

mg、优选 4-60 mg、优选 5-60 mg、优选 6-60 mg、优选 7-60 mg、优选 8-60 mg、优选 9-60 mg、优选 10-60 mg、优选 11-60 mg、优选 12-60 mg、优选 12-48 mg、优选 12-36 mg、优选 12-18 mg、优选 12-24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

5 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 0.25-100 mg、优选 0.5-90 mg、优选 1.5-80 mg、优选 1-80 mg、优选 1.5-70 mg、优选 2-80 mg、优选 2-70 mg、优选 2.5-70 mg、优选 3-70 mg、优选 1.5-60 mg、优选 3-60 mg、优选 3.5-60 mg、优选 1.5-55 mg、优选 3-55 mg、优选 1.5-48 mg、优选 3.5-48 mg、优选 3-48 mg、优选 1.5-36 mg、优选 3-36 mg、优选 3.5-36
10 mg、优选 1.5-24 mg、优选 3-24 mg、优选 3.5-24 mg、优选 1.5-18 mg、优选 3-18 mg、优选 3.5-18 mg、优选 1.5-12 mg、优选 1.5-13mg、优选 3-12 mg、优选 3.5-12 mg、优选 4-60 mg、优选 5-60 mg、优选 7-60 mg、优选 8-60 mg、优选 9-60 mg、优选 10-60 mg、优选 11-60 mg、优选 12-60 mg、优选 12-48 mg、优选 12-36 mg、优选 12-18 mg、优选 12-24mg 的剂量施用式(I)的化合物，或
15 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：0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5mg、2 mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、
20 18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、
25 68mg、69mg、或 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
30 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：0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、
35 35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、

55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、或70mg。

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2-30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2-35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0.25 mg-70mg、优选为1.5 mg-60mg、优选为1.5 mg-48mg、优选为1.5 mg-36mg、优选为1.5 mg-24mg、优选为1.5 mg-24mg、优选为1.5 mg-18mg、优选为1.5 mg-13mg、优选为1.5 mg-12mg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0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、

43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、或 70mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

5 所述维持剂量为 3-70mg、优选为 6 mg-60mg、优选为 9 mg-48mg、优选为 12mg-48mg、优选为 12 mg-36mg、优选为 12 mg-24mg、优选为 12 mg-18mg、优选为 13mg-24mg、优选为 13 mg-36mg 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 3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、
10 20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、
15 或 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。

在一些实施方案中，其中，所述递增剂量期间为约 6-31 周、8-31 周、优选为约 10-31 周，优选为约 10-24 周，优选为约 14-20 周，优选为约 16-20 周，
优选所述递增剂量期间为约 6 周、8 周、10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、
20 约 18 周、约 20 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 16 周、约 18 周、约 20 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 4-36 周；优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 5 周、约 10 周、约 12 周、
25 约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 22 周、约 24 周、约 26 周、约 28 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周或约 36 周；优选所述维持剂量期间为约 4-30 周，优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 5 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 22 周、约 24 周、约 26 周、或约 30 周；

30 所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、9mg、11mg、12mg、13mg、15mg、18mg、24mg、30mg、36mg、或 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
35 1.5mg、3mg、6mg、9mg、12mg、18mg、24mg、或 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 1.5 mg、3mg、5mg、7mg、9mg、11mg、13mg 或 15mg、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 6mg、12mg、13mg、18mg、24mg、30mg、36mg、或 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

5 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 8 周、10 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 10 20 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 5 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 22 周、约 24 周、约 26 周、约 28 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周或约 36 周；优选所述维持剂量期间为约 4 15 周、约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周、26 周、28 周、或约 30 周；

所述递增剂量每次施用时分别独立地为 1.5mg、3mg、5mg、6mg、7mg、9mg、11mg、12mg、13mg、15mg、18mg、24mg、30mg、或 36mg 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 3mg、6mg、12mg、13mg、18mg、24mg、30mg、36mg、 20 或 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 25 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 20 周以上；或 30

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 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或 35 酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合

物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上、以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 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；或

- 5 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 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 18 周以上；或

- 10 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 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 28 周或 36 周以上；或

- 20 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 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上、以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 24 周或 32 周以上；或

- 30 当所述维持剂量为约 15、17、18、19、21、24mg 或 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周一次的频率施用 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 1 周以上；以每周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每周一次的频率施用 5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每周一次的频率施用
- 35

7mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每周一次的频率施用 11mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 或以每周一次的频率施用 13mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 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 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 14 周以上; 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 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 36mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 48mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 12 周以上; 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 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 和以每两周一次的频率施用 36mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 10 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 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 1 周后, 再以每周一次或两周一次的频率施用 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 1、2、3 或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 2、3、4、5、6、7、或 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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。

在一些实施方案中，其中，以所述第三剂量施用 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 9-48mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 12-60mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 18-72mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 24-75mg 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。

在一些实施方案中，其中，所述第一剂量为 0.5-5mg、优选为 1-4.5mg、优选为 1.5-4mg、优选为 1.5-3.5mg、优选为 1.5-3.0mg、优选为 2-3mg，优选为 1.5mg 或 3mg；

在一些实施方案中，所述第二剂量为 3-12mg、优选为 3.5-7.5mg、优选为 4-7mg、优选为 4.5-6.5mg、优选为 5-6mg，优选为 3 mg 或 6mg；

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

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

在一些实施方案中，所述第五剂量为 12-48mg、优选为 18-48mg、优选为 18-36mg、优选为 12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、

19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg 或 48mg，优选为 12mg 或 36mg；

5 在一些实施方案中，所述第六剂量为 18-60mg、优选为 24-60mg、优选为 18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48mg mg、49mg、50mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56
10 mg、57 mg、58 mg、59 mg、或 60 mg，优选为 18mg 或 48mg；

在一些实施方案中，所述第七剂量为 24-70mg、优选为 24-60mg、优选为 24-48mg、优选为 24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48mg mg、49mg、
15 50mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、或 70 mg，优选为 24mg 或 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 3mg 的第一剂量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的
20 的盐、酰胺或酯；

以所述第一剂量施用 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；和

以所述第二剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 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，优选
25 地，每周一次或两周一次的的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 18 周以上、优选 20 周以上；优选地，每周一次或两周一次的频率施用 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 18 周。

30 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 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 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；

35 以所述第二剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 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；和

以所述第三剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 14 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 14 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 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 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；和

以所述第三剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；和

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 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，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 10 周以上、优选 12 周以上、优选 14 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 10 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 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 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 48mg 的第六剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、
5 酰胺或酯 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 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 3mg
10 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 6mg 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；

15 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 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；优选以每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选以每周一次或两周一次的频率施用 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 8
20 周；优选以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 28 周或 36 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 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；
25

以所述第一剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 6mg 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；

30 以所述第三剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；

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 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;

以所述第五剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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,优选以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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 4 周;优选以每两周一次的频率施用 18mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 24 周或 32 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 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 6mg 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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;

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 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;

以所述第五剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 24mg 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;优选以每周一次或两周一次的频率施用 24mg 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用 24mg 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 4 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 0.5-1.5mg 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；和/或

以所述第一'剂量施用 1、2、3 或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 1-3mg 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；和/或

以所述第二'剂量施用 2、3、4、5、6、7、或 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 2-6mg 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 2、3、4、5、6、7、或 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 2.5-9mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 3-12mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 3.5-18mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 4-24mg 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 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 6-30mg 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，其中，所述第一'剂量为 0.5-1.5mg、优选为 0.5 mg、0.6 mg、1 mg、1.2 mg、1.5 mg，优选为 0.5 mg 或 1.5 mg；和/或

所述第二'剂量为 1-3mg、优选为 1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg，优选为 1mg 或 3mg；和/或

所述第三'剂量为 2-6mg、优选为 2mg、3mg、4 mg、5 mg、6 mg，优选为 5mg 或 6mg；和/或

所述第四'剂量为 2.5-9mg、优选为 2.5mg、3mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg，优选为 2.5mg、7mg 或 9mg；和/或

所述第五' 剂量为 3-12mg、优选为 7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、或 12 mg，优选为 3mg、9mg 或 12mg；和/或

所述第六' 剂量为 3.5-18mg、优选为 3.5mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12mg、13 mg、14 mg、15mg、16 mg、17 mg、
5 或 18 mg，优选为 3.5mg、11mg、或 18mg；和/或

所述第七' 剂量为 4-24mg、优选为 4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14mg、15mg、16 mg、17 mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22 mg、23mg 或 24mg，优选为 4mg、18mg 或 24mg。

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
10 或两周一次的频率施用 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 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用
15 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 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；

20 以所述第五' 剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 11mg 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的的频率施用 13mg 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。

在一些实施方案中，所述的方法，其特征在于所述式(I)化合物，或其药
25 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，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 12 个月以上、优选 16 个月以上、优选 18 个月以
上、优选 24 个月以上、优选 28 个月以上、优选 29 个月以上、优选 30 个月
以上。

30 在一些实施方案中，前述的方法，其特征在于，所述受试者
具有 $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的 BMI，优选具有 18.5-35kg/m² 的 BMI；和/或
具有 7.0%-11% 的 HbA1c；和/或
空腹血糖 $< 15 \text{ mmol/L}$ 。

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，前述药物组合物包含：

5 约 1.5mg/ml、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；优选约 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；

10 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；

15 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。

20 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
25 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)。

30 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,

- 5 [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。

- 15 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。

- 20 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。

- 30 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为是指 L-异构体(除非另有说明)。

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。

附图说明

- 图 1 为体重较基线的变化值 ($\pm$ SE) 折线图;
- 图 2 为 BMI 较基线的变化值 ($\pm$ SE) 折线图;
- 图 3 为腰围较基线的变化值 ($\pm$ SE) 折线图;
- 图 4 为臀围较基线的变化值 ($\pm$ SE) 折线图;
- 图 5 为腰臀比较基线的变化值 ($\pm$ SE) 折线图。

具体实施方式

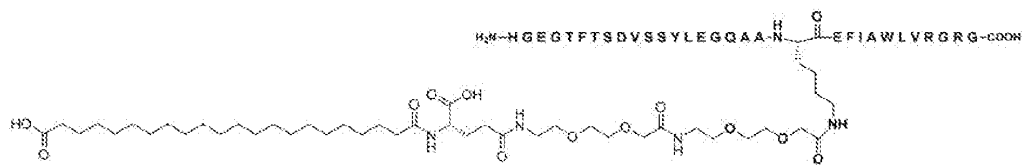
下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述, 但是本领域技术人员将会理解, 下列实施例仅用于说明本发明, 而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者, 按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市售购买获得的常规产品。

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
- ALB: 白蛋白
- 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]乙氧基][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

5 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。

10 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。

15 实施例3 化合物(I)注射液II型糖尿病中的降糖效果

评价化合物(I)注射液在成年 T2DM 患者中多次皮下注射给药的血糖控制情况

一项在中国 2 型糖尿病患者中评价化合物(I)注射液疗效和安全性的多中心、随机、对照II期临床研究，该临床II期研究旨在评价和比较化合物(I)注射液和司美格鲁肽（诺和泰®）注射液在成年 T2DM 患者中多次皮下注射给药的血糖控制情况。

试验药物、剂量和给药方法、批号:

试验药品名称：化合物(I)注射液；

规格：5mg/ml（15mg/3ml）、30mg/ml（90mg/3ml）；

25 批号：P3AI122001、P3AI423002；

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。

对照药品名称、剂量和给药方法、批号:

30 通用名：司美格鲁肽（诺和泰®）：

规格：1.34mg/ml（2mg/1.5ml）、1.34mg/ml（4mg/3ml）；

批号：202303BGL1、202302BHP2、202211BDL1、202210BCW2、
202211BEJ1；

有效期：36 个月；
给药方法：皮下注射（注射前平衡至室温）；
由 Novo Nordisk A/S 生产。

研究方法：

该临床II期研究为在成年 T2DM 患者中进行的多中心、随机、平行、对照研究，用来评价化合物(I)注射液在成年 T2DM 患者中的疗效、安全性（包括免疫原性）及药代动力学指标。

10 初治或未规范治疗的 2 型糖尿病患者，随机入组后以试验用药品单药治疗。经治的 2 型糖尿病患者，随机入组后除给与试验用药品治疗外，仅保留二甲双胍治疗。筛选合格的受试者随机进入化合物(I)注射液 4 个不同治疗组：2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组、2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组、2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组及 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组，以及对照组 1 周 1 次司美格鲁肽-1 mg
15 组（以下简称：司美格鲁肽组）

本研究实际共筛选 476 例受试者，其中筛选成功 272 例，筛选失败 204 例。筛选成功的受试者中，有 54 例被分配到司美格鲁肽组，有 55 例被分配到 2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组，有 54 例被分配到 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组，有 55 例被分配到 2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组，有 54 例被分配到 1 周 1 次化
20 合物(I)-24 mg 组。受试者入选和排除标准如表 2 所述。

如表 1 所示，以表 1 中的给药方案向受试者给予化合物(I)注射液和司美格鲁肽。

治疗持续时间：

25 本研究每位受试者的研究时间最长约 29 周：包括筛选期至多 2 周+给药治疗期 24 周（8-18 周的剂量调整，6-16 周的稳定剂量治疗期）+治疗结束后的随访期 3 周（末次给药后第 4 周进行安全性随访）。

表 1 .试验设计：在试验不同阶段施用化合物(I)注射液、或司美格鲁肽的量

组别	给药频次	维持剂量	给药设计		
			时程	给药周	剂量
1	2 周 1 次	化合物(I)-	2W	W0	3 mg

		12 mg	4W	W2/4	6 mg
			4W	W6/8	9 mg
			14W	W10/12/14/16/18/20/ 22	12 mg
2		化合物(I)- 18 mg	2W	W0	3 mg
			4W	W2/4	6 mg
			4W	W6/8	9mg
			4W	W10/12	12mg
			10W	W14/16/18/20/22	18mg
3		化合物(I)- 24 mg	2W	W0	3 mg
			4W	W2/4	6 mg
			4W	W6/8	9mg
			4W	W10/12	12 mg
			4W	W14/16	18 mg
	6W		W18/20/22	24 mg	
4	1 周 1 次	化合物(I)- 24 mg	2W	W0/1	3 mg
			4W	W2/3/4/5	6 mg
			4W	W6/7/8/9	9mg
			4W	W10/11/12/13	12 mg
			4W	W14/15/16/17	18 mg
			6W	W 18/19/20/21/22/23	24 mg
5	司美格鲁肽- 1.0 mg (诺和泰®)	4W	W0/1/2/3	0.25 mg	
		4W	W4/5/6/7	0.5 mg	
		16W	W8/9/10/11/12/13/14/ 15/16/17/18/19/20/21/ 22/23	1 mg	

注：W 表示周（week），W2/4 表示第 2 周或第 4 周。

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（包含临界值，以签署知情同意书时间为准）的中国成年人，男性或女性； (2) 根据世界卫生组织（WHO）1999 年颁布的糖尿病诊断和分类标准，及 WHO 的 2011 年补充诊断标准确诊为 2 型糖尿病 3 个月以上； (3) 筛选前 3 个月内使用生活方式干预和/或未规范使用抗糖尿病药物，或筛选前 3 个月内稳定使用口服降糖药≤3 种【含二甲双胍，且二甲双胍使用剂量≥1500 mg/日或为最大耐受剂量（<1500 mg/日，但≥1000 mg/日）】，血糖控制不佳者； (4) 筛选时糖化血红蛋白（HbA1c）≥7.0%且≤11%； (5) 筛选期空腹血糖<15 mmol/L； (6) 体重指数（BMI）为≥18.5 kg/m²； (7) 自签署知情同意起至最后一次给药后 6 个月内无生育计划，且自愿采取有效避孕措施、无捐精计划者。具有生育能力的女性不在哺乳期，且筛选期和基线期妊娠试验必须为阴性； (8) 患者充分了解试验目的、性质、方法以及可能发生的不良反应，能够和研究者进行良好沟通，并能理解和遵守本项研究规定的各项要求，研究期间可以稳定维持饮食和运动生活方式，并自愿签署知情同意书进入本研究。
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) 已知或疑似对 GLP-1 类药物、或其辅料过敏；或对其存在用药禁忌症； (2) 筛选前 3 个月内参加过其他药物或器械临床试验，并给予治疗者； (3) 筛选前 2 个月内进行了可导致体重不稳定的手术，或目前正在使用影响体重的非抗糖尿病药物或正处在减肥计划中且不在维持阶段； (4) 存在酒精或药物滥用史，或随机前药物滥用筛查（尿筛）结果阳性；

	(5) 筛选前 1 年内连续使用胰岛素治疗时间超过 14 天（妊娠期糖尿病接受胰岛素治疗的时间不在此限定范围内）；筛选前 6 个月内使用过 GLP-1 RA 类药物；筛选前 1 个月内使用二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂； (6) 筛选前 3 个月内进行过生长激素等被研究者判断为会影响胰岛素水平的药物治疗； (7) 筛选前 6 个月内有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病乳酸酸中毒或高渗性非酮症性糖尿病昏迷； (8) 筛选前 6 个月内有病情不稳定或需要治疗的增殖性视网膜病变或黄斑病变、严重糖尿病神经病变、间歇性跛行或糖尿病足； (9) 筛选前 6 个月内曾发生过严重低血糖（3 级低血糖）事件，或筛选前 1 个月内发生 3 次或以上低血糖事件（血糖<3.9 mmol/L），或反复出现低血糖相关症状； (10) 筛选前 1 个月内发生过可能影响血糖控制的严重外伤、严重感染或手术； (11) 筛选期降钙素水平≥ 50 ng/L（pg/mL）； (12) 有甲状腺髓样癌史、多发性内分泌肿瘤（MEN）2A 或 2B 综合征病史，或相关家族史；或 5 年内被诊断患有其他恶性肿瘤患者； (13) 未被控制的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退。除筛选前已经接受稳定剂量甲状腺素替代治疗至少 3 个月并且甲状腺功能检查（TSH/FT3/FT4）达到正常值范围的患者以外； (14) 有急、慢性肝炎，或急、慢性胰腺炎病史、有症状的胆囊病史（如胆囊多发结石等）、胰腺损伤史等可能导致胰腺炎的高风险因素存在的患者； (15) 未得到稳定控制的高血压，定义为筛选时收缩压（SBP）≥ 160 mmHg 和/或舒张压（DBP）≥ 100 mmHg； (16) 筛选前 6 个月内发生过严重心血管疾病（包括但不限于心肌梗死、不稳定型心绞痛、急性脑血管病、外周血管病）而住院治疗或脑血管病后遗症病史；或筛选时安装心脏起搏器；或未
--	---

	安装心脏起搏器但 12 导联心电图（12-ECG）出现 II 度或 III 度房室传导阻滞、长 QT 综合征或 QTc 间期>450 ms；或纽约心功能分级为 III 级或 IV 的患者；或经研究者判断不适合参加本临床研究的有临床意义的其他心功能异常； (17)患有血液系统疾病（如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、地中海贫血、镰状细胞贫血、溶血性贫血等）或任何引起溶血或红细胞不稳定的疾病（如疟疾、过敏性紫癜等）；或筛选前 3 个月内献血或大量失血（> 400 mL）或接受过输血； (18)有临床显著的胃排空异常（如胃出口梗阻），严重慢性胃肠道疾病（如 6 个月内发生过活动性溃疡），长期服用对胃肠蠕动有直接影响的药物（包括但不限于多潘立酮、莫沙必利、西沙必利等），或筛选前 6 个月内接受过胃肠道手术，经研究者评估不适宜参加本临床研究者； (19)实验室检查指标符合下列标准之一的：丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平≥2.5 倍 ULN；天门冬氨酸氨基转移酶（AST）≥2.5 倍 ULN；空腹甘油三酯（TG）>5.7 mmol/L 或 500 mg/dL；血淀粉酶和/或血脂肪酶≥1.5 倍正常值上限或异常存在临床意义；估算肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/min/1.73m²； (20) 筛选时乙肝表面抗原（HBsAg）、丙型肝炎（HCV）抗体（但如在筛选前受试者有 2 次间隔 6 个月的 HCV RNA 检测结果呈阴性，且筛选时获得的第 3 次 HCV RNA 检测结果同样呈阴性，可以例外）、人免疫缺陷病毒（HIV）抗体或梅毒螺旋体感染筛查结果阳性； (21)有器官移植史，或患有其它获得性、先天性免疫系统疾病； (22)有严重精神疾病患者或服用精神类药物的患者； (23)研究者认为受试者存在其他不适宜参加本临床研究的情况。
--	--

统计学方法：

1. 分析集

人口学资料和方案偏离分析基于意向性治疗（ITT）分析集。基线特征的
5 分析、既往/合并用药及非药物治疗、疗效分析基于全分析集（FAS）。药物

暴露和依从性、安全性分析基于安全性分析数据集（SS）。PK 分析基于药代动力学分析数据集（PKS）。免疫原性分析基于免疫原性分析集（IS）。

2. 统计分析一般说明

所有统计分析采用 SAS® 9.4 或以上版本进行。药代动力学计算由 Phoenix® WinNonlin 8.3.5 或更高版本进行。定量资料采用例数（缺失）、均值、标准差、中位数、四分位数（Q1 和 Q3）、最小值和最大值进行描述性统计。定性资料采用频数和百分比进行描述性统计，百分比的计算以各分析集中非缺失数据为分母。特殊说明的除外。如无特殊说明，所有统计检验均采用双侧 $\alpha=0.05$ ， $p<0.05$ 将被认为检验的差异有统计学意义。

3. 估计目标分析

(1)主估计方法

基于 FAS，对主要有效性指标“连续给药 24 周后 HbA1c 较基线的变化”按治疗组别进行定量描述。按各剂量组绘制各访视 HbA1c 检测值及较基线的变化值折线图和连续给药 24 周后 HbA1c 较基线的变化值柱状图。采用重复测量的混合效应模型（mixed-effects model for repeated measures, MMRM）对主要评价指标进行分析。

(2)敏感性分析方法

基于 FAS，缺失数据采用多重填补（Multiple Imputation, MI），将分层因素（初治、经治）、HbA1c 基线值、基线 BMI 作为协变量。采用协方差分析模型对试验组、对照组之间的差异进行统计学比较，将分层因素（初治、经治）、HbA1c 基线值、基线 BMI、滴定期相对剂量强度、稳定剂量治疗期相对剂量强度作为协变量。

(3)补充分析

采用不同维度的补充分析，对主要估计目标结果的稳健性进行确认。

实验结果和结论

1、受试者分布

本研究共筛选 476 例受试者，筛选失败 204 例（42.9%），实际随机入组 272 例（57.1%）。随机入组全部受试者至少接受 1 次给药。ITT 集：司美格鲁肽组 54 例，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组 55 例，2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组 54 例，2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 55 例，1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 54 例。

FAS 集：司美格鲁肽组 50 例，2 周 1 次化合物(I)-12mg 组 55 例，2 周 1 次化合物(I)-18mg 组 53 例，2 周 1 次化合物(I)-24mg 组 54 例，1 周 1 次化合物(I)-24mg 组 52 例。

PPS 集：司美格鲁肽组 40 例，2 周 1 次化合物(I)-12mg 组 42 例，2 周 1 次化合物(I)-24mg 组 37 例，2 周 1 次化合物(I)-18mg 组 43 例，1 周 1 次化合物(I)-24mg 组 33 例

SS 集：司美格鲁肽组 54 例，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组 55 例，2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组 53 例，2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 54 例，1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 54 例。

PKS 集：2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组 52 例(94.5%)，2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组 45 例（83.3%），2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 43 例（78.2%），1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 44 例（81.5%）。

IS 集：2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组 54 例（98.2%），2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组 52 例（96.3%），2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 50 例（90.9%），1 周 1 次化合物(I)-24mg 组 51 例（94.4%）。

2、人口统计学及基线特征

各组受试者人口统计学及基线特征基本均衡，具有可比性。

FAS 中，各治疗组年龄(岁)平均值±SD 为：司美格鲁肽组：50.5±10.45，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组：50.0±11.08，2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组：50.3±9.16，2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：50.0±10.60，1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：52.4±11.38。

本试验入组的初治/未规范治疗及经治两大类 2 型糖尿病受试者，FAS 中，各治疗组初治受试者情况为：司美格鲁肽组 22 例（44.0%），2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组 25 例（45.5%），2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组 23 例（43.4%），2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组 25 例（46.3%），1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组有 24 例（46.2%）。

FAS 中，各治疗组 HbA1c(%)均值±SD 为：司美格鲁肽组：8.28±0.933，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组：8.56±1.116，2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组：8.31±1.017，2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：8.31±0.937，1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：8.28±1.065。

FAS 中，各治疗组空腹血糖（mmol/L）均值±SD 为：司美格鲁肽组：

9.997 ±2.7071, 2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组: 9.900±2.2167, 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组:9.628 ±1.9879,2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组:9.667 ±2.2204,1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组: 10.018 ±2.5190。

3、有效性结果

5 HbA1c (%) 指标

在 FAS 中,连续给药 24 周后 HbA1c (%) 较基线的变化 MMRM 分析结果见表 3。

表 3 HbA1c 较基线的变化(MMRM) FAS (N=264)

访视	LSMean(95%CI)				
	1 周 1 次 司美格鲁肽- 1 mg 组 (N=50)	2 周 1 次 化合物(I)- 12 mg 组 (N=55)	2 周 1 次 化合物(I)- 18 mg 组 (N=53)	2 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=54)	1 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=52)
V14W24 (%)	-1.60 (-1.85, -1.35)	-1.87 (-2.11, -1.63)	-2.28 (-2.54, -2.03)	-1.94 (-2.19, -1.69)	-2.32 (-2.57, -2.06)
试验组-对照组 LSMean (95%CI)	-	-0.27 (-0.61, 0.08)	-0.68 (-1.04, -0.33)	-0.34 (-0.70, 0.02)	-0.72 (-1.08, -0.36)
SE	-	0.18	0.18	0.18	0.18
p-value	-	0.132	<0.001	0.063	<0.001

注: (1)采用重复测量的混合效应模型(mixed-effects model for repeated measures)对连续给药 24 周后 HbA1c 较基线的变化进行分析。采用该模型时
10 缺失数据不进行插补, 将治疗组别、随机分层因素(初治、经治)、HbA1c 基线值、滴定期相对剂量强度、稳定剂量治疗期相对剂量强度、基线 BMI 和 治疗组别-访视相互作用作为固定因子。

在 FAS 中,连续给药 24 周后 HbA1c (%) 较基线的变化 MMRM 分析结果: 司美格鲁肽组的最小二乘均值为: -1.6 (95%CI: -1.85, -1.35)。2 周 1
15 次化合物(I)-12 mg 组的最小二乘均值: 为-1.87 (95%CI: -2.11, -1.63), 试验组-对照组为: -0.27 (95%CI: -0.61, -0.08, P=0.132)。2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组的最小二乘均值为: -2.28 (95%CI : -2.54, -2.03), 试验组-对照组为: -0.68 (95%CI : -1.04, -0.33, P<0.001)。2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组的最小二乘均值为: -1.94(95%CI:-2.19, -1.69), 试验组-对照组为: -0.34 (95%CI : -0.70, 0.02, P=0.063)。1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组的最小二乘均值为: -2.32 (95%CI : -2.57, -2.06), 试验组-对照组为: -0.72 (95%CI: -1.08, -0.36, P<0.001)。其中, 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组和 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组疗效显著优于司美格鲁肽对照组(P<0.001)。

20

通过表 3 可以看出，化合物(I)注射液在不同的剂量和给药频率下，均能够有效地降低 HbA1c 水平，化合物(I)各个剂量组下降幅度均大于司美格鲁肽组，其中 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组和 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组疗效显著优于司美格鲁肽组（P<0.001）。

5 表 4 连续给药 24 周后 HbA 1c 达标率(Exact Clopper-Pearson) FAS (N=264)

访视	1 周 1 次 司美格鲁肽- 1 mg 组 (N=50)	2 周 1 次 化合物(I)- 12 mg 组 (N=55)	2 周 1 次 化合物(I)- 18 mg 组 (N=53)	2 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=54)	1 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=52)
V14W24 (%) (<7.0%)	70.00 (55.39, 82.14)	72.73 (59.04, 83.86)	73.58 (59.67, 84.74)	62.96 (48.74, 75.71)	75.00 (61.05, 85.97)
V14W24 (%) (≤6.5%)	62.00 (47.17, 75.35)	58.18 (44.11, 71.35)	67.92 (53.68, 80.08)	59.26 (45.03, 72.43)	69.23 (54.90, 81.28)

注：(1) 采用二项分布的 Exact Clopper-Pearson 法分别计算连续给药 24 周后的 HbA1c 达标率（<7.0%和≤6.5%的患者比例）及其 95%置信区间。

通过表 4 可以看出，在 HbA1c 达标率上(HbA1c<7.0%及 HbA1c≤6.5%)：
10 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组、2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组及 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组达标率均有优于对照组的趋势。

空腹血糖、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛 β 细胞功能（HOMA-β）、胰岛素敏感性指数（ISI）指标

采用重复测量的混合效应模型（mixed-effects model for repeated
15 measures, MMRM）对空腹血糖较基线的变化进行分析。

表 5 空腹血糖、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛β细胞功能（HOMA-β）、胰岛素敏感性指数（ISI）较基线变化(MMRM) FAS (N=264)

项目	访视	LSMean(95%CI)				
		1 周 1 次 司美格鲁肽- 1 mg 组 (N=50)	2 周 1 次 化合物(I)- 12 mg 组 (N=55)	2 周 1 次 化合物(I)- 18 mg 组 (N=53)	2 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=54)	1 周 1 次 化合物(I)- 24 mg 组 (N=52)
空腹血糖 (mmol/L)	V14W24	-2.23 (-2.96, -1.49)	-2.31 (-3.00, -1.62)	-2.74 (-3.46, -2.02)	-2.37 (-3.09, -1.66)	-3.87 (-4.60, -3.15)
	试验组-对照组 LSMean(95%CI)	-	-0.09 (-1.09, 0.92)	-0.52 (-1.56, 0.52)	-0.15 (-1.19, 0.89)	-1.65 (-2.70, -0.60)
胰岛素抵抗 指数	V14W24	-0.80 (-1.94, 0.33)	-1.90 (-2.97, -0.84)	-1.63 (-2.75, -0.52)	-1.04 (-2.14, 0.06)	-2.58 (-3.70, -1.46)
	试验组-对照组 LSMean(95%CI)	-	-1.10 (-2.66, 0.45)	-0.83 (-2.44, 0.78)	-0.24 (-1.84, 1.37)	-1.78 (-3.39, -0.16)
胰岛β细胞 功能	V14W24	32.56 (1.21, 63.90)	30.58 (1.22, 59.94)	44.68 (13.91, 75.44)	9.43 (-21.08, 39.94)	53.91 (22.84, 84.98)

	试验组-对照组 LSMean(95%CI)	-	-1.98 (-44.82, 40.86)	12.12 (-32.41, 56.65)	-23.13 (-67.60, 21.34)	21.35 (-23.40, 66.10)
胰岛素敏 感性指数	V14W24	0.0034 (0.0001, 0.0068)	0.0064 (0.0033, 0.0096)	0.0059 (0.0026, 0.0092)	0.0035 (0.0002, 0.0067)	0.0108 (0.0075, 0.0141)
	试验组-对照组 LSMean(95%CI)	-	0.0030 (-0.0016, 0.0076)	0.0024 (-0.0023, 0.0072)	0.0000 (-0.0047, 0.0048)	0.0074 (0.0027, 0.0122)

注：(I)采用重复测量的混合效应模型(mixed-effects model for repeated measures)对各访视空腹血糖、胰岛素、C 肽、胰高血糖素、胰岛素稳态模型较基线的变化进行分析。采用该模型时缺失数据不进行插补，将治疗组别、随机分层因素（初治、经治）、访视(V5, V7, V9, V11, V13, V14; 作为分类变量)、HbA1c 基线值、滴定期相对剂量强度、稳定剂量治疗期相对剂量强度、基线 BMI 和治疗组别-访视相互作用作为固定因子。

根据表 5 可以看出，在空腹血糖、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛β 细胞功能（HOMA-β）、胰岛素敏感性指数（ISI）指标上，各治疗组较基线均有不同程度的改善，2 周 1 次化合物(I)-18mg 组变化趋势均大于司美格鲁肽组。

体重、BMI、腰围、臀围指标

通过图 1-5 中体重、BMI、腰围、臀围、腰臀比较基线变化(MMRM)，可以看出体重、BMI、腰围和臀围各治疗组较基线均有不同程度的下降，且 2 周 1 次化合物(I)-18mg 组变化趋势均大于司美格鲁肽组。

7.点 SMBG 指标

采用混合效应模型对 7 点 SMBG 的 AUC/t 较基线的变化进行分析。

FAS 中，连续给药 24 周后 7 点 SMBG（mmol/L）的 AUC/t 较基线的变化：司美格鲁肽组的最小二乘均值为 -2.78（95%CI： -3.42, -2.15）；以司美格鲁肽组作为对照组，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组的最小二乘均值为 -3.41（95%CI： -4.02, -2.80），其和对照组的最小二乘均值为 -0.63（95%CI： -1.50, 0.25）；2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组的最小二乘均值为 -3.41（95%CI： -4.03, -2.80），其和对照组的最小二乘均值为 -0.63（95%CI： -1.51, 0.25）；2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组的最小二乘均值为 -2.51（95%CI： -3.11, -1.90），其和对照组的最小二乘均值为 0.27（95%CI： -0.60, 1.15）；1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组的最小二乘均值为 -3.47（95%CI： -4.09, -2.84），其和对照组的最小二乘均值为 -0.68（95%CI： -1.58, 0.21），见表 6。

表 6 7 点 SMBG 的 AUC/t 较基线的变化 (FAS, N=264)

访视	LSMean(95%CI)				
	1 周 1 次 司美格鲁肽- 1 mg 组	2 周 1 次 GZR18- 12 mg 组	2 周 1 次 GZR18- 18 mg 组	2 周 1 次 GZR18- 24 mg 组	1 周 1 次 GZR18- 24 mg 组

	(N=50)	(N=55)	(N=53)	(N=54)	(N=52)
V14W24	-2.78 (-3.42, -2.15)	-3.41 (-4.02, -2.80)	-3.41 (-4.03, -2.80)	-2.51 (-3.11, -1.90)	-3.47 (-4.09, -2.84)
试验组-对照组 LSMean(95%CI)	-	-0.63 (-1.50, 0.25)	-0.63 (-1.51, 0.25)	0.27 (-0.60, 1.15)	-0.68 (-1.58, 0.21)

连续给药 24 周后 7 点 SMBG 的 AUC/t（混合效应模型）：各治疗组较基线均下降，2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组、2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组及 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组下降幅度均大于对照组。

5 化合物(I)注射液的不良反应

化合物(I)注射液的不良反应均为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1RA）类药物的常见不良反应。发生率较高的不良反应依次为恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、腹胀、虚弱、脂肪酶升高，与司美格鲁肽组相似。

10 用药依从性

本研究化合物(I)各治疗组的依从性（实际给药剂量/医嘱给药剂量）在 80%-120%的受试者为 100%，司美格鲁肽组有 1 例（1.9%）受试者依从性< 80%。

各治疗组相对剂量强度（实际给药剂量/剂量组计划给药剂量）为：司美
15 格鲁肽组：76.938 %(SD: 37.5625), 2 周 1 次化合物(I)-12 mg 组：77.096% (SD: 32.5139), 2 周 1 次化合物(I)-18 mg 组： 56.679% (SD: 38.0158), 2 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：53.472 %(SD:36.5147), 1 周 1 次化合物(I)-24 mg 组：54.670% (SD: 36.9173)。

表 7 受试者依从性总结 (SS, N=271)

项目			1 周 1 次 司美格鲁肽- 1 mg 组 (N=54)	2 周 1 次 GZR18- 12 mg 组 (N=55)	2 周 1 次 GZR18- 18 mg 组 (N=53)	2 周 1 次 GZR18- 24 mg 组 (N=55)	1 周 1 次 GZR18- 24 mg 组 (N=54)
GZR18 注射液/	依从性 (%)	例数 (缺失)	54 (0)	55 (0)	53 (0)	55 (0)	54 (0)
		均值 (标准差)	99.062 (6.8028)	99.827 (1.2842)	100.000 (0.0000)	100.000 (0.0000)	100.197 (0.9896)
		中位数 (Q1, Q3)	100.000 (100.000, 100.000)	100.000 (100.000, 100.000)	100.000 (100.000, 100.000)	100.000 (100.000, 100.000)	100.000 (100.000, 100.000)
		最小值, 最大值	50.00, 100.00	90.48, 100.00	100.00, 100.00	100.00, 100.00	98.31, 104.48
	依从性	依从性好 (80%-120%)	53 (98.1%)	55 (100%)	53 (100%)	55 (100%)	54 (100%)

司美格鲁肽注射液		依从性差	1 (1.9%)	0	0	0	0
		<80%	1 (1.9%)	0	0	0	0
		>120%	0	0	0	0	0
	相对剂量强度 (%)	例数 (缺失)	54 (0)	55 (0)	53 (0)	55 (0)	54 (0)
		均值 (标准差)	76.938 (37.5625)	77.096 (32.5139)	56.679 (38.0158)	53.472 (36.5147)	54.670 (36.9173)
		中位数 (Q1, Q3)	100.000 (56.579, 100.000)	95.122 (46.341, 100.000)	56.180 (46.067, 57.303)	57.971 (13.043, 81.159)	59.420 (18.841, 81.159)
		最小值, 最大值	1.32, 100.00	2.44, 110.26	1.12, 181.63	1.45, 125.45	0.91, 125.45

注：(1)依从性(%)=(实际给药剂量/医嘱给药剂量)×100%。
(2)依从性低于 80%或高于 120%将被定义为依从性差。
(3)相对剂量强度(%)=(实际给药剂量/剂量组计划给药剂量)×100%。

- 5 实施例 4 化合物(I)在 II 型糖尿病剂量滴定策略的研究
- 在已完成的实施例 3 中的临床试验中，2 周 1 次组已探索了 2 种滴定方式：V2.0 方案：12 mg/18 mg/24 mg 组按照 3 mg-6 mg-6 mg-9 mg-9 mg-12 mg-12 mg-18 mg-18 mg-24 mg-24 mg 进行滴定；V3.0 方案：12 mg/18 mg/24 mg 组按照 3 mg-6 mg-6 mg -12 mg-12 mg -24 mg-24 mg 进行滴定。
- 10 按照胃肠道不良反应发生时试验用药品的剂量汇总发生率，化合物（I）总体人群中 3mg、6mg、9mg、12mg、18mg、24mg 发生率分别为 45.6%、53.7%、45.6%、62.8%、42.0%、38.3%。从 3mg 滴定至 12mg 时，胃肠道不良事件发生率随着剂量的升高而升高，从 18mg 滴定至 24mg 时，胃肠道不良事件发生率随着剂量的升高而降低，并且 18mg 及 24mg 时胃肠道不良事件发生率均较
- 15 起始剂量（3mg）更低，可见 3mg-12mg 为受试者建立耐受阶段，结合上述脱落的结果，表明缓慢滴定更能确保受试者安全。

20 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

5 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

10 Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

15

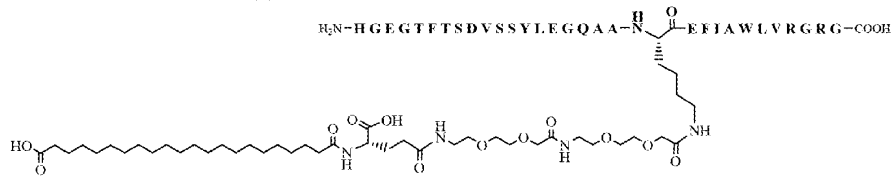
20

25

30

权利要求书

1、一种治疗或预防代谢综合征的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用 0.25-100 mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，



(I) ,

5 优选地, 所述代谢综合征为糖尿病;
优选地, 所述糖尿病为 II 型糖尿病。

2、根据权利要求1所述的方法，其中所述方法包括向有需要的受试者施用约0.25-100 mg、优选约0.5-90 mg、优选约1-80 mg、优选约1.5-80 mg、优选2-80 mg、优选1.5-70 mg、优选2-70 mg、优选2.5-70 mg、优选3-70 mg、
10 优选1.5-60 mg、优选3-60 mg、优选3.5-60 mg、优选1.5-55 mg、优选3-55 mg、
优选1.5-48 mg、优选3-48 mg、优选3.5-48 mg、优选1.5-36 mg、优选3-36 mg、
优选3.5-36 mg、优选1.5-24 mg、优选3-24 mg、优选3.5-24 mg、优选1.5-18
mg、优选3-18 mg、优选3.5-18 mg、优选1.5-12 mg、优选1.5-13 mg、优选
3-12 mg、优选3.5-12 mg、优选4-60 mg、优选5-60 mg、优选6-60 mg、优选
15 7-60 mg、优选8-60 mg、优选9-60 mg、优选10-60 mg、优选11-60 mg、优
选12-60 mg、优选12-48 mg、优选12-36 mg、优选12-18 mg、优选12-24mg
的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

3、根据权利要求1或2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 0.25-100 mg、优选 0.5-90 mg、优选 1.5-80 mg、优选 1-80 mg、优选 1.5-70 mg、优选 2-80 mg、优选 2-70 mg、优选 2.5-70 mg、优选 3-70 mg、优选 1.5-60 mg、优选 3-60 mg、优选 3.5-60 mg、优选 1.5-55 mg、优选 3-55 mg、优选 1.5-48 mg、优选 3.5-48 mg、优选 3-48 mg、优选 1.5-36 mg、优选 3-36 mg、优选 3.5-36 mg、优选 1.5-24 mg、优选 3-24 mg、优选 3.5-24 mg、优选 1.5-18 mg、优选 3-18 mg、优选 3.5-18 mg、优选 1.5-12 mg、优选 1.5-13mg、优选 3-12 mg、优选 3.5-12 mg、优选 4-60 mg、优选 5-60 mg、优选 7-60 mg、优选 8-60 mg、优选 9-60 mg、优选 10-60 mg、优选 11-60 mg、优选 12-60 mg、优选 12-48 mg、优选 12-36 mg、优选 12-18 mg、优选 12-24mg 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：0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5mg、2 mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、

25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、
35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、
45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、
55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、
5 65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、或 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：0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、
10 2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、
15 32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、或 70mg；优选地，所述每次的施用剂量各自独立地相同或不同。

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 2-30 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、
25 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、
30 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两周，优选为约 3 周以上、约 4 周以上、约 5
35 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、
5 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
10 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、
15 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、优选为约1.5 mg-60mg、优选为约1.5 mg-48mg、优选为约1.5 mg-36mg、优选为约1.5 mg-24mg、优选为约1.5 mg-24mg、优选为约1.5 mg-18mg、优选为约1.5 mg-13mg、优选为约1.5 mg-12mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、
25 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、1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、10mg、11mg、约12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、约18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、约24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、约30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、
30 35mg、约36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、约48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、或70mg的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

35 所述维持剂量为约3-70mg、优选为约6 mg-60mg、优选为约9 mg-48mg、优选为约12mg-48mg、优选为约12 mg-36mg、优选为约12 mg-24mg、优选

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

所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、5mg、6mg、7mg、9mg、11mg、12mg、13mg、15mg、18mg、24mg、30mg、36mg、或 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
10 1.5mg、约 3mg、约 6mg、约 9mg、约 12mg、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 11mg、约 13mg 或约 15mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；

15 所述维持剂量为约 6mg、约 12mg、约 13mg、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
20 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 8 周、10 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 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、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 周、约 5
25 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 22 周、约 24 周、约 26 周、约 28 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周或约 36 周；优选所述维持剂量期间为约 4 周、约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周、26 周、28 周、或约 30 周；

30 所述递增剂量每次施用时分别独立地为约 1.5mg、3mg、5mg、6mg、7mg、9mg、11mg、12mg、13mg、15mg、18mg、24mg、30mg、或 36mg 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 3mg、6mg、12mg、13mg、18mg、24mg、30mg、36mg、或 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯；和

35 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 1.5mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 和以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 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 1.5mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上、以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 和以每两周一次的频率施用 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 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 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上或 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 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 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 1.5mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上; 以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物, 或其药学上可

接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 28 周或 36 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 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 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上、以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施用 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 24 周或 32 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 15、17、18、19、21、24mg 或 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周一次的频率施用 1.5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 1 周以上；以每周一次的频率施用 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每周一次的频率施用 5mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每周一次的频率施用 7mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每周一次的频率施用 9mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每周一次的频率施用 11mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每周一次的频率施用 13mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；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 3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；或

物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 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、
5 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
3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两
周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯
4 周以上；以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接
受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合
10 物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用
36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两
周一次的频率施用 48mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或
酯 12 周以上；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、
15 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
3mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上；以每两
周一次的频率施用 6mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯
4 周以上；以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接
受的盐、酰胺或酯 4 周以上；以每两周一次的频率施用 24mg 的式(I)的化合
20 物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 4 周以上；和以每两周一次的频率施
用 36mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 10 周以上。

10、根据权利要求 1-9 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 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；

25 以所述第一剂量施用至少 1 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用
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 1、2、3 或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率
施用 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 2、3、4、5、6、7、或 8 周后，再以每周一次或两
30 周一次的频率施用 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。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其中，以所述第三剂量施用 2、3、4、
5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，
再以每周一次或两周一次的频率施用 9-48mg 的第四剂量的式(I)的化合物
35 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，以所述第四剂量施用 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 12-60mg 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。

5 13、根据权利要求 12 所述的方法，其中，以所述第五剂量施用 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 18-72mg 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。

10 14、根据权利要求 13 所述的方法，其中，以所述第六剂量施用 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 24-75mg 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。

15 15、根据权利要求 10-14 任一项所述的方法，其中，所述第一剂量为 0.5-5mg、优选为 1-4.5mg、优选为 1.5-4mg、优选为 1.5-3.5mg、优选为 1.5-3.0mg、优选为 2-3mg，优选为 1.5mg 或 3mg；和/或

所述第二剂量为 3-12mg、优选为 3.5-7.5mg、优选为 4-7mg、优选为 4.5-6.5mg、优选为 5-6mg，优选为 3 mg 或 6mg；和/或

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

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

25 所述第五剂量为 12-48mg、优选为 18-48mg、优选为 18-36mg、优选为 12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg 或 48mg，优选为 12mg 或 36mg；
30 和/或

所述第六剂量为 18-60mg、优选为 24-60mg、优选为 18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48mg mg、49mg、
35 50mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、或 60 mg，优选为 18mg 或 48mg；和/或

所述第七剂量为 24-70mg、优选为 24-60mg、优选为 24-48mg、优选为 24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48mg mg、49mg、50mg、51 mg、52 mg、53
5 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、或 70 mg，优选为 24mg 或 48mg。

16、根据权利要求 1-6 或 7-9 或 10-15 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 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；
10

以所述第一剂量施用 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；和

以所述第二剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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，优选地，每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 18 周以上、优选 20 周以上；优选地，每周一次或两周一次的频率施用 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 18 周。
15

17、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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 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；
20

以所述第一剂量施用 2 周或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；

25 以所述第二剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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；和

以所述第三剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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，优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 14 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选地，以每周一次或两周一次的频率施用 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 14 周。
30

18、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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 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；
35

以所述第一剂量施用 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用 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;和

5 以所述第三剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用 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;和

以所述第四剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用 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,优选地,以每周一次或两周一次的的频率施用 36mg 的第五剂量的式(I)的化合物或其
10 药学上可接受的盐、酰胺或酯 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 10 周以上、优选 12 周以上、优选 14 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上;优选地,以每周一次或两周一次的的频率施用 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 10 周。

19、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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 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 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用
20 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的的频率施用 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

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

20、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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 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 2 周或 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 6mg 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;

5 以所述第三剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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;

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 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;优选以每周一次或两周一次的频率施用 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用 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 8 周以上;优选以每两周一次的频率施用 12mg 的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 28 周以上或 36 周以上。

15 21、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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;

20 以所述第二剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 6mg 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 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 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;

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 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;

25 以所述第五剂量施用 4 周后,再以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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,优选以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上;优选以每周一次或两周一次的频率施用 18mg 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 4

周；优选以每两周一次的频率施用 18mg 的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯 24 周以上或 32 周以上。

22、根据权利要求 1-6、7-9 或 10-15 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药 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用药 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用药 6mg 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；

10 以所述第三剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用药 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；

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药 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；

15 以所述第五剂量施用 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用药 18mg 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用药 24mg 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；优选以每周一次或两周一次的频率施用 24mg 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 2 周以上、优选 4 周以上、优选 8 周以上、优选 12 周以上、优选 16 周以上、优选 20 周以上；优选以每周一次或两周一次的频率施用 24mg 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 4 周。

23、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 0.5-1.5mg 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；和/或

以所述第一剂量的剂量施用 1、2、3 或 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 1-3mg 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；和/或

30 以所述第二剂量的剂量施用 2、3、4、5、6、7、或 8 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 2-6mg 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2、3、4、5、6、7、或8周后,再以每周一次或两周一次的频率施用2.5-9mg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

5 以所述第四'剂量施用2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20周后,再以每周一次或两周一次的频率施用3-12mg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

10 以所述第五'剂量施用2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20周后,再以每周一次或两周一次的频率施用3.5-18mg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

15 以所述第六'剂量施用2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20周后,再以每周一次或两周一次的频率施用4-24mg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2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20周后,再以每周一次或两周一次的频率施用6-30mg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。

20 24、根据权利要求1-6、7-9或23任一项所述的方法,其中,所述第一'剂量为0.5-1.5mg、优选为0.5 mg、0.6 mg、1 mg、1.2 mg、1.5 mg,优选为0.5 mg或1.5 mg;和/或

所述第二'剂量为1-3mg、优选为1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg,优选为1mg或3mg;和/或

25 所述第三'剂量为2-6mg、优选为2mg、3mg、4 mg、5 mg、6 mg,优选为5mg或6mg;和/或

所述第四'剂量为2.5-9mg、优选为2.5mg、3mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg,优选为2.5mg、7mg或9mg;和/或

所述第五'剂量为3-12mg、优选为7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、或12 mg,优选为3mg、9mg或12mg;和/或

30 所述第六'剂量为3.5-18mg、优选为3.5mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12mg、13 mg、14 mg、15mg、16 mg、17 mg、或18 mg,优选为3.5mg、11mg、或18mg;和/或

35 所述第七'剂量为4-24mg、优选为4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14mg、15mg、16 mg、17 mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22 mg、23mg或24mg,优选为4mg、18mg或24mg。

25、根据权利要求 23-24 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 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 2 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 11mg 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 4 周后，再以每周一次或两周一次的频率施用 13mg 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。

26、根据权利要求 1-25 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。

27、根据权利要求 1-26 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 12 个月以上、优选 16 个月以上、优选 18 个月以上、优选 24 个月以上、优选 28 个月以上、优选 29 个月以上、优选 30 个月以上。

28、根据权利要求 1-27 任一项所述的方法，其特征在于，所述受试者具有 $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的 BMI，优选具有 $18.5\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ 的 BMI；和/或具有 7.0%-11% 的 HbA1c；和/或空腹血糖 $< 15 \text{ mmol/L}$ 。

29、根据权利要求 1-28 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。

30、根据权利要求 29 所述的方法，所述药物组合物包含：

约 1.5mg/ml、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；优选约 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、
5 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、
10 约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2，优选为约 7.3。