

用于减肥的 GLP-1 化合物

技术领域

本发明属于生物医药领域，涉及用于治疗具有肥胖症的 GLP-1 化合物。

背景技术

肥胖是以体内脂肪过度蓄积导致健康损害的一种机体状态。近二十年来，肥胖已成为严重的全球性医疗问题和社会问题。在一项涉及到超过 1.92 亿人的调查中，研究人员通过分析 1975-2014 年间全球的数据趋势，预测到 2025 年时全球肥胖症的趋势为男性占比 18%，而女性占比则超过 21%；这其中分别有 6% 的男性及 9% 的女性其体重指数（BMI）超过 40 kg/m²。而在中国，调查显示成人中有 2.66 亿超重，5300 万肥胖，分别占成人总人口数的 27.8% 和 5.5%（Yang Wenying, Lu Juming, Weng Jiangping, et.al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med. 2010, 362(25):2425-2426.）。

2017 年，肥胖症被世界肥胖症联合会（World Obesity Federation）定性为慢性复发性疾病，并被认为是遗传、代谢、环境和行为因素相互作用的结果。肥胖还会增加致病率和死亡率。肥胖患者较正常人更易罹患冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、脑血管意外、骨关节炎、睡眠呼吸暂停等疾病。有些调查还显示肥胖与某些癌症的高发有关。与同龄的正常体重个体相比，相对于各种原因的死亡，肥胖患者的死亡风险率增加。

传统上，饮食、行为和运动咨询等形式的生活方式干预是肥胖的主要治疗方法。然而，导致肥胖的原因是多因素的，与许多复杂的环境、生理和遗传因素有关，这也使肥胖的治疗具有挑战性。科学证据表明，体重增加会导致激素、代谢和神经化学适应，这可能会影响能量平衡的调节，促进体重增加的维持，使减重变得困难。此外，在减重期间，身体似乎通过减少新陈代谢和增加刺激食欲的激素的产生来进行补偿。这些综合效应往往有利于体重恢复，并解释了为什么持续的减重难以实现，以及为什么许多人努力通过单纯的生活方式干预来维持他们的体重。

外科治疗为一些严重肥胖患者提供了一种有效的替代方法。然而，这些方法对于许多肥胖患者来说是不可用或不合适的，并且常常与肥胖患者手术固有问题相关的风险和并发症有关。在一项研究中，主要和次要并发症发生

率分别为 3.3%和 27%。

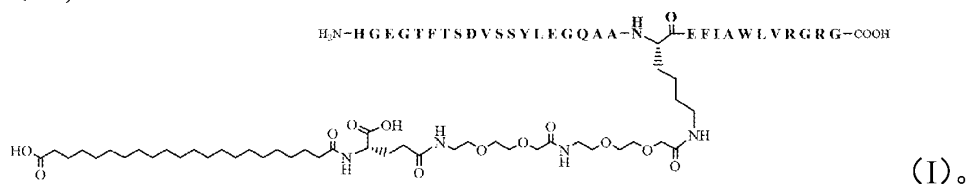
因此，很少存在有效的治疗方案用于肥胖患者，尤其是那些伴有肥胖相关健康问题的患者。药物治疗可以作为除生活方式干预之外的一个宝贵的辅助手段，以实现和维持体重减轻；它也有可能减少利于体重恢复的代谢反应。然而，目前可用的减重药物非常有限。

用药物治疗肥胖的努力一直受到安全问题的困扰，并导致一些药物在美国从未获得批准（利莫那班），或由于严重毒性而在批准后从美国市场上撤下（芬氟拉明、德克斯芬氟拉明、苯丙醇胺和西布曲明）。近年来，新的药物已经获得批准。截至目前，被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗慢性肥胖的药物：奥利司他、氯卡色林、芬特明、纳曲酮、苯丁胺/托吡酯、利拉鲁肽、司美格鲁肽。目前有研究者发现 GLP-1 类似物或 GLP-1 衍生物有减肥可能性。本发明提供了一种具有优良性质的 GLP-1 衍生物减肥药以及合适的给药剂量和给药频率。

发明内容

本发明本发明涉及治疗肥胖症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物(I)，所述受试者具有肥胖症的临床证据；其中所述方法的治疗效果优于 2.4mg 的司美格鲁肽注射液和 15mg 的 Tirzepatide，且能减少肥胖不良事件(MACE)的发生。

本发明提供了一种治疗或预防肥胖症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用约 0.25mg-约 100 mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。



在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者施用约0.25-100 mg、优选为约0.5-90 mg、优选为约1-80 mg、优选为约1.5-80 mg、优选为约2-80 mg、优选为约1.5-70 mg、优选为约2-70 mg、优选为约3-70 mg、优选为约1.5-60 mg、优选为约3-60 mg、优选为约1.5-55 mg、优选为约3-55 mg、优选为约1.5-48 mg、优选为约3-48 mg、优选为约1.5-36 mg、优选为约3-36 mg、优选为约1.5-30 mg、优选为约3-30 mg、优选为约1.5-24 mg、优选为约3-24 mg、优选为约1.5-18 mg、优选为约3-18 mg、优选为约1.5-12 mg、

优选为约 3-12 mg、优选为约 4-60 mg、优选为约 5-60 mg、优选为约 7-60 mg、优选为约 8-60 mg、优选为约 9-60 mg、优选为约 10-60 mg、优选为约 11-60 mg、优选为约 12-60 mg、优选为约 6-48 mg、优选为约 7-48 mg、优选为约 9-48 mg、优选为约 12-48 mg、优选为约 15-48 mg、优选为约 24-48 mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周或每两周约 0.25-100 mg、优选为约 0.5-90 mg、优选为约 1-80 mg、优选为约 1.5-80 mg、优选为约 2-80 mg、优选为约 1.5-70 mg、优选为约 2-70 mg、优选为约 3-70 mg、优选为约 3-60 mg、优选为约 1.5-55 mg、优选为约 3-55 mg、优选为约 1.5-48 mg、优选为约 3-48 mg、优选为约 1.5-36 mg、优选为约 3-36 mg、优选为约 1.5-30 mg、优选为约 3-30 mg、优选为约 1.5-24 mg、优选为约 3-24 mg、优选为约 1.5-18 mg、优选为约 3-18 mg、优选为约 1.5-12 mg、优选为约 3-12 mg、优选为约 4-60 mg、优选为约 5-60 mg、优选为约 7-60 mg、优选为约 8-60 mg、优选为约 9-60 mg、优选为约 10-60 mg、优选为约 11-60 mg、优选为约 12-60 mg、优选为约 6-48 mg、优选为约 7-48 mg、优选为约 9-48 mg、优选为约 12-48 mg、优选为约 15-48 mg、优选为约 24-48 mg 的剂量施用式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周或每两周的下述剂量施用式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：约 0.25 mg、约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或更低的频率、优选以每两周一次或更低的频率施用式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或每两周一次的频率施用下述剂量的式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：约 0.25 mg、约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、

约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg。

在一些实施方案中，所述方法包括先在递增剂量期间向有需要的受试者以每周一次或每两周一次的频率施用递增剂量，并随后在维持剂量期间以每周一次或每两周一次的频率施用维持剂量，其中，

所述递增剂量期间为至少两周，优选为约 2-60 周，优选为约 2-55 周，优选为约 2-50 周，优选为约 2-40 周，优选为约 2-31 周、优选为约 2-28 周，优选为约 2-30 周，优选为约 2-20 周，优选所述递增剂量期间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 9 周、约 10 周、约 11 周、约 12 周、约 13 周、约 14 周、约 15 周、约 16 周、约 17 周、约 18 周、约 19 周、约 20 周、约 21 周、约 22 周、约 23 周、约 24 周、约 25 周、约 26 周、约 27 周、约 28 周、约 29 周、约 30 周、约 31 周、约 32 周、约 33 周、约 34 周、约 35 周、约 36 周、约 37 周、约 38 周、约 39 周、约 40 周、约 41 周、约 42 周、约 43 周、约 44 周、约 45 周、约 46 周、约 47 周、约 48 周、约 49 周、约 50 周、约 51 周、约 52 周、约 53 周、约 54 周、约 55 周、约 56 周、约 57 周、约 58 周、约 59 周、或约 60 周；

所述维持剂量期间为至少约两周，优选为约 3 周以上、约 4 周以上、约 5 周以上、约 6 周以上、约 7 周以上、约 8 周以上、约 9 周以上、约 10 周以上、约 11 周以上、约 12 周以上、约 13 周以上、约 14 周以上、约 15 周以上、约 16 周以上、约 17 周以上、约 18 周以上、约 19 周以上、约 20 周以上、约 21 周以上、约 22 周以上、约 23 周以上、约 24 周以上、约 25 周以上、约 26 周以上、约 27 周以上、约 28 周以上、约 29 周以上、约 30 周以上、约 31 周以上、约 32 周以上、约 33 周以上、约 34 周以上、约 35 周以上、约 36 周以上、约 37 周以上、约 38 周以上、约 39 周以上、约 40 周以上、约 41 周以上、约 42 周以上、约 43 周以上、约 44 周以上、约 45 周以上、约 46 周以上、约 47 周以上、约 48 周以上、约 49 周以上、约 50 周以上、约 51 周以上、约 52 周以上、约 53 周以上、约 54 周以上、约 55 周以上、约 56 周以上、约 57 周以上、约 58 周以上、约 59 周以上、或约 60 周以上；优选为约 2-120 周，优选为约 2-100 周，优选为约 2-80 周，优选为约 2-70 周，优选为约 2-60 周，优选为约 2-55 周，优选为约 2-50 周，优选为约 2-40 周，优选为约 2-35 周，

优选为约 2-30 周, 优选为约 2-20 周, 优选所述维持剂量期间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 9 周、约 10 周、约 11 周、约 12 周、约 13 周、约 14 周、约 15 周、约 16 周、约 17 周、约 18 周、约 19 周、约 20 周、约 21 周、约 22 周、约 23 周、约 24 周、约 25 周、约 26 周、约 27 周、约 28 周、约 29 周、约 30 周、约 31 周、约 32 周、约 33 周、约 34 周、约 35 周、约 36 周、约 37 周、约 38 周、约 39 周、约 40 周、约 41 周、约 42 周、约 43 周、约 44 周、约 45 周、约 46 周、约 47 周、约 48 周、约 49 周、约 50 周、约 51 周、约 52 周、约 53 周、约 54 周、约 55 周、约 56 周、约 57 周、约 58 周、约 59 周、或约 60 周;

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 0.25 mg-70mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯; 优选所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 0.25 mg、约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 7.5mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

所述维持剂量为约 3-70mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯; 优选所述维持剂量为约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 7.5mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯; 和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量;

优选地:

在所述递增剂量期间，每个不同的所述递增剂量的施用时间各自独立地为约1周以上、约2周以上、约3周以上、约4周以上、约5周以上、约6周以上、约7周以上、约8周以上、约9周以上、约10周以上、约11周以上、约12周以上、约13周以上、约14周以上、约15周以上、约16周以上、约17周以上、约18周以上、约19周以上、或约20周以上；优选，在所述递增剂量期间，每个不同的所述递增剂量的施用的时间各自独立地为约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、或约20周；

优选地：

在所述递增剂量期间，所述递增剂量为上一不同的递增剂量的约1.1-3倍，优选为约1.1-2倍，优选为约1.1倍、约1.2倍、约1.3倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍或约3倍。

在一些实施方案中，其中，所述递增剂量期间为约8-31周、优选约10-31周，优选所述递增剂量期间为约10周、约12周、约14周、约16周、约18周、约20周、约26周、约27周、约28周、约30周或约31周；优选所述递增剂量期间为约10周、约14周、约18周、约28周、或约31周；

所述维持剂量期间为约4周以上、5周以上、约12周以上、约14周以上、约16周以上、约18周以上、或约20周以上；优选所述维持剂量期间为约4-20周，优选所述维持剂量期间为约4周、约5周、约12周、约14周、约16周、约18周、或约20周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约1.5mg、约3mg、约5mg、约6mg、约7mg、约7.5mg、约9mg、约12mg、约15mg、约18mg、约24mg、约30mg、约36mg、或约48mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；优选地，所述递增剂量每次施用时分别独立地为约3mg、约6mg、约9mg、约12mg、约15mg、约18mg、约24mg、或约36mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，或者所述递增剂量每次施用时分别独立地为约1.5mg、约3mg、约5mg、约7mg、约9mg、约12mg、约15mg、约18mg、或约24mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；或者所述递增剂量每次施用时分别独立地为约3mg、约6mg、约9mg、约12mg、约18mg、约24mg、约36mg或48mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

所述维持剂量为约5mg、约12mg、约18mg、约24mg、约30mg、约36mg、或约48mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括先在递增剂量期间向有需要的受试者以每一周一次或每两周一次的频率施用递增剂量，并随后在维持剂量期间以每一周一次或每两周一次的频率施用维持剂量，其中，

所述递增剂量期间为约 10 周、约 14 周、约 18 周、约 28 周、约 30 周或约 31 周；

所述维持剂量期间为约 4 周以上、约 12 周以上、约 16 周以上、或约 20 周以上；优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 12 周、约 16 周、或约 20 周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 1.5mg、约 3mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 9mg、约 12mg、约 15mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg 或约 48mg 的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

所述维持剂量为约 5mg、约 12mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg、或约 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量；

优选地：

当所述维持剂量为约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用药约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或 4 周以上；以每两周一次的频率施用药约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用药约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用药约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用药约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每两周一次的频率施用药约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用药约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上、以每两周一次的频率施用药约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用药约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用

约 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周; 优选约 20-60 周; 或

当所述维持剂量为约 48mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时, 所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 48mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周; 优选约 20-60 周; 或

当所述维持剂量为约 48mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时, 所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上; 以每两周一次的频率施用约 48mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以

上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每一周一一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 15mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每一周一一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 30mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每一周一一次的频率施用约 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 1 周以上；以每一周一一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上；以每一周一一次的频率施用约 5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 7mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次或两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、

酰胺或酯约4周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约12mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约15mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约18mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约24mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周以上；和以每一周一次或两周一次的频率施用约30mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周以上、优选约14周以上、优选约16周以上、优选约18周以上、优选约20周以上、优选约25周以上、优选约30周以上、优选约20-120周、优选约20-100周、优选约20-80周；优选约20-60周。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约0.25-5mg的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用至少约1周后，优选地约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、或约8周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约3-12mg的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；优选以所述第一剂量施用约1、约2、约3或约4周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约3-12mg的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约2、约3、约4、约5、约6、约7、或约8周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约6-24mg的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第三剂量施用约3、约4、约5、约6、约7、或约8周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约9-36mg的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，以所述第四剂量施用约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、或约20周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约12-48mg的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，以所述第五剂量施用约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、或约20周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约18-60mg的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，其中，以所述第六剂量施用约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、

约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24-72mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；任选地，进一步地以所述第七剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 30-84mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，所述第一剂量为约 0.5-5mg、优选为约 1-4.5mg、优选为约 1.5-4mg、优选为约 1.5-3.5mg、优选为约 2-3mg，优选为约 3mg；

在一些实施方案中，所述第二剂量为约 3-7.5mg、优选为约 3.5-7.5mg、优选为约 4-7mg、优选为约 4.5-6.5mg、优选为约 5-6mg，优选为约 6mg；

在一些实施方案中，所述第三剂量为约 5-24mg、优选为约 6-20mg、优选为约 6-18mg、优选为约 6-12mg、优选为约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、或约 20 mg，优选为约 9 mg 或约 12mg；

在一些实施方案中，所述第四剂量为约 7-40mg、优选为约 9-36mg、优选为约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、或约 36 mg，优选为约 12mg 或约 24mg；

在一些实施方案中，所述第五剂量为约 9-50mg、优选为约 12-48mg、优选为约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg 或约 48mg，优选为约 15mg、约 18mg 或约 36mg；

在一些实施方案中，所述第六剂量为约 12-50mg、优选为约 18-60mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、或约 60 mg，优选为约 24mg 或约 48mg；

在一些实施方案中，所述第七剂量为约 15-75mg、优选为约 24-72mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约

30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、或约 60 mg，优选为约 30mg、约 36mg 或约 48mg；

在一些实施方案中，所述第八剂量为约 30-84mg、优选为约 36-72mg、优选为约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、约 60 mg、约 61 mg、约 62 mg、约 63 mg、约 64 mg、约 65 mg、约 66 mg、约 67 mg、约 68 mg、约 69 mg、约 70 mg、约 71 mg 或约 72 mg，优选为约 48mg。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，优选地，每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上；优选地，每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第四剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 16 周。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第四剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第五剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周。

在一些实施方案中，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第六剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;

优选地:

所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第六剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用约 36mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第七剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用约 48mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上。

在一些实施方案中,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 36mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上。

在一些实施方案中,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 15mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上。

在一些实施方案中,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 0.25-3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和/或

以所述第一剂量施用约 1、约 2、约 3 或约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 1-5mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和/或

以所述第二'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 3-7mg 的第三'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第三'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 5-9mg 的第四'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第四'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 7-12mg 的第五'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或以所述第五'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9-15mg 的第六'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第六'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12-18mg 的第七'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第七'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 15-24mg 的第八'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第八'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18-30mg 的第九'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第九'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24-48mg 的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

在一些实施方案中，所述第一'剂量为约 0.5-3mg、优选为约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 2.5mg、或约 3 mg，优选为约 1.5 mg；

在一些实施方案中，所述第二'剂量为约 1-5mg、优选为约 1mg、约 2 mg、约 3 mg、约 4 mg、或约 5 mg，优选为约 3mg；

在一些实施方案中，所述第三'剂量为约 3-7mg、优选为约 3mg、约 4 mg、约 5 mg、约 6 mg、或约 7 mg，优选为约 5mg；

在一些实施方案中,所述第四'剂量为约 5-9mg、优选为约 5 mg、约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg, 优选为约 6mg 或约 7mg;

在一些实施方案中,所述第五'剂量为约 7-12mg、优选为约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、或约 12 mg, 优选为约 9mg;

在一些实施方案中,所述第六'剂量为约 9-15mg、优选为约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12mg、约 13 mg、约 14 mg、或约 15mg, 优选为约 12mg;

在一些实施方案中,所述第七'剂量为约 12-18mg、优选为约 12 mg、约 13 mg、约 14mg、约 15mg、约 16 mg、约 17 mg、或约 18mg, 优选为约 15mg;

在一些实施方案中,所述第八'剂量为约 15-24mg、优选为约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18mg、约 19 mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、或约 24mg, 优选为约 18mg;

在一些实施方案中,所述第九'剂量为约 18-30mg、优选为约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg, 优选为约 24mg;

在一些实施方案中,所述第十'剂量为约 24-48mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg 或约 48mg, 优选为约 30mg。

在一些实施方案中,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 1.5mg 的第一'剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一'剂量施用约 1 周后,再以每周一次的频率施用约 3mg 的第二'剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二'剂量施用约 2 周后,再以每周一次的频率施用约 5mg 的第三'剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三'剂量施用约 4 周后,再以每周一次的频率施用约 7mg 的第四'剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四'剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第五'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五'剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第六'剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 15mg 的第七'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第七'剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第八'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第八'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约24mg的第九'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第九'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约2周以上、优选约4周以上、优选约8周以上、优选约12周以上、优选约16周以上、优选约20周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周。

在一些实施方案中,所述式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯为肠胃外施用,优选为皮下施用。

在一些实施方案中,施用式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约10周以上、优选约15周以上、优选约20周以上、优选约25周以上、优选约30周以上、优选约35周以上、优选约12个月以上、优选约16个月以上、优选约18个月以上、优选约24个月以上、优选约28个月以上、优选约29个月以上、优选约30个月以上。

在一些实施方案中,前述的方法,其特征在于,所述受试者的 $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$,优选 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$,优选 $BMI \geq 26 \text{ kg/m}^2$;

优选:

所述受试者并伴有以下至少一种表现:

- 1)合并糖尿病前期、高血压、血脂异常、脂肪肝中的一种或几种;
- 2)合并负重关节疼痛;和
- 3)肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

在一些实施方案中,前述的方法,所述式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯以药物组合物的形式施用,所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中,所述药物组合物包含:

约3 mg/ml、约6 mg/ml、约12 mg/ml、约18 mg/ml、约24 mg/ml、约36 mg/ml、或约48 mg/ml的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

约5 mg/ml、约6 mg/ml、约7 mg/ml、约8 mg/ml、约9 mg/ml或约10 mg/ml的NaCl,优选为约7 mg/ml的NaCl;

约1 mM、2 mM、约3 mM、约4 mM、约5 mM、约6 mM、约7 mM、

约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸；

约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na_2HPO_4 溶液，优选为约 1.42mg/ml 的 Na_2HPO_4 ；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2，优选为约 7.3。

在一些实施方案中，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯后能够实现体重降低约 5% 以上，优选约 10%-60%、优选约 10%-50%、优选约 10%-40%、优选约 10%-30%、优选约 10%-25%、优选约 10%、约 10.16%、约 11%、约 11.15%、约 12%、约 12.23%、约 13%、约 13.22%、约 13.26%、约 13.5%、约 14%、约 14.25%、约 15%、约 16%、约 16.3%、约 16.79%、约 17%、约 17.29%、约 17.78%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%；优选地，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 10 周以后、约 20 周以后、约 25 周以后、约 30 周以后或约 35 周以后，能够实现体重降低约 10% 以上，优选约 10%-30%，优选约 10%-25%，优选约 10%、约 10.16%、约 11%、约 11.15%、约 12%、约 12.23%、约 13%、约 13.22%、约 13.26%、约 13.5%、约 14%、约 14.25%、约 15%、约 16%、约 16.3%、约 16.79%、约 17%、约 17.29%、约 17.78%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%。

在一些实施方案中，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯后能够实现体重降低约 10% 以上，优选约 10%-30%、优选约 10%-25%、优选约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 13.5%、约 14%、约 15%、约 16%、约 17%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%；优选地，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 10 周以后、约 20 周以后、约 25 周以后、约 30 周以后或约 35 周以后，能够实现体重降低约 10% 以上，优选约 10%-30%，优选约 10%-25%，优选约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 13.5%、约 14%、约 15%、约 16%、约 17%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%。

在一些实施方案中，以每两周一次的频率施用药 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 11.15% 以上。

在一些实施方案中，以每两周一次的频率施用药 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 16 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 13.22% 以上。

在一些实施方案中，以每两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 14.25%以上。

在一些实施方案中，以每两周一次的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 8 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 17.29%以上。

在一些实施方案中，以每周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 17.78%以上。

定义

为了更好地理解本发明，相关术语的定义和解释提供如下。

GLP-1 类似物、和 GLP-1 衍生物

本文所用的术语“GLP-1 类似物”或“GLP-1 的类似物”是指作为人胰高血糖素样肽-1(GLP-1(7-37))变体的肽或化合物，其中 GLP-1(7-37)的一个或多个氨基酸残基被替换、和/或其中一个或多个氨基酸残基被缺失、和/或其中增加了一个或多个氨基酸残基。具体地，GLP-1(7-37)的序列如序列表中的 SEQ ID NO: 1 所示。具有 SEQ ID NO: 1 所示序列的肽也可称为“天然”GLP-1 或“天然”GLP-1(7-37)。

在序列表中，SEQ ID NO: 1 的第一个氨基酸残基(组氨酸)编号为 1。然而，在下文中，依据本领域已建立的习惯，该组氨酸残基编号定为 7，并且其后的氨基酸残基也随之编号，结尾是 37 号甘氨酸。因此，通常，本文所涉及到的 GLP-1(7-37)序列的氨基酸残基编号或位置编号是开始于位置 7 的 His 和结束于位置 37 的 Gly 的序列。

[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽，是在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)位置 8 和位置 34 的位置处分别具有 Gly 和 Arg 的 GLP-1 类似物，[Arg34]GLP-1-(7-37)肽，是在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)位置 34 的位置处具有 Arg 的 GLP-1 类似物。具体地，[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽的氨基酸序列如序列表中的 SEQ ID NO: 2 所示。

在 GLP-1 肽或其类似物的情况下，本文所用的术语“衍生物”是指经化学修饰的 GLP-1 肽或类似物，其中一个或多个取代基已与所述肽共价连接。取代基也可称为侧链。

除非另有说明，否则当提及与赖氨酸残基酰化时，理解为与其 ϵ -氨基进行。

术语“肽”当用于例如本发明的 GLP-1 类似物时，是指包含通过酰胺(或肽)键相互连接的一系列氨基酸的化合物。

在一个具体的实施方案中，肽很大程度上或主要由通过酰胺键相互连接的氨基酸组成(例如摩尔质量的至少 50%、60%、70%、80%或至少 90%)。在另一个具体的实施方案中，肽由通过肽键相互连接的氨基酸组成。

氨基酸是含有氨基和羧酸基的分子，任选含有一个或多个额外基团，通常称为侧链。

术语“氨基酸”包含蛋白质性的氨基酸(由遗传密码所编码，包括天然氨基酸和

标准氨基酸)、以及非蛋白质性(在蛋白质中未发现,和/或在标准遗传密码中未编码)、和合成氨基酸。非蛋白质源性氨基酸是可以通过肽键整合进肽的部分,但不是蛋白质源性氨基酸。合成的非蛋白质源性氨基酸包括通过化学合成产生的氨基酸,即通过遗传密码编码的氨基酸的D-异构体例如D-丙氨酸和D-亮氨酸、Aib(α -氨基异丁酸)、Abu(α -氨基丁酸)、3-氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、脱氨基-组氨酸、氨基酸的 β 类似物例如 β -丙氨酸等、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、和高组氨酸(homohistidine)等。

不由遗传密码所编码的氨基酸的非限制性实例是 γ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、D-丙氨酸、D-谷氨酰胺和磷酸丝氨酸。合成氨基酸的非限制性实例是氨基酸的D-异构体,例如D-丙氨酸和D-亮氨酸、Aib(α -氨基异丁酸)、 β -丙氨酸和des-氨基-组氨酸(desH, 替代名称咪唑丙酸, 缩写 Imp)。

在下文中,并未标明旋光异构体的所有氨基酸都理解是指L-异构体(除非另有说明)。

在本申请中,当涉及具体列举的数值或数值范围时,本文使用的术语“约”或“大约”通常意指给定的值或范围的20%内、优选10%内、更优选5%内。

术语“治疗”包括治疗性治疗、预防性治疗以及在降低受试者发展疾病的风险或其他风险因素中的应用。治疗包括但不限于完全治愈疾病,也包括减轻症状或减轻潜在风险。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

缩略语

AE: 不良事件

AESI: 特别关注的不良事件

AUC: 药物浓度-时间曲线下面积

HbA1c: 糖基化血红蛋白

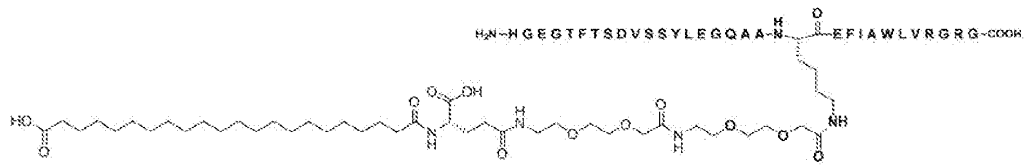
GLP-1: 胰高血糖素样肽-1

BMI： 身体质量指数

N： 受试者人数

实施例 1

制备标题化合物：N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽（化合物(I)）



化合物 I 是 CAS 登记号：2668298-70-0 的 GLP-1 受体激动剂，可参照例如 WO2021136303A1 中所描述的方法进行制备。

实施例 2 化合物(I)的药物组合物

配制化合物(I)的药物组合物 1：：不同浓度的化合物(I)_(15mg/3ml/或 90mg/3ml)，14mg/ml 丙二醇，1.42mg/ml 无水磷酸氢二钠，pH 为 7.3。

配制化合物(I)的药物组合物 2：不同浓度的化合物(I) (15mg/3ml/或 90mg/3ml)，14mg/ml 丙二醇，1.42mg/ml 无水磷酸氢二钠，约 5 mM 的柠檬酸；pH 为 7.3。

配制化合物(I)的药物组合物 3：不同浓度的化合物(I) (15mg/3ml/或 90mg/3ml)，8.25mg/ml (141.17 mM) 氯化钠，1.42mg/ml 无水磷酸氢二钠，约 5 mM 的柠檬酸；pH 为 7.3。

实施例 3 化合物(I)注射液的减肥效果

一项在中国成年肥胖/超重受试者中评价化合物(I)注射液疗效和安全性的多中心、随机、安慰剂对照的II期临床研究，该临床II期研究主要目的是评价化合物(I)注射液在成年肥胖/超重受试者中的减重效果。

试验药物、剂量和给药方法、批号：

药物名称：化合物(I)注射液；

规格：3 mL/支（5 mg/mL 或 30 mg/mL）；

批号：P3AI122001/P3AI423001；

有效期至：2024 年 10 月/2025 年 04 月；
给药方法：皮下注射（注射前平衡至室温）；
由甘李药业股份有限公司生产及提供。
对照药品、剂量和给药方法、批号：
药物名称：安慰剂；
规格：3 mL/支（不含化合物(I)）；
批号：P3AIM21003/P3AI4M23001；
有效期至：2026 年 08 月/2028 年 04 月；
给药方法：皮下注射（注射前平衡至室温）；
由甘李药业股份有限公司生产及提供。

研究方法：

本研究为在中国成年肥胖/超重受试者中开展的多中心、随机、安慰剂对照的 II 期临床研究，旨在评价化合物（I）注射液在成年肥胖/超重受试者中的疗效。试验纳入经饮食运动控制不佳的成年肥胖/超重受试者。

筛选合格的受试者进入 5 个不同治疗组：包括 4 个不同目标剂量或维持剂量（12 mg、18 mg、24 mg、48 mg）的 2 周 1 次皮下注射化合物（I）注射液（或相应体积的安慰剂）组、1 个目标剂量（24 mg*）每周 1 次皮下注射化合物（I）注射液（或相应体积的安慰剂）组。所有受试者在随机分配后均接受标准的饮食和运动指导。

每例受试者至多持续 34 周，包括筛选期 1 周、给药治疗期/研究访视 30 周（10~18 周的剂量调整，12~20 周的稳定剂量治疗期）和安全性随访期 3 周。

安慰剂为化合物(I)溶媒赋形剂，不含化合物(I)，其余成分与化合物(I)注射液相似，安慰剂外形、重量、气味等与试验药物相似。由甘李药业股份有限公司生产和提供。

如表 1 所示，对受试者进行随机化，以表 1 中的给药方案向受试者给予化合物(I)注射液或同体积的安慰剂。

表 1 给药方案

组别	给 药 频次	目标剂 量	给药设计			受试者例数	
			时 程 (周)	给药周	剂量	化 合 物(I) 注射液	安慰剂
1	2 周 1 次	化 合 物 (I)- 12 mg	2	W0	3 mg	52	66
			4	W2/4	6 mg		
			4	W6/8	9 mg		
			20	W10/12/14/16/18/20/22/24/26/28	12 mg		
2		化 合 物 (I)- 18 mg	2	W0	3 mg	53	
			4	W2/4	6 mg		
			4	W6/8	9 mg		
			4	W10/12	12 mg		
			16	W14/16/18/20/22/24/26/28	18 mg		
3		化 合 物 (I)-24 mg	2	W0	3 mg	52	
			4	W2/4	6 mg		
			4	W6/8	9 mg		
			4	W10/12	12 mg		
			4	W14/16	18 mg		
			12	W18/20/22/24/26/28	24 mg		
4		化 合 物 (I)-48 mg	2	W0	3 mg	64	
			4	W2/4	6 mg		
			4	W6/8	12 mg		
			4	W10/12	24mg		
			4	W14/16	36 mg		
			12	W18/20/22/24/26/28	48 mg		
5	1 周 1 次	化 合 物 (I)-24 mg (或 18mg) *	2	W0/1	3 mg	53	
			4	W2/3/4/5	6 mg		
			4	W6/7/8/9	9 mg		
			4	W10/11/12/13	12 mg		
			4	W14/15/16/17	15 mg		
			12	W18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29	24 mg		

注：W 表示周（week），W2/4 表示第 2 周或第 4 周。

化合物(I)-24 mg (或 18mg) *表示, 先前的给药方案 1 周 1 次 18 mg 组受试者不同意进入 1 周 1 次 24 mg 给药组, 将在 W18~W29 仍进行 18 mg 剂量给药。

表 2. 受试者入选和排除标准(具有资格的受试者应符合所有入选标准; 对于将被排除的受试者, 其满足一个或多个排除标准)

	限定
入选标准	受试者必须满足以下所有入选标准才可入组本研究: 1. 年龄 18~75 周岁 (包含界值), 男性或女性; 2. 肥胖者 ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$), 或超重 ($24 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$) 并伴有以下至少一种表现者: 1)合并糖尿病前期、高血压、血脂异常、脂肪肝中的一种或几种; 2)合并负重关节疼痛; 3)肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。 3. 能够理解本研究的程序和方法, 愿意并能够在研究期间维持稳定饮食和运动的生活方式, 并自愿签署知情同意书。
排除标准	受试者若符合下列任何一条标准将不能入组本研究: 1. 存在影响身高体重测量的肢体畸形或残缺。 2. 妊娠或哺乳期女性, 具有生育能力的男性或女性不愿意在整个研究期间及末次试验用药品给药后 6 个月内避孕。 3. 筛选前 1 年内有药物滥用史, 或筛选时或随机前药物滥用筛查结果阳性。 4. 筛选前 6 个月内有酗酒史, 即平均每周酒精摄入超过 14 个单位 (男性) /7 个单位 (女性) (1 个标准单位相当于 360 mL 啤酒或 150 mL 葡萄酒或 45 mL 酒精量为 40%的烈酒)。 5. 已知或疑似对 GLP-1 类药物或辅料过敏的受试者。 6. 筛选前 3 个月内因任何原因导致体重变化绝对值 $> 5.0\%$ 的受试者。体重变化计算公式为: (筛选前 3 个月内最高体重-最低体重) /最高体重*100%。 7. 有以下任何一种疾病的病史或证据:

	1)既往诊断为 1 型或 2 型糖尿病患者； 2)筛选前 1 年内或筛选时存在增殖性视网膜病变的患者； 3)既往发生过严重低血糖或反复发作的（半年内≥2 次）症状性低血糖； 4)继发疾病或药物导致肥胖，包括：皮质醇激素升高（如库欣综合征）、垂体和下丘脑损伤导致的肥胖、减肥药减量/停用导致的肥胖等； 5)既往有过中重度抑郁症病史，或其他严重的精神疾病史（精神分裂症、双相情感障碍等），或筛选时病人精神健康量表（PHQ-9）评分≥15； 6)既往有自杀倾向或自杀行为，或筛选时有哥伦比亚自杀严重程度评定量表（C-SSRS）中的 4 类、5 类自杀意念； 7)筛选时收缩压≥160 mmHg 和/或舒张压≥100 mmHg。 8)既往有甲状腺 C 细胞癌史、多发性内分泌腺瘤病（MEN）2A 或 2B 病史或相关家族史，或既往 5 年内存在恶性肿瘤病史（已治愈的皮肤基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌、其他息肉或宫颈原位癌除外）； 9)既往患有下列心脑血管疾病者：失代偿性心功能不全（纽约心脏病学会 NYHA III 或 IV 级）、不稳定型心绞痛或心肌梗死、心脏瓣膜置换手术史、冠状动脉旁路移植术（CABG）史或其他包括经皮冠状动脉介入治疗在内的侵入性的心血管病手术史、有后遗症的脑血管意外或卒中； 10)既往急慢性胰腺炎病史、有症状的胆囊病史（胆囊切除除外）、胰腺损伤史等可能导致胰腺炎高风险因素； 11)既往有胃轻瘫、食管动力障碍、胃食管反流、慢性腹泻、大便失禁和便秘等胃肠道疾病，且研究者认为不适合参加本研究。 8. 筛选时有任何一项实验室检查指标符合下列标准： 1)血清降钙素≥50 ng/L（pg/mL）； 2)谷丙转氨酶≥3.0×正常上限（ULN）和/或谷草转氨酶≥3.0×ULN 和/或总胆红素≥2.0×ULN；
--	--

	3)估算肾小球滤过率（eGFR）< 60 mL/min/1.73m²，应用CKD-EPI公式估算； 4)存在甲状腺功能异常（TSH>6 mIU/L 或<0.4 mIU/L）； 5)空腹甘油三酯≥5.64 mmol/L（500 mg/dL）； 6)血淀粉酶或脂肪酶>1.5×ULN； 7)凝血酶原时间的国际标准化比值（INR）大于正常值范围上限； 8)血红蛋白<110 g/L（男性）或<100 g/L（女性）。 9)空腹静脉血糖≥7.0 mmol/L 或 75 g 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）糖负荷后 2 小时静脉血糖≥11.1 mmol/L； 10)人类免疫缺陷病毒（HIV）抗体阳性、梅毒螺旋体抗体阳性、乙肝病毒表面抗原（HBsAg）阳性、丙型肝炎病毒（HCV）抗体阳性者。 9. 筛选时具有以下有临床意义的 12 导联心电图（ECG）异常：心率<50 次/分或>100 次/分、II 度或 III 度房室传导阻滞、长 QT 综合征或 QTc>500 ms、左或右束支传导阻滞、预激综合征或其他有意义的心律失常（窦性心律失常除外）。 10. 筛选前 3 个月内献血量和/或失血量≥400 mL 或进行过骨髓捐献，或存在血液系统疾病（包括而限于血红蛋白病、溶血性贫血、地中海贫血、镰状细胞性贫血）。 11. 筛选前 1 年内进行过除针灸减肥、抽脂术和腹部去脂术外的减肥手术； 12. 既往有器官移植史；或筛选前 6 个月内有大中型手术、严重外伤、严重感染，研究者判断不适合参加本研究；或试验期间有预期手术，但研究者判断对受试者安全和试验结果无影响的门诊手术除外。 13. 筛选前 3 个月内使用以下任何一种药物或治疗： 1)使用过 GLP-1 受体（GLP-1R）激动剂或 GLP-1R/胰高血糖素受体（GCGR）激动剂或抑胃肽受体（GIPR）/GLP-1R 激动剂或 GIPR/GLP-1R/GCGR 激动剂。 2)使用过对体重有影响的药物，包括全身性的类固醇激素用药
--	---

	(静脉、口服或关节内给药)、5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)、三环类/四环类抗精神疾病药物、其他精神疾病用药或镇静类药物 (如丙咪嗪、阿米替林、米氮平、帕罗西汀、苯乙肼、氯丙嗪、硫利达嗪、氯氮平、奥氮平、丙戊酸、丙戊酸衍生物、锂盐)、利尿剂等。 3)使用过影响体重的中药、中成药、草药、保健品、代餐等。 4)使用过或目前正在使用减肥药物, 如: 盐酸西布曲明、奥利司他、苯丁胺、苯丙醇胺、氯苯咪唑啉、芬特明、安非拉酮、氯卡色林、芬特明/托吡酯合剂、纳曲酮/安非他酮合剂等。 5)使用过降糖药物, 如二甲双胍、α-葡萄糖苷酶抑制剂、磺脲类、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂、噻唑烷二酮类 (TZD) 等。 14.筛选前 3 个月内参加过任何试验性药物、疫苗或医疗器械的临床研究, 并已接受治疗。 15.研究者认为受试者具有任何可能影响本研究的疗效或安全性评价的其他因素存在, 不适合参加本研究。
--	--

统计学方法:

分析集

FAS: 包括所有随机化且至少接受一次试验用药品的受试者。该数据集作为人口学资料、基线指标、病史以及疗效等分析的主要分析集。

PPS: FAS 的子集, 符合所有入选标准, 不符合排除标准, 有主要终点疗效指标且未发生其他重大方案偏离的受试者。该数据集用于主要疗效的支持性分析。

SS: 包括所有随机化、至少接受一次试验用药品且有至少一个安全性评价的受试者。该数据集用于安全性指标的统计分析。

PKCS: 包括所有随机化、至少接受一次试验用药品且至少有一个用药后可用的血药浓度的受试者。

mPKCS: PKCS 的子集, 包括所有随机化、至少接受一次试验用药品、接受密集采血且至少有一个可用的密采血药浓度的受试者。

PKPS: 包括所有随机化、至少接受一次试验用药品且至少有一个用药后有效的 PK 参数数据的受试者。

mPKPS: PKPS 的子集, 包括所有随机化、至少接受一次试验用药品、接受

密集采血且至少有一个有效的密采 PK 参数数据的受试者。

一般方法

针对 2 周 1 次 GZR18 48 mg 剂量组，结合实际临床试验情况，有部分受试者稳定期剂量为 36 mg，未达到 48 mg 给药剂量，因此对此剂量组拆分为“2 周 1 次 GZR18 36 mg 剂量组”、“2 周 1 次 GZR18 48 mg 剂量组”和“其他剂量组”与所有剂量组合并的安慰剂进行额外统计分析，进一步探索 2 周 1 次 GZR18 36 mg 剂量组的疗效。分析疗效指标包括体重、BMI、腰围、臀围、腰臀比。拆分规则：W28 用药剂量为 48 mg 则为“2 周 1 次 GZR18 48 mg 剂量组”，W28 用药剂量为 36 mg 则为“2 周 1 次 GZR18 36 mg 剂量组”，W28 为非 48 mg 或 36 mg 的其他用药剂量或未用药均为“其他剂量组”。

有效性分析

主要估计目标分析

基于 FAS，采用 SAS 中 Proc MI 基于全条件定义法（FCS）对缺失的体重数据进行填补。

主要分析模型：基于 FAS，对 W30 体重较基线变化百分比进行协方差分析（ANCOVA），体重较基线变化百分比为因变量，基线为协变量，组别为固定效应（其中 GZR18 24 mg（或 18 mg）1 周 1 次 vs. 安慰剂的模型、GZR18 48 mg（或 36 mg）2 周 1 次 vs. 安慰剂的模型中额外增加稳定期计划给药依从性作为协变量），计算各治疗组较基线变化百分比的最小二乘均值及其双侧 95% 置信区间（CI），最小二乘均值组间差值（GZR18-安慰剂）及其双侧 95%CI。

基于 SAS 中 Proc MIANALYZE 对填补后的分析结果进行合并汇总，若合并后的最小二乘均值组间差值（GZR18-安慰剂）的双侧 95%CI 置信区间上限小于 0，且组间比较单侧 P 值 < 0.025 ，则表明 GZR18 优效于安慰剂。

次要估计目标分析

连续性变量

主要分析方法：基于 FAS，采用多重填补对缺失数据进行填补，填补后的数据采用与主要估计目标的主要分析方法相同的分析方法进行分析，最后合并所有访视的分析结果。

二分类变量

1) 各访视体重较基线降低 $\geq 5\%$ 、 10% 、 15% 、 20% 、 25% 的受试者的比例。

主要分析方法：采用次要估计目标中各访视体重较基线变化的主要分析方法一致的填补方法对各访视缺失数据进行填补，衍生二分类变量，对填补后的数据采用广义线性模型进行统计分析（部分采用逻辑回归模型），模型中基线体重为协变量，组别为固定效应，计算组间率差及双侧 95%CI。

2) W30 体重较基线 $\geq 5\%$ 的受试者的比例

主要分析方法：基于 FAS，采用与主要估计目标中的主要分析方法一致的填补方法对 W30 缺失数据进行填补，衍生二分类变量，对填补后的数据采用广义线性模型（部分采用逻辑回归模型）进行统计分析，模型中基线体重为协变量，组别为固定效应，计算组间率差及双侧 95%CI。

研究结果：

1、受试者分布

本研究共筛选 465 例受试者，其中 340 例（73.1%）受试者筛选成功，125 例（26.9%）受试者筛选失败，筛选失败原因分别为 121 例（26.0%）“不符合入选标准/符合排除标准”、2 例（0.4%）“受试者撤回知情同意书”、2 例（0.4%）“其他”。

本研究共 340 例受试者随机入组，其中化合物（I） 12 mg（2 周 1 次）组 52 例，化合物（I） 18 mg（2 周 1 次）组 53 例，化合物（I） 24 mg（2 周 1 次）组 52 例，化合物（I） 48 mg（2 周 1 次）组 64 例，化合物（I） 24 mg（18 mg）（1 周 1 次）组 53 例，安慰剂组 66 例。所有随机受试者中，340 例（100.0%）受试者接受试验用药品。

本研究共 286 例（84.1%）受试者完成试验，其中化合物（I） 12 mg（2 周 1 次）组 44 例（84.6%），化合物（I） 18 mg（2 周 1 次）组 49 例（92.5%），化合物（I） 24 mg（2 周 1 次）组 45 例（86.5%），化合物（I） 48 mg（2 周 1 次）组 46 例（71.9%），化合物（I） 24 mg（18 mg）（1 周 1 次）组 45 例（84.9%），安慰剂组 57 例（86.4%）。

2、人口统计学及基线特征

本研究共纳入 340 例受试者，受试者的平均年龄 $\pm$ 标准差（SD）为 33.1 ± 7.23 岁；男性为 185 例（54.4%），女性为 155 例（45.6%）；326 例（95.9%）为汉族，14 例（4.1%）为其他；平均身高 $\pm$ SD 为 169.00 ± 9.418 cm；平均体重 $\pm$ SD 为 95.63 ± 19.712 kg；平均 BMI $\pm$ SD 为 33.24 ± 4.621 kg/m²，313 例（92.1%）肥胖（ $\geq$

28 kg/m²), 27 例(7.9%)超重(≥ 24 且 < 28 kg/m²); 平均腰围 $\pm$ SD 为 106.81 $\pm$ 12.541 cm; 平均臀围 $\pm$ SD 为 112.33 $\pm$ 9.335 cm; 平均腰臀比 $\pm$ SD 为 0.95 $\pm$ 0.074。

各组受试者人口统计学及基线特征基本均衡, 具有可比性。

3、用药依从性:

本研究 332 例(97.6%)受试者的医嘱给药依从性在 80~120%之间, 8 例(2.4%)受试者的医嘱给药依从性 $< 80\%$ 。

本研究 300 例(88.2%)受试者的计划给药依从性在 80~120%之间, 40 例(11.8%)受试者的计划给药依从性 $< 80\%$ 。

340 例(100.0%)受试者纳入全分析集(FAS)和安全性数据集(SS), 274 例(80.6%)受试者纳入符合方案集(PPS), 250 例(73.5%)受试者纳入药代动力学浓度集(PKCS), 79 例(23.2%)受试者纳入密采药代动力学浓度集(mPKCS)、药代动力学参数集(PKPS)和密采药代动力学参数集(mPKPS)。

超重或肥胖受试者接受化合物(I)注射液 4 个不同目标剂量(12 mg、18 mg、24 mg、48 mg)的 2 周 1 次、1 个目标剂量(18 mg/24 mg)的 1 周 1 次皮下注射, 治疗 30 周。结果显示: 化合物(I)注射液可有效降低超重或肥胖受试者体重, 具有降低腰围、血糖、血脂血压、尿酸、肝酶等代谢指标的趋势。

4、疗效结果:

体重变化指标

本研究主要疗效终点是研究结束第 30 周(W30)时体重较基线变化的百分比, 对主要终点指标 W30 体重较基线变化百分比按固定顺序的检验方法进行检验, 检验顺序如下:

- 1) 化合物(I) -48 mg 2 周 1 次 vs 安慰剂
- 2) 化合物(I) -24 mg (或 18 mg) 1 周 1 次 vs 安慰剂
- 3) 化合物(I) -24 mg 2 周 1 次 vs 安慰剂
- 4) 化合物(I) -18 mg 2 周 1 次 vs 安慰剂
- 5) 化合物(I) -12 mg 2 周 1 次 vs 安慰剂

检验水平为单侧 $\alpha=0.025$, 当第一个剂量组检验 P 值 < 0.025 时, 即有统计学意义, 方可进入下一剂量组进行检验; 当某剂量组 P 值 ≥ 0.025 时, 停止后续剂量组的检验。主要分析方法基于 FAS, 各剂量组基于合并的安慰剂组中 W30 未

缺失的人群进行多重填补，安慰剂组基于自身进行多重填补，填补变量包括基线体重、W30 体重、基线 BMI 范围（肥胖： $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ，超重： $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$ ）、性别。

表 3：W30 体重较基线变化总结（kg）（主要分析方法：LR MI1（FAS））

检验顺序	剂量组	时间点 统计量	化合物（I）	安慰剂 (N=66)
1	化合物（I） 48mg（2 周 1 次）（N=64）	W30 较基线变化百分比		
		n (缺失)	46(18)	55(11)
		Mean (SD)	-17.44 (6.977)	-0.84 (6.230)
		Median	-17.26	0.00
		Q1, Q3	-23.33, -12.10	-3.03, 2.60
		Min, Max	-33.0, -2.7	-25.1, 9.2
		LSMean (SE)	-16.22(1.102)	-0.71(1.070)
		95%CI	(-18.38,-14.06)	(-2.81,1.39)
		LSMean 组间差值-v.s.安慰剂 (SE)	-15.51(1.590)	
		95%CI	(-18.62,-12.39)	
		组间差异单侧 P 值	<0.001	
2	化合物(I) 24mg (18mg)（1 周 1 次） （N=53）	W30 较基线变化百分比		
		n (缺失)	45(8)	55(11)
		Mean (SD)	-17.74 (6.523)	-0.84 (6.230)
		Median	-17.88	0.00
		Q1, Q3	-21.62, -13.56	-3.03, 2.60
		Min, Max	-33.6, -1.8	-25.1, 9.2
		LSMean (SE)	-17.19(1.006)	-0.50(0.972)
		95%CI	(-19.16,-15.22)	(-2.41,1.41)
		LSMean 组间差值-v.s.安慰剂 (SE)	-16.69(1.423)	

检验顺序	剂量组	时间点 统计量	化合物 (I)	安慰剂 (N=66)
		95%CI	(-19.48,-13.90)	
		组间差异单侧 P 值	<0.001	
3	化合物(I) 24mg (2 周 1 次) (N=52)	化合物 (I) 24mg (2 周 1 次) (N=52)		
		n (缺失)	45(7)	55(11)
		Mean (SD)	-14.41 (5.917)	-0.84 (6.230)
		Median	-14.74	0.00
		Q1, Q3	-17.79, -10.60	-3.03, 2.60
		Min, Max	-27.0, -0.9	-25.1, 9.2
		LSMean (SE)	-12.61(1.020)	-0.82(0.951)
		95%CI	(-14.61,-10.60)	(-2.69,1.05)
		LSMean 组间差值-v.s.安慰剂 (SE)	-11.79(1.438)	
		95%CI	(-14.61,-8.96)	
		组间差异单侧 P 值	<0.001	
4	化合物(I) 18mg (2 周 1 次) (N=53)	W30 较基线变化百分比		
		n (缺失)	49(4)	55(11)
		Mean (SD)	-13.23 (6.471)	-0.84 (6.230)
		Median	-12.95	0.00
		Q1, Q3	-18.64, -8.34	-3.03, 2.60
		Min, Max	-30.0, -3.1	-25.1, 9.2
		LSMean (SE)	-12.22(1.003)	-0.79(0.965)
		95%CI	(-14.19,-10.25)	(-2.69,1.10)
		LSMean 组间差值-v.s.安慰剂 (SE)	-11.43(1.396)	
		95%CI	(-14.17,-8.69)	

检验顺序	剂量组	时间点 统计量	化合物 (I)	安慰剂 (N=66)
		组间差异单侧 P 值	<0.001	
5	化合物 (I) 12mg (2 周 1 次) (N=52)	W30 较基线变化百分比		
		n (缺失)	44(8)	55(11)
		Mean (SD)	-10.76 (7.112)	-0.84 (6.230)
		Median	-10.75	0.00
		Q1, Q3	-15.46, -5.42	-3.03, 2.60
		Min, Max	-29.5, 1.0	-25.1, 9.2
		LSMean (SE)	-9.27(1.070)	-0.82(0.974)
		95%CI	(-11.37,-7.17)	(-2.73,1.09)
		LSMean 组间差值-v.s. 安慰剂 (SE)	-8.46(1.393)	
		95%CI	(-11.19,-5.72)	
		组间差异单侧 P 值	<0.001	

结果显示：化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (或 18 mg) (1 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组与安慰剂组体重较基线变化最小二乘均值组间差值为-14.83 kg [95%CI: (-17.84, -11.81)]、-15.82 kg [95%CI: (-18.48, -13.16)]、-11.09 kg [95%CI: (-13.72, -8.47)]、-10.70 kg [95%CI: (-13.15, -8.24)]、-7.91 kg [95%CI: (-10.43, -5.40)]；较基线变化百分比最小二乘均值组间差值为-15.51% [95%CI: (-18.62%, -12.39%)]、-16.69% [95%CI: (-19.48%, -13.90%)]、-11.79% [95%CI: (-14.61%, -8.96%)]、-11.43% [95%CI: (-14.17%, -8.69%)]、-8.46% [95%CI: (-11.19%, -5.72%)]。按照上述顺序检验，各剂量组对比安慰剂的组间差异单侧 P 值均<0.001，各剂量组 W30 体重较基线变化的百分比均优效于安慰剂。

体重较基线下降≥5%、10%、15%、20%、25%的受试者的比例

主要分析方法基于 FAS，采用安慰剂组建模，使用多重填补进行分析。采用 logistic 回归模型计算各个组别的 95%CI、组间校正率差，采用 bootstrap 方法计算标准误和率差的 95%CI。百分比为多重填补后采用 logistic 回归模型，最后用

Rubin’s formula 进行汇总分析后的结果，如表 4。

表 4 W30 体重较基线降低≥5%、≥10%、≥15%、≥20%、≥25%的受试者比例

主要分析方法：LR MI1（FAS）

时间点 统计指标（W30）	化合物（I）（2 周 1 次）				化合物（I）（1 周 1 次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
体重较基线降低≥5%的受试者比例						
N(%)	37(71.8)	45(86.4)	46(88.5)	60(93.9)	48(91.0)	12(18.4)
95% CI	67.2, 76.3	83.2, 89.7	85.0, 92.1	89.8, 98.1	87.4, 94.7	15.6, 21.1
化合物（I）-安慰剂						
RD（95% CI）	54.5(38.5, 70.5)	67.9(54.3, 81.5)	73.7(62.1, 85.4)	78.5(68.1, 88.9)	73.5(61.0, 86.0)	
体重较基线降低≥10%的受试者比例						
N(%)	25(48.7)	32(61.0)	37(72.1)	49(77.4)	45(85.5)	4(6.7)
95% CI	45.2, 52.2	58.9, 63.1	68.4, 75.9	72.7, 82.2	82.1, 89.0	4.9, 8.5
化合物（I）-安慰剂						
RD（95% CI）	38.7(25.8, 51.6)	54.1(40.7, 67.5)	63.6(48.1, 79.0)	70.3(57.5, 83.0)	76.9(64.6, 89.2)	
体重较基线降低≥15%的受试者比例						
N(%)	12(23.8)	19(35.5)	20(40.9)	35(55.1)	32(61.0)	2(4.0)
95% CI	21.9, 25.6	33.9, 37.1	38.7, 43.1	50.3, 60.0	58.1, 63.9	2.3, 5.6
化合物（I） - 安慰剂						
RD（95% CI）	18.6(6.0, 31.2)	31.0(18.6, 43.3)	36.1(20.6, 51.7)	51.5(37.5, 65.5)	57.3(44.0, 70.6)	
体重较基线降低≥20%的						

时间点 统计指标 (W30)	化合物 (I) (2 周 1 次)				化合物 (I) (1 周 1 次)	安慰剂
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	(N=66)
受试者比例						
N(%)	4(7.9)	9(16.6)	9(18.6)	20(32.1)	19(36.0)	2(3.3)
95% CI	7.1, 8.7	15.8, 17.4	16.6, 20.5	28.1, 36.1	33.2, 38.8	2.0, 4.6
化合物 (I) - 安慰剂						
RD (95% CI)	4.7(-5.6, 15.0)	13.6(3.9, 23.3)	14.8(4.0, 25.6)	28.0(15.5, 40.5)	32.4(18.3, 46.6)	
体重较基线降低≥25%的受试者比例						
N(%)	2(3.9)	1(1.9)	1(2.0)	4(7.4)	5(10.1)	1(1.6)
95% CI	3.3, 4.5	1.8, 1.9	1.4, 2.5	5.1, 9.8	7.6, 12.6	1.0, 2.2
化合物 (I) -安慰剂						
RD (95% CI)	2.3(-4.3, 9.0)	0.3(-4.2, 4.9)	0.6(-5.2, 6.3)	4.7(-2.5, 11.9)	8.1(-1.0, 17.2)	

结论：从表 4 可以看出，化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组、安慰剂组 W30 体重较基线降低≥5%的受试者比例分别为 71.8%、86.4%、88.5%、93.9%、91.0%、18.4%。各组与安慰剂组的比例差分别为 54.5% [95%CI: (38.5%, 70.5%)]、67.9% [95%CI: (54.3%, 81.5%)]、73.7% [95%CI: (62.1%, 85.4%)]、78.5% [95%CI: (68.1%, 88.9%)]、73.5% [95%CI: (61.0%, 86.0%)]。

化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组、安慰剂组 W30 体重较基线降低≥10%的受试者比例分别为 48.7%、61.0%、72.1%、77.4%、85.5%、6.7%。各组与安慰剂组的比例差分别为 38.7% [95%CI: (25.8%, 51.6%)]、54.1% [95%CI: (40.7%, 67.5%)]、

63.6% [95%CI: (48.1%, 79.0%)]、70.3% [95%CI: (57.5%, 83.0%)]、76.9% [95%CI: (64.6%, 89.2%)]。

化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组、安慰剂组 W30 体重较基线降低 $\geq 15\%$ 的受试者比例分别为 23.8%、35.5%、40.9%、55.1%、61.0%、4.0%。各组与安慰剂组的比例差分别为 18.6% [95%CI: (6.0%, 31.2%)]、31.0% [95%CI: (18.6%, 43.3%)]、36.1% [95%CI: (20.6%, 51.7%)]、51.5% [95%CI: (37.5%, 65.5%)]、57.3% [95%CI: (44.0%, 70.6%)]。

化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组、安慰剂组 W30 体重较基线降低 $\geq 20\%$ 的受试者比例分别为 7.9%、16.6%、18.6%、32.1%、36.0%、3.3%。各组与安慰剂组的比例差分别为 4.7% [95%CI: (-5.6%, 15.0%)]、13.6% [95%CI: (3.9%, 23.3%)]、14.8% [95%CI: (4.0%, 25.6%)]、28.0% [95%CI: (15.5%, 40.5%)]、32.4% [95%CI: (18.3%, 46.6%)]。

化合物 (I) 12 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 18 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 48 mg (2 周 1 次) 组、化合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组、安慰剂组 W30 体重较基线降低 $\geq 25\%$ 的受试者比例分别为 3.9%、1.9%、2.0%、7.4%、10.1%、1.6%。各组与安慰剂组的比例差分别为 2.3% [95%CI: (-4.3%, 9.0%)]、0.3% [95%CI: (-4.2%, 4.9%)]、0.6% [95%CI: (-5.2%, 6.3%)]、4.7% [95%CI: (-2.5%, 11.9%)]、8.1% [95%CI: (-1.0%, 17.2%)]。

化合物 (I) 各剂量组体重较基线下降值与安慰剂组相比具有统计学意义，表明化合物 (I) 各剂量组减重疗效均优于安慰剂组。

化合物 (I) 2 周 1 次组体重较基线下降 $\geq 5\%$ 、 10% 、 15% 、 20% 的受试者比例随着剂量升高而增加。

BMI 相对基线的变化

主要分析方法基于 FAS，缺失数据基于随机缺失 (MAR) 假设，采用多重填补进行数据填补。LSMean 基于协方差模型，因变量为相对基线变化值或相对基

线变化百分比，基线值为协变量，组别为固定效应。

W30 BMI 较基线变化总结 (kg/m²) -主要分析方法: ANCOVA MI (FAS)
详见表 5。

表 5 W30 BMI 较基线变化总结 (kg/m²)
主要分析方法: ANCOVA MI (FAS)

时间点 统计量	GZR18（2 周 1 次）				GZR18（1 周 1 次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
W30 较基线变化						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	55(11)
Mean (SD)	-3.63 (2.408)	-4.28 (2.130)	-4.72 (1.831)	-5.76 (2.434)	-5.86 (2.400)	-0.31 (2.032)
Median	-3.65	-4.10	-4.90	-5.90	-5.80	0.00
Q1, Q3	-5.05, -1.75	-5.60, -2.60	-6.10, -3.70	-7.50, -3.80	-6.70, -4.40	-1.20, 0.90
Min, Max	-11.4, 0.3	-9.2, -1.0	-8.2, -0.3	-11.1, -1.0	-11.6, -0.6	-8.3, 2.9
LSMean（SE）	-3.39(0.333)	-4.18(0.317)	-4.56(0.332)	-5.78(0.322)	-5.68(0.320)	-0.32(0.292)
95%CI	(-4.04,-2.73)	(-4.80,-3.56)	(-5.21,-3.91)	(-6.41,-5.15)	(-6.31,-5.06)	(-0.89,0.25)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-3.07(0.442)	-3.86(0.432)	-4.24(0.439)	-5.46(0.439)	-5.36(0.431)	
95%CI	(-3.93,-2.20)	(-4.71,-3.01)	(-5.10,-3.38)	(-6.32,-4.60)	(-6.21,-4.52)	
W30 较基线变化百分比						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	55(11)
Mean (SD)	-10.80 (7.097)	-13.22 (6.472)	-14.40 (5.901)	-17.34 (7.069)	-17.72 (6.533)	-0.81 (6.250)
Median	-10.93	-13.11	-14.54	-17.40	-17.94	0.00
Q1, Q3	-15.48,	-18.64,	-17.66	-23.41,	-21.74,	-3.04

时间点 统计量	GZR18（2 周 1 次）				GZR18（1 周 1 次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
	-5.59	-8.36	, -10.63	-12.16	-13.67	, 2.75
Min, Max	-29.7, 1.0	-29.9, -3.0	-26.9, -0.8	-32.9, -2.7	-33.4, -1.7	-25.1 , 9.5
LSMean（SE）	-10.27(1.02 5)	-12.66(0.967)	-13.89 (1.008)	-17.57(0.981)	-17.17(0. 978)	-1.03 (0.888)
95%CI	(-12.28,-8.2 6)	(-14.55, -10.76)	(-15.8 6,-11.91)	(-19.49, -15.64)	(-19.09,-1 5.25)	(-2.7 7,0.71)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-9.25(1.352)	-11.63(1.316)	-12.86 (1.335)	-16.54(1.335)	-16.14(1. 313)	
95%CI	(-11.90,-6.5 9)	(-14.21, -9.05)	(-15.4 8,-10.24)	(-19.16, -13.92)	(-18.72,-1 3.57)	

根据以上数据可以看出：化合物（I） 12 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 18 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 24 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 48 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 24 mg（18 mg）（1 周 1 次）组与安慰剂组 W30 BMI 较基线变化最小二乘均值组间差值分别为-3.07 kg/m² [95%CI: (-3.93, -2.20)]、-3.86 kg/m² [95%CI: (-4.71, -3.01)]、-4.24 kg/m² [95%CI: (-5.10, -3.38)]、-5.46 kg/m² [95%CI: (-6.32, -4.60)]、-5.36 kg/m² [95%CI: (-6.21, -4.52)]。

在 FAS 和 PPS 中，化合物（I）各剂量组 W30 BMI 较基线下降的幅度均大于安慰剂组，化合物（I） 2 周 1 次组 BMI 下降的幅度随剂量升高而增大，各种分析方法结果一致。

臀围相对基线的变化

主要分析方法基于 FAS，缺失数据基于 MAR 假设，采用多重填补进行数据填补。LSMean 基于协方差模型，因变量为相对基线变化值或相对基线变化百分

比，基线值为协变量，组别为固定效应。

W30 臀围较基线变化总结（cm）-主要分析方法：ANCOVA MI（FAS）详见表 6。

表 6 W30 臀围较基线变化总结（cm）
主要分析方法：ANCOVA MI（FAS）

时间点 统计量	GZR18（2 周 1 次）				GZR18（1 周 1 次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
W30 较基线变化						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	55(11)
Mean (SD)	-6.66 (5.223)	-7.34 (3.931)	-7.70 (3.964)	-10.81 (5.143)	-10.18 (4.544)	-0.43 (4.004)
Median	-6.90	-6.90	-7.50	-9.65	-9.80	-0.30
Q1, Q3	-10.35, -3.35	-10.30, -4.50	-10.60, -5.00	-14.70, -7.50	-13.40, -8.50	-2.50, 3.10
Min, Max	-20.2, 5.3	-17.1, 0.7	-18.6, -0.4	-24.3, -0.6	-21.3, 0.4	-10.7, 6.4
LSMean（SE）	-6.00(0.721)	-7.16(0.674)	-7.49(0.695)	-10.55(0.707)	-9.77(0.709)	-0.65(0.618)
95%CI	(-7.42,-4.59)	(-8.48,-5.84)	(-8.85,-6.12)	(-11.95,-9.16)	(-11.16,-8.38)	(-1.86,0.56)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-5.35(0.942)	-6.51(0.913)	-6.84(0.934)	-9.90(0.941)	-9.12(0.944)	
95%CI	(-7.20,-3.50)	(-8.30,-4.72)	(-8.67,-5.00)	(-11.75,-8.05)	(-10.97,-7.27)	
W30 较基线变化百分比						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	55(11)
Mean (SD)	-5.84 (4.563)	-6.61 (3.629)	-6.90 (3.629)	-9.43 (4.118)	-9.07 (3.913)	-0.33 (3.623)
Median	-5.60	-6.07	-6.61	-9.33	-8.58	-0.29
Q1, Q3	-8.68, -2.95	-9.20, -3.83	-9.50, -4.24	-12.65, -6.44	-11.73, -7.83	-2.08, 2.62
Min, Max	-16.0, 4.6	-15.8, 0.7	-16.9, -0.4	-18.9, -0.5	-17.8, 0.3	-10.0, 5.7
LSMean（SE）	-5.33(0.645)	-6.39(0.603)	-6.69(0.617)	-9.33(0.632)	-8.73(0.636)	-0.56(0.550)
95%CI	(-6.60,-4.07)	(-7.57,-5.20)	(-7.90,-5.48)	(-10.57,-8.09)	(-9.98,-7.48)	(-1.64,0.52)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-4.77(0.840)	-5.82(0.814)	-6.13(0.831)	-8.77(0.840)	-8.17(0.845)	
95%CI	(-6.42,-3.12)	(-7.42,-4.23)	(-7.76,-4.50)	(-10.42,-7.12)	(-9.82,-6.51)	

结论：化合物（I） 12 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 18 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 24 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 48 mg（2 周 1 次）组、化合物（I） 24 mg（18 mg）（1 周 1 次）组与安慰剂组 W30 臀围较基线变化最小二乘均值组间差值分别为-5.35 cm [95%CI: (-7.20, -3.50)]、-6.51 cm [95%CI: (-8.30, -4.72)]、-6.84 cm [95%CI: (-8.67, -5.00)]、-9.90 cm [95%CI: (-11.75, -8.05)]、-9.12 cm [95%CI: (-10.97, -7.27)]。

在 FAS 和 PPS 中，化合物（I）各剂量组 W30 臀围较基线下降的幅度均大于安慰剂组，化合物（I） 2 周 1 次组臀围下降的幅度随剂量升高而增大，各种分析方法结果一致。

HbA1c 相对基线的变化

主要分析方法基于 FAS，缺失数据基于 MAR 假设，采用多重填补进行数据填补。LSMean 基于协方差模型，因变量为相对基线变化值或相对基线变化百分比，基线值为协变量，组别为固定效应。

W30 HbA1c 较基线变化总结（%）-主要分析方法：ANCOVA MI（FAS）详见表 7。

表 7 W30 HbA1c 较基线变化总结（%）
主要分析方法：ANCOVA MI（FAS）

时间点 统计量	GZR18（2 周 1 次）				GZR18（1 周 1 次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
W30 较基线变化						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	56(10)
Mean (SD)	-0.290 (0.3310)	-0.242 (0.2715)	-0.349 (0.3803)	-0.434 (0.2847)	-0.489 (0.4373)	0.053 (0.2940)
Median	-0.400	-0.200	-0.300	-0.400	-0.400	0.050
Q1, Q3	-0.500, -0.050	-0.500, -0.100	-0.500,	-0.600, -0.200	-0.700, -0.200	-0.100, 0.250

时间点 统计量	GZR18（2周1次）				GZR18（1周1次）	安慰剂 (N=66)
	12mg (N=52)	18mg (N=53)	24mg (N=52)	48mg (N=64)	24mg (18mg) (N=53)	
			-0.100			
Min, Max	-1.20, 0.60	-0.80, 0.30	-1.70, 0.50	-1.30, 0.00	-2.10, 0.10	-0.60, 0.80
LSMean（SE）	-0.285(0.0437)	-0.278(0.0413)	-0.333(0.0438)	-0.448(0.0425)	-0.467(0.0472)	0.067(0.0404)
95%CI	(-0.371,-0.199)	(-0.359,-0.198)	(-0.419,-0.247)	(-0.531,-0.364)	(-0.560,-0.374)	(-0.012,0.147)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-0.352(0.0577)	-0.346(0.0575)	-0.400(0.0611)	-0.515(0.0620)	-0.534(0.0633)	
95%CI	(-0.466,-0.239)	(-0.459,-0.233)	(-0.520,-0.280)	(-0.637,-0.393)	(-0.659,-0.410)	
W30 较基线变化百分比						
n (缺失)	44(8)	49(4)	45(7)	46(18)	45(8)	56(10)
Mean (SD)	-5.058 (5.7571)	-4.187 (4.8197)	-5.967 (6.2873)	-7.741 (4.9094)	-8.325 (6.6292)	1.025 (5.3007)
Median	-6.612	-4.217	-5.357	-6.957	-7.143	0.820
Q1, Q3	-8.621, -0.847	-8.319, -1.724	-8.333, -1.923	-10.733, -4.000	-11.475, -3.922	-1.887, 4.461
Min, Max	-18.18, 11.54	-12.96, 6.82	-27.87, 9.26	-22.81, 0.00	-30.00, 1.89	-9.23, 15.69
LSMean（SE）	-4.996(0.7675)	-4.732(0.7297)	-5.681(0.7808)	-7.935(0.7569)	-8.004(0.8309)	1.215(0.7116)
95%CI	(-6.502,-3.490)	(-6.162,-3.301)	(-7.214,-4.149)	(-9.425,-6.446)	(-9.639,-6.369)	(-0.183,2.613)
LSMean 组间差值 -v.s.安慰剂（SE）	-6.211(1.0191)	-5.947(1.0140)	-6.896(1.0860)	-9.150(1.0991)	-9.219(1.1189)	
95%CI	(-8.210,-4.212)	(-7.936,-3.958)	(-9.030,-4.762)	(-11.316,-6.984)	(-11.421,-7.017)	

结论：化合物（I） 12 mg（2周1次）组、化合物（I） 18 mg（2周1次）组、化合物（I） 24 mg（2周1次）组、化合物（I） 48 mg（2周1次）组、化

合物 (I) 24 mg (18 mg) (1 周 1 次) 组与安慰剂组 W30 HbA1c 较基线变化最小二乘均值组间差值分别为-0.352% [95%CI: (-0.466%, -0.239%)]、-0.346% [95%CI: (-0.459%, -0.233%)]、-0.400% [95%CI: (-0.520%, -0.280%)]、-0.515% [95%CI: (-0.637%, -0.393%)]、-0.534% [95%CI: (-0.659%, -0.410%)]。

在 FAS 和 PPS 中，化合物 (I) 各剂量组 W30 HbA1c 较基线下降的幅度均大于安慰剂组，各种分析方法结果一致。化合物 (I) 2 周 1 次各剂量组间无剂量依赖趋势。

实施例 4 化合物(I)的减肥效果

进行了一项长期随机化的安全性和有效性试验，以在 36 名 (N=36) 成年肥胖/超重受试者中评价使用化合物(I)的减肥结果和其他长期结果。受试者入选和排除标准如表 2 所述。

化合物 (I) 注射液，甘李药业股份有限公司生产和提供。用法：皮下注射（注射前平衡至室温）。安慰剂注射液：安慰剂为化合物 (I) 溶媒赋形剂，不含化合物 (I)，其余成分与化合物 (I) 注射液相同，安慰剂外形、重量、气味等与试验药物相同。由甘李药业股份有限公司生产和提供。

对受试者进行随机化，以表 8 中的给药方案向受试者给予化合物(I)注射液和同体积的安慰剂。所有药品均使用 3ml 一次性笔式注射器。这种笔式注射器对于化合物(I)注射液和安慰剂施用是相同的。

无论饮食如何，在一天中的任意时间，在大腿、腹部或上臂进行注射。在试验期间，该注射在一周中的同一天施用。

表 8 化合物(I)注射液减重项目剂量递增给药方案

序号	周	给药设计		
		周剂量	B1 组	B2 组
1	0	1.5 mg	一周一次	一周一次
2	1~2	3 mg	一周一次	一周一次
3	3~6	5 mg	一周一次	一周一次
4	7~10	7 mg	一周一次	一周一次

5	11~14	9 mg	一周一次	两周一次
6	15~18	12 mg	一周一次	两周一次
7	19~22	15 mg	一周一次	两周一次
8	23~26	18 mg	一周一次	两周一次
9	27~30	24 mg	一周一次	两周一次
10	31~34	30mg	一周一次	两周一次

以表 3 中的给药方案向受试者给予化合物(I)注射液和同体积的安慰剂。受试者的疗效和安全性方面的实验结果如表 9 所示。

表 9 化合物 (I) 治疗中国超重或肥胖患者的疗效和安全性*

	化合物 (I) QW** (N=16)	化合物(I) Q2W** (N=10)	安慰剂 (N=9)
人口统计			
年龄(岁) †	35.2 (8.8)		40.1 (9.9)
男性, n (%)	12 (46.2)		5 (55.6)
体重 (kg)			
基线 †	91.8 (15.1)	100.4 (22.5)	94.7 (16.5)
治疗结束时与基线相比‡	-16.5 (-19.9, -13.1)	-11.3 (-15.4, -7.2)	1.3 (-3.6, 6.2)
与基线相比的变化 vs.安慰剂‡§	-17.8 (-23.8, -11.8)	-12.6 (-19.1, -6.1)	
体重变化 (%)			
治疗结束时与基线相比变化率‡	-17.8 (-21.8, -13.9)	-12.8 (-17.5, -8.0)	0.7 (-5.0, 6.4)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-18.6 (-25.5, -11.6)	-13.5 (-21.0, -6.0)	
BMI (kg/m²)			
基线 †	32.6 (2.6)	35.3 (5.1)	34.0 (4.3)
治疗结束时与基线相比 ‡	-5.7 (-7.0, -4.4)	-4.4 (-5.9, -2.9)	0.4 (-1.5, 2.2)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-6.0 (-8.3, -3.8)	-4.7 (-7.1, -2.4)	
腰围情况 (cm)			
基线 †	104.6 (11.2)	110.5 (14.6)	104.7 (10.5)
治疗结束时与基线相比‡	-12.6 (-16.8, -8.4)	-10.7 (-15.7, -5.7)	2.0 (-4.0, 7.9)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-14.6 (-21.9, -7.3)	-12.7 (-20.5, -4.8)	

收缩压 (mmHg)			
基线 †	121.0 (8.9)	124.9 (10.4)	122.6 (8.6)
治疗结束时与基线相比‡	-13.0 (-20.1, -6.0)	-11.4 (-19.8, -3.0)	-2.8 (-12.6, 7.1)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-10.3 (-22.4, 1.9)	-8.7 (-21.6, 4.2)	
舒张压 (mmHg)			
基线 †	76.4 (6.1)	80.7 (5.9)	82.1 (2.9)
治疗结束时与基线相比‡	-6.6 (-11.6, -1.5)	-9.6 (-15.4, -3.8)	0.6 (-6.4, 7.6)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-7.2 (-16.1, 1.8)	-10.2 (-19.1, -1.3)	
甘油三酯 (mmol/L)			
基线†	2.1 (1.0)	1.7 (0.6)	1.8 (0.6)
治疗结束时与基线相比‡	-1.2 (-1.6, -0.9)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.1 (-0.4, 0.6)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-1.3 (-1.9, -0.7)	-1.0 (-1.7, -0.3)	
总胆固醇 (mmol/L)			
基线†	5.3 (0.9)	5.0 (0.8)	5.6 (1.0)
治疗结束时与基线相比‡	-0.7 (-1.1, -0.2)	-1.1 (-1.7, -0.5)	-0.2 (-0.8, 0.5)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-0.5 (-1.3, 0.2)	-0.9 (-1.8, -0.04)	
空腹血糖 (mmol/L)			
基线†	5.5 (0.4)	5.5 (0.5)	5.7 (0.4)
治疗结束时与基线相比‡	-1.0 (-1.3, -0.8)	-0.7 (-1.0, -0.4)	-0.2 (-0.6, 0.2)
CFB 与安慰剂的百分比差异‡§	-0.8 (-1.3, -0.4)	-0.6 (-1.1, -0.03)	
不良事件 (AE)			
治疗任何相关不良事件	9 (56.3)	5 (50)	3 (33.3)
胃肠道不良事件	9 (56.3)	4 (40)	3 (33.3)

注：

*使用全分析集（FAS）分析疗效，使用安全性集（SS）分析安全性。FAS 和 SS 均包括接受至少 1 剂研究药物的所有随机受试者。所有变化都是从基线到第 35 周。

**化合物（I）组中的一名受试者在随机分组后和给药前停止了研究。

†数据以平均值表示(SD)。

‡数据以最小二乘平均值（95%置信区间）表示。

§以基线值为协变量，从 ANCOVA 模型计算最小二乘平均差。

||数据以受试者人数（百分比）表示。

¶ 胃肠道不良事件包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、消化不良和吞咽困难

AE，不良事件；BMI，体重指数；CFB，与基线相比的变化，EOT，治疗结束；IP，试验药物；TRAE，治疗相关 AE；QW，每周一次；Q2W，每 2 周一次。

从表 9 可以看出，在一周施用一次的频率上，施用化合物（I）与施用安慰剂相比，受试者的平均体重减轻为 18.6%。在每两周施用一次的频率上，施用化合物（I）与施用安慰剂相比，受试者的平均体重减轻为 13.5%。且没有 IP 相关的严重不良事件。

实施例 5 临床给药方案

进行一项在中国成年肥胖/超重受试者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究，旨在评价化合物(I)注射液在成年肥胖/超重受试者中的疗效和安全性。

试验纳入经饮食运动体重控制不佳的成年（≥18 周岁）肥胖/超重受试者。

本研究计划入选 630 例成年肥胖/超重受试者，筛选合格的受试者按照 1:1 的比例，并按照基线 BMI 分层随机至 A 组-24 mg 组（315 例）和 B 组-48 mg 组（315 例）；A、B 各组内再按照 4:1 的比例分层随机至使用化合物(I)组（252 例）或安慰剂组（63 例），组内双盲。

所有受试者在研究期间均保持规律的饮食和运动生活方式。受试者入选和排除标准如表 2 所述。

对受试者进行随机化，以表 10 中的给药方案向受试者给予化合物(I)注射液和同体积的安慰剂。

表 10 化合物(I)注射液减重项目剂量递增给药方案

组别	目标剂量	给药设计			受试者例数	
		时程（周/W）	给药周	剂量	化合物(I)	安慰剂
A	24 mg	4W	W0/2	3 mg	252	63
		4W	W4/6	6 mg		
		4W	W8/10	9 mg		

B		4W	W12/14	12 mg		
		4W	W16/18	18 mg		
		28W	W20/22/24/26/28/30/32/34/36/38/40/42/44/46	24 mg		
	48 mg	4W	W0/2	3 mg	252	63
		4W	W4/6	6 mg		
		4W	W8/10	9 mg		
		4W	W12/14	12 mg		
		4W	W16/18	18 mg		
		4W	W20/22	24 mg		
		4W	W24/26	36 mg		
		20W	W28/30/32/34/36/38/40/42/44/46	48 mg		

本发明已经通过上述实施例进行了说明，但应当理解的是，上述实施例只是用于举例和说明的目的，而非意在将本发明限制于所描述的实施例范围内。此外本领域技术人员可以理解的是，本发明并不局限于上述实施例，根据本发明的教导还可以做出更多的变型和修改，这些变型和修改均落在本发明所要求保护的范围内。本发明的保护范围由附属的权利要求书及其等效范围所界定。

序列：

SEQ ID NO.1：

GLP-1-(7-37)肽

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys
Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

SEQ ID NO.2：

[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys
Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

mg、优选为约 24-48 mg 的剂量施用式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

4、根据权利要求 1-3 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周或每两周的下述剂量施用式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：约 0.25 mg、约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或更低的频率、优选以每两周一次或更低的频率施用式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或每两周一次的频率施用下述剂量的式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：约 0.25 mg、约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg、约 16mg、约 17mg、约 18mg、约 19mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、约 24mg、约 25mg、约 26mg、约 27mg、约 28mg、约 29mg、约 30mg、约 31mg、约 32mg、约 33mg、约 34mg、约 35mg、约 36mg、约 37mg、约 38mg、约 39mg、约 40mg、约 41mg、约 42mg、约 43mg、约 44mg、约 45mg、约 46mg、约 47mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51mg、约 52mg、约 53mg、约 54mg、约 55mg、约 56mg、约 57mg、约 58mg、约 59mg、约 60mg、约 61mg、约 62mg、约 63mg、约 64mg、约 65mg、约 66mg、约 67mg、约 68mg、约 69mg、或约 70mg。

7、根据权利要求 1-6 任一项所述的方法，其中，所述方法包括先在递增剂量期间向有需要的受试者以每周一次或每两周一次的频率施用递增剂量，并随后在维持剂量期间以每周一次或每两周一次的频率施用维持剂量，其中，

所述递增剂量期间为至少两周，优选为约 2-60 周，优选为约 2-55 周，优选为约 2-50 周，优选为约 2-40 周，优选为约 2-31 周、优选为约 2-28 周，优选为约 2-30 周，优选为约 2-20 周，优选所述递增剂量期间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 9 周、约 10 周、约 11 周、约 12 周、约 13 周、约 14 周、约 15 周、约 16 周、约 17 周、约 18 周、约 19 周、约 20 周、约 21 周、约 22 周、约 23 周、约 24 周、约 25 周、约 26 周、约 27 周、约 28 周、约 29 周、约 30 周、约 31 周、约 32 周、约 33 周、约 34 周、约 35 周、约 36 周、约 37 周、约 38 周、约 39 周、约 40 周、约 41 周、约 42 周、约 43 周、约 44 周、约 45 周、约 46 周、约 47 周、约 48 周、约 49 周、约 50 周、约 51 周、约 52 周、约 53 周、约 54 周、约 55 周、约 56 周、约 57 周、约 58 周、约 59 周、或约 60 周；

所述维持剂量期间为至少约两周，优选为约 3 周以上、约 4 周以上、约 5 周以上、约 6 周以上、约 7 周以上、约 8 周以上、约 9 周以上、约 10 周以上、约 11 周以上、约 12 周以上、约 13 周以上、约 14 周以上、约 15 周以上、约 16 周以上、约 17 周以上、约 18 周以上、约 19 周以上、约 20 周以上、约 21 周以上、约 22 周以上、约 23 周以上、约 24 周以上、约 25 周以上、约 26 周以上、约 27 周以上、约 28 周以上、约 29 周以上、约 30 周以上、约 31 周以上、约 32 周以上、约 33 周以上、约 34 周以上、约 35 周以上、约 36 周以上、约 37 周以上、约 38 周以上、约 39 周以上、约 40 周以上、约 41 周以上、约 42 周以上、约 43 周以上、约 44 周以上、约 45 周以上、约 46 周以上、约 47 周以上、约 48 周以上、约 49 周以上、约 50 周以上、约 51 周以上、约 52 周以上、约 53 周以上、约 54 周以上、约 55 周以上、约 56 周以上、约 57 周以上、约 58 周以上、约 59 周以上、或约 60 周以上；优选为约 2-120 周，优选为约 2-100 周，优选为约 2-80 周，优选为约 2-70 周，优选为约 2-60 周，优选为约 2-55 周，优选为约 2-50 周，优选为约 2-40 周，优选为约 2-35 周，优选为约 2-30 周，优选为约 2-20 周，优选所述维持剂量期间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 9 周、约

10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周、约52周、约53周、约54周、约55周、约56周、约57周、约58周、约59周、或约60周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约0.25 mg-70mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；优选所述递增剂量每次施用时分别独立地为约0.25 mg、约0.5 mg、约1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、或约70mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

所述维持剂量为约3-70mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；优选所述维持剂量为约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、

约 68mg、约 69mg、或约 70mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量；

优选地：

在所述递增剂量期间，每个不同的所述递增剂量的施用时间各自独立地为约 1 周以上、约 2 周以上、约 3 周以上、约 4 周以上、约 5 周以上、约 6 周以上、约 7 周以上、约 8 周以上、约 9 周以上、约 10 周以上、约 11 周以上、约 12 周以上、约 13 周以上、约 14 周以上、约 15 周以上、约 16 周以上、约 17 周以上、约 18 周以上、约 19 周以上、或约 20 周以上；优选，在所述递增剂量期间，每个不同的所述递增剂量的施用的时间各自独立地为约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 9 周、约 10 周、约 11 周、约 12 周、约 13 周、约 14 周、约 15 周、约 16 周、约 17 周、约 18 周、约 19 周、或约 20 周；

优选地：

在所述递增剂量期间，所述递增剂量为上一不同的递增剂量的约 1.1-3 倍，优选为约 1.1-2 倍，优选为约 1.1 倍、约 1.2 倍、约 1.3 倍、约 1.4 倍、约 1.5 倍、约 1.6 倍、约 1.7 倍、约 1.8 倍、约 1.9 倍、约 2.1 倍、约 2.2 倍、约 2.3 倍、约 2.4 倍、约 2.5 倍、约 2.6 倍、约 2.7 倍、约 2.8 倍、约 2.9 倍或约 3 倍。

8、根据权利要求 7 所述的方法，其中，所述递增剂量期间为约 8-31 周、优选约 10-31 周，优选所述递增剂量期间为约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 26 周、约 27 周、约 28 周、约 30 周或约 31 周；优选所述递增剂量期间为约 10 周、约 14 周、约 18 周、约 28 周、或约 31 周；

所述维持剂量期间为约 4 周以上、5 周以上、约 12 周以上、约 14 周以上、约 16 周以上、约 18 周以上、约 20 周以上、约 30 周以上、约 40 周以上、约 50 周以上、约 60 周以上、约 70 周以上、约 80 周以上、或约 90 周以上；优选所述维持剂量期间为约 4-20 周，优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 5 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、或约 20 周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 1.5mg、约 3mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 7.5mg、约 9mg、约 12mg、约 15mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg、或约 48mg 的式(I)的化合物，或其药

学上可接受的盐、酰胺或酯；优选地，所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 3mg、约 6mg、约 9mg、约 12mg、约 15mg、约 18mg、约 24mg、或约 36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，或者所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 1.5 mg、约 3mg、约 5mg、约 7mg、约 9mg、约 12mg、约 15mg、约 18mg、或约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；或者所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 3mg、约 6mg、约 9mg、约 12mg、约 18mg、约 24mg、约 36mg 或 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

所述维持剂量为约 5mg、约 12mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg、或约 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量。

9、根据权利要求 7 或 8 所述的方法，其中，所述方法包括先在递增剂量期间向有需要的受试者以每一周一次或每两周一次的频率施用递增剂量，并随后在维持剂量期间以每一周一次或每两周一次的频率施用维持剂量，其中，

所述递增剂量期间为约 10 周、约 14 周、约 18 周、约 28 周、约 30 周或约 31 周；

所述维持剂量期间为约 4 周以上、约 12 周以上、约 16 周以上、或约 20 周以上；优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 12 周、约 16 周、或约 20 周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 1.5mg、约 3mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 9mg、约 12mg、约 15mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg 或约 48mg 的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

所述维持剂量为约 5mg、约 12mg、约 18mg、约 24mg、约 30mg、约 36mg、或约 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

所述维持剂量大于等于所述递增剂量；

优选地：

当所述维持剂量为约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰

胺或酯约 2 周或 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上、以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 48mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时,所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 48mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周;优选约 20-60 周;或

当所述维持剂量为约 48mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时,所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上;以每两周一次的频率施用约 48mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周;优选约 20-60 周;或

当所述维持剂量为约 36mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时,所述方法包括向有需要的受试者依次以每两周一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰

胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每两周一次的频率施用约 36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每一周一一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周或约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 15mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每一周一一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周；或

当所述维持剂量为约 30mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯时，所述方法包括向有需要的受试者依次以每一周一一次的频率施用约 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 1 周以上；以每一周一一次的频率施用约 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上；以每一周一一次的频率施用约 5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次的频率施用约 7mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一一次或两周一次的频率施用约 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、

酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一次或两周一次的频率的的频率施用约 15mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；以每一周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上；和以每一周一次或两周一次的频率施用约 30mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 4 周以上、优选约 14 周以上、优选约 16 周以上、优选约 18 周以上、优选约 20 周以上、优选约 25 周以上、优选约 30 周以上、优选约 20-120 周、优选约 20-100 周、优选约 20-80 周；优选约 20-60 周。

10、根据权利要求 1-6 或 7-9 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 0.25-5mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用至少约 1 周后，优选地约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 3-12mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；优选以所述第一剂量施用约 1、约 2、约 3 或约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 3-12mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6-24mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第三剂量施用约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9-36mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其中，以所述第四剂量施用约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的的的频率施用约 12-48mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其中，以所述第五剂量施用约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18-60mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

13、根据权利要求 12 所述的方法，其中，以所述第六剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24-72mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；任选地，进一步地以所述第七剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 30-84mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

14、根据权利要求 10-13 任一项所述的方法，其中，所述第一剂量为约 0.5-5mg、优选为约 1-4.5mg、优选为约 1.5-4mg、优选为约 1.5-3.5mg、优选为约 2-3mg，优选为约 3mg；和/或

所述第二剂量为约 3-7.5mg、优选为约 3.5-7.5mg、优选为约 4-7mg、优选为约 4.5-6.5mg、优选为约 5-6mg，优选为约 6mg；和/或

所述第三剂量为约 5-24mg、优选为约 6-20mg、优选为约 6-18mg、优选为约 6-12mg、优选为约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、或约 20 mg，优选为约 9 mg 或约 12mg；和/或

所述第四剂量为约 7-40mg、优选为约 9-36mg、优选为约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、或约 36 mg，优选为约 12mg 或约 24mg；和/或

所述第五剂量为约 9-50mg、优选为约 12-48mg、优选为约 12 mg、约 13 mg、约 14 mg、约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、

约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg 或约 48mg，优选为约 15mg、约 18mg 或约 36mg；和/或

所述第六剂量为约 12-50mg、优选为约 18-60mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、或约 60 mg，优选为约 24mg 或约 48mg；和/或

所述第七剂量为约 15-75mg、优选为约 24-72mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、或约 60 mg，优选为约 30mg、约 36mg 或约 48mg；和/或

所述第八剂量为约 30-84mg、优选为约 36-72mg、优选为约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg、约 48mg、约 49mg、约 50mg、约 51 mg、约 52 mg、约 53 mg、约 54 mg、约 55 mg、约 56 mg、约 57 mg、约 58 mg、约 59 mg、约 60 mg、约 61 mg、约 62 mg、约 63 mg、约 64 mg、约 65 mg、约 66 mg、约 67 mg、约 68 mg、约 69 mg、约 70 mg、约 71 mg 或约 72 mg，优选为约 48mg。

15、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地,每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;优选地,每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周。

16、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 任一项所述的方法,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地,以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;优选地,以每周一次或两周一次的频率施

用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 16 周。

17、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第四剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第五剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周。

18、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第六剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;

优选地:

所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第六剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 36mg 的第七剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第七剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第八剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上。

19、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 所述的方法,其中,所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第二剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第三剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第三剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 36mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第五剂量施用约 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上;优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上。

20、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-14 所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用约 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 6mg 的第二剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9mg 的第三剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第四剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 15mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

以所述第五剂量施用约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 2 周以上、优选约 4 周以上、优选约 8 周以上、优选约 12 周以上、优选约 16 周以上、优选约 20 周以上；优选地以每周一次或两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上。

21、根据权利要求 1-6 或 7-9 任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 0.25-3mg 的第一'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第一'剂量施用约 1、约 2、约 3 或约 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 1-5mg 的第二'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第二'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 3-7mg 的第三'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第三'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、或约 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 5-9mg 的第四'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第四'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 7-12mg 的第五'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或以所述第五'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 9-15mg 的第六'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第六'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 12-18mg 的第七'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第七'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 15-24mg 的第八'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第八'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 18-30mg 的第九'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和/或

以所述第九'剂量施用约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、或约 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用约 24-48mg 的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

22、根据权利要求 1-6、7-9 或 21 任一项所述的方法，其中，所述第一'剂量为约 0.5-3mg、优选为约 0.5 mg、约 1 mg、约 1.5 mg、约 2 mg、约 2.5mg、或约 3 mg，优选为约 1.5 mg；和/或

所述第二'剂量为约 1-5mg、优选为约 1mg、约 2 mg、约 3 mg、约 4 mg、或约 5 mg，优选为约 3mg；和/或

所述第三'剂量为约 3-7mg、优选为约 3mg、约 4 mg、约 5 mg、约 6 mg、或约 7 mg，优选为约 5mg；和/或

所述第四'剂量为约 5-9mg、优选为约 5 mg、约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg，优选为约 6mg 或约 7mg；和/或

所述第五'剂量为约 7-12mg、优选为约 7 mg、约 8 mg、约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、或约 12 mg，优选为约 9mg；和/或

所述第六'剂量为约 9-15mg、优选为约 9 mg、约 10 mg、约 11 mg、约 12mg、约 13 mg、约 14 mg、或约 15mg，优选为约 12mg；和/或

所述第七'剂量为约 12-18mg、优选为约 12 mg、约 13 mg、约 14mg、约 15mg、约 16 mg、约 17 mg、或约 18mg，优选为约 15mg；和/或

所述第八'剂量为约 15-24mg、优选为约 15 mg、约 16 mg、约 17 mg、约 18mg、约 19 mg、约 20mg、约 21mg、约 22mg、约 23mg、或约 24mg，优选为约 18mg；和/或

所述第九'剂量为约 18-30mg、优选为约 18 mg、约 19 mg、约 20 mg、约 21 mg、约 22 mg、约 23 mg、约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg，优选为约 24mg；和/或

所述第十'剂量为约 24-48mg、优选为约 24 mg、约 25 mg、约 26 mg、约 27 mg、约 28 mg、约 29 mg、约 30 mg、约 31 mg、约 32 mg、约 33 mg、约 34 mg、约 35 mg、约 36 mg、约 37 mg、约 38 mg、约 39 mg、约 40 mg、约 41 mg、约 42 mg、约 43 mg、约 44 mg、约 45 mg、约 46 mg、约 47 mg 或约 48mg，优选为约 30mg。

23、根据权利要求 1-6、7-9 或 21-22 任一项任一项所述的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者以每周一次或两周一次的频率施用约 1.5mg 的第一'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第一'剂量施用约 1 周后，再以每周一次的频率施用约 3mg 的第二'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第二'剂量施用约 2 周后，再以每周一次的频率施用约 5mg 的第三'剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

以所述第三'剂量施用约4周后,再以每周一次的频率施用约7mg的第四'剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第四'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约9mg的第五'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第五'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约12mg的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第六'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约15mg的第七'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第七'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约18mg的第八'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;

以所述第八'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约24mg的第九'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯;和

以所述第九'剂量施用约4周后,再以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,优选以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约2周以上、优选约4周以上、优选约8周以上、优选约12周以上、优选约16周以上、优选约20周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用约30mg的第十'剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约4周。

24、根据权利要求1-23任一项所述的方法,其特征在于所述式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯为肠胃外施用,优选为皮下施用。

25、根据权利要求1-24任一项所述的方法,其特征在于施用式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约10周以上、优选约15周以上、优选约20周以上、优选约25周以上、优选约30周以上、优选约35周以上、优选约12个月以上、优选约16个月以上、优选

约 18 个月以上、优选约 24 个月以上、优选约 28 个月以上、优选约 29 个月以上、优选约 30 个月以上。

26、根据权利要求 1-25 任一项所述的方法，其特征在于，所述受试者的 BMI $\geq$ 24 kg/m²，优选 BMI $\geq$ 25 kg/m²，优选 BMI $\geq$ 26 kg/m²；

优选：

所述受试者并伴有以下至少一种表现：

- 1)合并糖尿病前期、高血压、血脂异常、脂肪肝中的一种或几种；
- 2)合并负重关节疼痛；和
- 3)肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

27、根据权利要求 1-26 任一项所述的方法，所述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯以药物组合物的形式施用，所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

28、根据权利要求 27 所述的方法，所述药物组合物包含：

约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

约 5 mg/ml、约 6 mg/ml、约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml 的 NaCl，优选为约 7 mg/ml 的 NaCl；

约 1 mM、2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸；

约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄ 溶液，优选为约 1.42mg/ml 的 Na₂HPO₄；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2，优选为约 7.3。

29、根据权利要求 1-28 任一项所述的方法，其特征在于，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯后能够实现体重降低约 5%以上，优选约 10%-60%、优选约 10%-50%、优选约 10%-40%、优选约 10%-30%、优选约 10%-25%、优选约 10%、约 10.16%、约 11%、约 11.15%、约 12%、约 12.23%、约 13%、约 13.22%、约 13.26%、约 13.5%、约 14%、约 14.25%、约 15%、约 16%、约 16.3%、

约 16.79%、约 17%、约 17.29%、约 17.78%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%；优选地，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 10 周以后、约 20 周以后、约 25 周以后、约 30 周以后或约 35 周以后，能够实现体重降低约 10%以上，优选约 10%-30%，优选约 10%-25%，优选约 10%、约 10.16%、约 11%、约 11.15%、约 12%、约 12.23%、约 13%、约 13.22%、约 13.26%、约 13.5%、约 14%、约 14.25%、约 15%、约 16%、约 16.3%、约 16.79%、约 17%、约 17.29%、约 17.78%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%。

30、根据权利要求 1-29 任一项所述的方法，其特征在于，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯后能够实现体重降低约 10%以上，优选约 10%-30%、优选约 10%-25%、优选约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 13.5%、约 14%、约 15%、约 16%、约 17%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%；优选地，受试者在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 10 周以后、约 20 周以后、约 25 周以后、约 30 周以后或约 35 周以后，能够实现体重降低约 10%以上，优选约 10%-30%，优选约 10%-25%，优选约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 13.5%、约 14%、约 15%、约 16%、约 17%、约 18%、约 18.6%、约 19%、或约 20%。

31、根据权利要求 15 所述的方法，其特征在于以每两周一次的频率施用约 12mg 的第四剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 20 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 11.15%以上。

32、根据权利要求 16 所述的方法，其特征在于以每两周一次的频率施用约 18mg 的第五剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 16 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 13.22%以上。

33、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于以每两周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上时，受试者平均体重较基线降低约 14.25%以上。

34、根据权利要求 18 所述的方法，其特征在于以每两周一次的频率施用约 48mg 的第七剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的

盐、酰胺或酯约 8 周以上时,受试者平均体重较基线降低约 17.29% 以上。

35、根据权利要求 17 所述的方法,其特征在于以每周一次的频率施用约 24mg 的第六剂量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯约 12 周以上时,受试者平均体重较基线降低约 17.78%以上。