產生高度分化的功能細胞。幹細胞是一種未充分分化，尚不成熟的細胞，具有再生各種組織器官和人體的潛在功能，

醫學界稱為“萬用細胞”。2015年幹細胞在全球的市場規模為635億美元，在我國的市場規模為212億元。幹細胞市場規模每年平均以34%複合增長率增長，預計未來20年內，幹細胞全球市場規模有望達到4000億美元。

美國NASDAQ上市公司中有為數眾多的幹細胞生物製劑或幹細胞技術公司。

2. 針對諮詢中的“釐定生物科技發行人是否適合上市的原則(PPT/page10)/產品受主管當局規管/其他機關會因應個別情況考慮”，建議：中國國家衛計委(新近改為“國家衛生健康委員會”)或中央軍委後勤保障部衛生局應該屬於“因應個別情況考慮”的範疇

2015年8月21日，中國國家衛計委(現改為“國家衛生健康委員會”)和國家食藥監總局(現改為“國家藥監局”)聯合頒佈《幹細胞臨床研究管理辦法(試行)》及《幹細胞製劑品質控制及臨床前研究指導原則(試行)》，自此，中國幹細胞製劑作為藥物，正式開始臨床試驗。截至目前，已有約十幾個幹細胞製劑藥物完成臨床前工作，通過國家衛計委或中央軍委後勤保障部衛生局的臨床批准，分別正在地方醫院或軍隊醫院實施臨床試驗。由此，中國國家衛計委及中央軍委後勤保障部衛生局應該屬於“其他機關”予以“個別情況考慮”。

2017年12月22日，中國國家食藥監總局頒佈《細胞治療產品研究與評價技術指導原則(試行)》及《細胞治療產品研究與評價技術指導原則》(試行)相關問題解讀》，距至今僅不到三個月，因此該法規指導下的幹細胞製劑研發仍處於臨床前動物試驗階段，無臨床試驗。

3. 針對諮詢中的“建議中的上市資格(PPT/page11)/生物科技發行人的個別指引/其他生物科技產品”，建議：許多重要的、科技含量高的、非臨床性質的生物科技業務或產品(不直接用於臨床，本無臨床試驗過程)應該被優先考慮

举例一：用於藥物篩選/毒理試驗等科研和藥物研發的幹細胞分化功能細胞模型、疾病細胞模型、類器官的研發、生產和銷售

該領域以幹細胞分化產品(神經細胞、心肌細胞、肝細胞等)、基因編輯技術及三維培養系統技術等為基礎，建立功能細胞模型、疾病細胞模型和類器官模

型，為危害人類健康的重大疾病和多發病提供藥物篩選和毒性安全性評價模型，利用此模型開展藥物的高通量篩選，尋找可用于進一步開發的先導化合物或藥物候選物，並參照歐洲替代方法驗證中心(ECVAM)提供的胚胎幹細胞測試(EST)試驗操作程式對候選物的潛在毒性進行安全性評價。

藥物試驗失敗導致的花費是藥物研究之所以昂貴的一個重要原因。然而大部分的藥物毒性在開發晚期才會顯現出來，其中心臟和肝臟毒性往往會導致藥物開發的失敗。因此越早發現藥物的早期毒理性，開發者所面臨的風險就越小。目前用於藥物篩選的細胞都來源於動物或癌細胞這樣非正常的人體細胞，而幹細胞可以經體外定向誘導，為人類提供各種組織類型的人體細胞，這使得更多類型的細胞實驗成為可能。雖不會完全取代在整個動物和人體上的實驗，但會使藥品研製的過程更為有效。細胞模型從研發到使用週期相對較短，因此是高投入，高回報項目。目前，藥物研發和毒理試驗是人多能幹細胞最有可能應用的領域。據估計，將一個新藥推向市場，經過研發、臨床試驗和FDA批准等過程，需要耗資8億至13億美元。儘管如此，最終能成藥的數量極低。鑒於藥物研發的高成本和藥物公司承擔的高風險，基於幹細胞模型的藥物篩選平臺可以更加有效提高疾病靶點發現和藥物篩選的效率，並為早期藥物安全性評價中提供了更多的可能性。

举例二：人体样本银行

幹細胞等人體樣本是極其重要的醫療健康資源，也被許多國家當作重要的戰略資源，涉及到國家安全、民族、涉核、航空航天等許多特殊領域。安全有效的保存國家特殊、唯一、稀有的人類生物資源，對促進國家人口健康、維護人口安全、控制重大疾病以及推動醫藥創新中發揮重要作用。2016年，乾細胞庫的建設被納入中國《「十三五」國家戰略性新興產業發展規劃》中，「依託並整合現有資源，建設一批創新基礎平台，支持乾細胞庫的建設。」乾細胞庫的建設已經成為了中國生物產業創新發展平台建設工程的一環。

腫瘤細胞——個性化精準醫療的必須樣本，腫瘤樣本收集、處理、儲存和分發等活動為主，同時承擔對外樣本共享服務、國際交流和多項生物樣本庫相關技術服務於一體的重要生物樣本庫，將為生物樣本庫事業、腫瘤的基礎與臨床研究發揮著越來越重要的作用，為臨床個體化治療和臨床醫藥研究做出貢獻。

免疫細胞——隨著年齡的增加，免疫系統衰退引起的免疫功能下降，容易引起各種疾病。為了有效預防疾病，預先將當下健康年輕態的免疫細胞，通過安全採集並超低溫凍存起來，在有抗衰防病之需時，再回輸體內，來對抗疾病、延緩衰老、增強抵抗力。將自體細胞進行存儲並在未來用於可能的疾病治療，這是在再生醫療技術不斷突破的前提下一種有效生命資源存儲。

各國包括中國的藥監管理及醫療管理法規均要求，細胞治療或細胞製劑藥物必須具備幹細胞主庫、幹細胞工作庫體系。例如《乾細胞生物制劑質量控制及臨床前研究指導原則(試行)》中提出「為盡量減少不同批次細胞在研究過程中的變異性，研究者在乾細胞制劑的制備階段應對來源豐富的同一批特定代次的細胞建立多級的細胞庫，如主細胞庫(Master Cell Bank)和工作細胞庫(Working Cell Bank)。細胞庫中細胞基本的質量要求，是需有明確的細胞鑒別特徵，無外源微生物污染。」

人體組織——將人體組織處理後浸入冷凍保護液中低溫凍存，是急需化療和/或放療的癌症患者及將要接受損傷組織器官功能相關治療的其他疾病患者的一種重要的組織器官保護方法。

人體器官活態凍存高尖端技術是解決人體器官短缺的有效手段

全世界器官短缺狀況十分嚴重，很多終末期器官衰竭患者無奈地在等待中逝去。據統計，中國每年約有30萬患者需要器官移植，而每年器官移植手術僅有1萬例左右，供需比約為1比30，而美國等西方發達國家為1比3，中國面臨嚴重的器官短缺問題。人體器官活態凍存可以為移植術提供足夠的活體器官，還可通過選擇性殺傷器官中的低溫敏感免疫細胞而降低移植排斥反應，該高尖端技術將是人體器官短缺的有效手段。

用於藥物篩選/毒理試驗等科研和藥物研發的幹細胞分化細胞模型、人體樣本銀行業可依據其產品或技術成熟程度(1. 已通過概念開發流程；2. 研發成功；3. 形成銷售收入但尚未盈利)，作為具備適合框架或客觀指標，供投資者作出知情投資決定。

4. 針對諮詢中的“建議中的上市資格(PPT/page11)/生物科技發行人的個別指引/生物製劑/已通過第一階段臨床試驗或生物仿製藥至少已通過一次人體臨床試驗”，建議：還有其他似生物仿製藥安全性或可靠性相對較高的生物製劑，應該與生物仿製藥一樣適用“至少已通過一次人體臨床試驗”

判斷在研藥品或者製劑是否已完成研發，需要一個標誌性或里程碑性質的事件來衡量。生物仿製藥因其已有上市產品作參照，“至少通過一次人體臨床試驗”即可滿足新規對於藥品研發的判斷。

實際上，生物製劑中幹細胞與生物仿製藥類似，同樣適用於“至少通過一次人體臨床試驗”這個標準。原因如下：1. 同類產品有參照，目前國際上已批准上市的幹細胞產品有 16 種（見附件），全球已登記公開的細胞相關臨床試驗進入 III 期的多達 600 多項，試驗結果可預期；2. 針對幹細胞臨床試驗效果，“完成一例”和“完成第一階段”差別不大。第一階段臨床試驗主要是探索製劑的安全性和耐受性為主要目的，樣本量少，並在此基礎上為下一階段有效劑量提供參考依據。不同於 CAR-T 等未經臨床驗證的生物製劑，幹細胞生物製劑在中國大陸相關法規明確前，按照醫療技術（非藥物）進行管理，已形成多年的實際臨床應用歷史及大量臨床案例和數據，已充分證明其安全性和有效性；3. 由於幹細胞其本身特性，藥品安全性好。幹細胞作為人體內本身存在的天然物質，多數情況下比化學藥物或蛋白藥物藥物毒性均小得多，目前全世界尚無幹細胞製劑導致嚴重不良反應（SAE）事件發生的報道。

中國大陸相關幹細胞生物製劑法規頒佈實施的晚，但是市場需求大，產業發展快，優秀的幹細胞製劑研發企業正處於融資需求階段，如能來港交所上市，必將會在生物醫藥領域跑出“獨角獸”企業。

建議考慮像生物仿製藥一樣，將幹細胞製劑適用“通過一次人體實驗”的要求。

5. 針對諮詢中的“額外的上市規定及股東保障措施(PPT/page12)/市值至少15億港元”，建議：放低門檻或放鬆審查條件而讓市場事後檢驗，以求大概率出現成功生物科技公司

人們常說“生物科技+資本=爆發”。也就是從另一個角度講，生物科技在上市前，即在無法有效“+資本”前，往往會企業市值不高，甚至很小；而如果允許其上市，成就其“+資本”，生物科技大概率會從“較小”或“很小”迅速成長為“很大”或甚至“巨大”。而成功生物科技企業的誕生需要第一步上市企業的基數，大基數產生大概率。因此，建議港交所本次IPO新規可以允許大數量的小市值生物科技企业上市，以使其獲得“+資本”，進而產生概率的“爆發”。

另外，一個生物科技企业是否優秀、是否有潛力，完全無法從其初始市值大小來判斷；需要讓其登場，表演後，由社會來判定。畢竟生物科學技術最終是用來服務社會的。

港交所IPO新規伊始，工作需要保險，但更需要大概率造就成功結果。

生物科技企业市值的評定應該允許其用未來的展望來承諾；允許產品通過概念驗證的生物科技企业上市，兩年後達不到市值要求，可摘牌，即讓市場“事後”檢驗。

下頁附件：國際上已批准上市的幹細胞生物制剂藥物

國際上已批准上市的幹細胞生物制剂藥物:

序號	國別	批准日期	產品名稱	活性成分	適應症	給藥方式
1	韓國	2011	Cellgram®	Human bone marrow derived Autologous mesenchymal stem cell(MSC)	Acute myocardial infarction	冠狀動脈內滴注
2	韓國	2012	CARTISTEM®	Human Umbilical Cord Blood-derived Mesenchymal Stem Cells	Osteoarthritis (ICRS grade IV)	關節處給藥
3	韓國	2014	NEURONATA-R®	autologous bone marrow mesenchymal stem cell	Amyotrophic lateral sclerosis	腦脊液注射
4	韓國	2011	Chondron™	Autologous Chondrocytes	Focal Cartilage Defect of Knee	局部移植
5	韓國	2009	Ossron®	Cultured autologous stem cell (Bone)	Focal bone formation	局部移植
6	加拿大	2012	PROCHYMAL®	Adult Human Mesenchymal Stem Cells	Graft-versus-Host Disease(GvHD)	靜脈滴注
7	日本	2015	Temcell	Human (allogeneic) bone marrow-derived mesenchymal stem cells	GvHD	靜脈滴注
8	日本	2007	JACE	other surgical/orthopedic materials (autologous cultured epidermis)	extensive burns	表皮
9	日本	2015	HeartSheet	human (autologous) skeletal myoblast-derived cell sheet	severe heart failure	心臟表面
10	歐盟	2015	Holoclar	Autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	Limbal stem cell deficiency (LSCD)	角膜下
11	歐盟	2009	ChondroCelect	characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins	Cartilage Diseases	關節內注射
12	美國	2012	GINTUIT (Apligraf®)	allogeneic epidermal keratinocytes fibroblasts and bovine type I collagen	For the treatment of surgically created gingival and alveolar mucosal surface defects	口腔
13	美國	2011	LAVIV® (azficel-T)	Autologous Fibroblasts	severe nasolabial fold wrinkles	皮內注射
14	美國	2007	Carticel	Autologous Cultured Chondrocytes	symptomatic cartilage defects	局部移植
15	美國	2016	MACI	Autologous Cultured Chondrocytes on porcine collagen membrane	cartilage defects of the knee	局部移植
16	印度	2016	Stempeuce!®	Allogeneic Bone marrow-derived mesenchymal stem cells	Critical Limb Ischemia	靜脈滴注