

## 附件四、技術說明表



### 環和三唑並嘧啶酮衍生物的藥物用途

(以下內容一頁為限，不可揭露關鍵技術內容；填表完成後請刪除此行)

提案人：莊立民 教授  
 單位：國立臺灣大學 醫學系內科部  
 簡歷：<https://orcid.org/0000-0003-0978-2662>

請放任一代表照片或圖片  
 (不可揭露技術內容；如無代表照片或圖片提供，可刪除此  
 表格)

**市場及需求：**根據國際糖尿病聯合會(IDF)報告，全球在2017年，糖尿病患者人數達到4.25億人，比2015年增加1000萬人，預估到2045年將增加到6.93億人。在台灣，2014年底患有糖尿病人口已達220萬，其中又以65歲以上的老年患病人口上升幅度最快。

**技術摘要(含成果)：**我們發現缺乏PTGR2，一個會代謝內生性PPAR $\gamma$ 配體15-keto-PGE2成為無活性代謝物的酵素，在高脂高蔗糖飼料引發高血糖與肥胖的小鼠模式中，會顯著改善胰島素敏感性、葡萄糖耐受性，以及減輕體重。研發抑制Prostaglandin reductase 2 (PTGR2, ZADH1)之小分子先導化合物，預期此抑制劑能增加15-keto-PGE2之體內濃度，進而活化內生性PPAR $\gamma$ ，改善新陳代謝症狀如第二型糖尿病及肥胖。藉由高通量的小分子藥物篩選，我們找到數個可能的ZADH1小分子抑制劑。根據電腦輔助藥物設計，其對ZADH1重組蛋白的酵素抑制效果與細胞活性分析系統，小分子結構與類藥性質之導向藥物設計合成，藥物動力與代謝研究，疾病動物模式與藥理研究，我們得到了數個有顯著抑制動物糖尿病效果的先導化合物。

**優勢：**已上市的PPAR $\gamma$ 之胰島素增敏劑，第一代的glitazone(Thiazolidinedione)因會引起肝衰竭，已經停用；而目前在市面上使用為第二代的GlaxoSmithKline的Avandia(rosiglitazone)以及Takeda的Actos(pioglitazone)，則其肝毒性(hepatotoxicity)雖然極低，但仍出現少數肝中毒的症例報告，然而Avandia有心肌梗塞的疑慮，因此在使用上有較嚴格的限制。依據Globaldata資料庫查詢，目前在代謝疾病領域研發中的PPAR $\gamma$ 之胰島素增敏劑共有10個藥物，其中由Shenzhen Chipscreen所發展的Chiglitazar，在中國已進入Pre-Registration。臨床III期僅有saroglitazar一個藥物，saroglitazar是由Cadila Healthcare公司所發展，已於2013年以高三酸甘油血症在印度上市販售，而在第二型糖尿病適應症上則尚在臨床三期。然而，目前針對本計畫預發展之Prostaglandin reductase 2 (PTGR2, ZADH1)抑制劑，則尚無藥物以此標靶進行開發。

**競爭產品：**2015-2018年美國第二型糖尿病藥物市場中，與本計畫藥物開發相關的TZD類藥物則僅佔有3.3%的市場(Fang et al., 2021)，以及1%的英國市場(Curtis et al., 2021)。因應第二型糖尿病藥物治療趨向合併治療以及專利藥物到期、學名藥崛起，至2026年預計GLP-1受體促效劑及SGLT2抑制劑類藥物市場將大幅成長，而TZD類藥物因其心血管等副作用將影響其藥物銷售額。

本資料僅供國立臺灣大學專利/技術申請使用，嚴禁使用全部或部分內容於其他用途。若有疑問請與我們聯繫，我們將盡力協助您。

專利現況：

無

聯絡方式(請不用填)：

臺大產學合作總中心

Tel: 02-3366-9945, E-mail: ordiac@ntu.edu.tw