



培訓科技背景跨領域高級人才計畫 海外培訓成果發表會

生物科技的事業發展與投資評估： **Targeted Genetics Corporation** 案例研究

指導教授：吳豐祥教授、劉江彬教授

報告撰寫者：楊慶昌（工研院經資中心生醫組副組長）

向 明（生物技術開發中心研究員）

黃祺雄（工研院企劃處組長）

目錄

	page
摘要(Executive summary)	3-5
前言(Preface)	3-7
研究目標(Goal)	3-7
研究目的(Objective)	3-7
執行架構與研究方法(Methodology)	3-8
研究範圍與限制(Scope and Limitation)	3-8
資料收集與分析(Finding and Analysis)	3-11
第一節、 Targeted Genetics Corporation 的事業發展案例與分析	3-11
第二節、 從 TG 案例分析看美國生物科技的投資與回收	3-26
第三節、 從 TG 案例分析看美國生物科技企業發展的環境要因	3-35
第四節、從 TG 案例看我國生物科技未來發展空間	3-39
結論與建議(Conclusions & Recommendations)	3-41
參考資料(References)	3-42
附錄(Appendix)	3-43

圖目錄

	page
圖一、Amgen、Cell Genesys、Targeted Genetics、Celera 一年來股價變動的情形	3-10
圖二、基因治療的基礎原理	3-14
圖三、TG 公司的專利授權、技術移轉、及策略聯盟	3-17
圖四、目前正在開發的生物藥品其屬性分佈	3-21
圖五、各項生技平台技術之相對商業風險與相對技術風險	3-22
圖六、自 1992 年以來 TG 公司的募資狀況	3-27
圖七、自 1993 年以來 TG 公司的資本市場表現	3-27
圖八、歷年來創投資金投入於生技公司的總金額(US\$M)	3-28
圖九、前二十名大藥廠與生技公司的聯盟分析	3-29
圖十、NASDAQ Index 與 Amex Biotech Index 近一年的變動趨勢	3-30
圖十一、生技共同基金與 NASDAQ Index 之市場表現比較	3-31
圖十二、Domain 導引的投資歷年來收益的成長	3-32

表目錄

	page
表一、TG 公司的主要股權結構	3-13
表二、應用於基因治療之各種載體的優缺點	3-15
表三、各種疾病之治療藥劑的美國市場預估值	3-19
表四、七家基因治療公司去年之盈收狀況	3-22
表五、七家公開交易之基因治療公司的技術值(11/03/2000)	3-24
表六、依據公司合作規模評價基因治療公司	3-25
表七、依據公司合作之當年收益評價基因治療公司	3-25
表八、依據臨床試驗數目評價基因治療公司	3-25
表九、依據併購金額評價基因治療公司	3-26
表十、近三年來美國投資於生技產業的資金來源	3-28
表十一、美國一年內表現最佳的共同基金	3-31

摘要(Executive Summary)

本案例研究目標，為選擇 Seattle 地區具代表性的研發型生物科技公司，研究與分析該公司從 Start-Up 到 IPO 以至於穩定發展成長的過程，了解美國生技事業的發展模式，與過程中創業投資公司，如何針對生技事業的發展進行投資評估，以及對生物科技產業資本市場的影響。同時藉案例研究資料收集與分析的過程，瞭解美國聯邦及州政府所投入的基礎建設，對發展生物科技產業的幫助，同時將心得歸納與分析整理，建議政府，做為加速推動我國生技產業發展之參考。Targeted Genetics Corporation 因符合前述條件，成為本案例研究標的。研究共分成 1. Targeted Genetics Corporation 的事業發展案例與分析；2. 從 TG 案例分析看美國生物科技的投資與回收；3. 從 TG 案例分析看美國生物科技企業發展的環境要因；4. 從 TG 案例看我國生物科技未來發展空間，等四個方向探討如何透過投資發展生技企業與產業。

在第一部份，Targeted Genetics Corporation 的事業發展案例與分析章節中，主要研究內容包括：TG 公司的經營團隊與董事會、TG 公司的主要股權結構、TG 公司的平台技術、TG 公司的基因治療技術評估、TG 公司的營運模式與專利授權和技術移轉策略分析、TG 公司目標市場機會分析、以及 TG 公司的企業投資競爭分析等議題。在第二部份，從 TG 案例分析看美國生物科技的投資與回收章節中，重點在從 TG 案例看美國創業投資與生技事業發展、探討投資生技產業的時機、以及綜論生技事業發展的核心要件與投資評估衡量基準等議題。在第三部份，重點為從環境面探討美國生物科技企業發展的要因，主要內容為美國政府對發展生物技術產業的努力，包括法案的修定、租稅獎勵措施、技術供給面、以及創業資訊的取得等議題。在第四部份，則將重點放在我國政府突破瓶頸推動生物科技產業的努力、以及在知識經濟架構下發展生技產業等。

重要結論摘要如下：

- 生技產業為典型知識經濟範例，強調創新與發明，而知識必須產權化。現階段美國生物科技企業則為典型研發型中小企業。
 - 無型資產就是美國研發型生技企業的主要產品，知識經濟的知識必須有價化，因此，無型資產的計價原則與變現能力，就是美國研發型生技企業賴以生存的根基。
 - 中華民國要發展以創新為主之高科技工業時，一定要將以中小企業起家的創投法規制度建立起來，而不宜再以資本導向的創投而自喜，並應從政府本身的創投基金作起，例如行政院開發基金可以轉型以應高風險事業的來臨。
 - 政府應加強現有中小企業相關法規之強化，除了維持現有中小企業之生存與發展外，亦應讓我們的中小企業逐漸高科技化，其立法精神宜從被動改為主動。
 - 生技醫療產品開發時程既然很長，而產品上市又受層層各國本土性健康安全法規的限制，及主要市場亦不在本土，若產品開發不是純粹為了解決國民健康問題，則政府應針對此問題，增加對生技醫療業創投的責任負擔。因此國內是否有合格而完整的新藥測試能力雖然重要，但鼓勵民間勇於投入才是更加重要的課題。
 - 政策制訂時，應加強創投業界的參與，而不宜老是學研界聲音而已。
- 資訊提供體系應普及靈活，特別是高科技產業的綜合資訊網站應儘快成立；各政

府網站亦應普設中小企業專欄。

- 生技產業是一個以技術為基礎的產業，其產業主要是由許多中小型事業體所組成，而創新與人才是真正事業體成長的推動力，大學與研究機構則是培育創新與人才的中心。由 TG 公司的個案研究即顯示出，一個公司的技術來源除自行研發外，上游學術研究機構的技術移轉，扮演著重大的角色。TG 從許多大學與研究機構獲得基礎研究的專利專屬授權後，再進一步合作開發屬於自己的產品技術，而大學等機構也因而得到充分的經費繼續創新研究，由於這種良性的互動，產業才得以蓬勃發展。
- TG 公司同時發展病毒與合成載體基因傳遞技術，可將基因治療的疾病領域更為擴大，有利於公司長期的發展。
- TG 公司除了應用策略聯盟自學校研究單位取得技術外，並與其他生技公司合作，擴大其技術發展領域，並與大藥廠結合其行銷能力、得到資金的來源、共同創立新事業。如此不僅增加公司的實力，也獲得投資人的信賴。另外，將有別於公司目前發展之項目成立新事業，此舉有助於分散風險及健全財務結構。
- 基因治療公司採取的載體傳遞技術、針對的目標疾病、實施的方式等各有不同，也各有優缺點，若純粹以技術來評價公司未來營運的好壞，無法窺其全貌；還是以實質的管理層面如收益、現金、併購、臨床試驗數目、股價等將同一類型公司做相對的比較比較，似乎較為客觀。
- 現金主宰著公司的發展，尤其醫藥產品由研發至臨床試驗耗時、耗錢。TG 公司雖可運用的現金有限，但其研發經費和臨床試驗皆與其他公司合作，故短期不會發生現金短缺的現象。
- TG 公司自 1989 成立，1994 股票上市公開募集資金，至今尚未有產品問市。在這 11 年內由創投資金、合作聯盟、大眾投資等方式才得以將產品推至第二期臨床試驗，其間走過無數崎嶇坎坷的經營之路。今年 TG 獲選為 Washington 州五年來 50 大快速成長科技公司之一，對其公司的發展與管理也是一項肯定。
- TG 公司位於 Washington 州，近年來 Washington 州大力推動生技產業，目前已稍可看到其成果。故一個有利於生技產業發展的地區必須具備有：(1)相關生技教育、工作和訓練的推動；(2)生技基礎研究和技術移轉的投入；(3)符合時代、科學的法規系統的建立；(4)智財權的保護；(5)公平稅率的結構和長期的獎勵；(6)符合資歷的國際科技人才的雇用；(7)公平的金融市場規則；(8)生技產業代表能參與政府的決策。
- 生技事業在未有產品上市，沒有盈餘的狀態下，投資人會依公司的經營策略、產品發展進度、公司 CEO 的企圖心、財務分析來決定投資的走向。
- 協助促成生技產業聚落發展。
- 發展生技產業應多思考善用優勢有限資源。
- 美國生技企業的無型資產若無變現，企業便無法生存，產業就自然消失，因此，政府的角色在協助，除了科技專案一直扮演最大的 Angel fund 外，應在無型資產變現上多著墨。

前言(Preface)：

本案例研究為經濟部技術處『跨領域高科技管理培訓班』培訓計畫，委工業技術研究院(工研院)及國立政治大學商學院科技管理研究所執行。全程共計近九個月，其中前三個月於國立政治大學商學院科技管理研究所進行國內培訓，共分成三組，分別是智慧財產權、技術移轉以及投資評估組，共計學員五十名，分別來自企業與法人機構。其後遴選二十名學員赴美培訓，主要學程包括整整一個月，於美國東岸華盛頓特區(Washington DC)的喬治城大學(Georgetown University)法學院學習智慧財產權的知識與相關管理辦法，以及四個月於美國西岸華盛頓大學西雅圖校區商學院(University of Washington at Seattle)的企業管理課程(EMBA)。

赴美研習期間，二十名學員自組團隊，共分成六組利用課餘進行案例研究，並參訪相關企業做為案例研究標的。本組成員計楊慶昌、黃棋雄、向明等三人，以生物科技的事業發展與投資評估為主題，並以華盛頓州西雅圖地區之研發型生物科技企業 Targeted Genetics 公司為案例研究標的，以分工與彙整方式進行研究探討，主要內容包括生技事業的發展模式、生物科技的投資評估、政府在投資環境的努力以及對我國發展生物技術產業的建議等。

本案例研究由科管所劉江彬所長及美國華盛頓特區喬治華盛頓大學(George Washington University)孫遠釗教授全程安排與協助，其中政治大學商學院吳思樺院長、溫肇東教授、吳豐祥教授並抽空遠赴西雅圖聽取規劃並給予建議，針對本案例研究報告內容並由吳豐祥教授悉心指導，在此特別感謝。本案例研究同時感謝華盛頓大學商學院工作同仁的幫忙。

最後要特別感謝經濟部技術處的計畫支持，以及工研院計畫執行同仁的幫忙。

研究目標(Goal)：

選擇 Seattle 地區具代表性的研發型生物科技公司，研究與分析該公司從 Start-Up 到 IPO 以至於穩定發展成長的過程，了解美國生技事業的發展模式，與過程中創業投資公司，如何針對生技事業的發展進行投資評估，以及對生物科技產業資本市場的影響。透過專題案例方式，瞭解美國聯邦及州政府所投入的基礎建設，對發展生物科技產業的幫助，同時，歸納與分析整理案例研究中，有利於我國生技產業發展之心得，建議政府，做為加速推動我國生技產業發展之參考。

研究目的(Objectives)：

1. 透過案例研究，了解美國生技事業的發展模式。
2. 瞭解美國聯邦及州政府所投入的基礎建設，對發展生物科技產業的幫助。
3. 瞭解美國生技產業的資本市場發展趨勢。
4. 瞭解創業投資公司如何針對生技事業的發展，進行投資評估。
5. 摘要心得，建議政府，做為加速推動我國生技產業發展之參考。

執行架構與研究方法(Methodology)：

執行架構：

- 1・組織團隊與分工
- 2・案例選擇
- 3・資料收集與分析
 - Targeted Genetics Corporation 的事業發展案例與分析
 - 從 TG 案例分析看美國生物科技的投資與回收
 - 從 TG 案例分析看美國生物科技企業發展的環境要因
 - 從 TG 案例看我國生物科技未來發展空間
- 4・報告撰寫

研究方法：

- 1・次級資料收集與分析
- 2・參加座談會
- 3・公司參訪與初級資料收集

研究範圍與限制(Scope and Limitation)：

1・生物技術的定義與範圍：

『生物技術』(Biotechnology) 這個名詞，起源於 1919 年，匈牙利農業專家 Karl Ereky，為了突顯某種產出是藉由生物轉化而來的想法，創造了以表達生物體與技術間之相互為輔之意。然而其定義卻隨著科技之演變，一再變化，到目前為止，大家比較有共識的看法，則是『利用生物程序、生物細胞或其代謝物質來製造產品及改進人類生活素質的科學技術』。而所謂的新生物技術，則被定義為以生命科學之進步而產生之生物技術，主要包括下列六種關鍵技術：(1) 遺傳工程 (genetic engineering)，(2) 細胞融合技術 (cell fusion techniques)，(3) 生體反應利用技術 (bioreaction technology)-包括醱酵技術(fermentation technology)、酵素技術(enzyme technology)及生物反應器(bioreactor)等，(4) 細胞培養技術 (cell culture techniques)，(5) 組織培養技術 (tissue culture techniques)，(6) 胚移植技術 (embryo transplantation techniques) 及細胞核移植技術 (nucleus transplantation techniques)。由於新的科技，可以突破傳統技術上的限制，為人類帶來更好的資源與服務，同時因具有廣泛深遠的應用潛力，在專利智權的保障，以及成功的商品化案例不斷浮現的推波助瀾下，帶動風潮，全球矚目，終始生技產業在新世紀中被發展出來。

生物科技發展到今天，早已成為跨學門、跨領域的一門綜合科學，同時更成為研究生命科學、醫學、農學、動物學、植物學、微生物學等科學之基本工具，進而

具有被廣泛運用在食品工業、農業、製藥工業、醫療保健工業、特用化學品工業、污染防制工業以及海洋生物產業等，多種工業的創新發展潛力領域中。特別是近十年來已開發國家，特別是美國、日本及英法等國，無一不將『生物科技』列為國家重點科技，並咸認為生物產業將成為二十一世紀，最具發展潛力之新興產業。然而，各國卻會因資源與條件的差異，選擇不同的發展重點。其間，就已開發國家而言特別是美國與西、北歐地區，無論從政治、經濟與國家長遠競爭力考量，發展重點較傾向於醫療保健與農業食品。其間，因產品發展所涉為人類倫常及生家性命，上市審核格外嚴謹，一但產品成功，其成果遠超過投入資源且產品生命週期長，而新的科技成果往往是傳統技術所無法達到的。因此，突顯生物科技對人類的貢獻價值與發展潛力。

根據美國生物技術產業組織(Biotechnology Industrial Organization, BIO)於 2000 年所做的報告，美國生物技術產值已約達 190 億美元，預計公元 2008 年將超過 360 億美元。目前屬定義範圍內之生物科技企業約 1300 家，其中於資本市場上市(IPO)公司 327 家，資本市場價值近 1000 億美元，員工計 153,000 人，研發經費近 100 億美元，佔產值 50%以上，專利產出累計超過 9000 件。

2・主題範圍：

本案例研究重點，為透過了解一研發型生物技術公司，由新創(Startup)經資本市場公開集資上市(IPO)，以至於穩定經營成長的過程，學習如何應用科技管理知識發展生物技術事業，並於資本市場中獲得投資者支持。其間，創投公司的角色與對生物技術公司的投資評估原則，以及為了評估投資，所必須瞭解的產業發展趨勢，與政府在基礎投資環境與政策面的協助，也將因必須而有所涉。

3・地緣限制：

本次經濟部『跨領域人才培訓計畫』之國外主要培訓地點，為美國華盛頓州(Washington State)西雅圖地區(Seattle Area)，合作單位為華盛頓大學西雅圖校區(University of Washington at Seattle)。因此，本案例研究之主要初級資料資訊來源，均以西雅圖地區為主，其他次級相關資訊，則經校區圖書館或網際網路(Internet)收集獲取。對於全面性以及西雅圖以外之特定地緣區域，所表現之生物科技事業發展，與創投公司之各別投資評估標準，或因地緣，會有所不同。

4・時間限制：

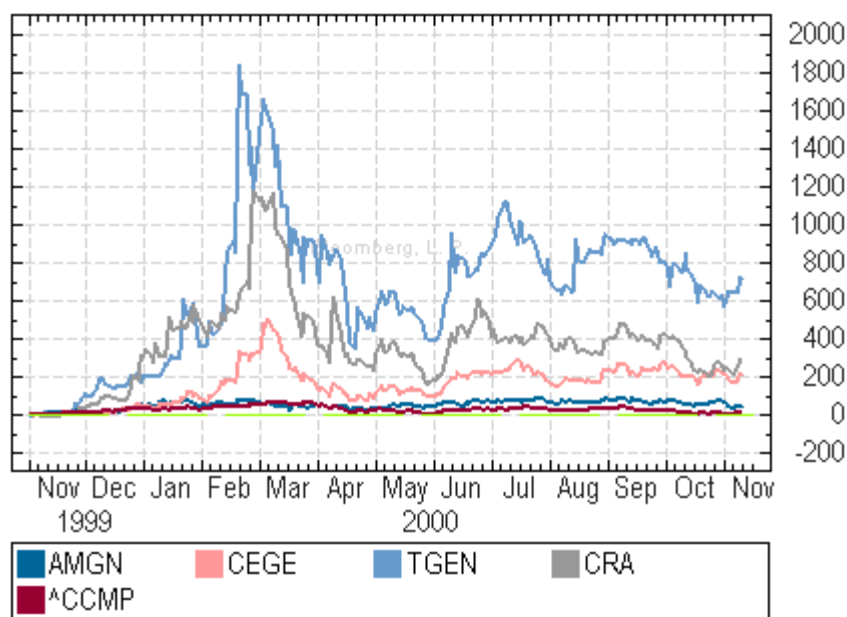
本案例研究之執行，為利用華盛頓大學商學院所安排之課程外時間進行。其間，主要活動除了次級資料收集外，也同時包括安排相關企業的訪談。然而，在訪談時程的協調與安排上，受限於客觀因素，導致因資訊收集不全，而限制議題之完整性。

5・案例選擇：

Targeted Genetics Corporation 公司(簡稱 TG 公司)，位於美國華盛頓州西雅圖地區，1989 年自母公司 Immunex (亦位於 Seattle)衍生(spin-off)自立。主要平台技術包括：病毒及合成的基因傳輸系統(gene delivery systems)，並發展出將具目標導向的細胞毒性 T 淋巴細胞(Cytotoxic T-lymphocytes, CTLs)快速擴展之方法(Rapid Expansion Method, REM)。TG 公司於 1992 年正式脫離母公司，成為發展應用基因和細胞技

術，以治療各種致命疾病的生技公司。1994 年成功的於美國資本市場(NASDAQ)掛牌上市(IPO)，2000 年 10 月，資本市場價值為\$10/share，員工約 100 人，公司穩定發展中。選擇以 Targeted Genetics Corporation 為研究案例，除了主要著眼於其發展適中，符合目標設定外，另包括下列動機：

1. 股價成長—公元 2000 年最被投資人看好從事基因資訊工作的 Celera 公司股價成長快速，與事業已驅於穩定的生技公司 Amgen 及與專門致力於基因治療的 Cell Genesys 和 Targeted Genetics(簡稱 TG)之股價變動情形相比較，如圖一。結果顯示 TG 及 Cell Genesys 公司股價的起伏與 Celera 幾乎一致，而 TG 股價的成長倍數竟高過於 Celera，值得進一步探討其公司發展的策略。



圖一、Amgen、Cell Genesys、Targeted Genetics、Celera
一年來股價變動的情形

2. 基因解碼—人類基因組計畫已初步解碼完成，未來在生技市場上，不但是基因本身可以成為產品，由基因產生的蛋白質、目標鎖定於基因所製造之蛋白質的小分子、對抗基因製造之蛋白質的抗體、以及檢測全身蛋白質製造和分佈之基因，均可以成為產品，而 TG 公司的基因治療就是一項最直接與基因有關的產品，雖早已研發十多年，至今尚未有產品商業化，值得深入探究其原因。

3. 地理位置—Washington 州近年來積極推動高科技產業，除原有之 Boeing 與 Microsoft 為世界級的公司外，在軟體或生技產業方面都有相當的成就。其中生技產業雖只佔其經濟的一小部份，卻是成長最為迅速的。目前 Washington 州生技醫藥相關的公司已有近 160 家，四分之三是在最近五年成立的，51%為治療產品之研發，32%為檢驗試劑之開發，4%為動植物農業產品之開發，1%為天然資源之開發，剩餘 12%包括：資訊、委託製造、和基因測試等；並已有 16 家生技公司在美國和加拿大證券交易所上市。TG 公司位於 Washington 州之 Seattle 市，公司規模不大且尚在起步，符合目標設定，此次因得地緣之便故選為個案研究之目標。

儘管 TG 公司成為本案例研究標地，然而，基於每一個企業之成立，均有其本質上的特色，因此，本案例仍有可能與任何其他個案，因範圍與限制的不同，具有可理解的差異。

資料收集與分析(Finding and Analysis)：

第一節、 Targeted Genetics Corporation 的事業發展案例與分析

(1)、TG 公司的簡介：

Targeted Genetics Corporation 相關公司簡介，請參考公司網址：

<http://www.targen.com>

(2)、TG 公司的經營團隊與董事會：

經營團隊：

H. Stewart Parker, 總裁兼總經理(CEO)

主要學歷：

- 華盛頓大學西雅圖校區企管碩士

主要經歷：

- 1981-1991, Immunex 經理，合作發展副總經理
- 1991-1993, Immunex 子公司 Receptech 總裁
- 1994-目前，TG 公司董事長兼總經理
- BIO 執行委員及董事

James A. Johnson, 資深副總兼財務長(CFO)

主要學歷：

- 華盛頓大學西雅圖校區學士

主要經歷：

- 1989-1993, Immunex 子公司 Receptech 財務副總經理
- 1994-目前，TG 公司資深副總兼財務長(CFO)

Barrie J. Carter, Ph.D., 執行副總經理兼研發 Director

主要學歷：

- 紐西蘭 Otago 大學醫學院生物化學 Ph.D.

主要經歷：

- 1970-1992, NIH 研發主管
- 1992-目前，TG 公司執行副總經理兼研發 Director
- 1995-目前，華盛頓大學西雅圖校區醫學院兼任教授

Thomas C. Reynolds, M.D., Ph.D., 臨床副總經理

主要學歷：

- 史丹佛大學醫學院 MD 及生物物理 Ph.D.

主要經歷：

- 1991-1993，Somatix 研發經理

Michael T. Burke, 合作發展副總經理

主要學歷：

- 科羅拉多大學化學 MS

主要經歷：

- 1974-1994，Burroughs Eellcome 公司策略規劃與事業發展經理
- 1994-1998，NeXstar Pharmaceuticals 事業發展副總經理
- 1999-目前，TG 公合作發展副總經理

董事會：

Jeremy Curnock Cook, 董事長

- 1975 年創立 International Biochemicals Group，1985 年售與 Royal Dutch Shell 並兼任總經理至 1987 年。
- Cell Therapeutics Inc.、Creative BioMolecules Inc.、Ribozyme Pharmaceutical 等公司執行長
- 1998 年起 TG 公司董事長

Jack L. Bowman

- 1980-1987 年，American Cyanamid 執行副總經理
- 1987-1995 年，擔任 Johnson & Johnson 資深經理人
- 多家企業執行長
- 1997 年起 TG 公司董事

James D. Grant

- 1969-1972，Deputy Commissioner of FDA
- T Cell Science 總裁兼總經理，1997 年退休
- 1990-1991，Vice Chairman of the Advisory Committee on FDA
- BioCompatibles Ltd. & International Biotechnology Trust plc. 董事
- 1993 年起 TG 公司董事

Louis P. Lacasse

- 1987-1997，SOFINOV 生技創投公司副總經理
- 1997 年 GeneChem Management Inc 總裁
- 1998 年起 TG 公司董事

Nelson L. Levy, Ph.D., M.D.

- Abbott Lab.研發副總經理
- CoreTechs Corporation 總裁兼總經理
- Duke 大學免疫學助理教授
- 1999 年起 TG 公司董事

H. Stewart Parker

- 1981-1991，Immunex 經理，合作發展副總經理
- 1991-1993，Immunex 子公司 Receptech 總裁
- 1994-目前，TG 公司董事長兼總經理
- BIO 執行委員及董事

Mark Richmond, Ph.D., D.Sc.

- 1990-1993，Genentech 董事
- 1993-1996，Glaxo Wellcom 研發執行長
- 1996 年起 TG 公司董事

(3)、TG 公司的主要股權結構：

表一為 TG 公司之主要股權結構，除 Immunex、Elan Corporation 及 Celltech PLC 等三家企業佔約 15%的股權外，TG 公司近 85%的股權是來自創投公司與個體，顯示創業投資基金對美國生技企業的創始與成長，居絕對重要角色。

表一、TG 公司的主要股權結構

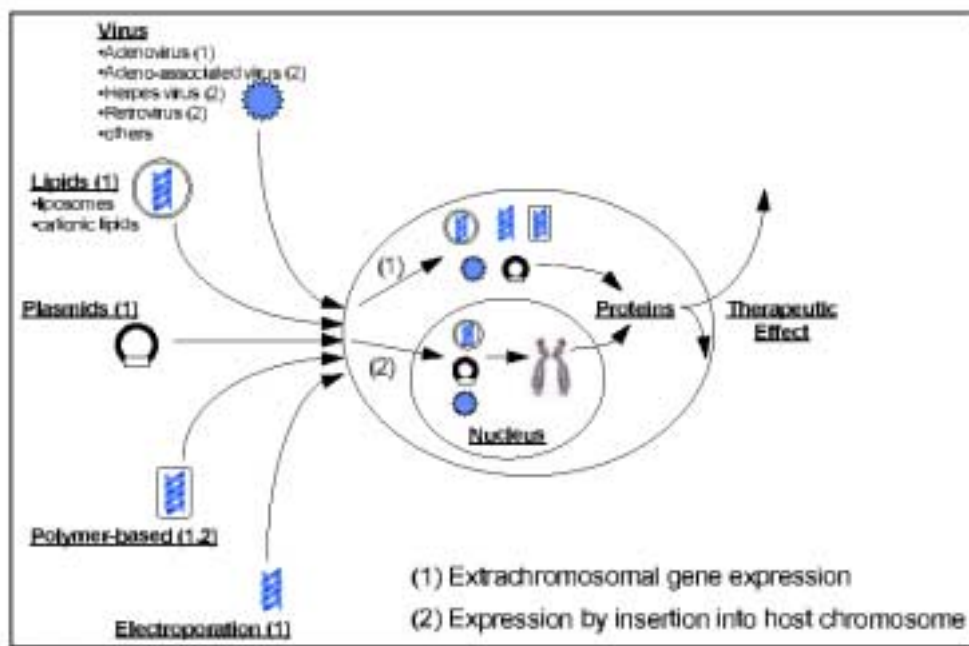
International Biotechnology Trust	10.1%
Immunex Corporation	7.2%
SOFINOV- Societe Financiere Du Innovation	6.8%
Elan Corporation	5.9%
Equitable Life Assurance Company	5.5%
State of Washington Investment Board	4.6%
INVESCO Funds	4.2%
GeneChem Technologies Venture Fund	4.0%
Celltech, PLC	3.9%
Dimensional Fund Advisors	3.0%
Franklin Templeton Fund Advisors	2.6%
Deerfield Capital Management	1.8%
Alkermes Corporation	1.4%
Munder Capital Management	0.8%
Lone Pine Capital	0.8%
Others*	37.4%

Note:* funds holding less than 0.75% outstanding shares

(4)、TG 公司的平台技術：

TG 公司是以發展應用基因和細胞技術治療各種致命疾病的生技公司。其主要平台技術包括：病毒及合成的基因傳遞系統，並發展出將具目標導向的細胞毒性 T 淋巴細胞(Cytotoxic T-lymphocytes, CTLs)快速擴展之方法(Rapid Expansion Method, REM)。

基因治療的方式很多，其基礎原理如圖二。



圖二、基因治療的基礎原理

TG 擁有與腺病毒共染病毒(adeno-associated virus, AAV)之載體(vector)和化學合成脂質多價陽離子(lipid-polycation-DNA)基因傳遞系統。有關基因治療部份，目前經鼻吸入(aerosol)之 tgAAV-CF 產品治療囊腫纖維變性病(cystic fibrosis, CF)已完成第一期臨床試驗；另外 tgDCC-E1A 產品注射治療復發頭頸鱗狀癌(head and neck squamous carcinoma)已進入第二期臨床試驗；產品 tgDCC-E1A 與 Paclitaxel (Taxol) 及 Cisplatin 共同治療婦女上皮卵巢癌也進入第一期臨床試驗。此外尚有產品 AAV-FactorVIII 治療 A 型血友病及 AAV-DNA 誘導對 HIV 有專一性的 CTLs 之基因疫苗用於治療 AIDS 均將進行第一期臨床試驗。有關 T-細胞擴展技術部份，則其不僅可快速複製分離的 CTLs 和其他對抗原具有專一性的免疫細胞，還能將此技術應用於藥物發掘、疫苗開發、及免疫研究和動物用藥方面。

(5)、TG 公司的基因治療技術評估

第一次體內基因治療的臨床試驗於 1990 年九月核准開始進行，至今全世界約有 300

多個臨床試驗被核准，並有 3500 位患者在其體內攜有遺傳工程改造的細胞。試驗的結果顯示基因治療具有治療許多人類疾病的潛力，這個方法所產生的副作用相當低，但在基因傳遞和表現方面仍不盡理想。體細胞基因治療有三類，體外 (ex vivo)、原位 (in situ) 及體內 (in vivo)，依基因傳遞至罹患疾病組織的方式而區分，最具挑戰的工作是如何將基因轉移成為一個有效且安全的藥物傳遞系統。基因傳遞系統主要有病毒、非病毒、和物理三種型式。許多病毒都可以做為載體，研究最多且最進步的是：反轉錄病毒(retrovirus, RV)、腺病毒(AV)、與腺病毒共染病毒(AVV)，還有痘病毒(vaccinia)及單純型皰疹病毒(herpes simplex virus)亦在開發中。非病毒系統傳遞又分：裸露 DNA、與陽離子脂質結合的複合式 DNA、及 DNA 與陽離子聚合物壓縮的顆粒。物理式的傳遞以不用針頭的注射器和電穿孔(electroporation)最為重要。以目前發展的階段是以病毒載體轉染(transfection)效率較佳，但其缺點主要是差入基因的大小受限，可能產生免疫性，及大量製造困難等，依病毒不同所帶來的問題而不同。以 RV 為載體所面臨的困難有：體內傳遞效率低、只轉染分裂細胞、插入基因有突變之虞和製造不易。AV 載體具有許多優點：能高效轉染許多人類分裂及非分裂細胞，是現今最易大量製造的；但仍有複製、免疫反應及基因表現穩定性的問題。AAV 載體只能差入較小片段的 DNA，但病毒本身從未與人類疾病有關，體內轉染效率高且轉染範圍廣，維持表現的時間相當長，製造上仍具困難度。非病毒載體具有安全性高和易於製造的特性，惟轉染效率不佳且表現時間短，仍有待進一步開發。應用於基因治療之各種載體的優缺點摘要於表二。

表二、應用於基因治療之各種載體的優缺點

系統	免疫性	治療基因最大分子	治療基因的表現	風險	目前應用狀況
裸露 DNA	無	無限制	不穩定且量少	無	局部且容易應用
合成載體	無	非常大(至 0.5-1Mb)	不穩定且量少	非常低	局部且容易應用
反轉錄病毒(RV)	無	8Kb	穩定但量少	突變嵌入	體外基因治療
腺病毒(AV)	高	35Kb	不穩定但量高	發炎和免疫反應	多用途
痘病毒(PV)	高	25Kb	不穩定且量少	發炎和免疫反應	部份暫時應用
與腺病毒共染病毒(AAV)	無	5Kb	穩定但量少	低	多用途
皰疹病毒(HV)	高	30Kb	不穩定且量少	突變嵌入、毒性副作用	部份暫時應用

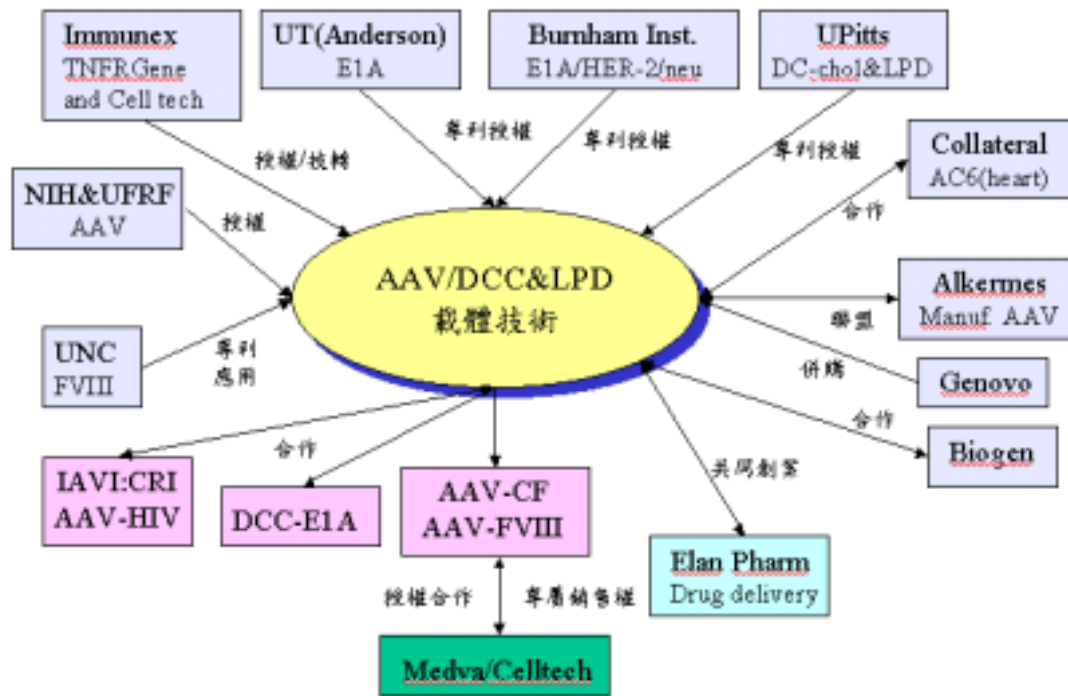
TG 同時發展病毒與非病毒(合成的)基因傳遞系統，而非只專注於某一項技術的

開發，故今日才有多項應用此兩項種傳遞載體之產品進入臨床及臨床前試驗。在病毒傳遞系統方面的開發主要是以 AAV 為載體，TG 最早確認 AAV 的潛力，致力於解決 AAV 生產時必須與協同病毒(helper virus)共同轉染複製的安全性及成本效力問題，目前已能商業化生產高品質、高濃度、高純度之 AAV 載體；並設立 130L 的生物反應器未來可供應大劑量的產品。TG 是第一家獲准應用以 AAV 為載體之基因轉移產品治療病患的公司，首先完成三次臨床試驗；其產品 tgAAV-CF 用於根治囊腫纖維變性病(單一基因 CFTR 變異)，1999 年已成功完成噴鼻劑型之第一期臨床試驗；其後 AAV 載體又應用於治療缺乏第八凝血因子之 A 型血友病，並將 AAV 與能表現對 HIV 有專一性的 CTLs 和抗體之 DNA 結合形成基因疫苗治療 AIDS 病患等產品均完成臨床前試驗。在非病毒基因傳遞系統的開發則以合成多價陽離子脂質包埋壓縮 DNA 之技術為重，E1A 基因對付癌細胞有多重用途，最重要的是減少腫瘤基因 HER-2/neu 的表現；產品 tgDCC-E1A 初期臨床試驗證明基因轉移成功且安全，TG 已完成兩個第一期臨床試驗，一為乳癌及卵巢癌，另一個是頭頸癌；根據結果顯示頭頸癌患者腫瘤細胞的生長顯著變慢，故立即進行 tgDCC-E1A 與放射治療法同時應用於頭頸癌治療的第二期臨床試驗。

除基因傳遞系統的開發外，TG 開發 REM 技術能將對抗疾病抗原之特定免疫系統快速增殖(2 週內 1000 倍)，用於擴展 CTLs 殺死腫瘤及感染的病毒細胞，治療 HIV、黑色素瘤、和伺機大細胞病毒(opportunistic cytomegalovirus, CMV)，三組臨床試驗顯示 REM-基本的細胞療法是安全的。TG 的 REM 技術平台不僅可應用於細胞治療，還能改造抗體專一性 CTLs，增強其對抗疾病的能力，同時亦能使得對抗原有專一性 CTLs 傳遞藥物(如 TNF)，只作用在疾病細胞，減少藥物的副作用。REM 技術擴大其用途至醫藥研究、疫苗開發、基因篩選、及動物用藥領域上。

(6)、TG 公司的營運模式與專利授權和技術移轉策略分析

TG 為不斷在基因與細胞治療技術方面居於領先地位，並推出創新的產品，與卓越的學術研究團隊合作，取得專利授權；並與國際大藥廠建立密切的夥伴關係。除公司本身應用專利申請來保護技術發明的智財權外，也依賴營業秘密、know-how、和授權方式來拓展及維持公司的競爭力，其策略聯盟關係以簡圖表示於圖三。



圖三、TG 公司的專利授權、技術移轉、及策略聯盟

在眾多合作關係中，於 AAV 載體方面，TG 自 NIH 和 University of Florida Research Foundation (UFRF) 獲得兩個關鍵專利授權運用在基因治療上；並併購非專屬 CFTR 基因的使用力，發展成 tgAAV-CF 產品。1998 與 Medeva Pharmaceuticals, Inc. 進行授權及合作協定，Medeva 因此獲得 tgAAV-CF 的專屬全球銷售權，TG 則得到三年每年 US\$5M 的產品開發費用，此外 Medeva 同意支付接下來的第二期臨床試驗及產品的費用，並借貸 US\$2M 資助部分量產製造的設備設立之所需，在必要時同意增加額外貸款 \$10M 以建立更大製造 tgAAV-CF 符合 GMP 規格的設施。2000 年一月 Medeva 與 Celltech/Chiroscience 合併成為 Celltech Group plc.，Celltech 接受先前的協定，如果 tgAAV-CF 產品成功商業化，TG 將自授權金、開發經費、階段任務達成付費 (milestone payments)、借貸、及資金投資得到總經費 \$54M，上市後還可自產品銷售額中抽取權利金。

TG 又自 University of North Carolina at Chapel Hill (Dr. Christopher Walsh) 取得專屬使用去掉 B-domain 小段 DNA 基因之專利授權，開發治療 A 型血友病的 AAV-FVIII 產品。此外，TG 自其母公司 Immunex 授與一些應用於基因治療的技術，其中 Immunex 治療類風濕關節炎的 TNFR 基因即包含在內，結合 AAV 載體特性，AAV-TNFR 產品將可把基因傳遞到關節部位。TG 並與另一家基因治療公司 Collateral Therapeutics 合作評估 AAV-AC6 產品傳遞治療用基因至心臟的可行性。Collateral 擁有促進心臟收縮的 AC6 基因所有權，若實驗成功，TG 將與 Collateral 合作開發治療心臟衰竭的產品。並且與 International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) 及 Children's Hospital of Ohio 合作開發 AAV-HIV 疫苗激發對病毒產生保護作用之免疫反應。合作為期三年，包括產品開發、臨床前、和第一期臨床試驗，TG 獲得在工業國家商業化疫苗產品

的權利，同時在供應非工業國家之疫苗製造上有選擇權。

在合成載體及癌症治療方面，TG 自 University of Texas M.D.Anderson Cancer Center(Dr. Mien Chie Hung et al.)取得應用 E1A 基因抑制 HER-2/neu 腫瘤基因之全球專利授權；並自 Burnham Institute(Dr. Steven Frish et al.)獲得 E1A 具有抑制 HER-2/neu 腫瘤基因以外之其他抗腫瘤作用之互補專利授權，開發 tgDCC-E1A 產品治療癌症。TG 與 University of Pittsburg(Dr. Leaf Huang)合作開發一系列合成傳遞系統，DR. Hung 的原始 DC-Chol 系統用於 tgDCC-E1A 癌症治療產品，TG 擁有 DC-Chol 治療癌症及某些其他疾病的專利專屬權；同時又自 University of Pittsburg 獲得 Dr. Huang 最近改良之合成基因傳遞系統 LPD 多項專利授權，LPD 製劑中含微小包埋 DNA 顆粒，增加基因傳遞的安定性及轉移效率，進一步開發為 tgLPD-E1A 產品。1999 年 TG 與 Elan Pharmaceutical Technologies (Elan Corporation plc 之一部門)合作發展強化基因傳遞系統，以共同創業(joint venture)的方式成立 Emerald Gene Systems, Ltd.(TGC 佔 80.1%股權，Elan 佔 19.9%股權)結合 TG 的 AAV 和合成基因傳遞技術與 Elan 的目標導向配體(ligands)、滲透增強劑、及聚合物等藥物傳遞技術，朝向系統性或口服的強化基因傳遞系統發展將基因帶到目標細胞。

另外，TG 與發展 RV 載體之包裹細胞株的先驅 Dr. A. Dusty Miller 有良好互動關係，並自 Fred Hutchinson Cancer Research Center 取得其改良 RV 載體之包裹細胞株 PG13 的專屬授權，實驗證明此細胞株增進 T 細胞和幹細胞(stem cells)的體外基因的轉移效率。

在細胞治療方面，TG 發展的 CTLs 與 Fred Hutchinson Cancer Research Center 之 Drs. Philip Greenberg 和 Stanley Riddell 合作進行應用對 CMV 有專一性的 CTLs 治療骨髓移植對抗 CMV 臨床試驗，效果明顯。TG 的 REM 能將患者的 CTLs 快速增殖的製程已獲得專利保護，擴大應用至 HIV、CMV、HBV、惡性黑色素瘤、以及射護線癌的治療。

1999 年 TG 又與 Alkermes, Inc.進行策略聯盟，TG 買下有關 AAV 載體製造的重要專利及其他尚在申請的專利之應用專屬權，使得 AAV 相關產品在商業化製程成本更具競爭力。接著於 2000 年 TG 併購 Genovo (Sharon Hill, PA)並與 Biogen Inc.合作產品開發及商業化，金額達\$125M。並將價值\$30.3M 新發行普通股私下賣給 Franklin Templeton Group、INVESCO Funds、Lone Pine Capital LLC、International Biotechnology Trust、和 Deerfield Management Company。TG 亦將與 Genetic Therapy, Inc.和 SyStemix, Inc.(Novartis AG 非直接完全擁有的分公司)簽訂轉授權協定。並將建立 2000L 生物反應器以便製造符合 GMP 之 AAV 相關產品。

(7)、TG 公司目標市場機會分析---基因治療

由於人類基因組計畫逐漸解碼完成，科學家對疾病的發生在分子層次上瞭解的越來越透徹，未來應用基因轉移(gene transfer)治療各種疾病將是二十一世紀醫藥界的主軸。基因治療比其他方式的治療有許多優點，傳統小分子(口服)藥物可以改善許多疾病的癥狀，但需要長期服用，而且無法治癒非感染性疾病。蛋白質(注射)藥物是另一類基因產品，自 1980s 年代上市銷售量成長快速，2000 年產值\$13bn，但他們亦需長期治療，而且在許多疾病上效果比基因治療(特別是免疫療法)差。基因治療的目標，多是目前醫藥只能處理癥狀的疾病，其治療領域在癌症方面佔 62%、

遺傳性疾病佔 27%、感染性疾病佔 8%、及其他佔 3%。基因治療的潛在市場較難精準的估計，但若是從基因治療用於治療癌症和 AIDS，所佔有的市場領先的範圍來評估，未來市場的發展潛力，是非常具有參考價值的。**表三**為美國各種疾病之治療費用的市場預估值，針對不同治療領域可以粗略估計各基因治療公司的市場。根據美國聯邦貿易委員會(US Federal Trade Commission，FTC)估計，至 2010 年以基因治療為主的產品將達 US\$45bn。但 Lehman Brothers 產業分析師的看法，則認為基因治療的應用，應以個別治療領域依每一個技術的強勢來估計市場滲入的可能性，較為客觀。以一年傳統藥物的銷售額(>\$100bn)為基礎，基因治療上市公司的總市值約有 \$4bn，基因治療領域應只有總市值 10-20%的銷售值。

無人可以否認基因治療的鉅大潛力，故幾乎每一家大藥廠均參與此相關技術的開發，而生技公司更是活躍於不同技術的研發，各公司的核心技術及共同開發的合作夥伴，**如附件一**。主要基因治療公司的發展現況簡單說明如下：(1) Rhone-Poulenc Rorer 大藥廠在 1994 年成立 RPR Gencell，是 RPR 完全整合的部門，致力於發掘、開發、及商業化基因治療，內部員工 380 人，並與生技公司和學術機構合作獲得許多技術，其合作夥伴有：Introgen Therapeutics、University of Alabama、Stanford University、Lawrence Berkeley National Laboratory、University of British Columbia、Institut Pasteur in Lille 等。RPR 每年投資近 US\$100M 在基因治療領域。Gencell 公司正在開發的產品很多，有許多有關癌症、心血管疾病、和中樞神經系統的合作計畫，利用 p53 腫瘤抑制基因傳遞治療頭頸癌症已發展至第二期臨床試驗。至 1999 年 Rhone-Poulenc Rorer 與 Hoechst 合併成立 Aventis Pharma，成為全球最大的製藥公司。(2) Schering-Plough 大藥廠在腫瘤基因治療上居領導地位，研發重點亦是 p53 基因，最初於 1994 年與 Canji Inc. 基因治療公司合作創業，至 1996 年併購該公司；

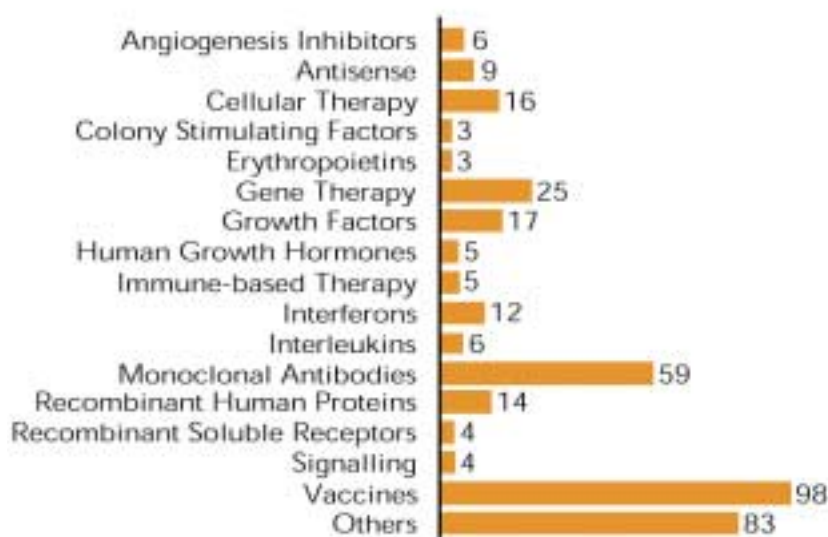
表三、各種疾病之治療藥劑的美國市場預估值

疾病/藥物分類	平均每位病患每年花費(\$)	預估美國市場(\$)	列舉產品
腎衰竭	7,000	1,400,000,000	Epogen, Procrit
纖維囊腫變性	6,000	101,000,000	Pulmozyme
內分泌失調	2,700	270,000,000	Lupron Depot, Zoladex
生長激素缺乏	20,000	400,000,000	Nutropin
血友病	80,000	800,000,000	Recombinant
肝炎	7,000	680,000,000	Intron A, Rebetrone
免疫缺乏症	40,000	100,000,000	IVIG
不孕症	6,000	270,000,000	Follistim, Gonal-F
多重硬化症	11,000	725,000,000	Avonex, Betaseron, Copaxone
Neutropenia	12,000	240,000,000	Neupogen, Leukine
化學治療	20,000	6,000,000,000	Casodex, Eulexin, Herceptin
Gaucher	175,000	150,000,000	Cerezyme
類風濕關節炎	8,000	370,000,000	Remicade, Enbrel
Crohn	8,000	110,000,000	Remicade
肺高血壓	50,000	125,000,000	Floan, Uniprost
RSV	8,000	290,000,000	Synagis
Antipsychotics	5,000	3,100,000,000	Clozaril, Risperdal, Zyprexa
HIV	12,000	2,500,000,000	Zerit, Viracept
移植免疫抑制劑	10,000	1,500,000,000	Neoral, CellCept
總計		19,131,000,000	

資料來源：IMS Health 1999。

Schering-Plough 亦自 Genzyme Molecular Oncology 獲得智財授權應用 p53 基因開發及商品化基因治療產品，並一塊利用 Genzyme 的合成載體技術進行研究。1998 年 Schering-Plough 與法國基因治療領先公司 Transgene 合作，Schering-Plough 在協議中取得 Transgene 既有及未來配合 p53 基因開發的腺病毒基因技術，目前 Schering-Plough 擁有的 p53 基因治療產品治療肺癌和卵巢癌進入第二期臨床試驗，治療多種固態腫瘤則在第一期臨床試驗。(3)Novartis 大藥廠不同於 Roche 藥廠，自行帶動基因治療計畫，在 Ciba-Geigy 與 Sandoz 合併為 Novartis 行動中同意將基因治療的專利權出讓，故 Novartis 目前與三家活躍於此領域的生技公司合併，他們是：Genetic Therapy (1995 以 \$300M 購得)、SyStemix (不知總數)、和 Imutran (1996 併購)，這些併購使得 Novartis 擁有在器官、細胞、及基因治療技術。其後，Novartis 的目標主要放在三個領域：遺傳疾病、癌症、和感染疾病的體內和體外治療。Novartis 亦間接自 Chiron(買了 Viagene)取得 49% 股權而擁有 Viagene 的技術，並與 Osiris Therapeutics 合作創業，包括投入 \$10M 合作開發骨骼及軟骨基因和細胞治療產品。但是，1998 年當其治療 Glioblastomas 的第二/三期臨床試驗結果不如預期，而宣佈放棄其居領先地位的基因治療計畫，轉而致力於基因組的研發。(4)Roche 大藥廠目前本身或直接未有任何基因治療的研究，但卻在人類基因組方面相當活躍。(5)Avigen 是一個以基因治療為主力的生技公司，與 TG 同樣選擇 AAV 為載體，其產品治療 B 型血友病進入臨床第一期臨床試驗，合作夥伴有 BTG 及 Stratagen 公司。(6)Cell Genesys 自 1997 與 Somatix 合併即擁有寬廣的技術平台和多項治療領域，以病毒(AAV、AV、RV 和 LV)及合成基因傳遞技術發展體內和體外基因治療方法，應用於 AIDS、癌症、黑色素瘤、血友病、心血管疾病、和巴金森氏症等。Cell Genesys 的基因治療產品應用改造 T 細胞來認識並摧毀 HIV-感染細胞已進入第二期臨床試驗，同樣並以基因改造 T-細胞應用免疫法治療黑色素瘤、前列腺癌、及肺癌等亦在第一/二期臨床試驗中。合作夥伴包括：Hoechst Marion Roussel、Japan Tobacco、Collateral Therapeutics、Xenotech、及 Akzo Nobel 公司等。(7)Collateral Therapeutics 主要致力於不需開刀的心血管疾病基因治療產品，利用 AV 載體傳送血管生成基因(angiogenic genes)如纖維母細胞生長因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等，目前已進入第一/二期臨床試驗。與 Schering-Plough、Cell Genesys 等公司合作。(8)Genzyme General 是多樣化的生技公司，和其分公司 Genzyme Surgical Products 和 Genzyme Molecular Oncology 均參與基因治療產品的開發，以治療領域來區分，Genzyme 以 RV 為載體傳遞基因體外幹細胞治療 Gauch's disease 及 Genzyme Surgical Products 的治療心血管疾病基因治療產品進入第一期臨床試驗；Genzyme Molecular Oncology 以載體傳遞 p53 腫瘤抑制基因治療固態腫瘤也進入第一/二期臨床試驗。與 Schering-Plough、StressGen、Genetic Therapy(Novartis)、Genovo 等有合作關係。(9)Transkaryotic Therapies(TKT)選擇非病毒體外基因治療系統，將患者的細胞改造以產生及傳遞治療蛋白，其治療 A 型血友病的基因治療產品已進入第一期臨床試驗，此外 TKT 並發展基因活化技術及治療用蛋白質產品。與 Genetics Institute(現在是 American Home Products 的一部份)、Sumitomo、和 Aventis 合作。(10)Valentis 於 1999 年 3 月合併 Megabio 及 GeneMedicine，1999 年 8 月再合併 PolyMASC Pharmaceuticals, plc. 成為生物藥品傳遞的領先公司，其傳遞系統包括：多重基因傳遞和表現系統及改善基因、

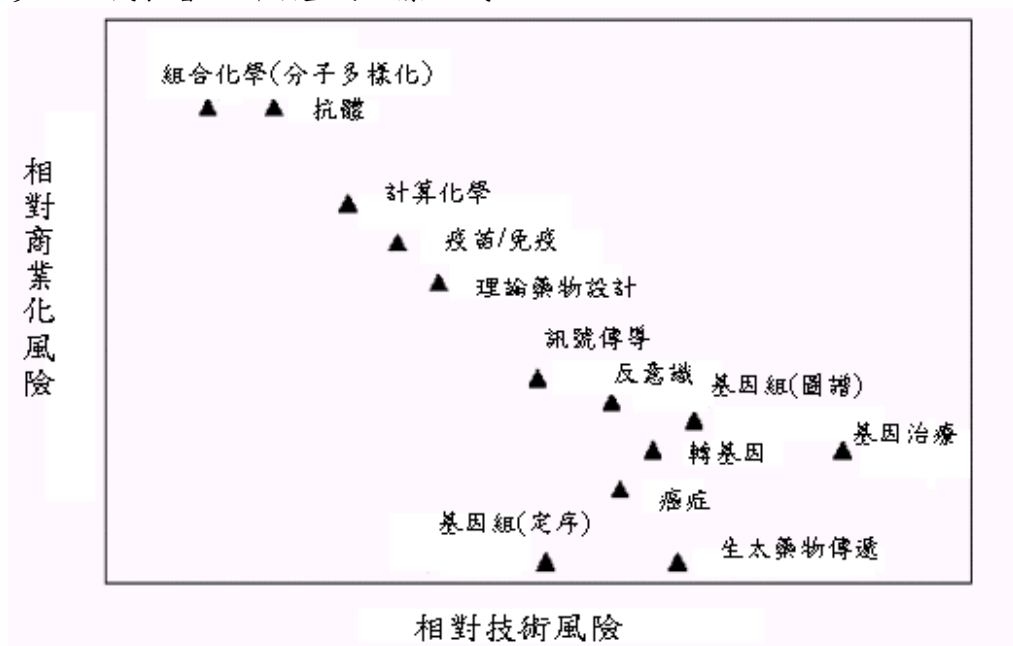
蛋白質、病毒等安全性、效率、和劑量的 PEG 技術。目前有多項產品治療 CF、頭頸癌、黑色素瘤、心血管疾病等在臨床試驗中。合作夥伴為 Roche、Eli Lilly、Glaxo Wellcome、Boehringer Ingeheim International GmbH、TKT 等。(11)Vical 則是以裸露 DNA(naked DNA)和合成載體傳遞之基因治療公司，在臨床發展上居領先地位，目前以脂質包裹 HLA-B7 抗原基因治療黑色素瘤和頭頸癌已進入第三期臨床試驗，脂質包裹 IL-2 基因治療前列腺癌和腎細胞癌也進入第二期臨床試驗。所建立的合作夥伴有 Merck、Pasteur Merieux Connaught、Rhone Merieux、Centocor、Merial、Baxter、Genzyme、Boston Scientific 等。(12)Chiron 自 1995 年併購一家基因治療專業公司 Viagen，即進行未來基因治療技術的創新如 Sindbis 病毒的開發。(13)Targeted Genetics 以 AAV 及合成載體傳遞系統開發基因治療產品，治療 CF、血友病、癌症等產品已進入臨床試驗。(14)其他基因治療公司尚有剛上市的 Introgen 發展 AV-p35 系統治療頭頸癌及前列腺癌，GenVec 利用改造 AV 載體傳遞 VEGF、iNOS、TNF 等基因治療心血管疾病和癌症，以及 Selective Genetics、GenStar Therapeutics、Athersys、The Immune Response、ONYX、及英國的 Celltech、Cantab、Oxford BioMedica 等。目前 369 項正在開發的新生物藥品中，有 25 項屬於基因治療方面如圖四，詳細資料如附件二。



圖四、目前正在開發的生物藥品其屬性分佈

基因治療產業能創造利潤的潛力是很大的，但是在技術觀點上其風險也是很大的，基因治療的風險多來自於許多技術上的障礙尚有待克服，如：(1)找到對特定疾病具生物活性影響的基因；(2)鎖定正確組織上的基因；(3)將基因插入特定細胞；和(4)基因的表現，這些技術的困難是許多工作都是第一次遭遇到的。因此基因治療技術上的風險相對於其他生技領域的技術要大的多，基因治療公司所發展的產品目前均鎖定在一個未開發的市場，也就是傳統藥物難於治療的疾病領域，一旦產品成功上市，很容易被醫生接受。圖五表示基因治療相對於其他生技領域的技術及商業化風險之比較。除了技術風險外，基因治療產品上市時間較其他傳統治療產品要長，可能是臨床試驗受挫，FDA 對新技術有較繁複的法規審查作業。組合化學、天然物、

及理論藥物設計所產生的藥物與目前市場上的藥物是相類似的產品，基因治療在許多方面代表著全新類型的治療方式。



圖五、各項生技平台技術之相對商業風險與相對技術風險

(8)、TG 公司的企業投資競爭分析

以投資的觀點來分析 TG，必先瞭解同樣從事基因治療藥品開發之競爭公司目前狀況，根據各公司的核心技術、員工人數、發展目標、產品研發特性等，選擇較相近的七家基因治療上市公司做為投資之分析目標。包括：TG、Vical、Cell Genesys、TKT、Collateral Therapeutics、Valentis、及 Avigen。各公司去年的財務分析表如附件三，簡單摘要於表四。這七家公司員工人數除 TKT 為 250 人最多，其餘都在 55-125 人之間，屬於中等規模的生技公司。各家公司尚未有產品上市，故去年的銷售額來自於合作聯盟，且淨收入均為負值。

表四、七家基因治療公司去年之盈收狀況

公司名稱	代號	銷售額(\$M)	成長率	1999 淨收入(\$M)	員工(人數)	市值(\$M)
Targeted Genetics	TGEN	\$6.8	-5.60%	-26.7	92	394.0
Avigen	AVGN	\$0.1	-67.00%	-15.0	82	804.5
Cell Genesys	CEGE	\$33.6	39.40%	-12.0	124	918.5
Vical	VICL	\$10.7	81.40%	-6.9	119	465.9
Collateral Therapeutics	CLTX	\$6.4	18.50%	-7.7	56	326.1
Transkaryotic Therapies	TKTX	\$3.9	-29.10%	-44.5	248	907.5
Valentis	VLTS	\$5.6	36.60%	-47.7	113	266.1

投資生技事業需考慮的標準有六項，包括：大的市場機會、有經驗的管理、二年的現金、專利的核心技術、合作的夥伴關係、及第二期臨床數據。在基因治療方面的投資有三項是最重要的。首先是現金，由於基因治療公司發展的時間比一般藥物長，故現金對其特別重要，需要投入大筆資金才可能將基因治療的基礎科學轉為商業化產品。其次是在臨床試驗中的藥物數目，進入臨床試驗的產品數目和在那一個臨床階段是投資者所考慮的重要因子，因為基因治療公司的股價可能是朝成功的臨床數據而向上攀升，有較多的產品在第二期臨床試驗表示藥效顯著，距離成功階段較近。第三則是考慮技術的多樣性，並不是一個載體就有排他的效應，公司發展寬廣的基因傳遞技術對未來不同目標疾病的治療較為有利。基因傳遞技術包括基因鎖定目標系統、基因表現的調控、和載體系統。所開發的基因治療載體若能鎖定特定組織為目標，傳遞至細胞後，調控序列可讓基因開啟或關閉，則治療方法安全性更高。此外具有多樣病毒載體傳遞不同基因至不同組織型態的能力不同，更能增加進入疾病市場的數目及機會。

基因治療公司的評價(valuation)是以其未來產品成功上市的希望來預估，而不是以目前有無利潤來定論，故很難精確的算出究竟為多少價值。但大多數公開上市的公司可藉應用相對值方法來評量估計，則較精準，若與彼此類似性質的公司比較就會有較高的可信度，整體來說基因治療公司的預估價值與其他生物技術領域的投資機會相較就差些。這是因為做任何絕對或折現(discounted)現金流量(cash flow)比較，或是依今日基因治療公司所發掘的基因產品一旦上市，而得到之未來銷售收益所生成的淨現值(net present value)分析均必須有許多假設，此外另一個評價不精確的主因是藥物發展期間將近十多年，未來的銷售預估值必須折現。此外也可以依據大藥廠過去併購基因治療公司所出的金額做為評價標準。

最常用於評價成長公司的方法就是用本益比(P/E)，以平均股價除每股盈餘(EPS)即是，這個數值通常反應在短期內，預期盈餘的成長率，或相似產業其他公司營運的狀況。若要用本益比來評價公司，公司本身必須保持相當程度的盈餘，但目前只有 Cell Genesys 有少許盈餘，其他六家基因治療公司均不符合這項要求。傳統評價目前沒有盈餘，但預期未來有穩定成長率、EPS 為正值的公司之方法是使用折價 EPS，這方法用 P/E 來預測未來 EPS 並產生目標股價，以年折現因子結合一些認定的公司風險折現至現在，完成盈餘的預估。但年風險折現因子(annual risk discount factor)的判斷無法客觀，故折現 EPS 方法已漸漸不適用。

根據 Lehman Brothers 分析師應用相對評價法來鑑別技術之價值，其技術值定義為市場值減現金加借貸，依此法計算將七家上市基因治療公司之技術值排序如表 5。分析師認為這是一個較佳的相對鑑價法因為技術在市場上究竟值多少，因已除去兩項影響公司股價的項目(就是現金和借貸)，故較準確。由表中顯示基因治療公司平均的市值是\$583M 及技術值為\$558M，兩者的差異不大。但這些公司可能有下列情形：(1)Cell Genesys、Transkorytic therapies、和 Vical 有多項非直接與基因治療技術有關的產品，(2)Cell Genesys 與 TG 的現金在\$10M 以下，可能未包括正在進行的事項，(3)每家公司將產品推向市場的機會仍是一個變數。

表五、七家公開交易之基因治療公司的技術值(11/03/200)

公司名	股價(\$)	股數(M)	市值(\$M)	現金(\$M)	長期借貸(\$M)	技術值(\$M)
Targeted Genetics	10.81	36.45	394.0	4.1	2.1	392.0
Avigen	47.19	17.05	804.5	13.4	4.1	795.2
Cell Genesys	33.90	27.06	918.5	5.3	3.2	916.4
Vical	23.50	19.82	465.9	11.1	0.7	455.5
Collateral Therapeutics	25.00	13.04	326.1	41	0.5	285.6
Transkaryotic Therapies	40.00	22.69	907.5	81	11.5	838.0
	9.06	29.38	266.1	46	2.7	222.8
總值			4082.6			3905.5
平均			583.23			557.93

以投資的觀點來確認生技公司之技術價值，傳統作法就是分析其與製藥公司簽署的共同合作關係，這些交易常被用做鑑價的標準，七家基因治療公司與合作夥伴的交易如**附件四**，**表六**顯示基因治療公司與製藥公司共同合作其潛在價值超過\$1.3bn，但有些公司的合作關係所計算的金額較其他公司為保守，故每季的財務報表顯示來自這些交易所得的收益可能提供一個更精確的計價標準。當分析這些合作關係有幾項重要因子必須考慮的：(1)有多少其他額外的合作可能形成？視基因治療公司的研究計畫數目，是否活躍於合作聯盟的策略，以及已進入的合作範圍而定。也就是說一家公司已有多項產品在臨床試驗，雖未有合作夥伴，但評價仍高於一家公司縱然有許多合作夥伴，而所有產品尚在開發中。(2)已簽署的合作關係是何種性質的權利金結構？這個問題非常重要，因為我們期待基因治療公司的財務是朝賺錢的方向營運，盈餘是來自於產品經由公司的合作夥伴銷售而支付的權利金最有實質意義。(3)合作關係所涉及的規模有多廣，以及何時付款？公司間合作的潛在規模一般是將前期授權費(upfront license fee)、資產購買、承諾的研發經費、和階段任務達成付款一塊加起來的總和。這些付款對評分的影响幾乎是相同，但在這些交易中階段任務達成付款更能顯示計畫有所突破或成就，通常重要性更高。至於質量方面的評定，取決於款項支付的可能性和付款的時間。不論有無停止支付的情況產生，所有基因治療公司的合作狀況均計算在內。將這些彼此合作關係分為兩部份：一為公司合作的潛在規模(potential size)；另一部份為過去一年之收益衍生自合作而來，將兩個數值與技術值之比排序，分別列於**表六與七**。表八的值可能更為精確，因為已排除總交易規模膨脹的可能，包括：專屬或長期性階段付款等。應用公司間合作關係評價，Cell Genesys 和 Valentis 的技術值是被低估的；TG 排名在中間。

表六、依據公司合作規模評價基因治療公司

公司名	技術值(\$M)	潛在交易規模(\$M)	交易值/技術值
Cell Genesys	916.4	145.5	0.836
Valentis	222.8	766.5	0.653
Targeted Genetics	392.0	141.5	0.361
Vical	455.5	153.7	0.337
Collateral Therapeutics	285.6	50.3	0.176
Transkaryotic Therapies	838.0	58.1	0.069
Avigen	795.2	1.2	0.002

表七、依據公司合作之當年收益評價基因治療公司

公司名	技術值(\$M)	1999 收益(\$M)	收益/技術值
Cell Genesys	916.4	33.6	0.037
Valentis	222.8	5.6	0.025
Vical	455.5	10.7	0.023
Collateral Therapeutics	285.6	6.4	0.022
Targeted Genetics	392.0	6.8	0.017
Transkaryotic Therapies	838.0	3.9	0.005
Avigen	795.2	0.1	0.000

影響生技公司投資人的重要因素，就是意識到公司是否朝向目標邁進，也就是經由臨床試驗伴隨著產品發展進步。以這個方式衡量基因治療公司是很適當的，因為越來越多的基因治療產品均已進入人類臨床試驗，但當然這並不是一個保證的值，理由是生技公司將產品推入臨床試驗所採用的標準不似製藥公司那般嚴格，生技公司常為了財務、個人、和公司的威望等做了承諾，而決定將產品推至臨床試驗發展，並不能代表基因治療公司有多少基礎可用做比較。表八將基因治療公司依據技術值與產品在人類臨床試驗的數目之比值做排序，其中於不同階段之臨床以不同分數加權，臨床數目統計資料來自於 Recombinant Capital，是指各公司產品之現況，並非只計算基因治療產品。由表中結果顯示 Valentis 的技術值是最被低估的。

表八、依據臨床試驗數目評價基因治療公司

公司名	技術值(\$M)	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III	NDA	臨床試驗 權重	權重/技術 值
Valentis	222.8	0	2	3	0	0	9.0	0.0404
Vical	455.5	1	2	2	1	0	11.0	0.0241
Targeted Genetics	392.0	3	0	2	0	0	7.0	0.0179
Transkaryotic Therapies	838.0	0	0	0	1	2	11.0	0.0131
Cell Genesys	916.4	2	1	2	1	0	10.5	0.0115
Collateral Therapeutics	285.6	0	1	0	0	0	1.5	0.0053
Avigen	795.2	0	1	0	0	0	1.5	0.0019

計分：Phase I 為 1，Phase I/II 為 1.5，Phase II 為 2.0，Phase III 為 3.0，NDA 為 4.0

最後，一般基因治療公司可以根據過去被製藥公司併購所支付的金額而評估其價值，詳情如**表九**。平均這些併購取得的價格為\$200M 可能被視為很不精確，其計價範圍自\$38M 至\$625M。但是可以給予基因治療公司一個重要的數據。

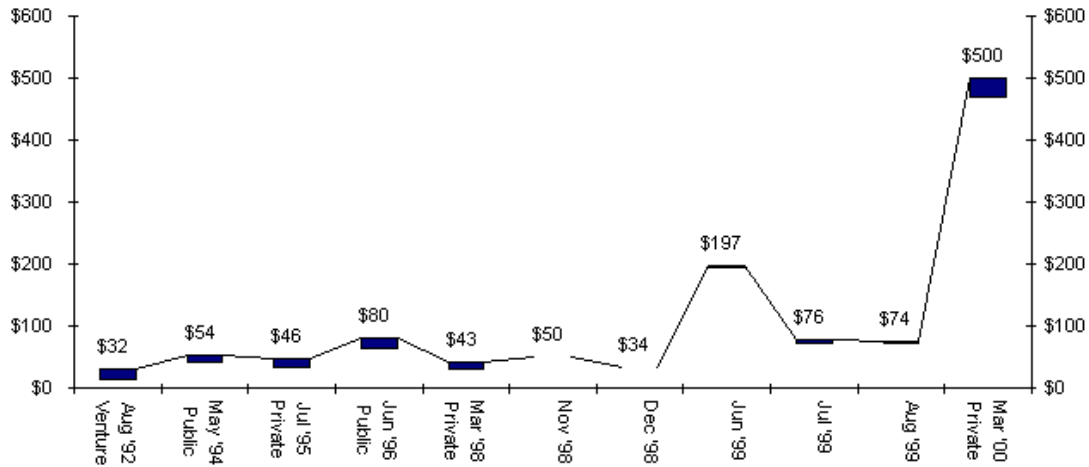
表九、依據併購金額評價基因治療公司

公司名稱	成立時間	狀況
Somatix Therapy	1979	1997 與 Cell Genesys 合併(\$83M)
TransGene	1980	1992 更改為以基因治療為主/1998 公開上市(\$65.7M)
Applied Immune Sciences	1982	1995 被 Rhone-Poulenc Rorer 併購(\$285M)
Genetic Therapy	1986	1995 被 Sandoz(Novartis)併購(\$295M)
Viagene	1987	1995 被 Chiron 併購(\$95M)
Vical	1987	1993 公開上市(\$11M)
Cell Genesys	1988	1993 公開上市(\$38M)
Transkaryotic Therapies	1988	1996 公開上市(\$37.5M)
Cantab	1989	公開交易
Targeted Genetics	1989	1994 公開上市(\$11M)
Canji	1990	1995 被 Schering-Plough 併購(\$55M)
Avigen	1992	1996 公開上市(\$21M)
GeneMedicine	1992	1994 公開上市(\$14M)/1999 被 Valentis 併購(\$38M)
GeneVec	1992	未上市
MegaBios	1992	1997 公開上市/1999 被 Valentis 併購
Introgen Therapeutics	1993	2000 公開上市(\$65M)
Collateral Therapeutics	1994	1998 公開上市(\$15.9M)
Valentis	1993	1997 公開上市(\$30M)
Systemix	1988	1991 公開上市/1996 被 Novartis 併購(\$625M)
Genovo	1992	2000 被 Targeted Genetics 併購(\$125M)

第二節、從 TG 案例分析看美國生物科技的投資與回收

一、從 TG 案例看美國創業投資與生技事業發展

生技事業的創始(startup)無法像電腦和軟體事業可以自「車庫」開始，因為生技產品自研發、製造、到臨床試驗，在未確定用途與功效前就需先投入大量的資金，而且很多階段都有法規介入，整個任務過程是艱難且充滿著挫折的；還有生技事業的發展尚在啟蒙時期，管理層面上常因經驗不足，而容易讓事業體陷入財務、技術突破、市場、管理等困境。生技公司與其他高科技創業不同的地方有：(1)創業成本高，(2)需要外來投資，(3)以基礎及早期研究為根本，(4)產品上市時間長，(5)法規管理嚴謹，(6)應用專利保護技術、製程、產品，以及(7)從業人員需受過專業教育，並具有科學求真、創新的精神。生技公司一般至少需要 US\$1M 起家，每年還需 \$5-10M 的投入，故無法自行出資創業，必須要有其他資金的來源。**圖六**為 TG 公司自 1992 年 spin-off 以後主要資金來源即創投公司，1994 年 IPO 後則以較低成本的股票市場資金經營企業。**圖七**則為 TG 公司上市後股票市場的歷年表現。



圖六、自 1992 年以來 TG 公司的募資狀況



圖七、自 1993 年以來 TG 公司的資本市場表現

根據調查美國生技公司支付的費用(paid-in capitalization)為\$13.84M，較其他高科技公司更需要良好的創投資本家來參與。有了創投資金(venture capital)的加入可使得生技事業體面臨困境危機時更有保障，首先創投能提供資金解決當前的財務問題，創投的參與可協助新創公司招募到高階有經驗的管理人才，且創投經理人於生技公司與其他公司進行合作聯盟時，因其對產業的經驗將有助於雙方做出更有利的交易。而創投基金投資的動機通常是想帶領成長的公司達到某一目標，然後找到適當的時機「出場」，回收其投資再找尋下一個新創公司。由於生技產品上市費時長，一般投資者不可能等待 10 年看到產品銷售賺錢，故出場的策略通常是在初次公開上

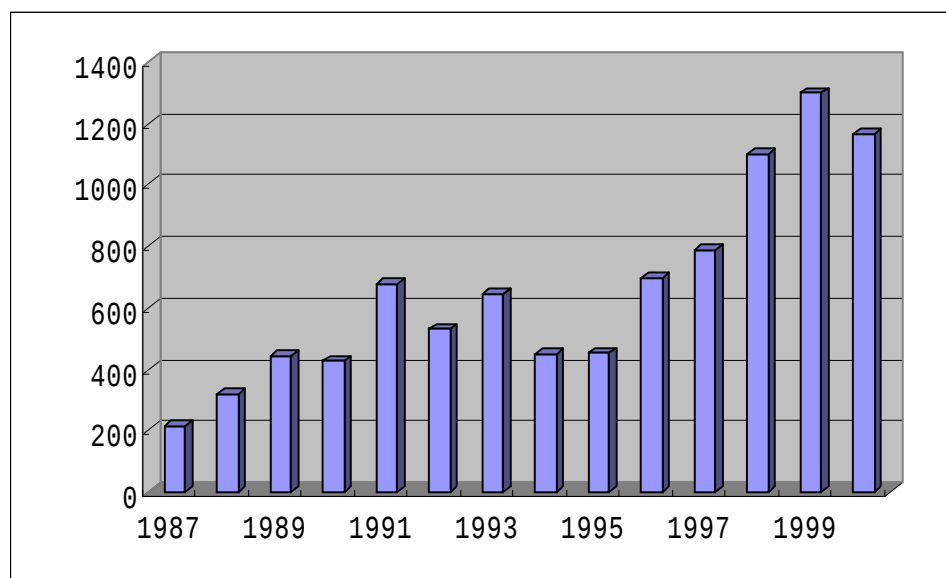
市股票籌募資金(Initial Public Offering, IPO)的時刻。

美國充滿活力且態度積極的創投資金，是領導全世界科技創新和建立財富的主因之一，於生技產業的發展也不例外，每一個生技公司的成功，均有一個有力的創投資金在背後支持，美國投入在生命科學公司的創投資金如表十及圖八。自 1995 年以後創投資金的投入大幅成長，目前每年有近\$1300M 的資金投入未公開上市之生技領域的公司。而生技新創公司如何選擇好的創投夥伴，才能將公司推向成功之路，也必須對創投基金的投入與操作有全盤性的瞭解，以達到「雙贏」的理想境界。好的創投夥伴要能與公司有著長期承諾、經常開放溝通、給與建設性批評的互動關係；而新創公司在研發過程也必須及早清除成效不彰的實驗，並與外界建立合作關係，讓資金有效的應用。此外對競爭對手的觀念應稍做改變，宜以尊敬和學習的態度面對對手的成功，因為它的成功相對表示彼此都處在正確的方向，如此公司才得以健康發展。生技新創公司早期資金來自創投，公開上市後則來自一般大眾。投資大眾依公司的營運、收益、臨床試驗的成功與否、合作夥伴、及未來的價值來評定而影響股價。所謂市值(market value)不僅是衡量公司的「成就」，也在期待未來；在財務上的成就常是因併購(acquisition)、合併(merger)、出售部份資產而影響市值；許多生技公司未開發完成或未銷售產品，但仍能讓投資人有適當的回收。

表十、近三年來美國投資於生技產業的資金來源

Financing	1999 (US\$M)	1998 (US\$M)	1997 (US\$M)
IPOs	731	707	1745
Follow-ons	1204	1099	3406
Other	2181	2220	2169
Venture	1298	863	708
Total	5414	4889	8028

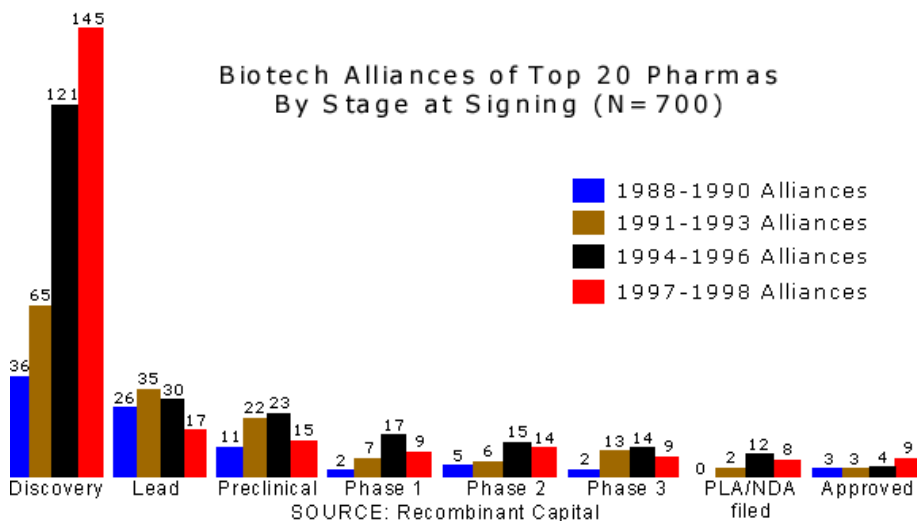
資料來源：Ernst &Young LLP “Biotech 99”， 2000



圖八、歷年來創投資金投入於生技公司的總金額(US\$M)

資料來源：Recombinant Capital，2000 年累積至 3Q

生技公司如何發展其營運計畫帶領公司迅速達到自給自足，甚至於有盈餘的狀態，在醫藥品無法短期上市前，至少有三種不同的策略來吸引投資人，首先公司應致力於降低公司的風險，公司不可以完全倚賴一個產品或一個臨床試驗的成功，必須要定位於適合本身的經營模式如：技術水平應用模式、純粹工具及零件模式、整合發展技術模式、或垂直整合發展產品模式。其次要控制生技公司的花費(burn rates)，公司要集中力量發展所設立的目標，精簡或委外其他計畫，以減少公司的花費，將有限的資源做最佳的安排，讓公司的現金無虞匱乏。第三就是自授權、併購、策略聯盟、或發展內部計畫來提昇公司的潛力，生技公司常自策略聯盟獲得資金、經驗、地理上的多元化、取得新產品和新技術、以及得到通過法規的經驗等，從合作聯盟中允許公司以一種「虛擬」的狀態發展其產品，可以委外製造、行銷、通過法規審查、和產品銷售國際等。而大藥廠也因深受每年必須要有新藥上市以促進盈收之苦，故過去十年藥廠紛紛轉向與生技公司合作聯盟來維持其在市場上的競爭力；無論是在藥物發掘(discovery)、技術協定、臨床前或臨床試驗等均有參與，逐漸的這些策略聯盟著重於早期發掘計畫及技術領域，尤其在基因組(genomics)方面的研發更為明顯。圖九為分析 700 個生技-藥廠聯盟案例，顯示 10 年內參與研究發掘階段的聯盟較參與產品開發其他階段之合作要多，至 1997 年以後尤其突顯出來，佔了三分之二的聯盟，表示藥廠以生技新藥發掘技術的合作聯盟做為填補本身創新的不足。



圖九、前二十名大藥廠與生技公司的聯盟分析

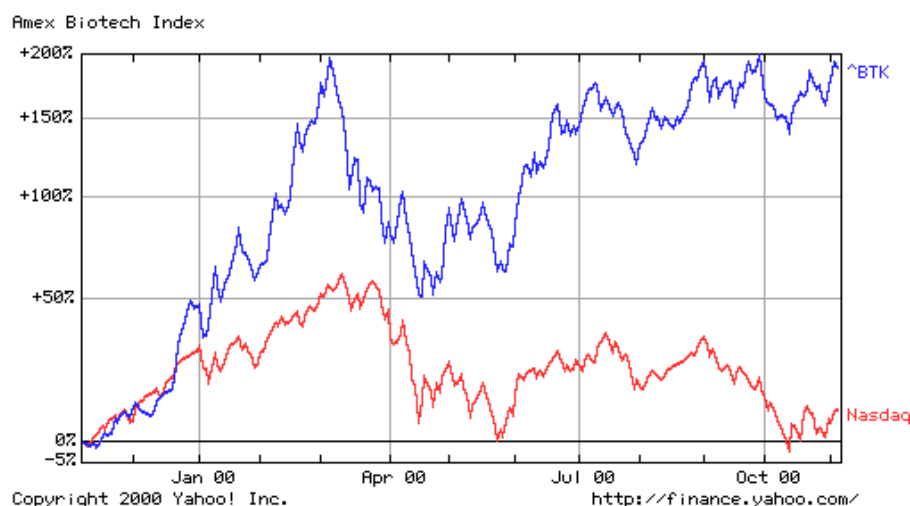
綜合以上之分析，要成為領先全球的生技公司必須要具備下列幾項特徵：(1)有相關經驗的優秀經營團隊；(2)與頂尖學術界密切溝通；(3)有堅強的技術平台，可以支持多樣產品上市的機會，而非只有單一產品，並有完整的專利保護；(4)有密切合作的夥伴，並能籌募資金，進入公開交易市場；(5)以生產高價值產品為發展策略；(6)公司的位置周邊有完善的投資環境、獎勵措施、與相關研究機構、學校、醫院、並與其他生技公司形成群集(cluster)；(7)能將基礎科學聯結，創造商業機會；(8)避

免盲目追求流行。

二、綜論投資生技產業的時機

現今美國約有 1300 家生技公司，15 萬個從業人員，有 300 多家公開上市公司，還有 1000 家未上市公司，已投資近\$65bn 在生技領域，所有公司的市場值約\$110bn，整體而言，此項產業在財務上的回收可以算是中等至良好的。1990 年人類基因組計畫(Human Genome Project)成立，基因序列資訊在公開領域(public domain)每 14 個月增加一倍，至今年(2000 年 7 月)已初部解碼完成，帶給生技產業更多開發新藥的機會，接下來二十年至少比以前整個藥物發展史多出 10 倍的治療目標可供研發，也就是將可供應 5,000-10,000 個與多重基因疾病有關的目標，與目前只有 500 個目標相較，新藥的開發有著無限的商機。而且可能有其他 3,000-10,000 個水溶性蛋白從基因組之開發工作衍生而來，直接做為藥物如以前的干擾素(interferon)、介白素(interleukin)等。另外基因組計畫完成帶給技術上無窮的潛力，傳統藥物化學無法進行上百上千的基因目標，生技的組合化學庫(combinatorial chemistry libraries)配合高產量篩選(high throughput screening)及生物資訊工具(bioinformatic tools)，使得自大量化學實體測試眾多潛在藥物目標變得已不再是夢想。故投資大眾均看好這個時機投入生技醫藥相關公司的股票和共同基金(mutual funds)等。

由 Amex Biotech Index 與 NASDAQ Index 的漲跌來看過去一年投資生技產業的現況，如圖十。於 1999 年至 2000 年 3 月 NASDAQ Index 與 Amex Biotech Index 均是上漲的趨勢，其中 Amex Biotech Index 在 2000 年 3 月的漲幅遠遠超過 NASDAQ Index 達三倍之多，NASDAQ Index 在 2000 年 4 月重挫後，反彈速度較為遲緩；而 Biotech Index 雖在 4 月同時下降，跌幅很深，但於 2000 年 6 月逐漸升至 4 月前的水準。目前(至 11/3/2000)股市全面下挫，Biotech Index 所受的影響整體而言並不是那麼大，充分顯示一般大眾對生物科技方面的投資是持正面的看法。



圖十、NASDAQ Index 與 Amex Biotech Index 近一年的變動趨勢

公元 2000 年共同基金的表現以投資於醫藥保健及生物技術方面成果最為豐碩，全美一年內(11/03/2000 為止)前十名最佳共同基金排行榜如表十一。美國主要的

生技共同基金包括：FBDIX (Franklin Biotechnology Discovery A)、FBIOX (Fidelity Select Biotechnology Portfolio)、RYOIX (Rydex Series Trust Biotechnology Fund)、MNWBX (Murphy New World Biotechnology Fund)四個基金，在這一年股市中的表現與 NASDAQ Composite Index (^CCMP)比較，如圖十一。各個生技共同基金的漲跌與 NASDAQ Composite Index 有著相類似的趨勢，惟程度上有差異。綜合而言生技共同基金的漲幅較高；其中以 FBDIX 成長最多，跌幅也最深，但仍是全美今年排名第八的十大共同基金之一，回收率為 185.74%；在十大最佳共同基金中另一個新生技基金 DRBNX (Dresdner RCM Biotechnology N) 排名第一，於今年 1 月公開交易，回收率高達 241.8%。

表十一、美國一年內表現最佳的共同基金

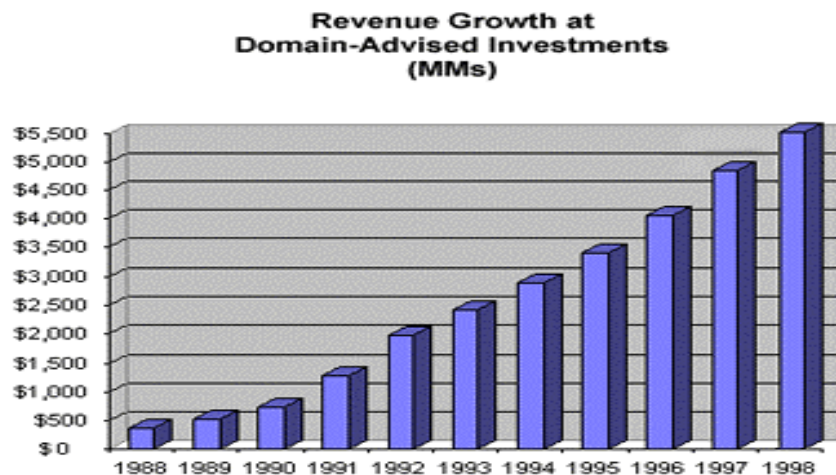
基金名稱	代號	回收率
Dresdner RCM Biotechnology N	DRBNX	241.80%
Nicholas-Applegate Global Health I	NAGHX	229.95%
Munder Framlington Healthcare Y	MFHYX	212.30%
Munder Framlington Healthcare A	MFHAX	211.46%
Munder Framlington Healthcare K	MFHKX	211.38%
Munder Framlington Healthcare B	MFHBX	209.11%
Munder Framlington Healthcare C	MFHCX	209.03%
Franklin Biotechnology Discovery A	FBDIX	185.74%
Orbitex Health & Biotechnology A	ORHAX	169.75%
Orbitex Health & Biotechnology B	ORHBX	168.34%



圖十一、生技共同基金與 NASDAQ Index 之市場表現比較

另外再以一家主要投資於生技產業之創投管理公司 Domain Associates, L.L.C.歷年來之收益成長情形做為投資生技事業的參考，如圖十二。Domain 投資領域包括：生物藥品、藥物發掘服務、檢驗試劑、醫藥資訊等項目，目前該公司參與投資之生

技公司股票市值達\$56bn，而年收益為\$5.5bn，圖中顯示 Domain 導引的投資自 1990-1998 年收益以直線成長。由此可知，於美國在生技產業的投資無論是上市或未上市公司近年來均有很好的回收。



圖十二、Domain 導引的投資歷年來收益的成長

綜論生技事業發展的核心要件與投資評估衡量基準：

創業投資基金(Venture Capital Fund)，一直是美國生物科技產業發展以來，最主要的生技企業經營資金來源之一。一般而言，相對高風險的新創事業與技術發明，就是創業投資基金投資的標的，反過來講，創業投資基金的投資對像，就必須具有高回收的潛力價值。其間，依創業投資基金本身願意承擔風險的高低，又可細分成種子期(seed)、早期(early stage)、後期(later stage)等。由於生物科技是以技術研發創新為導向的知識型產業，因此僅管早期與種子基金規模約 7.5 億/年，僅佔美國創業投資基金的 10%-15%，但卻對新創生技企業(start up biotechnology company)尤具意義。其間，由於新創生技企業多半缺乏完整經營管理團隊，為了降低投資風險，早期種子創業投資基金多半限制投資區域，以便於就近協助。創投基金的平均投資額度，約為每案例 25 萬美元至 3 百萬美元之間，每年投資 4 至 6 案，每案期望 3 至 7 年內回收(後期投資則為 2 至 5 年)。

一般而言，早期與種子創業投資基金對於生物科技新創公司的投資評估基準，事實上與其他高科技新創公司並無太大差異，主要包括下列數點：

1. 產品定位明確具市場策略優勢。
2. 市場潛力大居領先優勢。
3. 擁有具經驗管理團隊或有能力吸引具經驗管理成員。
4. 高潛力投資報酬率。
5. 具強有力的專屬關鍵智慧產權。
6. 定義明確的投資里程碑(milestones)。
7. 在投資後 2 至 7 年間有明確可行的回收策略(exit strategy)。
8. 至少 10 倍以上的投資報酬率(return of investment, ROI)。

生物科技新創企業的投資評估步驟

平均每年每個創業投資基金，約會審核數十到上百件投資計畫書(Business Plane)，然而僅其中的 4 至 6 件會獲投資。下述創業投資基金對新創生技企業的投資評估步驟，也同時適用於審核其他高科技新創事業。通常，完成整個審核流程，需費時 2 至 4 個月。

1・初步審核。

基金管理者於本階段審核重點，在確定新創公司的投資計畫書內容，是否符合基金的投資目標。如果答案正面，則進入第二階段審核。如果答案負面，則淘汰。

2・深入分析審核。

基金管理者於本階段審核重點，在確定新創公司的經營管理團隊能力，是否足以使企業正向運作。基金管理者如果正面評估，則進入第三階段審核。如果負面評價且無必要協助，則淘汰。

3・基金管理者推薦投資。

本階段將由基金管理專案經理推薦投資，由該專案經理負責與新創企業進行投資談判，獲共識後協調安排新創企業代表，向創業投資基金股東或被授權管理團隊進行簡報。

4・決定投資。

創業投資基金股東或被授權管理團隊討論一致決議。

生物科技新創事業的無型資產投資評估模式

依據美國生技產業過去 20 年的發展經驗，一個生物科技藥品，從研究之初到商品上市，全程所需時程至少十年。這是事實，也有其必要性。即使目前美國現有的 1300 家生技公司，其中 95%以上均尚無商業化產品。因此，現階段將美國生技產業定位為研發型產業，一點不為過。但是研發型產業並不意味不生產製造產品。根據美國生物技術產業協會(BIO)的統計，公元 2000 年，美國食品藥物管理局(FDA)審核上市的生技藥品已高達 95 件，而新成果正不斷產出。因此，研發型產業的定義，是指一企業投資研究發展的經費佔營業額相對較高比例之意。如果以目前美國生技產業為例，平均投資研發經費與營業額之比高達 52%。因此，相較於傳統企業，生技產業是屬於知識密集的知識型經濟產業，企業的主要價值，除了計算可反應現況的有型資產外，更決定於可反應未來價值的無型資產。根據麻省理工學院(Massachusetts Institute Technology, MIT) Sloan School of Management 前院長 Lester C. Thurow 所著『知識經濟』，『生物科技』屬知識經濟範疇，知識經濟發展的核心，首重創新與發明。而知識的創新與發明，則必須『透過專利使之產權化』，『透過變現(liquidation)使之有價化』。基於企業必須透過獲利達到永續經營的目標，如何計算生技企業抽象的知識價值並使之可變現流通，便成為投資者與企業經營者能否獲利的關鍵問題之一。然而，甚麼是無型資產？簡單的定義可用『具有價值但本質上不具有任何實體』表達，約可概分為下述六大類：

1・涉及客戶與市場相關之無型資產。

如客戶名錄、行銷通路、銀行的借貸關係、商譽、品牌等。

2・涉及合約相關之無型資產。

如合約、契約、許可權等。

3・涉及技術相關之無型資產。

如電腦軟體、配方、製程、藍圖、技術手冊、資料庫、生產線、研發 know-how 等。

4・涉及法律相關之無型資產。

如專利、著作權、商標等。

5・涉及人力資源相關之無型資產。

如有經驗的員工、技術專家、管理團隊成員、進行中的訓練、人員招募等。

6・涉及法人組織與財務相關之無型資產。

如募資能力、良好的信貸、與政府的關係等。

截至目前為止，企業採用的無型資產計價方式，因企業、產業背景的不同，經由組合與改良，已不下十種。主要包括：

1・成本加成法。

本方法計算基準，建立於其他單位或個人，複製本項無型資產所需投入的成本累計。缺點是看不到未來價值。

2・收入資本化法。

本方法用於將未來收入計成企業資本。

3・流動現金折現法。

本方法用於計算未來一段時間內，將未來的收入與成本相抵後，折算成現在價值。為無型資產計價最常始用方法之一。

4・產業行情法。

比照產業已發生之案例決定價值。

5・權重法。

將主要影響價值的相關因素給予權重並計算價值。

6・經驗推估法。

本法乃利用市場數據推估無型資產價值。

7・預支計算法。

本法與流動現金折現法類似，乃基於假設將未來價值折現。

8・拍賣法。

將無型資產價值透過拍賣讓市場決定。

然而，無論採用何種無型資產計價方式，在價值未登入企業會計帳前，都是假設性的未來價值。基於對未來的不確定性，往往引起許多風險爭議。因此，透過談判並採用一個相互均可接受的計價模式，以及設定里程碑(milestone)並據以提供投資投資額度，不失為降低風險有利投資的方法。

生物科技新創企業的 CEO 特質評估

新創企業經營團隊的優劣，是創業投資基金決定是否投資的最關鍵評估要件。其中最關鍵的人物，未過於帶領新創企業完成所有理想的 CEO。根據美國投資顧問公司，長期觀察新創企業成功與失敗的案例心得。一個成功高科技(包括生物科技)新創企業的 CEO，並不需要最聰明與最有知識。但是，卻必須要有能力在瞬息萬變的不確定環境中擬定決策，組織團隊凝聚力量，超越企業經營面對的各階段挑戰。這個 CEO 必須具備下述基本成功特質：

1・有能力對無先例可循的特殊、複雜挑戰做出正確決策。

2. 有能力帶領員工超越既有目標並獲企業內外部支持。
3. 具個人特有的風格與經驗，有能力建立達成目標之企業價值觀與企業文化。
4. 非常瞭解市場運作機制。
5. 有能力招募與組織堅強團隊，並促合作無間，提升企業價質與競爭優勢。
6. 有能力整合不同專業具才能但特立獨行之科技人力並有效管理。
7. 瞭解現金對新創公司的重要，同時要瞭解本身新創事業發展的竅門。
8. 通識、務實、理解力強。
9. 有帶領企業邁向成功的承諾。

除前述成功特質外，對於新創企業 CEO 的評估，另有下述警告：

1. 個性外向與是否適任新創企業 CEO 無關。
2. CEO 對本業產品、技術的複雜熟悉程度，並非絕對重要。重要的是要有能力跳脫技術框架，從企業整體發展構面思考。
3. 顯耀的明星學校學歷與是否適任新創企業 CEO 無關。
4. 面談不足以決定 CEO 人選，必須確實查證過去紀錄與參考。

第三節、從 TG 案例分析看美國生物科技企業發展的環境要因

美國政府對發展生物技術產業的努力：

根據 Washington Biotechnology & Medical Technology Online，所提供的 2000 年華盛頓州生物技術產業發展年報統計資料，本案例研究期間，華盛頓州共有生物科技公司近 160 家，其中上市公司 16 家，少數已發展成全球知名生技企業如 Immunex。

截至目前，大多數美國高科技公司，都是由技術發明人創立，開始時規模都很小，是很標準的中小企業，然後隨著其技術的進展，及創投基金等新資金的陸續投入而發展成大企業，很有名的舊金山灣區矽谷的惠普科技公司(Hewlett - Packard)之車庫創業即是典型的案例。因此，一個適合中小企業的生存及發展的環境，對高科技創新之創業及成長就變得很重要。美國華盛頓州在這方面算是作得很完善，包含：

1. 美國中小企業法(含後續修訂及新訂的法案，如 Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act of 1996 及 Small Business Innovation Development Act of 1982)之規範，規定聯邦政府：
 - (1). 成立中小企業署(Small Business Administration)，為部會級單位，負責統籌及協調聯邦政府各部會，並定期向國會報告工作成效。
 - (2). 要求聯邦政府協助中小企業取得技術、資金、資訊，及提昇國際競爭力，並隨時注意中小企業權益。重要措施包含：
 - A. 由政府編列預算，以較低利率，貸款給中小企業，或以保證方式，協助向銀行等取得資金，以協助其發展。
 - B. 成立中小企業投資公司專案(Small Business Investment Company Program)。其目的係為鼓勵法人機構，去支持有前途但未試過的創新點子能夠實現。其作法是由中小企業署，透過獲認可的私人擁有及經營的投資公司，由他們運用專

業知識，以自有資本及以優惠利率從政府借貸，或透過中小企業署籌到資金去投資中小企業，並貸款給他們，以及提供管理經驗，協助其發展。而為鼓勵上述公司之成立，中小企業投資法案排除了許多其他法規的限制，如排除銀行法之規範，讓銀行亦可以投資或成立中小企業投資公司等，中小企業署甚至可購買其有價證券如股票、公司債等，或為其背書有價證券之發行等。亦可在市場轉售其取得之有價證券。該專案自 1959 年以來，已促成對 117,000 家中小企業之 224 億美元之資金提供案，成功的案例很多，不乏許多目前高科技業之知名公司，詳參美國中小企業署網站 <http://www.sba.gov/INV/stat/table6.pdf>，最知名的案例是 1969 年一個小型中小企業投資公司 Wells Fargo Investment Company 對 Intel 的投資案，改變了兩造，亦改變了世界。依中小企業署最新統計資料顯示，本專案所促成的投資家數及金額，每年皆以 25 至 40% 之速度成長中，資金投入型態亦由貸款方式轉成投資取得股票之方式，從 1990 年之投資金額佔總資金比例為 39%，提高至 1999 年之 72%，投入之行業以製造業及服務業為主；對中小企業之創業投資案，亦有 24% 資金來自該專案，以投資家數計，則有五成以上來自該專案。該專案同時包括以下重要措施：

- (a). 幫助中小企業是每一部會的責任。
- (b). 各部會應從管理及執行文化上作根本改變，以便更能回應中小企業的需求。例如制定法規而規範到中小企業時，應邀請中小企業代表參與；在中小企業署設立督導官直屬署長，及在各地區分署成立中小企業管理公平委員會，蒐集及反應各部會執行(不當)狀況。
- ©. 政府的採購契約，應知會中小企業署就其權責專業部份表示意見。
- (d). 規定聯邦政府各部會委外研發經費之 2.5% 以上應交由中小企業執行。
- (e). 要求每年研發超過一億美元之部會，應成立 SBIR 專案，鼓勵廠商研發；經費超過 10 億美元者，應再成立 SBTT 專案，鼓勵廠商與學校及非營利研究機構合作研究。而為充分運用美國國內眾多聯邦政府經費資助之非營利研究機構之能量，亦在法案中排除其他法規，如政府採購法，對上述機構之參與限制。
- (f). 補助州或地方成立中小企業發展中心，提供相關資訊及訓練等。
- (g). 政府資助或運作之實驗室資源應開放給中小企業運用。

2. 資金籌措：

- (1). 證券法(The Security Act)。允許中小企業可在一定期間內，在第二類股票市場(Secondary Market)公開籌募五百萬美元以下之資金而不必登記，該類股票並得自由交易；或者亦可以不公開方式在一定期間內籌募一千萬美元以下之資金，惟該類股票為限制性股票，不得轉售。
- (2). 中小企業法 7(a)規定，由政府編列預算，直接貸款或以保證方式協助中小企業取得資金。
- (3). 中小企業投資公司專案，鼓勵民間設立投資兼貸款公司。
- (4). 創業投資基金(Venture Capital)。美國創投資金喜歡去的地方，一定是有堅強的工程科學研究大學及高科技公司群聚之處，因為前述環境是創業家成立之公司或衍生公司的培育場所。華盛頓州早期有世界最大的商用飛機製造公司—波音，帶動了本地區電機、電子、機械、材料等高科技產業之發展，最近則又因世界第一大電腦軟體公司—微軟公司興起，而帶動本地區為資訊軟體、通訊、光電及微電子等新興產業的興起，並奠下雄厚的基礎。由於本地區的新興產業起步較加州的舊金山灣區、

麻州的波士頓等晚了許多，而此等新興產業又是創業獲利比較快速之處，近年來一直是創投資金的最愛，因此創投產業在此地起步發展較遲，而且都是本地籌組而成較多，比較少有全國性的。然而最近幾年，由於上述新興產業的快速崛起，特別是電子商務，光電通訊等，以及生技醫療產業的快速發展，依據今年出華盛頓技術中心的報導，本地新成立的高科技公司數量成長速度，已超過灣區 20%，因此對創投資金亦隨之成長，以去年為例，本地公司約募集到 12 億美元，約較前一年成長二倍左右，但以創投基金規模而言，與灣區比較仍嫌很小，但其成長快速，依美國創投公會統計，目前已是美國創投資金集中地排名的第五名，次於麻州、加州、科羅拉多州、新罕布什爾州等，成長快速之主要原因除了本土性創投公司不斷以億元計在籌措新資金外，全國性的創投公司，如 Goldman Sachs & Co. 已於今年三月宣布進駐西雅圖，灣區的一些大公司如 Mohr Davidow 等亦在西雅圖附近設立分公司，甚至連加州以 Angel funding 投資聞名的 Garage.com 都來插一角，可以預期未來本地創投產業將會蓬勃發展，對新科技公司興起，有很大的助益。越多的創投資金來源對創業家越有利，而越多專業基金經理人的存在，表示市場潛力越多。

3. 租稅獎勵措施：依據華盛頓州稅法規定，高科技產業除了適用一般製造業在零售稅(Retail Tax)、受益稅(Use Tax)、財產稅(Property Tax)等可部份減免外，其研究發展費用可抵減 Business and Occupation 稅而以較低稅率課稅，約 2.5%，惟最多不得超過二百萬美元；亦可享受有銷售及受益稅延遲繳交或減免之權利。而美國聯邦稅法對其國內高科技工業並未有優惠規定。

4. 在技術供給面上：

由於 1940 年代曼哈坦(Manhattan)計畫的成功，使美國政府體認到將技術與知識由大學轉移至工業界之重要性，因此即不斷增家對大學基礎研究之補助，並陸續成立國家衛生研究院(NIH)，國家科學委員會(NSF)及海軍研究署...等機構，來負責推動及執行是項工作，研究成果輝煌，也促成聯邦政府的投入不斷增加。然在 1960 及 1970 年代，開始有研究報告指出，大學研究成果轉移至工業界作商品化運用之機會並不多，探討其原因，發現當時的制度是重大妨礙因素，例如由於聯邦政府資助的研發成果原則上皆歸屬國家所有，所有的授權亦皆為非專屬授權(Nonexclusive License)，結果某廠商若先接受授權，並冒很大的風險而成功地將其發展成商業化技術及上市，既然已有廠商證明此技術的可行性，其他廠商利之所驅，亦將如法泡製，要求原技術開發單位授權讓其進一步作商業化技術發展，此種狀況對第一家接受授權者顯然很不公平，因此廠商都不願意接受政府研究成果的技術授權，因此歸屬國有之研發成果移轉困難，績效不彰。有鑑於科技只有在工業界運用，才能促進經濟發展，增加人民就業機會，及增進人類民生活福祉，因此自 1980 年開始即開始科技創新制度的改造，並陸續通過一些法案，至今成效顯著，茲將幾個重要法案簡述如下：

(1). STEVENSON-WYDLER TECHNOLOGY INNOVATION ACT of 1980 及 Federal Technology Transfer Act of 1986，其目的是要將聯邦政府經費資助的研發成果轉移給業界，特別是中小企業，規範的重點對象是聯邦實驗室，包含聯邦政府經營，聯邦政府經費支持之研究機構，及政府管理、租用或使用之研究機構等。重要措施包含：一在政府單位，即商業部，設置專責機構及人員，負責推動、諮詢、及資訊交流等。一與大學或非營利研究機構合作，設立合作研究機構，研究廠商不太願意去作而有

經濟價值或策略性之基礎技術，培訓技術創新人才，擴散既有科技資訊及運用聯邦實驗室之研發能量等。

—政府資助之研發成果技術移轉是國家實驗室及其全體研發人員的責任，並列為績效考核之重點指標之一；

—規定各機構要成立技術移轉部門，負責技術移轉工作。另成立聯邦實驗室聯盟，負責技術移轉人才培育、經驗交流、政策諮詢及資訊蒐集與交流等，目前會員數已超過 600，主要工作是舉辦討論會，以發展可將技術與聯邦實驗室任務及市場結合的策略及機會。

—獎勵對技術上有優良表現之個人或公司，包含技術落實後之金錢獎勵及收到之權利金由發明者所屬機構自行運用。

—設置國家技術傑出獎章，由總統頒發，以獎勵對科技商業化績效卓著之公司及個人。

—產學研科技人才交流。

—在無利益衝突下，GOGO 型之聯邦實驗室人員可參與廠商商業化技術之研發。

(2).The Bayh-Dole ACT，其目的是將聯邦政府資助的研發成果所有權下放給負責執行研究計畫的大學、非營利性質研究機構或小企業等。重要規定包含：

—建立政府各機關一體適用的一致性專利政策。

—研發成果所有權下放給負責執行及產出之大學、非營利性研究機構，或中小企業，各所有人並有義務去申請專利保護。

—政府有介入權，以便萬一成果所有人或被授權人等未採取有效的程序讓成果實用化，或成果實施有害健康及安全衛生而無法改善至令人滿意程度時，政府得命令所有權人或被授權人將技術移轉給負責任的申請者。

—允許政府所有及經營的國家實驗室之國有成果得視狀況獨家授權。

—中小企業有優先獲得技術授權的權利。

—獨家授權之成果應在美國境內實施(生產)。

其他規定：

—大學應與其教職員及研究人員簽定書面同意書，將成果轉給學校所有，大學亦應將技術授權收益分享給發明人。

—大學不得將所有權轉給第三者，但專利管理機構例外

—成果所有人應給政府一個非專屬、不可轉讓、不可撤銷及已付款的授權，以便必要時政府可以實施。

—只要政府有資助之成果，應予以聲明。

上述二個法案公佈以後，成效良好。在美國生技醫療工業中，處處可見 NIH 及各聯邦實驗室移轉的技術。而後一法案之績效，依據最新調查顯示，正式從事技術移轉的大學數量，已從 1980 年時之 25 家，增加至 1999 年之 250 家以上大學；；在 1980 年以前，每年各大學獲得專利總數不超過 250 個，但 1998 年取得的美國專利數已到達 3,224 個，成長超過 12 倍；從 1980 年開始迄今，已有約 2,600 家公司成立是因大學技術移轉促成；在 1998 年，美國有 335 億元的經濟活動來自大學技術移轉，同時創造 28 萬個就業機會；創造的稅收每年約 30 億美元；在 1998 年，大學自 272 個技術移轉案中得到股票收益；在 1991 至 1998 年間，公佈的新發

明數成長 59%，專利申請數增加 164%，技術移轉數增加 120%技術移轉數增加 120%；在 1980 年度，工業界支持大學研究經費只佔其總研究經費之 4%，但到 1998 年度，此比例已增加到 10%。

5.創業資訊的取得：美國網路產業發達，各級政府幾乎皆利用網站來與民眾互動，而目前各聯邦政府機關及機構，在其網站上皆有協助中小企業的專欄提供相關資訊，最多的當然是中小企業署、商業部等與中小企業關係密切的部會，各州州政府鄉關網站亦有類似內容，但連與輔導中小企業發展關係較小的國稅局(IRS)、證卷交易委員會(SEC)等之網站皆可查到上述資訊，可見美國政府對中小企業之用心。另外許多地方政府亦有設立專責窗口，提供服務。

生物科技產業對美國經濟發展的貢獻：

Ernst & Young LLP，於 2000 年 5 月所公佈的研究報告，1999 年美國生物科技產業(根據 BIO 定義)，對美國經濟發展的直接貢獻，在產值方面超過 200 億美元，並創造超過 15 萬個就業機會。其間接貢獻，則創造近 50 億美元產值以及約 4.5 萬個就業機會。另衍生貢獻則包括產值約 220 億美元及超過 24 萬個就業機會。總體貢獻在產值方面為超過 470 億美元，以及提供近 44 萬個就業機會。而該研究統計，僅包括經濟效益，並不包括其他如社會、教育以及競爭力提升等無型效益。該研究報告並同時指出，儘管目前生物科技的投資仍大於產值，但是隨著未來生物技術的成熟度增加，以及產品數量逐年提升與擴大，生技產業的經濟供獻將遠超過目前的計量統計。

第四節、從 TG 案例看我國生物科技未來發展空間

我國政府突破瓶頸推動生物科技產業的努力：

我國政府有鑑於生物技術產業必成為新世紀產業主流，早在 1982 年，即將「生物技術」之發展，列為八大重點科技之一，並積極推動國內紮根工作。其間，最有成效的末過於 1995 年通過之「加強生物技術產業推動方案」。依據方案，國內生物技術產業發展，主要分成四個方面持續推動：教育訓練、研究發展、基礎建設及鼓勵投資等。

在教育訓練方面，除積極培育生物科技研究發展相關教育外，教育部及經濟部正分別推動「生物技術科技教育改進計畫」及「生物技術工業人才培訓計畫」，積極培育相關人才。另基於跨領域人才對於生物技術研發成果商業化的重要，2000 年 2 月起由經濟部負責培訓具有生物科技背景之法規、智慧財產權、技術移轉、投資評估等方面跨領域專業人才，並於 6 月赴美受訓半年，希望提供高級專業人才作為產業發展之基礎。

在研究發展方面，政府於 1999 年所投入於生命科學基礎研究之經費約為新台幣 45 億元，關於生物技術應用研究的經費約新台幣 13 億元，每年更以 10% 的成長率持續增加投入之經費。此外，1999 年新成立了工業技術研究院生醫工程中心，藉以推動技術應用及移轉，協助產業界發展。1999 年 8 月政府也通過以天然與化學合成藥物、抗病毒藥物與複製機制、癌症藥物與診斷分子標的、生化藥物（或稱生物製

劑)及生醫晶片等,作為發展重點之「製藥與生物技術國家型計畫」,搭配已有的「農業生物技術國家型計畫」、「基因醫藥衛生尖端研究計畫」及未來的「中草藥產業技術發展計畫」,以期達到將國內相關生物技術研究資源的整合,積極提昇國內基礎研究與技術應用的水準。

在基礎建設方面,為處理新藥上市查驗登記及國內臨床試驗報告申請審核,衛生署於1998年成立「財團法人醫藥品查驗中心」,加速審查之速度與品質。另在修定生物技術醫藥開發法令規範方面,衛生署、原子能委員會已公告完成癌症、心血管、內分泌及新陳代謝、感染症、核醫放射性等藥品臨床試驗及審查基準、醫療器材分類等級計七項實施要項,以致力於改善國內生物醫藥品開發之法規管理環境。在推動投資工作方面,內容包括以行政院開發基金直接投資生物科技公司及間接投資以生物科技產業為主的創業投資事業,並且希望藉由投資活動自國外引進生物科技尖端技術,移轉至國內以加速進行應用開發。除民間投資外,政府亦鼓勵包括中油、台糖等公營事業投入或投資生物科技產業。目前經濟部正規劃籌組「生物科技產業投資聯誼會」,成員包括政府機關(行政院開發基金)、工業銀行(交通銀行、中華開發工業銀行、台灣工業銀行等)、國營事業、創業投資公司及其他公營企業等,集資新台幣1500億元,分五年投入生技產業。

另經濟部完成修訂「審核科技事業申請產品開發成功且具市場性意見書處理要點」,放寬生物科技產業上市及上櫃的條件,廢止「專利權及專門技術作為股本投資辦法」,取消以技術作價作為股本投資之上限,鼓勵業者運用「主導性新產品開發計畫」給予較長期計畫開發補助。此外,政府為提供生物科技產業發展,希望以目前新竹科學工業園區成功之經驗,規劃並設置生物科技產業相關共用設施,吸引生物科技公司進駐,開發成立竹南「生物技術研究園區」。其中,財團法人國家衛生研究院、財團法人養豬科學研究所等已規劃入區,未來將結合工研院生物醫學工程中心及臨近之清華大學、交通大學之生物科技系、所、學院與大型醫學中心,如台大醫學院竹北校區、台北醫學院竹南校區、馬偕新竹分院以及孕釀中的其他醫學中心等,形成聚落共同開創生技產業。

在知識經濟架構下發展生技產業

根據 MIT Sloan School of Management 前院長 Lester C. Thurow 所著『知識經濟』所述,『生物科技』屬知識經濟範疇,知識經濟發展的核心,首重創新與發明。而知識的創新與發明,則必須『透過專利使之產權化』,『透過變現使之有價化』,同時『企業的發展必須全球化』。

我國生物科技產業尚處於起步階段,若排除傳統菌種及醱酵製程(含小分子原料藥及傳統食品產業)後,符合較現代生物技術產業定義的產值,實際上僅約為20.7億元,為世界市場值的千分之三。雖然,在政府極力的推動及業者相繼投資開發下,陸續有些初步成果。包括在醫療用藥、抗生素、類固醇、酵素、色素及健康食品等,特化與醫藥品方面,國內已有永信、生達、中化、葡萄王等公司投入研發生產,而國營事業中的中油公司投入資金於環保生技與生技醫藥領域,產品範圍包括廢水廢氣生物處理、廢棄物生物處理、血液製品以及生物性農藥等。而台糖則規劃進入包括畜用產品、機能性食品、生物性農藥及醱酵產品等。至於台鹽則規劃投入藻類生

技產品、臨床檢驗試劑、免疫分析等研究發展。在生技製藥方面，則包括中化合成、生達、永信、喬聯科技、台灣元生、國慶化學、華泰生物及永光化學等十數家，主要產品則包括抗體、合科藥、血漿藥品、心血管用藥、癌症用藥、抗氣喘新藥及疫苗等。儘管預計透過政府的支持與民間企業的努力，新產品項目將持續增加，但仍脫離不了以製造產品為導向的經濟模式。

為了提升產業層次，新政府於公元 2000 年 11 月，正式宣佈推動知識經濟方案，並勾勒未來十年國家經濟發展遠景。在知識經濟首重創新與發明的前題下，攸關我國科技發展至為重要的科技專案投資，無論質與量，都必須再仔細規劃，並應槓桿國際資源，建立有特色的生技產業。

結論與建議(Conclusions & Recommendations)：

重要結論摘要如下：

- 生技產業為典型知識經濟範例，強調創新與發明，而知識必須產權化。現階段美國生物科技企業則為典型研發型中小企業。
- 無型資產就是美國研發型生技企業的主要產品，知識經濟的知識必須有價化，因此，無型資產的計價原則與變現能力，就是美國研發型生技企業賴以生存的根基。
- 中華民國要發展以創新為主之高科技工業時，一定要將以中小企業起家的創投法規制度建立起來，而不宜再以資本導向的創投而自喜，並應從政府本身的創投基金作起，例如行政院開發基金可以轉型以應高風險事業的來臨。
- 政府應加強現有中小企業相關法規之強化，除了維持現有中小企業之生存與發展外，亦應讓我們的中小企業逐漸高科技化，其立法精神宜從被動改為主動。
- 生技醫療產品開發時程既然很長，而產品上市又受層層各國本土性健康安全法規的限制，及主要市場亦不在本土，若產品開發不是純粹為了解決國民健康問題，則政府應針對此問題，增加對生技醫療業創投的責任負擔。因此國內是否有合格而完整的新藥測試能力並不是很重要，鼓勵民間勇於投入常是重要課題。
- 政策制訂時，應加強創投業界的參與，而不宜老是學研界聲音而已。
- 資訊提供體系應普及靈活，特別是產業高科技產業別的綜合資訊網站應儘快成立；各政府網站亦應普設中小企業專欄。
- 生技產業是一個以技術為基礎的產業，其產業主要是由許多中小型事業體所組成，而創新與人才是真正事業體成長的推動力，大學與研究機構則是培育創新與人才的中心。由 TG 公司的個案研究即顯示出一個公司的技術來源除自行研發外，上游學術研究機構的技術移轉扮演著重大的角色，TG 自許多大學與研究機構獲得基礎研究的專利專屬授權後，再進一步合作開發屬於自己的產品技術，而大學等機構也因而得到充分的經費繼續創新研究，達到良性的互動，產業才得以蓬勃發展。
- TG 公司同時發展病毒與合成載體基因傳遞技術，可將基因治療的疾病領域更為擴大，有利於公司長期的發展。一個 90 個員工的公司如何建立自己的技術組合(technology portfolio)又能兼顧集中力量於自己優勢的領域，在技術管理層面上

可能要巧妙的應用 Black-Scholes 技術選擇權模式來輔助公司的策略規劃。

- TG 公司應用策略聯盟自學校研究單位取得技術外，與生技公司合作擴大其技術發展領域，並與大藥廠結合其行銷能力、得到資金的來源、以及共同創立新事業。如此不僅增加公司的實力，也獲得投資人的信賴。另外將有別於公司目前發展之項目成立新事業，則有助於分散風險及健全財務結構。
- 基因治療公司採取的載體傳遞技術、針對的目標疾病、實施的方式等各有不同，也各有優缺點，純粹以技術來評價公司未來營運的好壞，無法窺其全貌；還是以實質的管理層面如收益、現金、併購、臨床試驗數目、股價等將同一類型公司做相對的比較比較，似乎較為客觀。
- 現金主宰著公司的發展，尤其醫藥產品由研發至臨床試驗耗時、耗錢。TG 公司雖可運用的現金有限，但其研發經費和臨床試驗皆與其他公司合作，故短期不會發生現金短缺的現象。
- TG 公司自 1989 成立，1994 股票上市公開募集資金，至今尚未有產品問市。在這 11 年內由創投資金、合作聯盟、大眾投資等方式才得以將產品推至第二期臨床試驗，其間必定也走過崎嶇坎坷的經營之路，今年 TG 獲選為 Washington 州五年來 50 大快速成長科技公司之一，對其公司的發展與管理也是一項肯定。
- TG 公司位於 Washington 州，近年來 Washington 州大力推動生技產業，目前已稍可看到其成果。故一個有利於生技產業發展的地區必須具備有：(1)相關生技教育、工作和訓練的推動；(2)生技基礎研究和技術移轉的投入；(3)符合時代、科學的法規系統的建立；(4)智財權的保護；(5)公平稅率的結構和長期的獎勵；(6)符合資歷的國際科技人才的雇用；(7)公平的金融市場規則；(8)生技產業代表能參與政府的決策。
- 生技事業在未有產品上市，沒有盈餘的狀態下，投資人會依公司的經營策略、產品發展進度、公司 CEO 的企圖心、財務。
- 協助促成生技產業聚落發展。
- 發展生技產業應多思考善用外部優勢與內部有限資源。
- 美國生技企業的無型資產若無變現，企業便無法生存，產業就自然消失，因此，政府的角色在協助，除了科技專案一直扮演最大的 Angel fund 外，應在無型資產變現上多著墨。

參考資料(References)：

附錄(Appendix)：

附件一：

Company Name	Area	Core Technology	Partnerships
Athersys, Inc.	Cleveland, OH	gene expression technology, synthetic microchromosome vector system	Acorda Therapeutics, Inc., Elan Co., plc., Gene-Cell, Inc.
Cell Genesys, Inc.	Foster City, CA	broad gene delivery systems including AAV, lentival, AV, and Rv vector	Rigel, Inc., Mitotix, Inc., Clonetech Lab., Inc., Collateral Therapeutica, Inc., EntreMed, Inc., Pharmacia & Upjohn
Collateral Therapeutics, Inc.	San Diego, CA	non-surgical gene therapy products	Schering AG, Germany, Cell Genesys
Genetic Therapy Inc.	Gaithersburg, MD	broad vector technology	
GenStar Therapeutics	San Diego, CA	AV vector	Baxter Healthcare Co.
Genzyme General	Cambridge, MA	vector systems including AV, AAV, and lipid/DNA complexes	Genovo Inc.
Selective Genetics	San Diego, CA	gene-activated matrices using FGF ligands to target genes and the use of coating for mechanical targeting through DNA-impregnated/boaring medical devices	Biomet, Spinal Concepts, Inc.
Transkaryotic Therapies, Inc.	Cambridge, MA	non-viral ex vivo system based on genetically modifying patients' cells to produce and deliver therapeutic protein	Genetics Institute, Sumitomo Pharmaceutical Co.Ltd. Aventis
Valentis, Inc.	Burlingame, CA	polyMASC's PEGylation technology, cationic lipid-mediated gene delivery system	Roche Holdings Ltd., Eli Lilly & Co., Glaxo Wellcome plc., Transkaryotic Therapies, Onyx Pharmaceuticals, Inc. Bayer Co., Inc., DSM Biologics and QIAGEN, N.V. Merck & Co., Boehringer Ingelheim, International GmbH
Avigen Inc.	Alameda, CA	AAV vector	
Genvec, Inc.	Gaithersburg, MD	modified AV vector	Parke-Davis, Warner-Lambert, Fuso Pharmaceuticals Industries, Ltd., Varian Associates, Inc.
Introgen Therapeutics, Inc.	Austin, TX	viral and non-viral gene delivery systems	Aventis
The Immune Co.	Carlsbad, CA	non-viral delivery technology for liver	Schering AG, Agouron
Chiron Co.	CA	Rv and AV vectors delivery systems	
Celltech Group plc.	UK	in vivo gene delivery systems and redirection of immune effector cells	Abbott, Alcon
Intronn LLC	Durham, NC	spliceosome mediated RNA Trans-splicing gene therapy	Proteome Science plc.
Oxford BioMedica	UK	gene transfer technologies including Rv, lentiviral vectors	Aventis, ViroTech, Modex, IDM, TroVax, Nycomed Amersham

Product Name	Company	Indication	Status
AAV	Avigen, Alameda, CA	hemophilia B	Phase I
Ad5FGF-4	Collateral Therapeutics, San Diego, CA	stable exertional angina	Phase I/II
BioByPass therapeutic angiogenesis (VEGF)	GenVec, Rockville, MD, Warner-Lambert, Morris Plains, NJ	cardiovascular disease	Phase II
ex vivo stem cells/retrovirus vector	Genzyme, Cambridge, MA	Gaucher's disease	Phase I
p53 tumor suppressor gene	Genzyme Molecular Oncology, Cambridge, MA, Schering-Plough, Madison, NJ	solid tumors that carry the p53 gene mutation or deletion	Phase I/II
GeneGraft	Genzyme Surgical Products, Cambridge, MA	ischemic heart disease, peripheral vascular disease	Phase I
ING N201 (adenoviral -p53)	Introgen Therapeutics, Austin, TX	head and neck cancer	Phase III
ING N201 (adenoviral -p53)	Introgen Therapeutics, Austin, TX	prostate cancer	Phase II
ALVAC-CEA-B7.1	NCI, Bethesda, MD	melanoma	Phase I, NCI trial
peripheral blood lymphocytes transduced with a gene encoding a chimeric T-cell receptor	NCI, Bethesda, MD	ovarian cancer	Phase I, NCI trial
adenovirus p53	NCI, Bethesda, MD, GenCell, Collegeville, PA, Introgen Therapeutics, Austin, TX	bladder, breast, lung, ovarian cancers, glioma	Phase I, NCI trial
autologous gene-modified hematopoietic stem cells	SyStemix, Palo Alto, CA	HIV	Phase I/II
E1A lipid complex (tgDCC-E1A)	Targeted Genetics, Seattle, WA	breast, head and neck, ovarian cancers	Phase I/II
AAVCFTR gene therapy	Targeted Genetics, Seattle, WA	cystic fibrosis	Phase I
AAVCFTR gene therapy	Targeted Genetics, Seattle, WA	sinusitis	Phase II
MDRx1	Titan Pharmaceuticals, S. San Francisco, CA	enable high-dose chemotherapy with reduced side effects	Phase I
factor VIII	Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA	hemophilia A	Phase I
IFN-alpha gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	malignant endothelioma	in clinical trials
IL-2 and superantigen B gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	melanoma	in clinical trials
IL-2 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	Phase I completed
IL-2 gene medicine in conjunction with chemotherapy	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	in clinical trials
Interferon-alpha gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	in clinical trials
CFTR gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	cystic fibrosis	Phase I/II completed
VEGF165 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	restinosis in peripheral vascular disease	Phase II
VEGF165 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	restinosis in coronary artery disease	Phase II
Allovectin-7 DNA/lipid complex encoding HLA-B7 antigen	Vical, San Diego, CA	advanced metastatic melanoma, non-resectable squamous cell carcinoma of head and neck	Phase III
Leuvectin DNA/lipid complex encoding IL-2	Vical, San Diego, CA	prostate cancer, renal cell carcinoma	Phase II

Key Numbers	AVGN	VICL	TGEN	CEGE	CLTX	TKTX	VLTS
Annual Sales(\$M)	0.1	10.7	6.8	33.6	6.4	3.9	5.6
Employees	82	119	92	124	56	248	113
Market Values(\$M)	804.5	465.9	394	918.5	326.1	907.5	266.1
Profitability							
Gross Profit Margin	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Pre-Tax Profit Margin	n.a	-67.68%	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Net Profit Margin	n.a	-67.68%	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Return on Equity	n.a	n.a	n.a	16.80%	n.a	n.a	n.a
Return on Assets	-17.60%	-4.00%	-71.70%	15.40%	-27.10%	-14.80%	-79.10%
Return on Invested Capital	-18.10%	-4.30%	-81.90%	16.40%	-29.50%	-15.20%	-101.30%
Valuation							
Price/Sales Ratio	n.a	47	49.14	37.07	78.13	100	47.68
Price/Earnings Ratio	n.a	n.a	n.a	7.98	n.a	n.a	n.a
Price/Book Ratio	10.19	3.02	25.14	1.22	9.47	3.33	6
Price/Cash Flow Ratio	-55.52	-83.93	-16.13	6.94	-37.31	-19.9	-6.92
Operations							
Days of Sales Outstanding	4,500.00	178.18	61.46	0	0	0	0
Inventory Turnover	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Days Cost of Goods Sold in Inventory	0	0	n.a	0	0	0	0
Asset Turnover	0	0.1	0.4	0.1	0.2	0	0.1
Net Receivables Turnover Flow	0.2	3.2	6.8	n.a	n.a	n.a	6.2
Effective Tax Rate	0.00%	0.00%	0.00%	27.40%	0.00%	0.00%	0.00%
Financial							
Current Ratio	35.86	24.39	7.14	15.34	11.63	31.31	2.67
Quick Ratio	35.9	24.4	7	4.4	11.5	31.1	2.5
Leverage Ratio	1.08	1.08	2.23	1.1	1.1	1.07	1.36
Total Debt/Equity	0.05	0.02	0.21	0	0.04	0.05	0.13
Interest Coverage	-149	n.a	-83.3	356.4	n.a	n.a	-42.4
Per Share Data(\$)							
Revenue Per Share	0.01	0.5	0.22	0.73	0.32	0.4	0.19
Fully Diluted Earnings Per Share from	-1.03	-0.38	-0.75	3.39	-0.81	-1.88	-1.8
Dividends Per Share	0	0	0	0	0	0	0
Cash Flow Per Share	-0.85	-0.28	-0.67	3.9	-0.67	-2.01	-1.31
Working Capital Per Share	4.5	7.56	0.74	22.6	2.44	11.49	0.75
Long-Term Debt Per Share	0.24	0.09	0.06	0.06	0.03	0.46	0.09
Book Value Per Share	4.63	7.77	0.43	22.18	2.64	12	1.51
Total Assets Per Share	5	8.36	0.97	24.29	2.91	12.84	2.05
Growth							
12-Month Revenue Growth	-66.70%	37.50%	-19.60%	-31.20%	-38.20%	-468.80%	36.60%
12-Month Net Income Growth	n.a	n.a	n.a	946.30%	n.a	n.a	n.a
12-Month EPS Growth	n.a	n.a	n.a	816.20%	n.a	n.a	n.a
12-Month Divident Growth	n.a	n.a	n.a		n.a	n.a	n.a
36-Month Revenue Growth	-5.20%	19.70%	72.90%	5.80%	n.a	-5.20%	n.a
36-Month Net Income Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
36-Month EPS Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
36-Month Divident Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a

Targeted Genetics Corporation						
Agreement	Date	Type	Size	Equity	Roy.	Subject
University of Florida / Targeted Genetics	12/93	L				AAV transduction vectors
Fournier / Targeted Genetics	5/96-8/99	D,L				E1A Cancer Product
Sangamo Biosciences / Targeted Genetics	1/99	L				Gene delivery vector
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	8/94	L				Undisclosed technology
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	11/91	L				Packaging cell lines & vectors
Conceptus / Targeted	12/92-3/94	L,Lo	\$0.20		0%	Catheter coil and guidewire
Ajinomoto / Targeted	9/94	L				IL-2 gene for cancer gene therapy
Targeted Genetics / Genovo, Targeted Genetics / Biogen	8/00	Acq				Acquisition of Genovo for shares
University of North Carolina / Targeted Genetics	8/99	L,O				rAAV Vectors
NIH / Targeted Genetics	7/93	L				AAV vectors non-exclusive
Targeted Genetics / Collateral Therapeutics	2/98	D,L				Gene therapy for cardiovascular diseases
Targeted Genetics / Alkermes	6/99	L				Patent for adeno-associated viral vector manufacturing
Johns Hopkins / Targeted Genetics	4/93-3/95	L,R				Adeno-associated virus (AAV) vectors
Fournier / RGene Therapeutics	5/96	D,L,R,S	\$25.00			E1A tumor suppressor product in Europe
Pasteur Merieux Connaught / RGene Therapeutics	12/95	Col,L				Cationic lipid DC-Cholesterol in vaccines
Targeted Genetics / Copernicus Gene Systems	4/98	Col,D				Gene transfer via plasmid DNA
Center for Disease Control / Targeted Genetics	3/94	L				AAV vectors for cystic fibrosis
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	11/93	O,R				Adoptive therapy by CD8+ HIV T cells
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	1/94	L,R				Modified cytotoxic T lymphocytes
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	3/94	L				Retrovirus packaging cell line
University of Texas / RGene Therapeutics	3/94	E,L,R		\$0.00		Suppression of Neu mediated transformation
Burnham Institute / Targeted Genetics	3/97-1/98	L				Inhibitors of hyperproliferative replication
University of Pittsburgh / RGene Therapeutics	10/94-10/96	L				Liposome-based cancer & sepsis treatment
Targeted Genetics / RGene Therapeutics	4/96	Acq	\$18.40			Acquisition for 3.6M shares
Medical College of Ohio / Targeted Genetics	3/94	L				Adeno-associated virus (AAV) vectors
University of Michigan / Targeted Genetics	3/94	L	\$0.00			Gene for cystic fibrosis
University of Wisconsin / Targeted Genetics	6/92	D,L				Helper cells, target cells & vectors
Hoffmann-La Roche / Targeted Genetics	9/94	L				In-license of IL-2 rDNA for gene therapy
Elan / Targeted Genetics	7/99	D,E,JV, L,Lo	\$37.00	\$22.00		Gene delivery technology
Medeva / Targeted Genetics	11/98	Col,E,L, Lo,S	\$54.00	\$3.00		CFTR gene therapy for cystic fibrosis

University of Tennessee / RGene Therapeutics	4/94-4/98	E,L	\$0.30	\$0.00		Method of delivering nucleic acids into cells
Immunex / Targeted Genetics	2/92	E,L	\$6.10	\$6.10	0%	Gene transfer technology
Targeted Genetics / Alkermes	7/96-6/99	E,Sub,W				AAV packaging vectors for
Aronex / RGene Therapeutics	4/94	D,E,Sub	\$0.50	\$0.50	0%	Gene therapy technology
Total			141.5			
Cell Genesys						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Genzyme / Cell Genesys	10/99	Acq	\$350.00			Acquisition of Cell Genesys
Cell Genesys / Enzon	11/93	L				SCA-Binding protein
Cell Genesys / MedImmune	4/92	L	\$7.30		9%	HIV monoclonals
University of Washington / Cell Genesys	8/00	L				AAV gene therapy to the liver
University of Pittsburgh / Merlin Pharmaceutical,University of Pittsburgh / Somatix Therapy	8/94	L				Gene therapy technology
California Parkinson's Foundation / Somatix	2/93	R	\$0.90		2%	Rhesus primate colony
UC San Diego / Somatix Therapy	4/91-5/91	L	\$0.10			CNS gene therapy
Washington University / Somatix Therapy	10/90	L	\$0.00		0%	Human tyrosinase gene
University of Texas / Somatix Therapy	7/85	R				Human fetal cells
Fujirebio / Somatix Therapy	12/85	Di				Media & diagnostics
State Univ of New York / Merlin Pharmaceutical,State Univ of New York / Somatix Therapy	8/94	L				Gene therapy technology
UC Davis / Somatix Therapy	4/93	R	\$0.10			Gene del. for Parkinson's & Alzheimer's
Recordati / Somatix Therapy	10/81	Di,E,L		\$1.00		Diagnostics & reagents
Bristol-Myers Squibb / Somatix Therapy	8/95-4/96	E,O		\$20.00		Oncology right of first refusal
Ludwig Institute for Cancer Res. / Somatix Therapy	6/92	L,R				Mage-1 gene for CTL induction
University of Pittsburgh / Merlin Pharmaceutical,University of Pittsburgh / Somatix Therapy	5/94-2/95	L				Gene therapy technology
Children's Diabetes (Denver) / Somatix Therapy	4/84	L,R				Fetal cell research
Stanford / Somatix Therapy	1/92	L				Myoblast cultures for muscular dystrophy
University of Colorado / Somatix Therapy	4/85	L,R	\$0.10			Hematopoietic stem cells
University of Florida / Merlin Pharmaceutical,University of Florida / Somatix Therapy	1/94	L				Gene therapy technology
Fred Hutchinson / Somatix Therapy	6/91	L	\$0.00		2%	Packaging cell lines & vectors
Rockefeller University / Somatix Therapy	11/95	L				AAV gene delivery

Fujizoki Pharmaceutical / Somatix Therapy	4/82	E		\$0.50		Equity purchase
Yale / Somatix Therapy	10/95	L				AVV vectors for gene therapy
Baxter / Somatix Therapy	6/94	R				Gene transfer vector for CGD
Baxter / Somatix Therapy	9/94	LoI	\$0.30			cGMP transducing virus
Fred Hutchinson / Somatix Therapy	4/94	L				Fibroblast retroviral gene transfer
Whitehead Institute / Somatix Therapy	2/88					Richard Mulligan SAB
Somatix Therapy / Hana Biologics	11/90	Mrg				Merger to form Somatix
Lawrence Berkeley Laboratory / Somatix	7/94	D,R				Parkinson's disease research
Japan Synthetic Rubber / Somatix Therapy	10/82	E		\$1.00		Equity participation
Irvine Scientific / Somatix Therapy	9/89	Ast				Asset Purchase
Nippon Mining Co. / Somatix Therapy	9/89	E	\$14.00			Acquisition of diag. & cell prod.
Baxter / Somatix Therapy	11/93-9/94	D,L,S	\$2.00			F-VIII & F-IX for hemophilia
Salk Institute / Somatix Therapy	8/91	L				Somatic cell gene therapy
Somatix Therapy / Merlin Pharmaceutical	12/94	Acq	\$9.00			Acquisition for stock
Syva / Somatix Therapy, Dade Behring / Somatix Therapy	11/85	Di				Media products
DuPont / Somatix Therapy	8/84	Di				Media for mammalian cells
Japan Tobacco / Cell Genesys	12/98	CoD,L	\$120.00		50%	GVAX in prostate cancer
Pharmacia / Cell Genesys	9/99	R				Adeno-associated viral gene delivery
Cell Genesys / Mitotix	4/98	Col,L,R				Cell cycle fusion genes for cardio
Cell Genesys / EntreMed	8/99	Col,R				Gene therapy for cancer
Cell Genesys / Collateral Therapeutics	12/98	Col,R				Cardiovascular gene therapy
Cell Genesys / Mitotix	6/99	D				Cell-cycle inhibitor gene
Ludwig Institute for Cancer Res. / Cell Genesys, Sloan-Kettering / Cell Genesys	9/95	R				Antibody reagents
University of Utah / Cell Genesys	6/91	L				Homologous recombination
Dana-Farber / Cell Genesys, University of Arizona / Cell Genesys	1/97	Col,O,R				Gene therapy for cancer
Dana-Farber / Cell Genesys	6/92-1/96	E,L		\$0.00		L-selectin LAM-1
UC San Francisco / Cell Genesys	12/91	L				TCAR transduction
University of North Carolina / Cell Genesys	8/90	L			3%	Cholesterol gene targeting
Cell Genesys / Bio-Technology General	8/92	L				CMV Monoclonals
Stanford / Cell Genesys	10/91	L				Muscle cell culture for gene therapy
University of Arizona / Cell Genesys	1/97	Col,O,R				Gene therapies for cancer
TSI Corporation / Cell Genesys	9/92	L				Gene targeting tech for transgenics
CellPro / Cell Genesys	10/93	Col,R				Anti-HIV T cells by CG

Baxter / Somatix Therapy	4/94-9/95	Col,E,JV ,R,Ter	\$4.00	\$2.60	50%	T-body gene therapy for cancer
Johns Hopkins / Somatix Therapy, University of Texas / Somatix Therapy	3/92	L	\$1.00		3%	Potential of anti-tumor activity
Hoechst Marion Roussel / Cell Genesys	10/95	CoP,Col, E,L,S,W	\$150.00	\$20.00		Gene therapy for AIDS
Hoechst Marion Roussel / Cell Genesys	12/96-3/97	D,L	\$30.00			Gene activation tech. for EPO
Cell Genesys / Somatix Therapy	1/97-3/97	Acq,LoI				Acquisition of Somatix via stock swap
Akzo / Cell Genesys	2/94-11/96	CoP,L	\$8.20			Gene-activated FSH for infertility
Cell Genesys / Abgenix	7/96-11/97	E,L,Lo, O,Tec	\$14.00	\$10.00		Restructured Xenotech partnership
Cell Genesys / GenPharm	3/97	CrL,Lo, Set	\$33.00			Settlement of human MAb technology
Cell Genesys / Rigel	9/99	Col,L				Combinatorial biology for cancer
Total			\$744.0	22.5		
Avigen						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Stratagene / Avigen	7/00	Mkt				Adeno-associated virus vectors
BTG / Avigen	3/00	E,L				Factor IX gene patents for gene therapy
University of Florida / Avigen	11/92	E,L	\$0.30			AAV transduction vectors
University of Manitoba / Avigen	2/94	L	\$0.30		2%	Probasin gene prostate-specific promoter
Johns Hopkins / Avigen	11/92	E,L	\$0.40	\$0.00	4%	Capsid targeted viral inactivation
Queen's University / Avigen	9/93	L				Multidrug resistance (MDR) gene in gene therapy
University of Rochester / Avigen	11/93	L				Gene promoter for keratinocyte cells
University of Indiana / Avigen	5/92-4/96	E,L	\$0.20	\$0.00	7%	Vector for gene therapy
Total			1.2			
Vical						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Vestar / Vical, NeXstar / Vical	1/93		\$4.50			Lipid drug delivery
University of Michigan / Vical	9/92	L				Trans of myocytes
University of Michigan / Vical	10/92	L				Oligo del. to cells
University of Wisconsin /	1/91	L				Undisclosed technology
ISIS Pharmaceuticals / Vical	2/92	D,E,L	\$1.00			Lipid delivery of oligos
University of Utrecht / Vical	1/90-6/91	O,R			5%	ACVDP & AZTDP
Pasteur Merieux Connaught / Vical	9/94	L,O,R	\$50.00			"Naked" DNA vaccines
Aventis / Vical	7/00	L				Naked DNA gene transfer
Merck / Vical	11/97	D,L				Naked DNA tech. for hepatitis B
Centocor / Vical	2/98	D,L				Naked DNA tech. for cancer
RPR Gencell / Vical, Rhone-Poulenc Rorer / Vical	10/97	D,L				Naked DNA tech. for neurodegenerative disease
Pfizer / Vical	1/99	D,E,L	\$40.00	\$6.00		Naked DNA technology
Vical / Dynavax	1/98	CrL				DNA immunisation technology

Stanford / Vical	9/96	Col,R				DNA vaccine for B-cell lymphoma
Vical / Corixa	5/96	D,L,O				LeIF gene encoding
Genzyme / Vical	10/93-10/96	Col,L,O	\$1.80			Gene therapy for CF with CFTR
Wellcome / Vical	8/89	D,L,Ter				Modified AZT
ARCH Development / Vical	11/92	L				Gene therapy techn. cancer
Baxter / Vical	12/93	Col,D,O	\$0.80			Factor VIII gene therapy for hemophilia
Rhone-Merieux / Vical	4/95	D,L				DNA vaccines for animal health
Human Genome Sciences / Vical, Vascular Genetics / Merck / Vical	2/00	Col,E,L,R		\$5.00		VEGF-2 naked DNA gene therapy
Merck / Vical	5/91-11/97	Col,E,L,R	\$15.60	\$5.00	7%	Gene vaccines for AIDS, flu & HBV
Merck / Vical	9/97	D,L,O	\$35.00			Naked DNA tech. for growth factors
Total			\$148.70	\$5.00		
Collateral Therapies						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
University of Washington / Collateral Therapeutics	4/97-6/98	O,R	\$0.10			Gene therapy research
Cell Genesys / Collateral Therapeutics	12/98	Col,R				Cardiovascular gene therapy
University of Texas / Collateral Therapeutics	9/00	L,R				non-surgical gene therapy
						products for heart muscle function
Ludwig Institute for Cancer Res. / Collateral Therapeutics, AMRAD Discovery Technologies / Collateral Therapeutics	3/97	L,Ter	\$7.90			VEGF-B gene for cardiovascular diseases
Technion / Collateral Therapeutics	10/96	L	\$0.50			VEGF/CTIO1 for gene therapy
Targeted Genetics / Collateral Therapeutics	2/98	D,L				Gene therapy for cardiovascular diseases
New York University / Collateral Therapeutics	3/97	L,R	\$2.50			FGF-4 gene therapy for cardio diseases
Schering AG / Collateral Therapeutics	5/96	Col,E,L,R	\$38.00	\$5.70		Gene therapy to promote angiogenesis
UC San Diego / Collateral Therapeutics	9/95-3/99	L	\$0.60			Gene therapy for angiogenesis
UC San Diego / Collateral Therapeutics	1/97-3/99	L,R	\$0.70			Angiogenic gene therapy for congestive heart failure
Total			\$50.30			
Valentis						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Valentis / GeneMedicine	10/98	Acq	\$38.00			Acquisition of Genemedicine for
National Jewish Center / Valentis	11/97	Col,L,R				Gene therapy for cancer
UC San Francisco / Valentis	5/96-5/97	L				Lipid-based gene delivery
PolyMASC Pharmaceuticals / Flemington Pharmaceutical	8/00	Col,R				PEGylated insulin using Immediate-Release lingual spray
Gist-Brocades / Valentis	9/98	D,L				Plasmid DNA complexes
Valentis / Progenitor	5/99	L				del-1 gene

Valentis / PolyMASC Pharmaceuticals	5/99	Acq	\$20.00			Acquisition of PolyMASC
Valentis / Eurogene	8/00	Col				eNOS for restenosis
Bayer / PolyMASC Pharmaceuticals	8/99	R				Factor VIII using ProtoMASC tech.
Glaxo / Valentis	4/94-5/96	L,R				Gene therapy for cystic fibrosis
Lilly / Valentis	5/97	D,E,L,R	\$37.50	\$3.00		Gene therapy for cancer
Pfizer / Valentis	5/96-6/96	Col,E,L,R, Ter	\$50.00	\$3.50		Gene therapy for solid tumors
Total			\$145.50			
Transkaryotic Therapies						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
BTG / Transkaryotic Therapies	3/92	L				Factor IX gene
Wake Forest University / Transkaryotic Therapies	7/92	O,R				Diabetes project
Sumitomo Pharmaceuticals / Transkaryotic Therapies	1/99	D,L				Alpha-gal-A for Fabry's disease
Transkaryotic Therapies / PolyMASC Pharmaceuticals	11/97	L				PEGylated protein drugs
Hoechst Marion Roussel / Transkaryotic Therapies	10/90	Sub				Mass General sublicense
University of Texas / Transkaryotic Therapies	3/92	L				LDL receptor gene
University of North Carolina / Transkaryotic Therapies	11/92	L				Carboxylase gene
Stanford / Transkaryotic Therapies	1/93	L	\$0.10		2%	Cohen-Boyer license
University of Freiburg / Transkaryotic Therapies	10/94	L,R				Nonviral gene therapy for cancer
Genentech / Transkaryotic Therapies	9/91	L				Use of Genentech plasmids
MMD / Transkaryotic Therapies, Hoechst Marion Roussel / Transkaryotic Therapies	5/94-3/95	E,L,R	\$58.00	\$33.50		Gene activated erythropoietin
Genetics Institute / Transkaryotic Therapies	7/93-5/96	Col,L,S				Non-viral gene therapy for hemophilia A
Total			58.1			

Company Name	Area	Core Technology	Partnerships
Athersys, Inc.	Cleveland, OH	gene expression technology, synthetic microchromosome vector system	Acorda Therapeutics, Inc., Elan Co., plc., Gene-Cell, Inc.
Cell Genesys, Inc.	Foster City, CA	broad gene delivery systems including AAV, lentival, AV, and Rv vector	Rigel, Inc., Mitotix, Inc., Clonetech Lab., Inc., Collateral Therapeutica, Inc., EntreMed, Inc., Pharmacia & Upjohn
Collateral Therapeutics, Inc.	San Diego, CA	non-surgical gene therapy products	Schering AG, Germany, Cell Genesys
Genetic Therapy Inc.	Gaithersburg, MD	broad vector technology	
GenStar Therapeutics	San Diego, CA	AV vector	Baxter Healthcare Co.
Genzyme General	Cambridge, MA	vector systems including AV, AAV, and lipid/DNA complexes	Genovo Inc.
Selective Genetics	San Diego, CA	gene-activated matrices using FGF ligands to target genes and the use of coating for mechanical targeting through DNA-impregnated/boaring medical devices	Biomet, Spinal Concepts, Inc.
Transkaryotic Therapies, Inc.	Cambridge, MA	non-viral ex vivo system based on genetically modifying patients' cells to produce and deliver therapeutic protein	Genetics Institute, Sumitomo Pharmaceutical Co.Ltd. Aventis
Valentis, Inc.	Burlingame, CA	polyMASC's PEGylation technology, cationic lipid-mediated gene delivery system	Roche Holdings Ltd., Eli Lilly & Co., Glaxo Wellcome plc., Transkaryotic Therapies, Onyx Pharmaceuticals, Inc. Bayer Co., Inc., DSM Biologics and QIAGEN, N.V. Merck & Co., Boehringer Ingelheim, International GmbH
Avigen Inc.	Alameda, CA	AAV vector	
Genvec, Inc.	Gaithersburg, MD	modified AV vector	Parke-Davis, Warner-Lambert, Fuso Pharmaceuticals Industries, Ltd., Varian Associates, Inc.
Introgen Therapeutics, Inc.	Austin, TX	viral and non-viral gene delivery systems	Aventis
The Immune Co.	Carlsbad, CA	non-viral delivery technology for liver	Schering AG, Agouron
Chiron Co.	CA	Rv and AV vectors delivery systems	
Celltech Group plc.	UK	in vivo gene delivery systems and redirection of immune effector cells	Abbott, Alcon
Intronn LLC	Durham, NC	spliceosome mediated RNA Trans-splicing gene therapy	Proteome Science plc.
Oxford BioMedica	UK	gene transfer technologies including Rv, lentiviral vectors	Aventis, ViroTech, Modex, IDM, TroVax, Nycomed Amersham

Product Name	Company	Indication	Status
AAV	Avigen, Alameda, CA	hemophilia B	Phase I
Ad5FGF-4	Collateral Therapeutics, San Diego, CA	stable exertional angina	Phase I/II
BioByPass therapeutic angiogenesis (VEGF)	GenVec, Rockville, MD, Warner-Lambert, Morris Plains, NJ	cardiovascular disease	Phase II
ex vivo stem cells/retrovirus vector	Genzyme, Cambridge, MA	Gaucher's disease	Phase I
p53 tumor suppressor gene	Genzyme Molecular Oncology, Cambridge, MA, Schering-Plough, Madison, NJ	solid tumors that carry the p53 gene mutation or deletion	Phase I/II
GeneGraft	Genzyme Surgical Products, Cambridge, MA	ischemic heart disease, peripheral vascular disease	Phase I
ING N201 (adenoviral -p53)	Introgen Therapeutics, Austin, TX	head and neck cancer	Phase III
ING N201 (adenoviral -p53)	Introgen Therapeutics, Austin, TX	prostate cancer	Phase II
ALVAC-CEA-B7.1	NCI, Bethesda, MD	melanoma	Phase I, NCI trial
peripheral blood lymphocytes transduced with a gene encoding a chimeric T-cell receptor	NCI, Bethesda, MD	ovarian cancer	Phase I, NCI trial
adenovirus p53	NCI, Bethesda, MD, GenCell, Collegeville, PA, Introgen Therapeutics, Austin, TX	bladder, breast, lung, ovarian cancers, glioma	Phase I, NCI trial
autologous gene-modified hematopoietic stem cells	SyStemix, Palo Alto, CA	HIV	Phase I/II
E1A lipid complex (tgDCC-E1A)	Targeted Genetics, Seattle, WA	breast, head and neck, ovarian cancers	Phase I/II
AAVCFTR gene therapy	Targeted Genetics, Seattle, WA	cystic fibrosis	Phase I
AAVCFTR gene therapy	Targeted Genetics, Seattle, WA	sinusitis	Phase II
MDRx1	Titan Pharmaceuticals, S. San Francisco, CA	enable high-dose chemotherapy with reduced side effects	Phase I
factor VIII	Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA	hemophilia A	Phase I
IFN-alpha gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	malignant endothelioma	in clinical trials
IL-2 and superantigen B gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	melanoma	in clinical trials
IL-2 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	Phase I completed
IL-2 gene medicine in conjunction with chemotherapy	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	in clinical trials
Interferon-alpha gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	head and neck cancer	in clinical trials
CFTR gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	cystic fibrosis	Phase I/II completed
VEGF165 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	restinosis in peripheral vascular disease	Phase II
VEGF165 gene medicine	Valentis, Burlingame, CA	restinosis in coronary artery disease	Phase II
Allovectin-7 DNA/lipid complex encoding HLA-B7 antigen	Vical, San Diego, CA	advanced metastatic melanoma, non-resectable squamous cell carcinoma of head and neck	Phase III
Leuvectin DNA/lipid complex encoding IL-2	Vical, San Diego, CA	prostate cancer, renal cell carcinoma	Phase II

Key Numbers	AVGN	VICL	TGEN	CEGE	CLTX	TKTX	VLTS
Annual Sales(\$M)	0.1	10.7	6.8	33.6	6.4	3.9	5.6
Employees	82	119	92	124	56	248	113
Market Values(\$M)	804.5	465.9	394	918.5	326.1	907.5	266.1
Profitability							
Gross Profit Margin	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Pre-Tax Profit Margin	n.a	-67.68%	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Net Profit Margin	n.a	-67.68%	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Return on Equity	n.a	n.a	n.a	16.80%	n.a	n.a	n.a
Return on Assets	-17.60%	-4.00%	-71.70%	15.40%	-27.10%	-14.80%	-79.10%
Return on Invested Capital	-18.10%	-4.30%	-81.90%	16.40%	-29.50%	-15.20%	-101.30%
Valuation							
Price/Sales Ratio	n.a	47	49.14	37.07	78.13	100	47.68
Price/Earnings Ratio	n.a	n.a	n.a	7.98	n.a	n.a	n.a
Price/Book Ratio	10.19	3.02	25.14	1.22	9.47	3.33	6
Price/Cash Flow Ratio	-55.52	-83.93	-16.13	6.94	-37.31	-19.9	-6.92
Operations							
Days of Sales Outstanding	4,500.00	178.18	61.46	0	0	0	0
Inventory Turnover	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Days Cost of Goods Sold in Inventory	0	0	n.a	0	0	0	0
Asset Turnover	0	0.1	0.4	0.1	0.2	0	0.1
Net Receivables Turnover Flow	0.2	3.2	6.8	n.a	n.a	n.a	6.2
Effective Tax Rate	0.00%	0.00%	0.00%	27.40%	0.00%	0.00%	0.00%
Financial							
Current Ratio	35.86	24.39	7.14	15.34	11.63	31.31	2.67
Quick Ratio	35.9	24.4	7	4.4	11.5	31.1	2.5
Leverage Ratio	1.08	1.08	2.23	1.1	1.1	1.07	1.36
Total Debt/Equity	0.05	0.02	0.21	0	0.04	0.05	0.13
Interest Coverage	-149	n.a	-83.3	356.4	n.a	n.a	-42.4
Per Share Data(\$)							
Revenue Per Share	0.01	0.5	0.22	0.73	0.32	0.4	0.19
Fully Diluted Earnings Per Share from	-1.03	-0.38	-0.75	3.39	-0.81	-1.88	-1.8
Dividends Per Share	0	0	0	0	0	0	0
Cash Flow Per Share	-0.85	-0.28	-0.67	3.9	-0.67	-2.01	-1.31
Working Capital Per Share	4.5	7.56	0.74	22.6	2.44	11.49	0.75
Long-Term Debt Per Share	0.24	0.09	0.06	0.06	0.03	0.46	0.09
Book Value Per Share	4.63	7.77	0.43	22.18	2.64	12	1.51
Total Assets Per Share	5	8.36	0.97	24.29	2.91	12.84	2.05
Growth							
12-Month Revenue Growth	-66.70%	37.50%	-19.60%	-31.20%	-38.20%	-468.80%	36.60%
12-Month Net Income Growth	n.a	n.a	n.a	946.30%	n.a	n.a	n.a
12-Month EPS Growth	n.a	n.a	n.a	816.20%	n.a	n.a	n.a
12-Month Divident Growth	n.a	n.a	n.a		n.a	n.a	n.a
36-Month Revenue Growth	-5.20%	19.70%	72.90%	5.80%	n.a	-5.20%	n.a
36-Month Net Income Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
36-Month EPS Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
36-Month Divident Growth	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a

Targeted Genetics Corporation						
Agreement	Date	Type	Size	Equity	Roy.	Subject
University of Florida / Targeted Genetics	12/93	L				AAV transduction vectors
Fournier / Targeted Genetics	5/96-8/99	D,L				E1A Cancer Product
Sangamo Biosciences / Targeted Genetics	1/99	L				Gene delivery vector
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	8/94	L				Undisclosed technology
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	11/91	L				Packaging cell lines & vectors
Conceptus / Targeted	12/92-3/94	L,Lo	\$0.20		0%	Catheter coil and guidewire
Ajinomoto / Targeted	9/94	L				IL-2 gene for cancer gene therapy
Targeted Genetics / Genovo, Targeted Genetics / Biogen	8/00	Acq				Acquisition of Genovo for shares
University of North Carolina / Targeted Genetics	8/99	L,O				rAAV Vectors
NIH / Targeted Genetics	7/93	L				AAV vectors non-exclusive
Targeted Genetics / Collateral Therapeutics	2/98	D,L				Gene therapy for cardiovascular diseases
Targeted Genetics / Alkermes	6/99	L				Patent for adeno-associated viral vector manufacturing
Johns Hopkins / Targeted Genetics	4/93-3/95	L,R				Adeno-associated virus (AAV) vectors
Fournier / RGene Therapeutics	5/96	D,L,R,S	\$25.00			E1A tumor suppressor product in Europe
Pasteur Merieux Connaught / RGene Therapeutics	12/95	Col,L				Cationic lipid DC-Cholesterol in vaccines
Targeted Genetics / Copernicus Gene Systems	4/98	Col,D				Gene transfer via plasmid DNA
Center for Disease Control / Targeted Genetics	3/94	L				AAV vectors for cystic fibrosis
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	11/93	O,R				Adoptive therapy by CD8+ HIV T cells
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	1/94	L,R				Modified cytotoxic T lymphocytes
Fred Hutchinson / Targeted Genetics	3/94	L				Retrovirus packaging cell line
University of Texas / RGene Therapeutics	3/94	E,L,R		\$0.00		Suppression of Neu mediated transformation
Burnham Institute / Targeted Genetics	3/97-1/98	L				Inhibitors of hyperproliferative replication
University of Pittsburgh / RGene Therapeutics	10/94-10/96	L				Liposome-based cancer & sepsis treatment
Targeted Genetics / RGene Therapeutics	4/96	Acq	\$18.40			Acquisition for 3.6M shares
Medical College of Ohio / Targeted Genetics	3/94	L				Adeno-associated virus (AAV) vectors
University of Michigan / Targeted Genetics	3/94	L	\$0.00			Gene for cystic fibrosis
University of Wisconsin / Targeted Genetics	6/92	D,L				Helper cells, target cells & vectors
Hoffmann-La Roche / Targeted Genetics	9/94	L				In-license of IL-2 rDNA for gene therapy
Elan / Targeted Genetics	7/99	D,E,JV, L,Lo	\$37.00	\$22.00		Gene delivery technology
Medeva / Targeted Genetics	11/98	Col,E,L, Lo,S	\$54.00	\$3.00		CFTR gene therapy for cystic fibrosis

University of Tennessee / RGene Therapeutics	4/94-4/98	E,L	\$0.30	\$0.00		Method of delivering nucleic acids into cells
Immunex / Targeted Genetics	2/92	E,L	\$6.10	\$6.10	0%	Gene transfer technology
Targeted Genetics / Alkermes	7/96-6/99	E,Sub,W				AAV packaging vectors for
Aronex / RGene Therapeutics	4/94	D,E,Sub	\$0.50	\$0.50	0%	Gene therapy technology
Total			141.5			
Cell Genesys						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Genzyme / Cell Genesys	10/99	Acq	\$350.00			Acquisition of Cell Genesys
Cell Genesys / Enzon	11/93	L				SCA-Binding protein
Cell Genesys / MedImmune	4/92	L	\$7.30		9%	HIV monoclonals
University of Washington / Cell Genesys	8/00	L				AAV gene therapy to the liver
University of Pittsburgh / Merlin Pharmaceutical,University of Pittsburgh / Somatix Therapy	8/94	L				Gene therapy technology
California Parkinson's Foundation / Somatix	2/93	R	\$0.90		2%	Rhesus primate colony
UC San Diego / Somatix Therapy	4/91-5/91	L	\$0.10			CNS gene therapy
Washington University / Somatix Therapy	10/90	L	\$0.00		0%	Human tyrosinase gene
University of Texas / Somatix Therapy	7/85	R				Human fetal cells
Fujirebio / Somatix Therapy	12/85	Di				Media & diagnostics
State Univ of New York / Merlin Pharmaceutical,State Univ of New York / Somatix Therapy	8/94	L				Gene therapy technology
UC Davis / Somatix Therapy	4/93	R	\$0.10			Gene del. for Parkinson's & Alzheimer's
Recordati / Somatix Therapy	10/81	Di,E,L		\$1.00		Diagnostics & reagents
Bristol-Myers Squibb / Somatix Therapy	8/95-4/96	E,O		\$20.00		Oncology right of first refusal
Ludwig Institute for Cancer Res. / Somatix Therapy	6/92	L,R				Mage-1 gene for CTL induction
University of Pittsburgh / Merlin Pharmaceutical,University of Pittsburgh / Somatix Therapy	5/94-2/95	L				Gene therapy technology
Children's Diabetes (Denver) / Somatix Therapy	4/84	L,R				Fetal cell research
Stanford / Somatix Therapy	1/92	L				Myoblast cultures for muscular dystrophy
University of Colorado / Somatix Therapy	4/85	L,R	\$0.10			Hematopoietic stem cells
University of Florida / Merlin Pharmaceutical,University of Florida / Somatix Therapy	1/94	L				Gene therapy technology
Fred Hutchinson / Somatix Therapy	6/91	L	\$0.00		2%	Packaging cell lines & vectors
Rockefeller University / Somatix Therapy	11/95	L				AAV gene delivery

Fujizoki Pharmaceutical / Somatix Therapy	4/82	E		\$0.50		Equity purchase
Yale / Somatix Therapy	10/95	L				AVV vectors for gene therapy
Baxter / Somatix Therapy	6/94	R				Gene transfer vector for CGD
Baxter / Somatix Therapy	9/94	LoI	\$0.30			cGMP transducing virus
Fred Hutchinson / Somatix Therapy	4/94	L				Fibroblast retroviral gene transfer
Whitehead Institute / Somatix Therapy	2/88					Richard Mulligan SAB
Somatix Therapy / Hana Biologics	11/90	Mrg				Merger to form Somatix
Lawrence Berkeley Laboratory / Somatix	7/94	D,R				Parkinson's disease research
Japan Synthetic Rubber / Somatix Therapy	10/82	E		\$1.00		Equity participation
Irvine Scientific / Somatix Therapy	9/89	Ast				Asset Purchase
Nippon Mining Co. / Somatix Therapy	9/89	E	\$14.00			Acquisition of diag. & cell prod.
Baxter / Somatix Therapy	11/93-9/94	D,L,S	\$2.00			F-VIII & F-IX for hemophilia
Salk Institute / Somatix Therapy	8/91	L				Somatic cell gene therapy
Somatix Therapy / Merlin Pharmaceutical	12/94	Acq	\$9.00			Acquisition for stock
Syva / Somatix Therapy, Dade Behring / Somatix Therapy	11/85	Di				Media products
DuPont / Somatix Therapy	8/84	Di				Media for mammalian cells
Japan Tobacco / Cell Genesys	12/98	CoD,L	\$120.00		50%	GVAX in prostate cancer
Pharmacia / Cell Genesys	9/99	R				Adeno-associated viral gene delivery
Cell Genesys / Mitotix	4/98	Col,L,R				Cell cycle fusion genes for cardio
Cell Genesys / EntreMed	8/99	Col,R				Gene therapy for cancer
Cell Genesys / Collateral Therapeutics	12/98	Col,R				Cardiovascular gene therapy
Cell Genesys / Mitotix	6/99	D				Cell-cycle inhibitor gene
Ludwig Institute for Cancer Res. / Cell Genesys, Sloan-Kettering / Cell Genesys	9/95	R				Antibody reagents
University of Utah / Cell Genesys	6/91	L				Homologous recombination
Dana-Farber / Cell Genesys, University of Arizona / Cell Genesys	1/97	Col,O,R				Gene therapy for cancer
Dana-Farber / Cell Genesys	6/92-1/96	E,L		\$0.00		L-selectin LAM-1
UC San Francisco / Cell Genesys	12/91	L				TCAR transduction
University of North Carolina / Cell Genesys	8/90	L			3%	Cholesterol gene targeting
Cell Genesys / Bio-Technology General	8/92	L				CMV Monoclonals
Stanford / Cell Genesys	10/91	L				Muscle cell culture for gene therapy
University of Arizona / Cell Genesys	1/97	Col,O,R				Gene therapies for cancer
TSI Corporation / Cell Genesys	9/92	L				Gene targeting tech for transgenics
CellPro / Cell Genesys	10/93	Col,R				Anti-HIV T cells by CG

Baxter / Somatix Therapy	4/94-9/95	Col,E,JV ,R,Ter	\$4.00	\$2.60	50%	T-body gene therapy for cancer
Johns Hopkins / Somatix Therapy, University of Texas / Somatix Therapy	3/92	L	\$1.00		3%	Potential of anti-tumor activity
Hoechst Marion Roussel / Cell Genesys	10/95	CoP,Col, E,L,S,W	\$150.00	\$20.00		Gene therapy for AIDS
Hoechst Marion Roussel / Cell Genesys	12/96-3/97	D,L	\$30.00			Gene activation tech. for EPO
Cell Genesys / Somatix Therapy	1/97-3/97	Acq,LoI				Acquisition of Somatix via stock swap
Akzo / Cell Genesys	2/94-11/96	CoP,L	\$8.20			Gene-activated FSH for infertility
Cell Genesys / Abgenix	7/96-11/97	E,L,Lo, O,Tec	\$14.00	\$10.00		Restructured Xenotech partnership
Cell Genesys / GenPharm	3/97	CrL,Lo, Set	\$33.00			Settlement of human MAb technology
Cell Genesys / Rigel	9/99	Col,L				Combinatorial biology for cancer
Total			\$744.0	22.5		
Avigen						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Stratagene / Avigen	7/00	Mkt				Adeno-associated virus vectors
BTG / Avigen	3/00	E,L				Factor IX gene patents for gene therapy
University of Florida / Avigen	11/92	E,L	\$0.30			AAV transduction vectors
University of Manitoba / Avigen	2/94	L	\$0.30		2%	Probasin gene prostate-specific promoter
Johns Hopkins / Avigen	11/92	E,L	\$0.40	\$0.00	4%	Capsid targeted viral inactivation
Queen's University / Avigen	9/93	L				Multidrug resistance (MDR) gene in gene therapy
University of Rochester / Avigen	11/93	L				Gene promoter for keratinocyte cells
University of Indiana / Avigen	5/92-4/96	E,L	\$0.20	\$0.00	7%	Vector for gene therapy
Total			1.2			
Vical						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Vestar / Vical, NeXstar / Vical	1/93		\$4.50			Lipid drug delivery
University of Michigan / Vical	9/92	L				Trans of myocytes
University of Michigan / Vical	10/92	L				Oligo del. to cells
University of Wisconsin /	1/91	L				Undisclosed technology
ISIS Pharmaceuticals / Vical	2/92	D,E,L	\$1.00			Lipid delivery of oligos
University of Utrecht / Vical	1/90-6/91	O,R			5%	ACVDP & AZTDP
Pasteur Merieux Connaught / Vical	9/94	L,O,R	\$50.00			"Naked" DNA vaccines
Aventis / Vical	7/00	L				Naked DNA gene transfer
Merck / Vical	11/97	D,L				Naked DNA tech. for hepatitis B
Centocor / Vical	2/98	D,L				Naked DNA tech. for cancer
RPR Gencell / Vical, Rhone-Poulenc Rorer / Vical	10/97	D,L				Naked DNA tech. for neurodegenerative disease
Pfizer / Vical	1/99	D,E,L	\$40.00	\$6.00		Naked DNA technology
Vical / Dynavax	1/98	CrL				DNA immunisation technology

Stanford / Vical	9/96	Col,R				DNA vaccine for B-cell lymphoma
Vical / Corixa	5/96	D,L,O				LeIF gene encoding
Genzyme / Vical	10/93-10/96	Col,L,O	\$1.80			Gene therapy for CF with CFTR
Wellcome / Vical	8/89	D,L,Ter				Modified AZT
ARCH Development / Vical	11/92	L				Gene therapy techn. cancer
Baxter / Vical	12/93	Col,D,O	\$0.80			Factor VIII gene therapy for hemophilia
Rhone-Merieux / Vical	4/95	D,L				DNA vaccines for animal health
Human Genome Sciences / Vical,Vascular Genetics /	2/00	Col,E,L,R		\$5.00		VEGF-2 naked DNA gene therapy
Merck / Vical	5/91-11/97	Col,E,L,R	\$15.60	\$5.00	7%	Gene vaccines for AIDS, flu & HBV
Merck / Vical	9/97	D,L,O	\$35.00			Naked DNA tech. for growth factors
Total			\$148.70	\$5.00		
Collateral Therapies						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
University of Washington / Collateral Therapeutics	4/97-6/98	O,R	\$0.10			Gene therapy research
Cell Genesys / Collateral Therapeutics	12/98	Col,R				Cardiovascular gene therapy
University of Texas / Collateral Therapeutics	9/00	L,R				non-surgical gene therapy
						products for heart muscle function
Ludwig Institute for Cancer Res. / Collateral Therapeutics,AMRAD Discovery Technologies / Collateral Therapeutics	3/97	L,Ter	\$7.90			VEGF-B gene for cardiovascular diseases
Technion / Collateral Therapeutics	10/96	L	\$0.50			VEGF/CTIO1 for gene therapy
Targeted Genetics / Collateral Therapeutics	2/98	D,L				Gene therapy for cardiovascular diseases
New York University / Collateral Therapeutics	3/97	L,R	\$2.50			FGF-4 gene therapy for cardio diseases
Schering AG / Collateral Therapeutics	5/96	Col,E,L,R	\$38.00	\$5.70		Gene therapy to promote angiogenesis
UC San Diego / Collateral Therapeutics	9/95-3/99	L	\$0.60			Gene therapy for angiogenesis
UC San Diego / Collateral Therapeutics	1/97-3/99	L,R	\$0.70			Angiogenic gene therapy for congestive heart failure
Total			\$50.30			
Valentis						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
Valentis / GeneMedicine	10/98	Acq	\$38.00			Acquisition of Genemedicine for
National Jewish Center / Valentis	11/97	Col,L,R				Gene therapy for cancer
UC San Francisco / Valentis	5/96-5/97	L				Lipid-based gene delivery
PolyMASC Pharmaceuticals / Flemington Pharmaceutical	8/00	Col,R				PEGylated insulin using Immediate-Release lingual spray
Gist-Brocades / Valentis	9/98	D,L				Plasmid DNA complexes
Valentis / Progenitor	5/99	L				del-1 gene

Valentis / PolyMASC Pharmaceuticals	5/99	Acq	\$20.00			Acquisition of PolyMASC
Valentis / Eurogene	8/00	Col				eNOS for restenosis
Bayer / PolyMASC Pharmaceuticals	8/99	R				Factor VIII using ProtoMASC tech.
Glaxo / Valentis	4/94-5/96	L,R				Gene therapy for cystic fibrosis
Lilly / Valentis	5/97	D,E,L,R	\$37.50	\$3.00		Gene therapy for cancer
Pfizer / Valentis	5/96-6/96	Col,E,L,R, Ter	\$50.00	\$3.50		Gene therapy for solid tumors
Total			\$145.50			
Transkaryotic Therapies						
<u>Agreement</u>	<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Size</u>	<u>Equity</u>	<u>Roy.</u>	<u>Subject</u>
BTG / Transkaryotic Therapies	3/92	L				Factor IX gene
Wake Forest University / Transkaryotic Therapies	7/92	O,R				Diabetes project
Sumitomo Pharmaceuticals / Transkaryotic Therapies	1/99	D,L				Alpha-gal-A for Fabry's disease
Transkaryotic Therapies / PolyMASC Pharmaceuticals	11/97	L				PEGylated protein drugs
Hoechst Marion Roussel / Transkaryotic Therapies	10/90	Sub				Mass General sublicense
University of Texas / Transkaryotic Therapies	3/92	L				LDL receptor gene
University of North Carolina / Transkaryotic Therapies	11/92	L				Carboxylase gene
Stanford / Transkaryotic Therapies	1/93	L	\$0.10		2%	Cohen-Boyer license
University of Freiburg / Transkaryotic Therapies	10/94	L,R				Nonviral gene therapy for cancer
Genentech / Transkaryotic Therapies	9/91	L				Use of Genentech plasmids
MMD / Transkaryotic Therapies, Hoechst Marion Roussel / Transkaryotic Therapies	5/94-3/95	E,L,R	\$58.00	\$33.50		Gene activated erythropoietin
Genetics Institute / Transkaryotic Therapies	7/93-5/96	Col,L,S				Non-viral gene therapy for hemophilia A
Total			58.1			