

GLP-1 类似物治疗代谢疾病的方法及医药用途

本公开要求以下中国专利申请的优先权：

2023 年 12 月 12 日提交的 CN202311696184.5 和 CN202311696354.X；

5 2024 年 3 月 8 日提交的 CN202410264918.0 和 CN202410265036.6；

2024 年 7 月 5 日提交的 CN202410900383.1、CN202410900557.4、
CN202410899570.2 和 CN202410899701.7；

2024 年 9 月 6 日提交的 CN202411248832.5 和 CN202411249019.X；和

2024 年 10 月 17 日提交的 CN202411450978.8 和 CN202411451040.8。

10

技术领域

本公开属于医药领域，涉及 GLP-1 类似物治疗代谢疾病的方法及医药用途。

背景技术

15

GLP-1 和 GIP 是进食后由肠道合成和分泌的多肽类激素，同为肠促胰素 (Incretin)，主要的生理效应是通过激活胰岛β细胞上的相应受体，以葡萄糖依赖性的方式促进胰岛素释放。GLP-1 受体和 GIP 受体同为 G 蛋白偶联受体 B 类家族成员，结构相似。

20

GLP-1 主要由回肠和结肠 L 细胞分泌，活性形式主要为 GLP-1(7-36)、GLP-1(7-37)，由前胰高血糖素原经翻译剪切得到，与胰高血糖素有 50% 的同源性。GLP-1 受体广泛分布于胰岛、肠道和中枢神经系统，在肺、心脏、肾脏、免疫细胞等也有表达。GLP-1 在胰岛中以葡萄糖依赖的方式刺激β细胞释放胰岛素、抑制α细胞分泌胰高血糖素，降低血糖；在其他部位的表达则有抑制食欲、延缓胃排空、改善记忆以及心血管保护等益处。

25

GIP 主要由十二指肠和近端小肠 K 细胞分泌，受体主要分布在胰岛、白色脂肪、骨骼和中枢神经系统。除了葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌效应以外，GIP 在低血糖时可以促进胰高血糖素的分泌、在高血糖时抑制胰高血糖素的分泌，另外还具有改善脂代谢和胰岛素抵抗、抑制食欲等作用。

30

GLP-1 和 GIP 的作用机制既有重叠又可互补，同时激动 GLP-1 和 GIP 受体可能进一步发挥促胰岛素分泌、抑制食欲和改善胰岛素抵抗的作用。近年来，多个单分子 GLP-1/GIP 双重受体激动剂已进入临床开发，其中研发进展最快的是礼来公司的替尔泊肽(Tirzepatide)，已于 2022 年 5 月获得 FDA 批准上市治疗 2 型糖尿病，2023 年 11 月获批减重适应症。替尔泊肽临床试验结果显示，替尔泊肽降糖和减重的潜力优于度拉糖肽、司美格鲁肽等 GLP-RAs，安全性良好，主要的不良反应为胃肠道事件(恶心、腹泻、食欲减退、呕吐等)。然而，替尔泊肽说明书推荐维持剂量为 5mg、10mg 和 15mg，采用一周一次的给药频率。

35

因此，针对 GLP-1 和 GIP 的双靶点激动剂，开发给药频率降低、安全、有效

的新治疗方案，是目前亟需解决的重要问题。

发明内容

本公开提供 GLP-1 类似物治疗代谢疾病的方法及医药用途。

5 第一方面，本公开提供 GLP-1 类似物或其可药用盐的新给药方案。

第二方面，本公开提供预防或治疗代谢疾病的方法，包括按照下述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

第三方面，本公开提供在有需要的受试者中改善体重控制的方法，包括按照下述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

第四方面，本公开提供在有需要的受试者中改善血糖控制的方法，包括按照下述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

第五方面，本公开提供在有需要的受试者中改善血脂控制的方法，包括按照下述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

第六方面，本公开提供目标药物，其通过下述给药方案施用于有需要的受试者，所述目标药物用于：

1) 预防或治疗代谢疾病；2) 在有需要的受试者中改善体重控制；3) 在有需要的受试者中改善血糖控制；4) 在有需要的受试者中改善血脂控制。一些实施方案中，所述有需要的受试者患有代谢疾病。

一些实施方案中，所述代谢疾病选自肥胖或超重。一些实施方案中，所述受试者的 BMI $\geq$ 28.0 kg/m² 和/或 BMI $\leq$ 40.0 kg/m²。

一些实施方案中，所述受试者为肥胖或超重，且伴有至少 1 种体重相关的合并症。一些实施方案中，所述合并症包括糖尿病前期、高血压、血脂异常中的一种或多种。一些实施方案中，所述受试者 BMI $\geq$ 24.0 kg/m² 和/或 BMI $<$ 28.0 kg/m²，且伴有至少 1 种体重相关合并症，例如所述合并症包括糖尿病前期、高血压、血脂异常中的一种或多种。

一些实施方案中，所述糖尿病前期受试者包括空腹血糖受损、糖耐量异常以及两者的混合状态。

一些实施方案中，所述糖尿病前期受试者是空腹血糖为 6.1mmol/L $<$ 空腹血糖 $<$ 7.0 mmol/L 的受试者，或 HbA1c 为 5.7% $<$ HbA1c $<$ 6.5%的受试者。

一些实施方案中，所述代谢疾病为糖尿病。

一些实施方案中，所述代谢疾病为 2 型糖尿病。

一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者的 HbA1c $\geq$ 7.5%和/或 HbA1c $\leq$ 11%。

一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者是单纯生活方式（例如饮食和/或运

动控制) 干预仍效果不佳的, 例如是单纯生活方式干预仍血糖控制不佳的, 例如是单纯生活方式干预后不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者是单纯生活方式干预后 HbA1c 仍大于 7% 的, 例如 $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ 。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者是接受二甲双胍治疗仍效果不佳的, 例如是接受二甲双胍治疗仍血糖控制不佳的, 例如是二甲双胍治疗不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中, 所述受试者是接受二甲双胍治疗后 $\text{HbA1c} > 7\%$ 的, 例如 $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ 。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍效果不佳的, 例如是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍血糖控制不佳的, 例如是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中, 所述受试者是二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗后 $\text{HbA1c} > 7\%$ 的, 例如 $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ 的。

一些实施方案中, 接受目标药物的 2 型糖尿病受试者, 还施用二甲双胍。

一些实施方案中, 接受目标药物的 2 型糖尿病受试者, 还施用原稳定治疗的二甲双胍。

一些实施方案中, 接受目标药物的 2 型糖尿病受试者, 还施用二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。

一些实施方案中, 接受目标药物的 2 型糖尿病受试者, 还施用原稳定治疗的二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。

一些实施方案中, 稳定治疗定义为接受目标药物治疗前药物 (二甲双胍和 SGLT2 抑制剂) 及每日总剂量没有变化, 例如二甲双胍剂量 $\geq 1500 \text{ mg/日}$ 或最大耐受剂量 ($\geq 1000 \text{ mg/日}$); SGLT2 抑制剂剂量为说明书中推荐的日剂量。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者的 $\text{BMI} \geq 22 \text{ kg/m}^2$ 和 / 或 $\text{BMI} \leq 40.0 \text{ kg/m}^2$ 。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者是肥胖的。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者是非肥胖的。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种:

1) 单纯生活方式干预 (例如饮食和/或运动控制) 或二甲双胍控制不佳的;

2) $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ 和/或 $\text{HbA1c} \leq 10.5\%$;

3) $\text{BMI} \geq 22 \text{ kg/m}^2$ 和/或 $\text{BMI} \leq 40.0 \text{ kg/m}^2$ 。

一些实施方案中, 所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种:

1) 二甲双胍、二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍血糖控制不佳的;

2) $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ 和/或 $\text{HbA1c} \leq 11\%$;

3) $\text{BMI} \geq 22 \text{ kg/m}^2$ 和/或 $\text{BMI} \leq 40.0 \text{ kg/m}^2$ 。

一些实施方案中, 所述糖尿病受试者为以下至少一种:

1) 正在服用二甲双胍、二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂;

- 2) $HbA1c \geq 7.5\%$ 和/或 $HbA1c \leq 11\%$;
- 3) $BMI \geq 22\text{kg/m}^2$ 和/或 $BMI \leq 40.0\text{kg/m}^2$ 。

<给药方案>

- 5 一些实施方案中，所述给药方案 I 包括：按照约每周 1 次施用目标药物。
- 一些实施方案中，所述给药方案 II 包括：
在第一治疗期，按照约每周 1 次施用目标药物；以及，
在第二治疗期，按照约每两周 1 次或每周 1 次施用目标药物。

给药方案 I 或给药方案 II 的第一治疗期

- 10 一些实施方案中，所述第一治疗期包括：
每周 1 次施用初始剂量的所述目标药物至少约 1 周，随后，
每周 1 次施用递增剂量的所述目标药物至少约 1 周，随后，
每周 1 次施用维持剂量的所述目标药物至少约 2 周。

或，

- 15 每周 1 次施用初始剂量的所述目标药物至少约 1 周，随后，
每周 1 次施用维持剂量的所述目标药物至少约 2 周。

一些实施方案中，所述初始剂量选自约 0.1 mg 至约 2.5 mg，或约 0.5 mg 至约 1.5 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述初始剂量选自约 0.1 mg、约 0.2 mg、约 0.3 mg、约 0.4 mg、约 0.5 mg、约 0.6 mg、约 0.7 mg、约 0.8 mg、约 0.9 mg、约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg；或为上述任意点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述初始剂量选自约 0.5 mg、约 1.0 mg 或约 1.5 mg。

一些实施方案中，所述递增剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，约 1.0 mg 至约 10.0 mg，约 1.0 mg 至约 6.0 mg，约 1.0 mg 至约 5.0 mg，约 2.0 mg 至约 5.0 mg，约 2.0 mg 至约 4.0 mg，约 2.0 mg 至约 3.0 mg，约 2.0 mg 至约 2.5 mg，约 1.0 mg 至约 7.5 mg，约 1.0 mg 至约 4.5 mg，约 1.5 mg 至约 4.5 mg，约 2.0 mg 至约 4.5 mg，约 3.0 mg 至约 5.0 mg，约 3.0 mg 至约 4.5 mg，约 4.0 mg 至约 6.0；或者为这些点值之间的任意范围。

一些实施方案中，所述递增剂量选自约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5

mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.0 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.0 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.0 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg、约 9.1 mg、约 9.2 mg、约 9.3 mg、约 9.4 mg、约 9.5 mg、约 9.6 mg、约 9.7 mg、约 9.8 mg、约 9.9 mg、约 10.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述递增剂量选自约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 5.0 mg 或约 6.0 mg

10 一些实施方案中，所述递增剂量包括第二剂量，或第二剂量和第三剂量，或第二剂量、第三剂量和第四剂量，或第二剂量、第三剂量、第四剂量和第五剂量，或或第二剂量、第三剂量、第四剂量、第五剂量和第六剂量。

一些实施方案中，所述第二剂量选自约 1.0 mg 至约 5.0 mg，约 1.0 mg 至约 3.0 mg，或约 2.0 mg 至约 3.0 mg。一些实施方案中，所述第二剂量选自约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述第二剂量选自约 2.0 mg 或约 3.0 mg。

一些实施方案中，所述第三剂量选自约 1.0 mg 至约 7.5 mg，约 1.0 mg 至约 4.5 mg，约 2.0 mg 至约 4.5 mg，或约 3.0 mg 至约 4.5 mg。一些实施方案中，所述第三剂量选自约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.0 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.0 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述第三剂量选自约 3.0 mg、约 4.0 mg 或约 4.5 mg。

35 一些实施方案中，所述第四剂量选自约 1.0 mg 至约 9.0 mg，约 1.0 mg 至约 4.0 mg，或约 2.0 mg 至约 4.0 mg，或约 4.0 mg 至约 5.0 mg。一些实施方案中，

所述第四剂量选自约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述第四剂量选自约 4.0 mg 或约 5.0 mg。

一些实施方案中，所述第五剂量或第六剂量选自约 1.0 mg 至约 11.0 mg，约 1.0 mg 至约 4.0 mg，或约 2.0 mg 至约 4.0 mg，约 5.0 mg 至约 6.0 mg，约 6.0 mg 至约 7.0 mg。一些实施方案中，所述第五剂量或第六剂量选自约 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg、约 9.1 mg、约 9.2 mg、约 9.3 mg、约 9.4 mg、约 9.5 mg、约 9.6 mg、约 9.7 mg、约 9.8 mg、约 9.9 mg、约 10.1 mg、约 10.2 mg、约 10.3 mg、约 10.4 mg、约 10.5 mg、约 10.6 mg、约 10.7 mg、约 10.8 mg、约 10.9 mg、约 11.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述第五剂量选自约 5.0 mg 或约 6.0 mg。一些实施方案中，所述第六剂量为约 6.0 mg。

一些实施方案中，所述维持剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，约 3.0 mg 至约 10.0 mg，约 1.0 mg 至约 10.0 mg，约 1.0 mg 至约 8.0 mg，约 1.0 mg 至约 6.0 mg，约 1.0 mg 至约 5.0 mg，约 2.0 mg 至约 6.0 mg，约 3.0 mg 至约 6.0 mg，约 4.0 mg 至约 6.0 mg 或约 4.5 mg 至约 6.0 mg。一些实施方案中，所述维持剂量选自约 0.5

mg、约 0.6 mg、约 0.7 mg、约 0.8 mg、约 0.9 mg、1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、
5 约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.0 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、
10 约 6.9 mg、约 7.0 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.0 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg、约 9.1 mg、约 9.2 mg、约 9.3 mg、约 9.4 mg、约 9.5 mg、约 9.6 mg、约 9.7 mg、约 9.8 mg、约 9.9 mg、约 10.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。
15 一些实施方案中，所述维持剂量选自约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或 8.0 mg。

一些实施方案中，每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，至少约 4 周等。例如，初始剂量的施用时间为约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14
20 周、约 16 周等。一些实施方案中，施用初始剂量的目标药物约 4 周。

一些实施方案中，每周 1 次施用递增剂量的所述目标药物至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，至少约 4 周，至少约 5 周，至少约 6 周，至少约 8 周等。例如，递增剂量的施用时间为约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周等。一些实施方案中，施用
25 递增剂量的目标药物约 4 周、约 8 周或约 16 周。一些实施方案中，目标药物的每个递增剂量施用至少约 4 周。

一些实施方案中，每周 1 次施用维持剂量的所述目标药物至少约 2 周，至少约 4 周，至少约 6 周，至少约 8 周，至少约 10 周，至少约 12 周，至少约 14 周，至少约 16 周，至少约 18 周，至少约 20 周，至少约 22 周，至少约 24 周等。例如，
30 维持剂量的施用时间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 24 周、约 26 周、约 28 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周、约 36 周、约 40 周、约 44 周、约 48 周等。一些实施方案中，第一治疗期中，每周 1 次施用维持剂量的目标药物约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周、或约 28 周、约 32 周、约 36 周、约 38 周、约
35 48 周。

一些实施方案中，所述第一治疗期的持续时间为至少 3 周、至少 4 周、至少 6

周、至少 8 周、至少 12 周、至少 14 周、至少 16 周、至少 18 周、至少 20 周、至少 22 周、至少 24 周、至少 26 周、至少 28 周、至少 30 周、至少 34 周、至少 36 周、至少 38 周、至少 40 周、至少 44 周、至少 48 周、至少 50 周等。

5 一些实施方案中，所述给药方案 I 或给药方案 II 的第一治疗期的持续时间为约 24 周或约 36 周。

一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-1 包括：

- 10 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- 15 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- 20 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 25 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- 30 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- 每周 1 次施用第六剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-2 包括：
- 35 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；

5 或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；

10 或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 15 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 20 c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用第六剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周。

25 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-3 包括：

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 30 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 35 c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 5 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；

或，

- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 10 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 每周 1 次施用第六剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 15 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周。

一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-1-1 包括：

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周；

或，

- 20 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 25 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 30 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

35 或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 5 每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-2-1 包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 10 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- 15 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- 20 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 25 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 30 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-3-1 包括：
- 35 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；

5 或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；

10 或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 15 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 20 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周。

25 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-1-2 包括：

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周；随后
- 30 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周；

或，

- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周；

或，

- 35 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

- d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 5 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 10 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 15 d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 20 d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 25 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 30 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 35 d) 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-2-2 包括：

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
5 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
10 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
15 b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
20 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
25 c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
30 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

或，

a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

5 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

10 d) 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期(I-3-2)包括：

a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；随后

d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

或，

15 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

或，

a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

20 或，

a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；

或，

25 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周或约 16 周；

或，

a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

30 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；

或，

a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

35 b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；

- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 5 d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 10 d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 15 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 20 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 d) 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-1-3 包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 1 周；
- 或，
- 30 a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 35 b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

- d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 5 a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 4.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 10 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
15 每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-2-3 包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
20 或，
a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
- 25 a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
或，
- 30 a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 5 每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案 I 或第一治疗期 I-3-3 包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 10 d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20
- 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 15 d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16
- 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 20 c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12
- 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 b) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 30 或，
 - a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 35 每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 例如约 12 周。

第二治疗期

一些实施方案中, 所述第二治疗期包括:

- 5 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周;
或,
每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周;
或,
每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周, 随后
10 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周;
或,
每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周, 随后
每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 1 周, 随后
每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 2 周。
- 15 一些实施方案中, 所述维持剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg, 约 3.0 mg 至约 10.0 mg, 约 1.0 mg 至约 8.0 mg, 约 1.0 mg 至约 6.0 mg, 约 1.0 mg 至约 5.0 mg, 约 3.0 mg 至约 6.0 mg, 约 4.0 mg 至约 6.0 mg 或约 4.5 mg 至约 6.0 mg。一些实施方案中, 所述维持剂量选自约 0.5 mg、约 0.6 mg、约 0.7 mg、约 0.8 mg、约 0.9 mg、
20 1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约
25 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.0 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.0 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.0 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约
30 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg、约 9.1 mg、约 9.2 mg、约 9.3 mg、约 9.4 mg、约 9.5 mg、约 9.6 mg、约 9.7 mg、约 9.8 mg、约 9.9 mg、约 10.0 mg; 或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中, 所述维持剂量选自约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0 mg。
- 一些实施方案中, 所述第七剂量、第八剂量彼此独立地选自约 0.5 mg 至约 10.0
35 mg, 约 3.0 mg 至约 10.0 mg, 约 1.0 mg 至约 6.0 mg, 约 1.0 mg 至约 5.0 mg, 约 1.0 mg 至约 4.5 mg, 约 1.0 mg 至约 3.0 mg, 约 2.0 mg 至约 3.0 mg, 约 3.0 mg 至约 6.0

mg，或约 4.5 mg 至约 6.0 mg。一些实施方案中，所述第七剂量、第八五剂量彼此独立地选自约 0.5 mg、约 0.6 mg、约 0.7 mg、约 0.8 mg、约 0.9 mg、1.0 mg、约 1.1 mg、约 1.2 mg、约 1.3 mg、约 1.4 mg、约 1.5 mg、约 1.6 mg、约 1.7 mg、约 1.8 mg、约 1.9 mg、约 2.0 mg、约 2.1 mg、约 2.2 mg、约 2.3 mg、约 2.4 mg、约 2.5 mg、约 2.6 mg、约 2.7 mg、约 2.8 mg、约 2.9 mg、约 3.0 mg、约 3.1 mg、约 3.2 mg、约 3.3 mg、约 3.4 mg、约 3.5 mg、约 3.6 mg、约 3.7 mg、约 3.8 mg、约 3.9 mg、约 4.0 mg、约 4.1 mg、约 4.2 mg、约 4.3 mg、约 4.4 mg、约 4.5 mg、约 4.6 mg、约 4.7 mg、约 4.8 mg、约 4.9 mg、约 5.0 mg、约 5.1 mg、约 5.2 mg、约 5.3 mg、约 5.4 mg、约 5.5 mg、约 5.6 mg、约 5.7 mg、约 5.8 mg、约 5.9 mg、约 6.0 mg、约 6.1 mg、约 6.2 mg、约 6.3 mg、约 6.4 mg、约 6.5 mg、约 6.6 mg、约 6.7 mg、约 6.8 mg、约 6.9 mg、约 7.0 mg、约 7.1 mg、约 7.2 mg、约 7.3 mg、约 7.4 mg、约 7.5 mg、约 7.6 mg、约 7.7 mg、约 7.8 mg、约 7.9 mg、约 8.0 mg、约 8.1 mg、约 8.2 mg、约 8.3 mg、约 8.4 mg、约 8.5 mg、约 8.6 mg、约 8.7 mg、约 8.8 mg、约 8.9 mg、约 9.0 mg、约 9.1 mg、约 9.2 mg、约 9.3 mg、约 9.4 mg、约 9.5 mg、约 9.6 mg、约 9.7 mg、约 9.8 mg、约 9.9 mg、约 10.0 mg；或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述第七剂量、第八剂量彼此独立地选自约 1.0 mg、约 1.5 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.5 mg 或约 6.0 mg。一些实施方案中，所述第七剂量为约 2.0 mg。一些实施方案中，所述第八剂量为约 3.0 mg。

一些实施方案中，每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 4 周，至少约 6 周，至少约 8 周，至少约 10 周，至少约 12 周，至少约 14 周，至少约 16 周，至少约 18 周，至少约 20 周，至少约 22 周，至少约 24 周等。例如，维持剂量的施用时间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 24 周、约 26 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周、约 36 周、约 40 周等。一些实施方案中，第二治疗期中，每周 1 次施用维持剂量的目标药物约 8 周、约 12 周、约 24 周或约 28 周。

一些实施方案中，每 2 周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，至少约 4 周，至少约 6 周，至少约 8 周，至少约 10 周，至少约 12 周，至少约 14 周，至少约 16 周，至少约 18 周，至少约 20 周，至少约 22 周，至少约 24 周等。例如，维持剂量的施用时间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 24 周、约 26 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周、约 36 周、约 40 周等。一些实施方案中，每 2 周 1 次施用维持剂量的目标药物的目标药物约 20 周。

一些实施方案中，每周 1 次施用第七剂量的所述目标药物至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，至少约 4 周，至少约 5 周，至少约 6 周，至少约 8 周等。例如，递增剂量的施用时间为约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、

约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周等。一些实施方案中，施用第七剂量的目标药物约 4 周。

一些实施方案中，每周 1 次施用第八剂量的所述目标药物至少约 2 周，至少约 4 周，至少约 6 周，至少约 8 周，至少约 10 周，至少约 12 周，至少约 14 周，至少约 16 周，至少约 18 周，至少约 20 周，至少约 22 周，至少约 24 周等。例如，第八剂量的施用时间为约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 5 周、约 6 周、约 7 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 14 周、约 16 周、约 18 周、约 20 周、约 24 周、约 26 周、约 30 周、约 32 周、约 34 周、约 36 周、约 40 周等。一些实施方案中，施用第八剂量的目标药物约 16 周。

10

一些实施方案中，第二治疗期 II-1 包括：

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，

15

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 2 周。

20

一些实施方案中，第二治疗期 II-2 包括：

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 或，

25

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 或，

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-3 包括：

30

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- 或，

e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周、约 8 周、约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周或约 28 周；

35

- 或，
- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后

g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后

h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-1-1 包括：

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

5 f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

或，

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

或，

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

10 g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-2-1 包括：

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

15 或，

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

或，

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

20 h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-3-1 包括：

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，

随后

f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20

25 周；

或，

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周、
约 8 周、约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周或约 28 周；

或，

30 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，
随后

g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，

随后

h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周。

35

一些实施方案中，第二治疗期 II-1-2 包括：

- e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
5 f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
10 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
15 或，
e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
20 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
25 一些实施方案中，第二治疗期 II-2-2 包括：
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
30 f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
35 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，

- e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
5 e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
10 或，
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
一些实施方案中，第二治疗期 II-3-2 包括：
15 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
20 或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周；
25 或，
e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 24 周或
约 28 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周；
30 或，
e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周或约 28 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周；
或，
35 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周或约 28 周；
或，

- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
- g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
- h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周。

5 一些实施方案中，第二治疗期 II-1-3 包括：

- e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 或，

10 e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周；

或，

- e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- g) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- h) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-2-3 包括：

15 e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

f) 每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

或，

- e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，

20 e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

g) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

h) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，第二治疗期 II-3-3 包括：

25 e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，

随后

f) 每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；

或，

30 e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周、

约 8 周、约 12 周、约 16 周、约 20 周、约 24 周或约 28 周；

或，

e) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，

随后

35 g) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，

随后

h) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16

周。

给药方案 II

在一些实施方案中，所述给药方案包括：

- 5 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 1 周，随后
h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 2 周；
- 10 或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- 15 f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 20 e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
- 25 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
- 30 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 35 或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后

- e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 5 c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周。
- 10 在一些实施方案中，所述给药方案包括：
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 15 h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 2 周。
- 或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 20 e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 25 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周。
- 或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 30 c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
- 或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 35 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后

- c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
 - 或，
 - 5 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 10 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 15 e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 20 g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 4 周。
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 25 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 30 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - 35 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后

- d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周。
或，
- 5 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 10 或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- 15 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 4 周，随后
- 20 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周。
- 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- 25 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
g) 每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
h) 每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
- 或，
- 30 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- 35 或，
a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后

- b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周。
- 或，
- 5 a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 - 10 f) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - 15 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周或约 28 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 - 20 d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
 - e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 24 周或约
- 28 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用初始剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 b) 每周 1 次施用第二剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用第三剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用第四剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用第五剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，随后
 - 30 e) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周。

一些实施方案中，所述给药方案包括：

- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- 35 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
- g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

- h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 5 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 10 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 15 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 20 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
25 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 30 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周。

一些实施方案中，所述给药方案包括：

- 5
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- 10
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 15
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 20
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 25
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 30
- c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 35
- d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 5 每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
- 10 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，
 - 随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，
 - 15 随后
 - g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 20 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，
 - 随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，
 - 随后
 - 25 f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20
 - 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 30 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，
 - 随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，
 - 随后
 - 35 f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20
 - 周；

- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 5 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，
随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周
或约 28 周；
- 或，
- 10 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周
或约 20 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、
约 24 周或约 28 周；
- 15 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，
随后
 - 20 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周
或 28 周；
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周。
- 30 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - 35 g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周。

- 或，
- 5 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- 10 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- 15 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 或，
- 20 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 25 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
30 e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后

- f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或，
- 5 a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
或
- 10 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后；
或
- 15 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后；
或
- 20 a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后；
或，
- 25 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周。
- 30 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- 35 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，

- 5 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
10 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
15 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
20 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
25 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.0mg 的目标药物至少约 4 周；
30 或，
a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
35 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

- 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 5 d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 或
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 10 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后；
- 或
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后；
 - 15 或
- a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后；
 - 20 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

- 一些实施方案中，所述给药方案包括：
- 30 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 - g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
 - 35 或，
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

- b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
5 或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周；
10 或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
15 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如至少约 20 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
20 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周。
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
25 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 或约 28 周；
或，
30 a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
35 f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，

- a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
 - 5 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
或
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后；
 - 10 或
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 24 周或
约 28 周；
 - 15 或
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周；
 - 20 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - 25 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周。
- 一些实施方案中，本公开提供另一种给药方法，所述目标药物的维持剂量为
0.5 mg-10.0 mg、1.0 mg-8.0 mg 、1.0 mg-6.0 mg 或 1.0 mg-5.0 mg；例如为约 1.0
30 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0mg。
- 一些实施方案中，所述目标药物以剂量递增方式或剂量滴定方式施用。
- 一些实施方案中，所述目标药物给药频率为每周给药一次。
- 一些实施方案中，所述目标药物从初始剂量开始施用，约每 4 周递增一次剂
量，剂量递增幅度为 1mg-2mg（例如选自约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg 和约 2.0mg
35 中的一种或多种），逐渐滴定到目标药物的维持剂量。
- 一些实施方案中，所述初始剂量为约 0.1 mg 至约 2.5 mg，例如，初始剂量为

约 0.5mg、约 1.0 mg 或约 1.5mg。

一些实施方案中，所述目标药物初始剂量为约 0.5mg、约 1.0 mg 或约 1.5mg，施用至少约 4 周；然后约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度选自约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg 和约 2.0mg 中的一种或多种，逐渐滴定到目标药物的维持剂量 1.0 mg-8.0 mg（例如约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0mg）。

一些实施方案中，所述目标药物约每 4 周剂量递增一次，每次递增是在前一次给药剂量的基础上增加剂量，例如在前一次给药剂量的基础上增加 1mg-2mg，例如在前一次给药剂量的基础上增加约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg 或约 2.0mg。一些实施方案中，每一次剂量递增的幅度各自相同或不同，示例性的，初始剂量为约 1mg，第二剂量为约 2mg，剂量递增约 1mg，第三剂量为约 3mg，剂量递增约 1mg，维持剂量为 4.5mg，剂量递增约 1.5mg；示例性的，初始剂量为约 1mg，第二剂量为约 2mg，剂量递增约 1mg，第三剂量为约 3mg，剂量递增约 1mg，维持剂量为 4mg，剂量递增约 1mg。

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每周给药一次。

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每两周给药一次。

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为先按照每周给药一次，然后按照每两周给药一次，例如所述维持剂量先按照每周给药一次给予至少约 4 周、至少约 8 周、至少约 12 周、至少约 16 周、至少约 20 周或至少约 24 周，然后维持剂量按照每两周给药一次。

在本公开的任一给药方案中，其给药剂量及持续时间可以根据受试者的耐受情况、所需实现的预防或治疗结果或其他由医师或卫生保健提供者决定的情况进行调整。

<目标药物>

在一些实施方案中，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

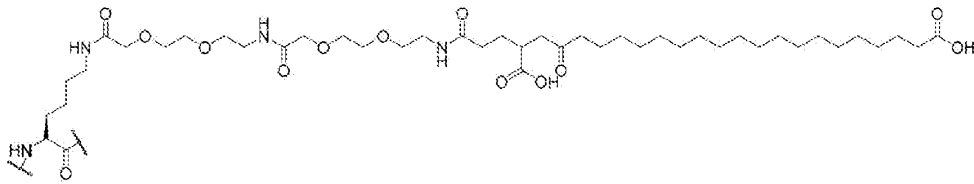
在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物具有如下至少一种受体的激动活性：GLP-1 受体、GIP 受体。在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物具有 GLP-1 受体和 GIP 受体的激动活性。

在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物为 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂。

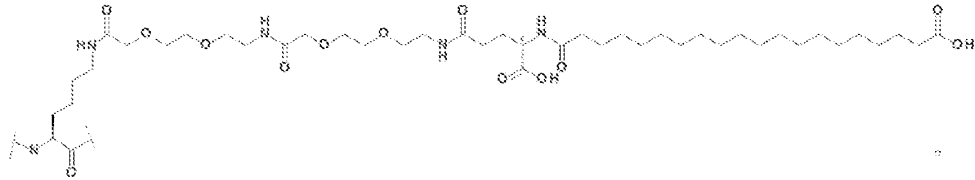
在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物为包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：

H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

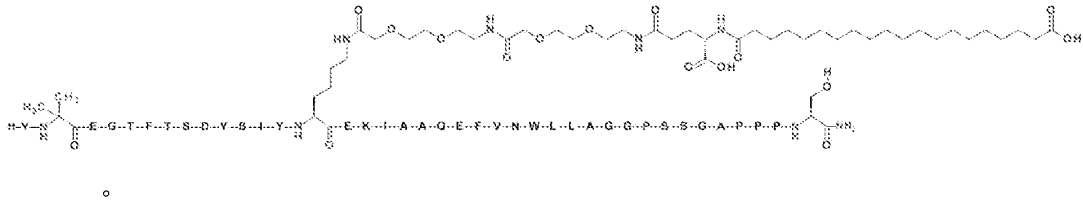
在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：



，
在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：

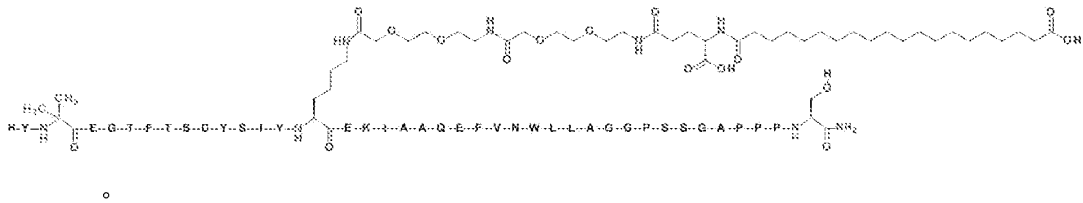


，
在一些实施方案中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其
5 可药用盐，



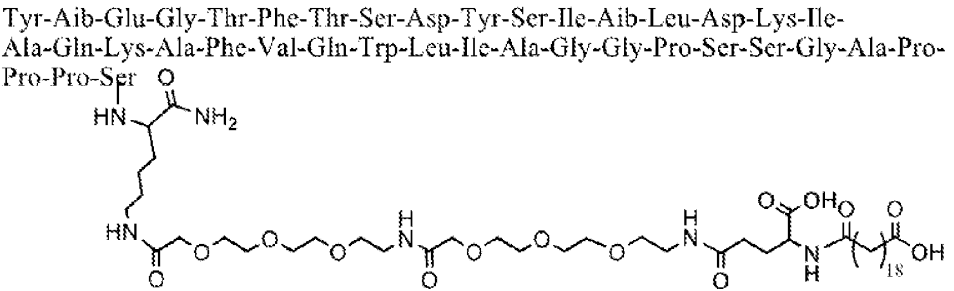
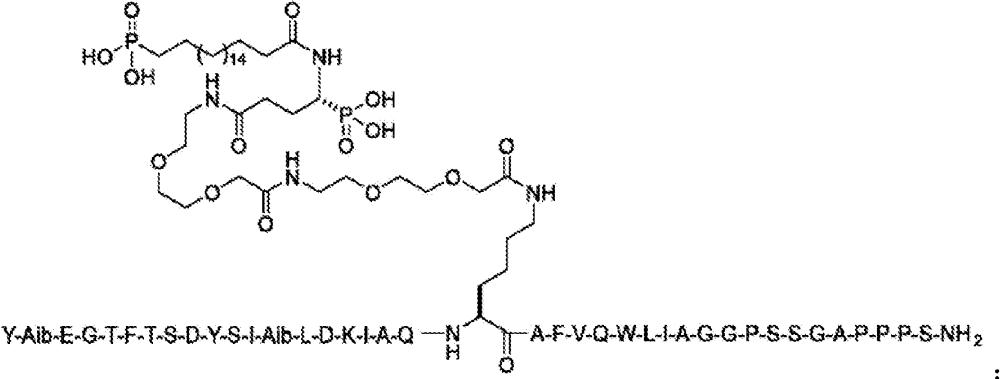
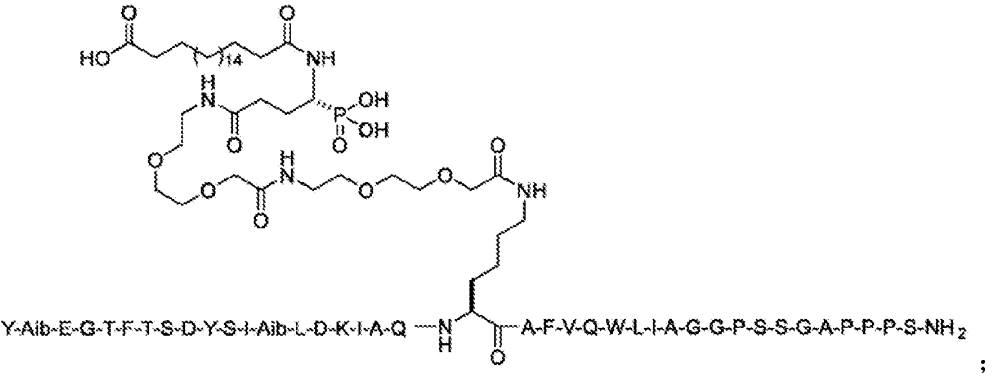
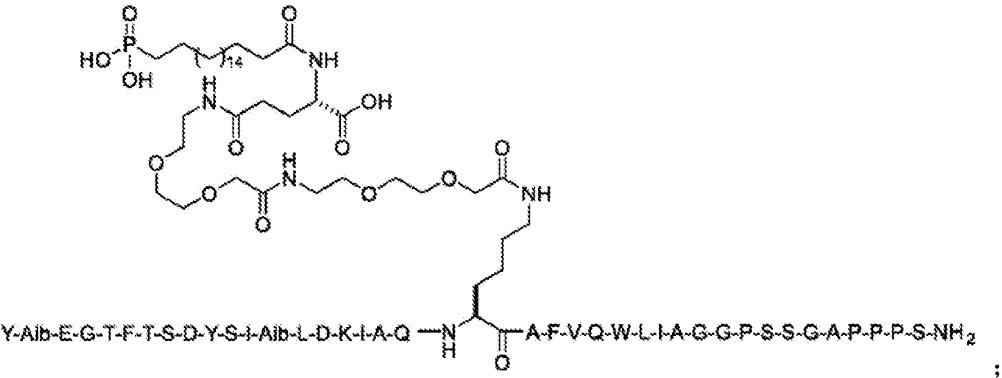
，
在一些实施方案中，所述目标药物选自 WO2021239082A1 公开的任意 GLP-1
类似物或其可药用盐、组合物。本公开通过引用将上述专利中的 GLP-1 类似物或
10 其可药用盐的结构、制备方法等相关内容并入本公开。

，
在一些实施方案中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物的乙
酸盐或钠盐，



，
15 在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物为替尔泊肽或其可药用盐。

，
在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物为如下任一结构所示的化合物或其可
药用盐，



5 。

<肥胖或超重>
一些实施方案中，本公开提供一种在有需要的受试者中改善体重控制的方法，

包括按照本公开的给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：

H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

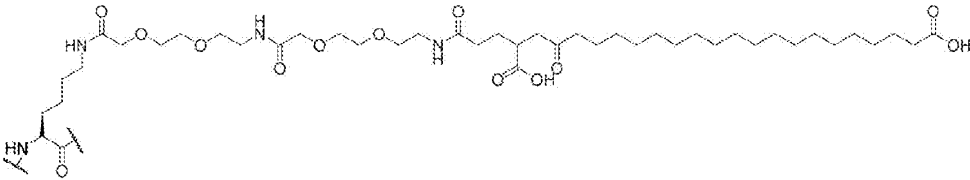
5 一些实施方案中，本公开提供一种治疗肥胖症的方法，包括按照本公开的给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：

H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

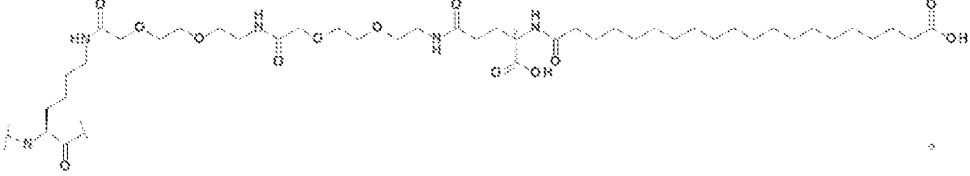
10 一些实施方案中，本公开提供目标药物用于治疗肥胖症，包括按照本公开的给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：

H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

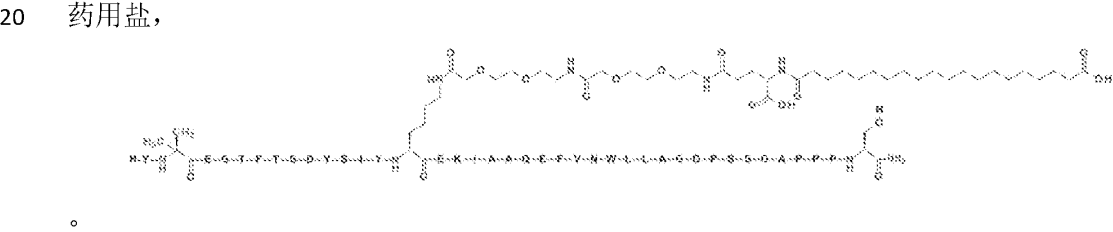
15 在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：



在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：



一些实施方案中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，



一些实施方案中，所述受试者按照前述任一给药方案向有需要的受试者施用目标药物。

25 一些实施方案中，所述受试者为肥胖或超重。

一些实施方案中，所述受试者为肥胖或超重，且伴有至少 1 种体重相关的合并症。一些实施方案中，所述合并症包括糖尿病前期、高血压、血脂异常中的一种或多种。

一些实施方案中，所述受试者的 BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 和/或 BMI $\leq 40.0 \text{ kg/m}^2$ 。

一些实施方案中，所述受试者 BMI $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 和/或 BMI $< 28.0 \text{ kg/m}^2$ ，且伴有至少 1 种体重相关合并症。一些实施方案中，所述合并症包括糖尿病前期、高血压、血脂异常中的一种或多种。

5 一些实施方案中，所述糖尿病前期受试者包括空腹血糖受损、糖耐量异常以及两者的混合状态。

一些实施方案中，所述糖尿病前期受试者是空腹血糖为 $6.1 \text{ mmol/L} < \text{空腹血糖} < 7.0 \text{ mmol/L}$ 的受试者，或 HbA1c 为 $5.7\% < \text{HbA1c} < 6.5\%$ 的受试者。

一些实施方案中，所述方法降低受试者的体重。

10 一些实施方案中，所述目标药物的维持剂量为 0.5 mg - 10.0 mg 、 1.0 mg - 8.0 mg 或 1.0 mg - 5.0 mg ；例如为约 1.0 mg 、约 2.0 mg 、约 3.0 mg 、约 4.0 mg 、约 4.5 mg 、约 6.0 mg 或约 8.0 mg 。

一些实施方案中，所述目标药物以剂量递增方式或剂量滴定方式施用。

一些实施方案中，所述目标药物给药频率为每周给药一次和/或每两周给药一次。
15 次。一些实施方案中，所述目标药物从初始剂量开始施用，约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度为 1 mg - 2 mg （例如选自约 0.5 mg 、约 1 mg 、约 1.5 mg 和约 2.0 mg 中的一种或多种），逐渐滴定到目标药物的维持剂量。

一些实施方案中，所述初始剂量为约 0.1 mg 至约 2.5 mg ，例如，初始剂量为约 0.5 mg 、约 1.0 mg 或约 1.5 mg 。

20 一些实施方案中，所述目标药物的初始剂量为约 0.5 mg 、约 1.0 mg 或约 1.5 mg ，施用至少约 4 周；然后约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度选自约 0.5 mg 、约 1 mg 、约 1.5 mg 和约 2.0 mg 中的一种或多种，逐渐滴定到目标药物的维持剂量 1.0 mg - 8.0 mg （例如为约 1.0 mg 、约 2.0 mg 、约 3.0 mg 、约 4.0 mg 、约 4.5 mg 、约 6.0 mg 或约 8.0 mg ）。

25 一些实施方案中，所述目标药物约每 4 周剂量递增一次，每次递增是在前一次给药剂量的基础上增加剂量，例如在前一次给药剂量的基础上增加 1 mg - 2 mg ，例如在前一次给药剂量的基础上增加约 0.5 mg 、约 1 mg 、约 1.5 mg 或约 2.0 mg 。一些实施方案中，每一次剂量递增的幅度各自相同或不同，示例性的，初始剂量为约 1 mg ，第二剂量为约 2 mg ，剂量递增约 1 mg ，第三剂量为约 3 mg ，剂量递增约 1 mg ，
30 维持剂量为 4.5 mg ，剂量递增约 0.5 mg ；示例性的，初始剂量为约 1 mg ，第二剂量为约 2 mg ，剂量递增约 1 mg ，第三剂量为约 3 mg ，剂量递增约 1 mg ，维持剂量为 4 mg ，剂量递增约 1 mg 。。

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每周给药一次。

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每两周给药一次。

35 一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为先按照每周给药一次，然后按照每两周给药一次，例如所述维持剂量先按照每周给药一次给予至少约 4 周、至少

约 8 周、至少约 12 周、至少约 16 周、至少约 20 周或至少约 24 周，然后维持剂量按照每两周给药一次。

一些实施方案中，所述给药方案包括如下任一所示方案：

- (1)
- 5 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 h) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- 10 (2)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
15 f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- (3)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
20 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- (4)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
25 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- (5)
- 30 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
- (6)
- 35 a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

- e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；
(7)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
5 c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周；或，
10 (8)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
15 每周 1 次施用约 5.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 至约 7.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

- 20 (1) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 25 (2) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 30 (3) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 35 (4) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

- 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 5 (5) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 10 (6) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 15 (7) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 20 (8) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (9) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 25 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (10) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 30 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；或，
- 35 (11) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

5 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

10 (1) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 28 周；
任选地，每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 16 周；

15 (2) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 24 周；
任选地，随后每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、
例如约 20 周；

20 (3) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周；
任选地，随后每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、
例如约 20 周；

25 (4) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 24 周；
或，

30 (5) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周，随后
35 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 12 周；

- (6) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 28 周；任选地，每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 16 周。
- 5 (7) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 24 周；任选地，随后每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周；
- 10 (8) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周，任选地，随后每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周；
- 15 (9) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.5mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周，
- 20 任选地，随后每两周 1 次施用约 6.0mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 20 周；
- (10) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 32 周；
- 25 (11) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 44 周；
- (12) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 28 周；或，
- 30 (13) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 35

每周 1 次施用约 5.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周、例如约 12 周。
一些实施方案中，所述方法改善或降低受试者的如下任一指标：

- 5 1) 糖代谢，例如空腹血浆葡萄糖、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗(HOMA 模型)、糖化血红蛋白 HbA1c；
 2) 血脂，例如总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和甘油三酯（TG）。
 一些实施方案中，所述方法改善或降低指的是相对于基线。
10 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的体重降低至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%或至少 25%。
 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的收缩压降低至少 4 毫米汞柱或至少 8 毫米汞柱。
 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的腰围减
15 至少 5cm、至少 10cm 或至少 15cm。

<糖尿病>

在一些实施方案中，本公开提供治疗 2 型糖尿病的方法，包括按照本公开的给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构
20 所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供改善 2 型糖尿病受试者体重控制的方法，包括按照上述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-
25 γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供改善 2 型糖尿病受试者血糖控制的方法，包括按照上述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-
30 γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供改善 2 型糖尿病受试者血脂控制的方法，包括按照上述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-
35 γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供改善 2 型糖尿病受试者血压（如高血压）的方法，包括按照上述给药方案向有需要的受试者施用目标药物，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-

OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供一种目标药物联合其他降糖药在制备治疗 2 型糖尿病的药物中的用途，其中所述其他降糖药为二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：

5 H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供下述目标药物，其用于治疗患有 2 型糖尿病的受试者；其中，所述受试者还接受其他降糖药的治疗，所述其他降糖药为二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的

10 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，本公开提供下述目标药物联合其他降糖药用于治疗 2 型糖尿病，所述其他降糖药为二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐：H-

15 YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

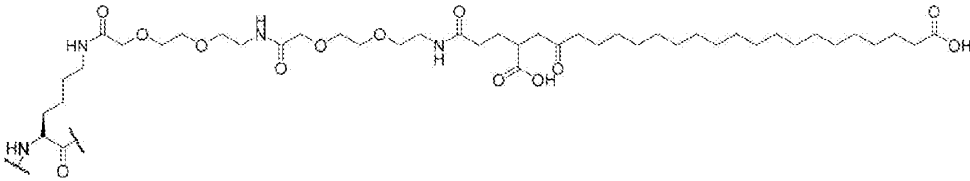
在一些实施方案中，本公开提供一种用于治疗 2 型糖尿病的药物组合物，包括有效治疗量的上述目标药物和其他降糖药，其中所述其他降糖药为二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-1

20 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

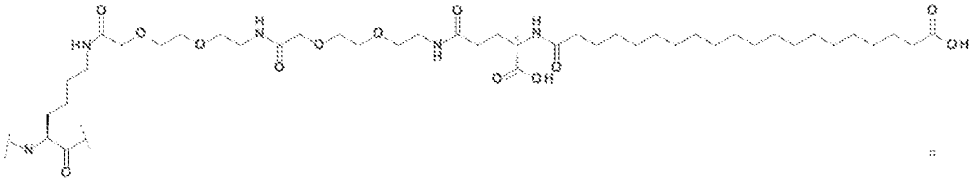
在一些实施方案中，本公开提供一种用于治疗 2 型糖尿病的试剂盒或制品，包括有效治疗量的上述目标药物和其他降糖药，其中所述其他降糖药为二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂，例如所述目标药物包含或为如下结构所示的 GLP-

25 1 类似物或其可药用盐：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：

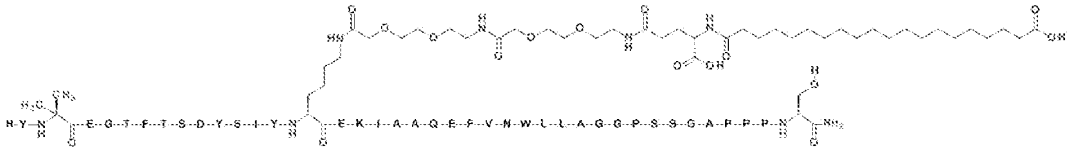


在一些实施方案中，所述 K(OEG-OEG-γGlu-C20-OH) 具有如下结构：

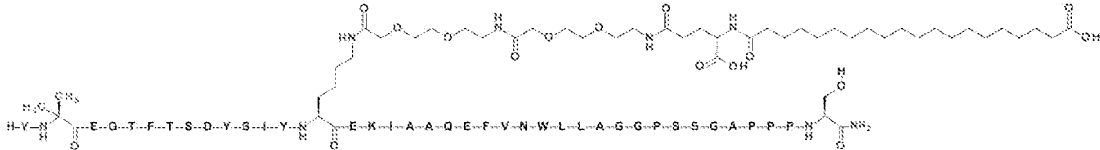


30

一些实施方案中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，



5 在一些实施方案中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物的乙酸盐或钠盐，



一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者的 HbA1c $\geq$ 7.5%和/或 HbA1c $\leq$ 11%。
10 一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者是单纯生活方式（例如饮食和/或运动控制）干预仍效果不佳的，例如是单纯生活方式干预仍血糖控制不佳的，例如是单纯生活方式干预后不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者是单纯生活方式干预后 HbA1c 仍大于 7%的，例如 HbA1c $\geq$ 7.5%。

一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者是接受二甲双胍治疗仍效果不佳的，
15 例如是接受二甲双胍治疗仍血糖控制不佳的，例如是二甲双胍治疗不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中，所述受试者是接受二甲双胍治疗后 HbA1c $>$ 7%的，例如 HbA1c $\geq$ 7.5%。

一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍效果不佳的，例如是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍血糖控制不佳的，
20 例如是接受二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗不能达到目标 HbA1c 的。一些实施方案中，所述受试者是二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗后 HbA1c $>$ 7%的，例如 HbA1c $\geq$ 7.5%的。

一些实施方案中，接受目标药物的受试者，还施用二甲双胍。
一些实施方案中，接受目标药物的受试者，还施用原稳定治疗的二甲双胍。
25 一些实施方案中，接受目标药物的受试者，还施用二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。
一些实施方案中，接受目标药物的受试者，还施用原稳定治疗的二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。

一些实施方案中，稳定治疗定义为接受目标药物治疗前药物（二甲双胍和 SGLT2 抑制剂）及每日总剂量没有变化，例如二甲双胍剂量 $\geq$ 1500 mg/日或最大耐受剂量（ $\geq$ 1000 mg/日）；SGLT2 抑制剂剂量为说明书中推荐的日剂量。
30

一些实施方案中，所述受试者的 BMI $\geq$ 22kg/m²和/或 BMI $\leq$ 40.0kg/m²。

- 一些实施方案中，所述受试者是肥胖的。
- 一些实施方案中，所述受试者是非肥胖的。
- 一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种：
- 1) 单纯生活方式干预（例如饮食和/或运动控制）或二甲双胍控制不佳的；
- 5 2) $HbA1c \geq 7.5\%$ 和/或 $HbA1c \leq 10.5\%$ ；
- 3) $BMI \geq 22\text{kg/m}^2$ 和/或 $BMI \leq 40.0\text{kg/m}^2$ 。
- 一些实施方案中，所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种：
- 1) 二甲双胍、二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍血糖控制不佳的；
- 2) $HbA1c \geq 7.5\%$ 和/或 $HbA1c \leq 11\%$ ；
- 10 3) $BMI \geq 22\text{kg/m}^2$ 和/或 $BMI \leq 40.0\text{kg/m}^2$ 。
- 一些实施方案中，所述糖尿病受试者为以下至少一种：
- 1) 正在服用二甲双胍、二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂；
- 2) $HbA1c \geq 7.5\%$ 和/或 $HbA1c \leq 11\%$ ；
- 3) $BMI \geq 22\text{kg/m}^2$ 和/或 $BMI \leq 40.0\text{kg/m}^2$ 。
- 15 一些实施方案中，所述目标药物维持剂量为 0.5 mg-10.0 mg、1.0 mg-6.0 mg 或 1.0 mg-5.0 mg；例如为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg 或约 4.5 mg。
- 一些实施方案中，所述目标药物以剂量递增方式或剂量滴定方式施用。
- 一些实施方案中，所述目标药物给药频率为每周给药一次。
- 一些实施方案中，所述目标药物从初始剂量开始施用，约每 4 周递增一次剂
- 20 量，剂量递增幅度为 1mg-2mg（例如选自约 1mg 和约 1.5mg 中的一种或多种），逐渐滴定到目标药物的维持剂量。
- 一些实施方案中，所述初始剂量为约 0.1 mg 至约 2.5 mg，例如，初始剂量为约 1.0 mg。
- 一些实施方案中，所述目标药物的初始剂量为约 1.0 mg，施用至少 4 周；然后
- 25 约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度选自约 1mg 和约 1.5mg 中的一种或多种，逐渐滴定到目标药物的维持剂量 1.0 mg-5.0 mg（例如为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg 或约 4.5 mg）。
- 一些实施方案中，所述目标药物约每 4 周剂量递增一次，每次递增是在前一次给药剂量的基础上增加剂量，例如在前一次给药剂量的基础上增加 1mg-2mg，
- 30 例如在前一次给药剂量的基础上增加约 1mg 或约 1.5mg。一些实施方案中，每一次剂量递增的幅度各自相同或不同，示例性的，初始剂量为约 1mg，第二剂量为约 2mg，剂量递增约 1mg，第三剂量为约 3mg，剂量递增约 1mg，维持剂量为 4.5mg，剂量递增约 1.5mg；示例性的，初始剂量为约 1mg，第二剂量为约 2mg，剂量递增约 1mg，第三剂量为约 3mg，剂量递增约 1mg，维持剂量为 4mg，剂量递增约 1mg。
- 35 一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每周给药一次。
- 一些实施方案中，所述给药方案包括如下任一所示方案：

- (1)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物，例如至少约 2 周。
- 5 (2)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物，例如至少约 2 周；
- 10 (3)
- a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 1 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - 15 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物，例如至少约 2 周；

一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

- (1) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
20 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (2) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (3) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
25 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (4) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
30 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (5) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
35 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

一些实施方案中，所述维持剂量的给药频率为每周给药一次。

一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

- 5 (1) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
 (2) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周；

或，

- 10 (3) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 36 周。

一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

- 15 (1) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
 (2) 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周；

- 20 (3) 每周 1 次施用 0.5 mg 至约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 至约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 36 周；

或，

25 一些实施方案中，所述给药方案包含如下任一所示方案：

- (1) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
 (2) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
30 (3) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周；

- (4) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
35 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周；或，
 (5) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

- 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 36 周。
一些实施方案中，所述方法降低受试者的体重。
- 5 一些实施方案中，所述方法改善或降低受试者的如下至少一种指标：
- 1) HbA1c;
 - 2) HbA1c<7.0%、HbA1c≤6.5%或 HbA1c<5.7%的受试者比例;
 - 3) 空腹血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽
 - 4) 混合餐后 2h 血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽;
 - 10 5) 胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗 (HOMA 模型, 如 HOMA-β、HOMA-IR);
 - 6) 平均 7 点自测血糖 (SMBG);
 - 7) 体重、腰围、BMI;
 - 8) 体重降低≥5%、降低≥10%或降低≥15%的受试者比例;
 - 9) HbA1c<7.0%且体重下降≥5%的受试者比例;
 - 15 10) HbA1c≤6.5 且体重下降≥10%的受试者比例;
 - 11) 血脂, 例如选自 TG、TC、LDL-C、non-HDL-C、HDL-C 中的一种或多种;
 - 12) 血压, 例如收缩压和/或舒张压。
- 一些实施方案中，所述方法改善或降低指的是相对于基线。
- 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的 HbA1c
- 20 降低至少 2%、至少 2.5%、至少 3%。
- 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的体重降低至少 3%、至少 5%或者至少 10%。
- 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的尿蛋白肌酐比值降低至少 15%、至少 30%、至少 45%或者至少 50%。
- 25 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的甘油三酯降低至少 10%、至少 20%、至少 25%或者至少 30%。
- 一些实施方案中，与基线相比，按照本公开的给药方法施用后受试者的收缩压降低至少 5%或至少 10%。
- 本公开还提供了另外一种示例性的实施方案：
- 30 实施方案 1. 预防或治疗代谢疾病的方法，包括按照约每周 1 次向有需要的受试者施用目标药物，其中，所述目标药物包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
- H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。
- 35 实施方案 2. 根据实施方案 1 所述的方法，其中，所述目标药物的维持剂量为 0.5 mg-10.0 mg 或 1.0 mg-8.0 mg，优选地，维持剂量为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0

mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0mg。

实施方案 3. 根据实施方案 1 或 2 所述的方法，其中，所述目标药物的剂量以剂量递增方式施用。

5

实施方案 4. 根据实施方案 1-3 中任一项所述的方法，所述目标药物从初始剂量开始施用，约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度为 1mg-2mg，逐渐递增到目标药物的维持剂量，

10 优选地，所述剂量递增幅度选自约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg 和约 2.0mg 中的一种或多种，

优选地，所述初始剂量为约 0.1 mg 至约 2.5 mg，更优选地，初始剂量为约 0.5mg、约 1.0 mg 或约 1.5mg。

15 实施方案 5. 根据实施方案 1-4 中任一项所述的方法，所述目标药物的初始剂量为约 0.5mg、约 1.0 mg 或约 1.5mg，施用至少约 4 周；

然后约每 4 周递增一次剂量，剂量递增幅度选自约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg 和约 2.0mg 中的一种或多种，逐渐滴定到目标药物的维持剂量 1.0 mg-8.0 mg；

20 优选地，所述维持剂量为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0mg。

20

实施方案 6. 根据实施方案 1-5 中任一项所述的方法，所述目标药物每一次剂量递增幅度各自相同或不同。

25 实施方案 7. 根据实施方案 1-6 中任一项所述的方法，所述维持剂量的给药频率为先按照每周给药一次，然后按照每两周给药一次，优选地，所述目标药物的维持剂量先按照每周给药一次给予至少约 4 周，然后维持剂量按照每两周给药一次。

实施方案 8. 根据实施方案 1-7 中任一项所述的方法，所述给药方案包含如下任一所示方案：

30 (1) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
任选地，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

35 每周 1 次施用约 2.0 mg 至约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
(2) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周；随后

- 任选地,随后每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
- (3) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
5 每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
任选地,随后每两周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
- (4) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
10 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周; 或,
- (5) 每周 1 次施用约 0.1 mg 至约 2.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
15 每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 7.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 9 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 至约 11mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 0.5 mg 至约 10.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
- (6) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
20 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
任选地, 随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
- (7) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
25 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
任选地, 随后每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周;
- (8) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
30 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周,
任选地, 随后每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周;
- (9) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
35 每周 1 次施用约 4.5mg 的目标药物至少约 4 周, 随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周,

- 任选地，随后每两周 1 次施用约 6.0mg 的目标药物至少约 4 周；
- (10) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
5 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (11) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (12) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
10 每周 1 次施用约 3.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；或，
- (13) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
15 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0mg 的目标药物至少约 4 周，随后
20 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (14) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物约 4 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (15) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
25 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周。

实施方案 9. 根据实施方案 1-8 任一项所述的方法，其中，所述代谢疾病为肥胖或超重。

30 实施方案 10. 一种在有需要的受试者中改善体重控制的方法，其包括按照实施方案 1-8 任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

35 实施方案 11. 一种在有需要的受试者中改善血糖控制的方法，其包括按照实施方案 1-8 任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

5 实施方案 12. 一种在有需要的受试者中改善血脂控制的方法，其包括按照实
施方案 1-8 任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

10 实施方案 13. 根据实施方案 1-12 任一项所述的方法，其中，所述代谢疾病为
糖尿病，优选为 2 型糖尿病。

实施方案 14. 一种在有需要的受试者治疗 2 型糖尿病的方法，其包括按照实
施方案 13 所述的方法向受试者施用目标药物，

15 其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂，

其中，所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种：

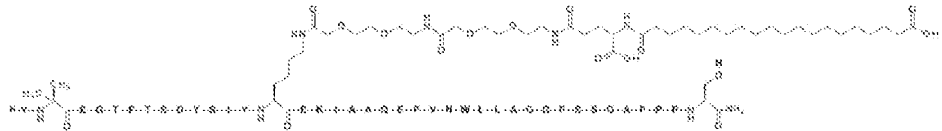
- 1) 单纯生活方式干预治疗效果不佳的；
- 2) 二甲双胍，或二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍效果不佳的
- 3) HbA1c ≥ 7.5% 和/或 HbA1c ≤ 11%；
- 20 4) BMI ≥ 22kg/m² 和/或 BMI ≤ 40.0kg/m²。

实施方案 15. 根据实施方案 13 或 14 所述的方法，其中，所述受试者还施用
二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。

25 实施方案 16. 根据实施方案 13-15 中任一项所述的方法，其中，所述方法改善
或降低受试者的如下至少一种指标：

- 1) HbA1c；
- 2) HbA1c < 7.0%、HbA1c ≤ 6.5% 或 HbA1c < 5.7% 的受试者比例；
- 3) 空腹血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽
- 30 4) 混合餐后 2h 血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽；
- 5) 胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗；
- 6) 平均 7 点自测血糖；
- 7) 体重、腰围、BMI；
- 8) 体重降低 ≥ 5%、降低 ≥ 10% 或降低 ≥ 15% 的受试者比例；
- 35 9) HbA1c < 7.0% 且体重下降 ≥ 5% 的受试者比例
- 10) 血脂，优选地所述血脂包括 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 中的一种或多种；
- 11) 血压，优选地所述血压包括收缩压和/或舒张压。

实施方案 17. 根据实施方案 1-18 中任一项所述的方法，其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，



5

。在一些实施方案中，所述目标药物的给药方式为经胃肠外给药，所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射。在一些实施方案中，所述目标药物的给药方式为腹部皮下注射给药。

在一些实施方案中，所述目标药物被配制为可注射的形式，例如，包含前述目标药物的药物组合物进一步包含缓冲剂、渗透压调节剂、pH 调节剂、抑菌剂中的至少一种。

在一些实施方案中，缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂和枸橼酸盐缓冲剂中的一种或多种。在一些实施方案中，缓冲剂为磷酸盐缓冲剂，例如磷酸氢二钠。

15 在一些实施方案中，药物组合物还包含渗透压调节剂。所述渗透压调节剂包括但不限于：盐(例如氯化钠、磷酸盐、枸橼酸钠、硼酸和酒石酸钠)、糖或糖醇(乳糖、海藻糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇)、氨基酸(例如 L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)、多羟糖醇[例如甘油、1,2-丙二醇(本公开中又称丙二醇)、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇]、聚乙二醇(例如 PEG 400)或其混合物。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂选自丙二醇、甘露醇、山梨醇、木糖醇、甘油、乳糖、海藻糖、蔗糖、葡萄糖、氯化钠、磷酸盐、枸橼酸钠、硼酸和酒石酸钠中一种或多种。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为氯化钠。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为丙二醇或甘露醇。

25 在一些实施方案中，所述药物组合物还包含药学上可接受的抑菌剂。在一些实施方案中，药学上可接受的抑菌剂包括但不限于：苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯乙醇、苯甲醇、乙醇、氯丁醇以及硫柳汞、溴硝丙二醇、苯甲酸、咪唑、氯己定、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苄索氯铵或其混合物。在一些实施方案中，药学上可接受的抑菌剂是苯酚。

30 在一些实施方案中，所述药物组合物是选自 WO2023083301 中公开的任意组分、浓度的药物组合物，本公开通过引用将前述专利中的组合物、制备方法等内容结合至本公开中。

在一些实施方案中，利用本公开提供的给药方案施用所述目标药物，可以显著降低肥胖受试者的体重，且对糖、脂代谢均有获益。

一些实施方案中，相比于其他 GLP-1 类似物（例如 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂，例如替尔泊肽），利用本公开提供的给药方案施用前述目标药物具有更优异的体重控制和/或血糖控制。

5 一些实施方案中，相比于其他 GLP-1 类似物（例如 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂，例如替尔泊肽），利用本公开提供的给药方案施用前述目标药物具有更优异的剂量优势。

一些实施方案中，相比于其他 GLP-1 类似物（例如 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂，例如替尔泊肽），利用本公开提供的给药方案施用前述目标药物具有减少的不良反应，例如低血糖风险降低，例如严重低血糖风险的降低。

10 一些实施方案中，本公开提供一种受试者减少低血糖（例如严重的低血糖）风险的方法，包括利用本公开提供的给药方案施用前述目标药物，例如受试者患有代谢性疾病，例如患有 2 型糖尿病。

术语

15 为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

除非上下文另外清楚要求，否则在整个说明书和权利要求书中，应将词语：“包含”、“具有”、“包括”等理解为具有包含意义，而不是排他性或穷举性意义；也即，“包括但不限于”的意义。

20 “约”、“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如，“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多 20% 的范围，例如 1%至 15%之间、在 1%至 10%之间、在 1%至 5%之间、在 0.5%至 5% 25 之间、在 0.5%至 1%之间变化，本公开中，数字或数值范围之前有术语“约”的每种情况也包括给定数的实施方案。除非另外说明，否则当具体值在本申请和权利要求中出现时，“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

术语“和/或”，例如“X 和/或 Y”应当理解为意指“X 和 Y”或“X 或 Y”并且应当被用来提供对两种含义或任一含义的明确支持。

30 “任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

术语“天然 GLP-1”是指肽的胰高血糖素家族或毒蜥外泌肽家族的天然存在的分子，其中：肽的胰高血糖素家族由前胰高血糖素原基因编码并且包括三种具有高度同源性的肽，即胰高血糖素(1-29)、GLP-1(1-37)和 GLP-2(1-33)；毒蜥外泌 35 肽是在蜥蜴中表达的肽，并且类似于 GLP-1，是促胰岛素的。在一些实施方案中，术语“天然 GLP-1”也指人 GLP-1(7-37)和人 GLP-1(7-36)。术语“天然

GIP”是指包含人 GIP 序列(1-42)序列的肽。

术语“GLP-1 类似物”是指与天然 GLP-1 相比(特别是与人 GLP-1(7-37)和人 GLP-1(7-36)相比),具有最多 25 个、最多 24 个、最多 23 个、最多 22 个、最多 21 个、最多 20 个、最多 19 个、最多 18 个、最多 17 个、最多 16 个、最多 15 个、最多 14 个、最多 13 个、最多 12 个、最多 11 个、最多 10 个、最多 9 个、最多 8 个、最多 7 个、最多 6 个、最多 5 个、最多 4 个、最多 3 个、最多 2 个、或 1 个氨基酸修饰或化学修饰,所述氨基酸修饰可以是氨基酸置换、添加和/或缺失;所述化学修饰可以是选自以下基团的化学修饰:酰胺、碳水化合物、烷基、酰基、酯、聚乙二醇(PEG)基团、唾液酸化基团、糖基化基团等。

在一些实施方案中, GLP-1 类似物是 GLP-1 受体激动剂。在一些实施方案中, GLP-1 类似物是 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂。

术语激动剂定义为激活所讨论的受体类型的物质,“活性”、“活化”、“激活”等是指如使用本领域中已知的检测法进行测定。

本公开所述的氨基酸“取代”是指一个氨基酸残基被不同所取代。

本公开所用术语“肽”涵盖具有修饰的氮末端和羧末端的肽的范畴。例如,包含以酰胺基团取代末端羧酸的氨基酸链也包括在命名为天然氨基酸的氨基酸序列内。

本公开所述的氢原子均可被其同位素(氘、氚、氙)所取代,本公开涉及的本公开化合物中的任一氢原子也均可被同位素原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1 至 3 个氢原子彼此独立地被取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物;其中所述其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“缓冲剂”指通过其酸-碱共轭组分的作用而耐受 pH 变化的缓冲剂。将 pH 控制在适当范围中的缓冲剂的例子包括醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、葡萄糖酸盐、组氨酸盐、草酸盐、乳酸盐、磷酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、甘氨酸甘氨酸和其它有机酸缓冲剂。

本公开所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem, 243, p3558(1968)中所述。

“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。“给予”和“处理”可以指例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。“给予”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另一种细胞体外和离体处理例如细胞。“处理”当应用于人、兽医学或研究受试者时，是指治疗处理、预防或预防性措施，研究和诊断应用。

“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，例如包含本公开的任一种结合化合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而己知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂，以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量(也称作“治疗有效量”)可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本公开的实施方案(例如治疗方法或制品)在缓解每个目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验(H 检验)、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定，其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：例如，待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

如本文所用，“血糖控制”是指管理糖代谢指标。示例性的，是指维持或降低空腹血浆葡萄糖、空腹血清胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗(HOMA 模型)等。

如本文所用，“体重控制”或“体重管理”指管理个体的肥胖或超重；“改善”体重管理指体重降低。

如本文所用，“滴定剂量”或“递增剂量”是指比患者所需的最高有效剂量更小的剂量。如本文所用，本发明涵盖“滴定剂量”或“递增剂量”可以变成所需的最高有效剂量，或如果观察到这个剂量是患者所需的有效剂量，则可以变成“维持剂量”。

如本文所用，“维持剂量”是指作为患者所需的最高有效剂量的剂量，并且当维持剂量小于所需的最高有效剂量时，这个维持剂量可以变成递增剂量。也就是说，如果对于具体患者，本发明涵盖的“约 4.5mg”维持剂量不是所需的最高有效剂量，

则 4.5 mg 维持剂量将反过来变成递增剂量，因为该具体患者的剂量将升高直至实现本公开涵盖的下一个最高维持剂量，例如 6.0mg 持续至少约 2 周。

如本文所用，“可药用盐”是技术人员熟知的。在一个实施方案中 GLP-1 类似物是可药用盐形式。在一个实施方案中 GLP-1 类似物是非盐的形式。

5 术语“受试者”、“患者”意指哺乳动物，尤其灵长类动物，尤其是人。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非是对本公开范围的限制。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如参照冷泉港实验室出版的《抗体技术实验手册》，《分子克隆手册》；或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

10

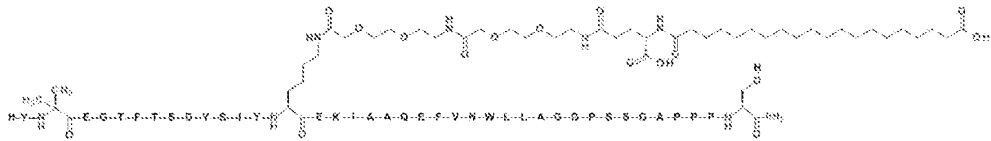
实施例 1. GLP-1 类似物的制备

GLP-1 类似物为 WO2023083301 (通过引用全文并入本公开)中的实施例 1 制备的化合物 18#，

15

化合物 18#的分子结构为：H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂

结构式如下：



20

实施例 2. GLP-1 类似物注射液的安全性、耐受性、药代动力学及药效学研究

在健康受试者中开展的随机、双盲、剂量递增、安慰剂对照的 I 期临床研究，旨在评估单次和多次皮下注射 GLP-1 类似物注射液的安全性、耐受性、药代动力学及药效学特征

25

健康受试者单次皮下注射 GLP-1 类似物注射液后，在 0.1 至 8.1mg 剂量范围内，药物缓慢吸收，各剂量组中位达峰时间 48~72h。达峰后药物浓度呈单指数型消除，各剂量组末端清除半衰期(t_{1/2})算数均值为 156~182h；平均滞留时间(MRT)几何均值为 251~288h。健康受试者 D22 第 4 次皮下注射 GLP-1 类似物注射液 0.9、2.7 和 5.4mg 后，药物缓慢吸收，各剂量组中位达峰时间 48~72h。达峰后药物浓度呈单指数型消除，各剂量组 t_{1/2} 算数均值为 169~192h；MRT 几何均值为 279~303h。稳态表观清除率(CL_{ss}/F) 几何均值 27.7~41.1ml/h，稳态表观分布容积(V_{ss}/F) 几何均值 7.61~10.2L。0.9 和 2.7mg D22 暴露蓄积比约为 2 倍。

30

健康受试者每周皮下注射 GLP-1 类似物，连续给药 4 周后 (D29, QW)，安慰

剂组、GLP-1 类似物注射液 0.9mg、2.7mg、5.4mg (2.7/2.7/4.0/5.4mg，滴定给药) 组体重相对基线的变化分别为：-1.15kg (-1.35%)、-4.29kg (-6.72%)、-5.94kg (-7.38%)、-7.73kg (-9.63%)，GLP-1 类似物各剂量组减重效应明显优于安慰剂组。

I 期研究中共 72 例受试者接受了 0.1~8.1mg 剂量范围内的 GLP-1 类似物单次或多次给药。在这 72 例受试者中，GLP-1 类似物相关不良事件(AE)的发生率为 65.3%(47/72)，最常见的不良事件是单次剂量递增阶段出现腹胀和恶心，多次递增剂量阶段出现尿酮体和恶心，所有不良事件均为轻度或中度（大部分为轻度），无严重低血糖或严重不良事件。。

10 **实施例 3. 在肥胖非糖尿病受试者中评估 GLP-1 类似物注射液的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床研究**

1. 试验药物

1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂，规格为 3 ml：30 mg。

15 **2. 入组受试者**

受试者必须符合以下所有标准才能进入本研究：

- 1). 年龄为 18~65 周岁(含临界值)，性别不限；
- 2). 筛选时体重指数(BMI)28.0~40.0kg/m²(包括两端)；
- 3). 自述筛选前已饮食运动控制 3 个月或以上，且近 3 个月内体重变化(3 个月
- 20 内最大体重与最小体重的差值)不超过 5kg。

3. 给药方案

通过腹部皮下注射给与 GLP-1 类似物注射液或安慰剂，餐前或餐后均可，具体给药方案如下：

25 表 1. 第一治疗期(0~23 周)和第二治疗期(24~31 周)的给药方案

给药周	1.0 mg QW 组	3.0 mg QW 组	4.5 mg QW 组	6.0 mg QW 组
0~3 周	0.5 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.5 mg
4~7 周	1.0 mg	2.0 mg	2.0 mg	3.0 mg
8~11 周	1.0 mg	3.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
12~15 周	1.0 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg
16~19 周	1.0 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg
20~23 周	1.0 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg
24~27 周	1.0 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg
28~31 周	1.0 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg

表 2.第二治疗期(32~51 周)的给药方案

给药周	安慰剂 / 3.0 mg QW 组	1.0 mg QW/ 3.0 mg QW 组	3.0 mg QW/ 3.0 mg QW 组	3.0 mg QW/ 3.0 mg Q2W 组	4.5 mg QW/ 4.5 mg QW 组	4.5 mg QW/ 4.5 mg Q2W 组	6.0 mg QW/ 6.0 mg QW 组	6.0 mg QW/ 6.0 mg Q2W 组
32~35 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	3.0 mg/2w	4.5 mg	4.5 mg/2w	6.0 mg	6.0 mg/2w
36~39 周	2.0 mg	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg/2w	4.5 mg	4.5 mg/2w	6.0 mg	6.0 mg/2w
40~43 周	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg/2w	4.5 mg	4.5 mg/2w	6.0 mg	6.0 mg/2w
44~47 周	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg/2w	4.5 mg	4.5 mg/2w	6.0 mg	6.0 mg/2w
48~51 周	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg	3.0 mg/2w	4.5 mg	4.5 mg/2w	6.0 mg	6.0 mg/2w

4. 结果评价

4.1 有效性评价

5 有效性评价指标包括体重、腰围、BMI、血压(收缩压、舒张压)、糖代谢(空腹血浆葡萄糖、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗(HOMA 模型*)、HbA1c)、血脂(TC、LDLC、HDL-C、TG)。

*注：稳态模型评价(HOMA)下的胰岛素抵抗(HOMA-IR)采用以下公式计算：

$$\text{HOMA} - \text{IR} = [\text{空腹血糖水平}(\text{FPG}, \text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素水平}(\text{FINS}, \text{mIU/L})] / 22.5$$

10 4.2 安全性评价

安全性评价指标包括不良事件、实验室指标、12-导联心电图、生命体征、体格检查、PHQ-9 评分等。

4.3 结果

15 249 名体重指数为 28-40kg/m² 的中国成年人按表 1 所示的第一治疗期的给药方案接受每周一次的 GLP-1 类似物注射液皮下注射（1.0 mg QW 组，3.0 mg QW 组，4.5 mg QW 组，6.0 mg QW 组）或安慰剂，为期 24 周（24W）。

20 第 24 周时，1.0 mg QW 组，3.0 mg QW 组，4.5 mg QW 组，6.0 mg QW 组中受试者体重与基线相比的平均百分比变化分别为-5.4%（95% CI -7.3%至-3.5%）、-13.4%（-15.2%至-11.5%）、-14.0%（-15.9%至-12.1%）和-16.8%（-18.8%至-14.9%），而安慰剂组为-0.1%（-2.1%至 1.8%）（与安慰剂的所有比较中，P<0.0001）。1.0 mg QW 组，3.0 mg QW 组，4.5 mg QW 组，6.0 mg QW 组体重下降≥5%的参与者比例分别为 52.0%、88.2%、92.0%、91.8%和 10.2%。此外，GLP-1 类似物在降低血压、调节血糖水平、抑制胰岛素抵抗和降低甘油三酯水平方面的效果优于安慰剂。W24 时，GLP-1 类似物组收缩压与基线相比的最小二乘平均变化范围为-4.46 至-

8.33 毫米汞柱（安慰剂：-0.41 毫米汞柱），GLP-1 类似物组腰围与基线相比的最小二乘平均变化范围为-5.14 至-12.73 厘米（安慰剂：-1.82 厘米）。大多数不良事件（AEs）的严重程度为轻度或中度，最常见的不良事件是恶心、腹泻、食欲下降和呕吐，主要发生在剂量递增期间。没有出现与治疗相关的严重不良反应，也没有参与者因与治疗相关的不良反应而中断治疗。

5 结论：GLP-1 类似物能有效降低体重、血压、血糖和甘油三酯，安全性良好。这些数据支持将 GLP-1 类似物用于肥胖症治疗的进一步临床开发。

10 实施例 4. 评估 GLP-1 类似物注射液在 2 型糖尿病受试者中的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的II期临床研究

1. 试验药物
- 1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂。
2. 入组受试者
- 15 受试者必须符合以下所有标准才能进入本研究：
- 1) 年龄为 18~65 周岁（含临界值），性别不限；
- 2) 根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》标准确诊为 2 型糖尿病，达到诊断标准至少 6 个月；
- 3) 筛选前经单纯生活方式干预至少 8 周，或者单用二甲双胍（日剂量≥1000mg）
- 20 稳定治疗至少 8 周，稳定治疗定义为药物及每日剂量没有变化；
- 4) 筛选时 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$ ；
- 5) 筛选时体重指数(BMI)22.0~40.0kg/m²(包括两端)；
- 6) 筛选前 3 个月内体重变化(3 个月内最大体重与最小体重的差值)不超过 5kg。

- 25 3. 给药方案
- 通过腹部皮下注射给予试验用药品，一周一次，餐前或餐后均可。
- 第一治疗期（0-19 周）GLP-1 类似物注射液给药剂量分别为 1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.5 mg，以及安慰剂，治疗 20 周。
- 第二治疗期（20-31 周）给药剂量维持第一治疗期的 GLP-1 类似物注射液/安慰剂剂量不变，原试验药物组另加用安慰剂，原安慰剂组另加用试验药物 1.0mg，
- 30 治疗 12 周。

具体给药方案如下：

表 3. 第一治疗期（0-19 周）和第二治疗期（20-31 周）的给药方案

给药剂量		1.0 mg 剂量组	2.0 mg 剂量组	3.0 mg 剂量组	4.5 mg 剂量组
第一治疗期	0~3 周	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.5 mg
	4~7 周	1.0 mg	2.0 mg	2.0 mg	3.0 mg

	8~11 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
	12~15 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
	16~19 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
第二治疗期*	20~23 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
		+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg
	24~27 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
		+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg
	28~31 周	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.5 mg
		+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg	+1.0 mg

*注：第二治疗期每周给药 2 针（包括 1 针 GLP-1 类似物注射液与 1 针安慰剂）

4. 结果评价

4.1 有效性评价

5 有效性评价指标包括 HbA1c、空腹及混合餐后 2h 血浆葡萄糖、空腹及混合餐后 2h 血清胰岛素和 C 肽、胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗（HOMA 模型）、7 点 SMBG 谱、体重、腰围、血脂（TC、LDL-C、HDL-C、TG）、血压（收缩压、舒张压）等。

10 4.2 安全性评价

不良事件、低血糖事件、实验室指标、12-导联心电图、生命体征等。

4.3 结果

15 199 名 2 型糖尿病受试者按照 1:1:1:1:1 的比例随机分配接受每周一次皮下注射的 GLP-1 类似物（1.0 mg，2.0 mg，3.0 mg 和 4.5 mg）或安慰剂，给药 20 周。主要终点是给药 20 周后，糖化血红蛋白（HbA1c）相对基线的变化。

五个研究组的 HbA1c 基线水平相当，平均水平在 8.2%-8.7%之间。截至数据截止日（2024 年 5 月 1 日），199 名受试者中有 187 人（94.0%）完成了为期 20 周的研究治疗。第 20 周时，GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组中受试者 HbA1c 相比于基线的最小二乘均数（LS Mean）变化分别为-2.1%（95% CI -2.4%至-1.9%）、-2.6%（95% CI -2.8%至-2.3%）、-2.7%（95% CI -2.9%至-2.4%）和-2.5%（95% CI -2.7%至-2.2%），而安慰剂组为-0.3%（95% CI -0.6%至 0%）（相对于安慰剂组，所有比较组单侧 p<0.0001）。第 20 周时，GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组中达到 HbA1c<7.0%目标值的受试者比例为：75.0%、90.2%、84.6%和 90.0%（安慰剂组：12.8%），达到 HbA1c≤6.5%的受试者比例为：62.5%、80.5%、69.2%和 90.0%（安慰剂组：2.6%），达到 HbA1c<5.7%的受试者比例为：17.5%、26.8%、28.2%和 35.0%（安慰剂组：0%）。

相对于基线，第 20 周 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组体重的 LS Mean 变化分别为：-3.1%、-4.9%、-5.5%和-7.1%（安慰剂：-0.6%）。

30 相对于基线，第 20 周 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg

组尿蛋白肌酐比值（UACR）的 LS Mean 变化分别为：-18.1%、-30.5%、-46.5%和-49.5%（安慰剂：2.5%）。

相对于基线，第 20 周 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组甘油三酯（TG）的 LS Mean 变化分别为：-10.0%、-25.9%、-25.7%和-27.9%（安慰剂：-6.9%）。

相对于基线，第 20 周 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组收缩压（SBP）的 LS Mean 变化分别为：-8.3%、-7.4%、-10.0%和-6.7%（安慰剂：-1.2%）。

此外，在第 20 周时，所有剂量的 GLP-1 类似物组在降低空腹血浆葡萄糖、餐后 2 小时血浆葡萄糖、7 点自测血糖和收缩压方面均优于安慰剂。

GLP-1 类似物组大多数不良事件为轻度或中度，最常见的是腹泻、食欲下降、恶心、腹胀和上呼吸道感染，如表 4 所示。GLP-1 类似物组与安慰剂组的严重不良事件发生率相当。无临床意义（<3 mmol/L）或严重的低血糖症报告。

表 4：不良反应

	GLP-1 类似物				安慰剂 (N=39)
	1.0mg (N=40)	2.0mg (N=41)	3.0mg (N=39)	4.5mg (N=40)	
AE	30 (75.0)	35 (85.4)	32 (82.1)	34 (85.0)	30 (76.9)
发生率≥5%的治疗期间药物相关的胃肠道不良反应					
腹泻	6 (15.0)	10 (24.4)	10 (25.6)	14 (35.0)	2 (5.1)
恶心	4 (10.0)	7 (17.1)	9 (23.1)	9 (22.5)	0
腹胀	2 (5.0)	1 (2.4)	3 (7.7)	6 (15.0)	0
呕吐	2 (5.0)	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.5)	0
肠胃气胀	1 (2.5)	1 (2.4)	0	2 (5.0)	0
腹部不适	0	2 (4.9)	0	2 (5.0)	0
腹痛	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)	0
胃食管反流病	0	0	0	3 (7.5)	1 (2.6)
低血糖					
2-3 级	0	0	0	0	0

在使用二甲双胍亚组中，第 20 周时 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组中受试者 HbA_{1c} 相比于基线的 LS Mean 变化分别为-2.0%（95% CI -2.4%至-1.6%）、-2.4%（95% CI -2.8%至-2.0%）、-2.9%（95% CI -3.3%至-2.5%）和-2.2%（95% CI -2.6%至-1.8%），而安慰剂组为-0.1%（95% CI -0.4%至 0.5%）（相对于安慰剂组，所有比较组单侧 p<0.0001）。在未使用二甲双胍亚组中第 20 周时 GLP-1 类似物 1.0 mg 组，2.0 mg 组，3.0 mg 组，4.5 mg 组中受试者 HbA_{1c} 相比于基线的 LS Mean 变化分别为-2.3%（95% CI -2.7%至-2.0%）、-2.7%（95% CI -3.1%至-2.4%）、-2.5%（95% CI -2.9%至-2.2%）和-2.7%（95% CI -3.1%至-2.4%），

而安慰剂组为-0.7%（95% CI -1.0%至 0.3%）（相对于安慰剂组，所有比较组单侧 $p<0.0001$ ）。

结论：与安慰剂相比，GLP-1 类似物在 T2DM 患者中被证实具有优异的血糖控制和体重降低效果，具有可接受的安全性和低血糖风险低。这些数据将支持 GLP-1 类似物用于 T2DM 治疗的进一步临床开发。

实施例 5. 在健康受试者中 GLP-1 类似物注射液对二甲双胍药代动力学影响的研究

1. 试验药物

- 1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂。
- 2) 市售盐酸二甲双胍片（格止华），默克制药有限公司。

2. 入组受试者

关键入选标准：

- 1. 年龄为 18~45 周岁（含临界值）的健康男性；
- 2. 男性体重 ≥ 50 kg，体重指数(BMI)在 20.0~30.0 kg/m² (含临界值)范围内；
- 3. 糖化血红蛋白（HbA1c） $<6.0\%$ 。

3. 实验目的

主要研究目的：

评价在健康受试者中 GLP-1 类似物注射液 2 mg 单次皮下注射对二甲双胍暴露量的影响。

次要研究目的：

评价在健康受试者中 GLP-1 类似物注射液 2 mg 单次皮下注射对二甲双胍其他药代动力学（PK）参数的影响。

评价在健康受试者中 GLP-1 类似物注射液 2 mg 单次皮下注射联合盐酸二甲双胍片的安全性。

评价 GLP-1 类似物注射液 2 mg 单次皮下注射在健康受试者中的 PK 特征。

4. 给药方案

盐酸二甲双胍片(格华止)：于第 1 天开始，早晚标准餐后口服，500mg/次，每天两次(BID)，连续口服 3.5 天至第 4 天早餐后；于第 7 天早餐后开始第 2 轮口服，仍为 500mg/次，BID，连续口服 3.5 天至第 10 天早餐后。每日服药时间尽量保持一致。

GLP-1 类似物注射液 2mg 采用皮下注射单次给药，于第 7 天早上给药（在口服盐酸二甲双胍片之前完成给药）。

5. PK 评价

采用经过验证的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法检测血浆中二甲双胍、GLP-1 类似物的浓度，使用标准非房室模型进行 PK 参数计算。

5 6. 安全性

不良事件、体格检查、生命体征、实验室检查和 12-导联心电图等。

实施例 6. 在二甲双胍单药或联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病受试者中比较 GLP-1 类似物与司美格鲁肽的有效性和安全性的研究

10 1. 试验药物

- 1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂。
- 2) 市售司美格鲁肽注射剂，丹麦诺和诺德公司。

15 2. 试验人群

二甲双胍单药或其联合 SGLT2 抑制剂治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病受试者。

3. 入组受试者

20 关键入选标准：

- 1. 年龄为≥18 周岁，性别不限；
- 2. 根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》标准确诊为 2 型糖尿病，筛选时达到诊断标准>90 天；
- 3. 筛选前 3 个月至随机前使用以下降糖药物稳定治疗：单用二甲双胍，或二甲双胍联合一种 SGLT2 抑制剂；
- 注：稳定治疗定义为药物及每日总剂量没有变化，二甲双胍剂量≥1500 mg/日或最大耐受剂量（≥1000 mg/日）；SGLT2 抑制剂剂量为说明书中推荐的日剂量。
- 4. 筛选时 7.5% ≤HbA1c ≤11.0%；
- 5. 筛选时体重指数(BMI) ≥24.0 kg/m²；
- 6. 筛选前 3 个月内(含筛选访视)体重变化(3 个月内最大体重与最小体重的差值) 不超过 5 kg。

4. 给药方案

35 在腹部、大腿或上臂外侧进行皮下注射给予 GLP-1 类似物或司美格鲁肽，每周一次 (QW)，餐前或餐后均可。

第一治疗期目标给药剂量分别为 GLP-1 类似物 2 mg (滴定 4 周)、GLP-1 类似物 4 mg (滴定 12 周) 及司美格鲁肽 1 mg (滴定 8 周)，治疗 36 周。

第二治疗期时，第一治疗期使用的 GLP-1 类似物注射液/司美格鲁肽剂量保持不变，治疗期 16 周。各组具体给药方案如下：

表 5：给药方案

给药时长	GLP-1 类似物剂量组		司美格鲁肽
	2 mg 组	4 mg 组	1 mg 组
第一治疗期-滴定期（最长 12 周）			
W0~W3（第 1~4 周，共 4 周）	1 mg QW	1 mg QW	0.25 mg QW
W4~W7（第 5~8 周，共 4 周）	2 mg QW	2 mg QW	0.5 mg QW
W8~W11（第 9~12 周，共 4 周）	2 mg QW	3 mg QW	1 mg QW
第一治疗期-维持期（共 24 周）			
W12~W35（第 13~36 周，共 24 周）	2 mg QW	4 mg QW	1 mg QW
第二治疗期（共 16 周）			
W36~W51（第 37~52 周，共 16 周）	2 mg QW	4 mg QW	1 mg QW

注：QW=每周一次

5

5. 结果评价

5.1 有效性评价

有效性评价指标包括 HbA1c、空腹及混合餐后 2h 血浆葡萄糖、空腹及混合餐后 2h 血清胰岛素和 C 肽、胰岛素 β 细胞功能（HOMA-β）、胰岛素抵抗（HOMA-IR）、平均 7 点自测血糖（SMBG）、体重、腰围、BMI、血压（收缩压、舒张压）、血脂（TG、TC、LDL-C、non-HDL-C、HDL-C）等。

10

5.2 安全性评价

安全性评价指标包括 AE、低血糖事件、实验室指标、心电图、生命体征、体格检查等。

15

实施例 7. 在超重或肥胖受试者中评估 GLP-1 类似物注射液的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的III期临床研究

1. 试验药物

1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂，规格为 3 ml：12 mg、3 ml：24 mg、3 ml：30 mg。

20

2. 入组受试者

受试者必须符合以下所有标准才能进入本研究：

1). 年龄为≥18 周岁，性别不限；

25

2). 筛选时 BMI 满足以下标准：

≥28.0 kg/m²，或

≥24.0 kg/m² 且伴有至少 1 种体重相关的合并症：

3). 自述筛选前已饮食运动控制 3 个月或以上，且近 3 个月内体重变化（3 个月内最大体重与最小体重的差值）≤5 kg。

3. 给药方案

在腹部、大腿外侧或上臂外侧进行皮下注射给与 GLP-1 类似物注射液或安慰剂，餐前或餐后均可，具体给药方案是如下表 6 所示的方案：

5表 6. 给药方案

给药时长	2.0 mg 剂量组	4.0 mg 剂量组	6.0 mg 剂量组
第一治疗期			
4 周	1.0 mg QW	1.0 mg QW	1.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW	2.0 mg QW	2.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW	3.0 mg QW	3.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW	4.0 mg QW	4.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW	4.0 mg QW	5.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW	4.0 mg QW	6.0 mg QW
第二治疗期			
24 周	2.0 mg QW	4.0 mg QW	6.0 mg QW

4. 结果评价

4.1 有效性评价

10有效性评价指标包括体重、腰围、BMI、血压（收缩压、舒张压）、血脂（TG、TC、LDL-C、non-HDL-C、HDL-C）、糖代谢（空腹血浆葡萄糖、空腹血清胰岛素、HbA1c、HOMA-IR）、生理功能评分（SF-36 v2）、hsCRP、总脂肪量、瘦体重重量、UACR。

*注：稳态模型评价(HOMA)下的胰岛素抵抗(HOMA-IR)采用以下公式计算：

15
$$HOMA-IR = \frac{\text{空腹血糖水平(FPG, mmol/L)} \times \text{空腹胰岛素水平(FINS, mIU/L)}}{22.5}$$

4.2 安全性评价

安全性评价指标包括不良事件、生命体征、体格检查、实验室指标、12-导联心电图、PHQ-9 评分等。

20**实施例 8. 在超重或肥胖受试者中评估 GLP-1 类似物注射液的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的临床研究**

1. 试验药物

1) 实施例 1 制备的 GLP-1 类似物，剂型为注射剂。

2. 试验人群

25单纯饮食运动控制不佳的超重合并至少 1 种体重相关合并症的受试者或肥胖受试者。

3. 入组受试者

受试者必须符合以下所有标准才能进入本研究:

- 1). 年龄为 18-65 周岁（含临界值），性别不限；
- 2). 筛选时体重指数（BMI）满足以下标准：

5- 28.0-40.0kg/m²（包含两端），或

- 24.0（包含）-28.0（不包含）kg/m²且合并至少 1 种体重相关的合并症
- 3). 自述筛选前已饮食运动控制 3 个月或以上，且近 3 个月内体重变化（3 个月内最大体重与最小体重的差值）不超过 5 kg；

3. 给药方案

- 10- 通过腹部皮下注射给与 GLP-1 类似物注射液或安慰剂，一周一次，餐前或餐后均可。GLP-1 类似物注射液或安慰剂从 1.0 mg QW 起始，每 4 周增加一次剂量，逐渐滴定达到目标剂量 8.0 mg QW，具体给药方案是如下表 7 所示的方案：

表 7：给药方案

给药时长	给药剂量
滴定期 24 周	
4 周	1.0 mg QW
4 周	2.0 mg QW
4 周	3.0 mg QW
4 周	4.0 mg QW
4 周	5.0 mg QW
4 周	6.0 mg QW
维持期 12 周	
12 周	8.0 mg QW

4. 结果评价

15 4.1 有效性评价

有效性评价指标包括体重、腰围、BMI、血压（收缩压、舒张压）、糖代谢（空腹血浆葡萄糖、空腹血清胰岛素、HbA1c）、血脂（TG、TC、LDL-C、non-HDL-C、HDL-C）。

4.2 安全性评价

- 20- 安全性评价指标包括不良事件、实验室指标、12-导联心电图、生命体征、体格检查、PHQ-9 评分等。

4.3 结果

- 25- 给药 36 周后，GLP-1 类似物 8.0mg 组受试者体重较基线变化百分比为-22.82%，与安慰剂组比较差值的最小二乘均值为-21.09%，显著优于安慰剂。
- 给药 36 周后，GLP-1 类似物 8.0mg 组减重≥20%的受试者比例为 59%。
- GLP-1 类似物 8.0 mg 组具有良好的安全性。大多数不良事件为轻度。胃肠道相关的不良事件主要发生在剂量递增期。

权利要求书:

1. 预防或治疗代谢疾病的方法，包括按照约每周 1 次向有需要的受试者施用目标药物，其中，所述目标药物的给药方案包括：

- 5 每周 1 次施用初始剂量的所述目标药物至少约 1 周，随后，
 任选地，每周 1 次施用递增剂量的所述目标药物至少约 1 周，随后，
 每周 1 次施用维持剂量的所述目标药物至少约 2 周；
 其中，所述维持剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，或约 1.0 mg 至约 8.0 mg；
 优选为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约 8.0
10 mg；
 其中，所述目标药物选自 GLP-1 类似物或其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述目标药物为 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动剂，优选为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，

- 15 H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中，所述初始剂量选自约 0.1 mg 至约 2.5 mg，或约 0.5 mg 至约 1.5 mg；优选为约 0.5 mg、约 1.0 mg 或约 1.5 mg。

- 20 4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中，所述递增剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，约 1.0 mg 至约 6.0 mg；优选为约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0 mg、约 4.5 mg、约 5.0 mg 或约 6.0 mg。

25 5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其中，所述递增剂量包括第二剂量、第三剂量、第四剂量、第五剂量和第六剂量中的至少一个；

 所述第二剂量选自约 1.0 mg 至约 5.0 mg，或约 2.0 mg 至约 3.0 mg；优选为约 2.0 mg 或约 3.0 mg；

- 所述第三剂量选自约 1.0 mg 至约 7.5 mg，或约 3.0 mg 至约 4.5 mg；优选为约
30 3.0 mg 或约 4.5 mg；

 所述第四剂量选自约 1.0 mg 至约 9.0 mg，或约 4.0 mg 至约 5.0 mg；优选为约 4.0 mg；

 所述第五剂量选自约 1.0 mg 至约 11.0 mg，或约 5.0 mg 至约 6.0 mg；优选为约 5.0 mg；

- 35 所述第六剂量选自约 1.0 mg 至约 11.0 mg，或约 6.0 mg 至约 7.0 mg；优选为约 6.0 mg。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的方法，其中，
施用初始剂量的目标药物至少约 2 周，优选约 4 周；和/或，
施用递增剂量的目标药物至少约 2 周，优选约 4 周；和/或，
施用维持剂量的目标药物至少约 4 周。

5

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法，其中，所述目标药物的给药方案
包括如下所述方案：

- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周；随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
 - 或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

- c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
5 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
10 或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
15 每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
d) 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的方法，其中，所述目标药物的给药方案
20 包括如下所示方案：
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；随后
d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
25 d) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
或，
30 a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
d) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
或，
a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
35 b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

- d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 5 d) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 10 d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 15 d) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 20 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- d) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周；
或，
 - a) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - b) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 - c) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 25 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 30 d) 每周 1 次施用约 8.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中，所述给药给药方案还包括
二治疗期，所述第二治疗期包括：
- 1) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周；或，
 - 35 2) 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；或，
 - 3) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后

- 每两周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 2 周；或，
- 4) 每周 1 次施用维持剂量的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用第七剂量的目标药物至少约 1 周，随后
每周 1 次施用第八剂量的目标药物至少约 2 周；
- 5 优选地，所述维持剂量选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，或约 1.0 mg 至约 8.0 mg；
优选为约 1.0 mg、约 2.0 mg、约 3.0 mg、约 4.0mg、约 4.5 mg、约 6.0 mg 或约
8.0mg；
- 优选地，所述第七剂量、第八剂量彼此独立地选自约 0.5 mg 至约 10.0 mg，约
1.0 mg 至约 5.0 mg，或约 2.0 mg 至约 3.0 mg；优选为约 2.0 mg 或约 3.0 mg。
- 10 10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的方法，其中，所述第二治疗期包括如下
所示方案：
- e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 15 或，
e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
20 f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
25 或，
e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
30 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
或，
e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的方法，其中，所述第二治疗期包含如下所示方案：

- 5 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
 或，
 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
 或，
10 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 f) 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
 或，
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周；
 或，
15 e) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 24 周或
 约 28 周；
 或，
 e) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 28 周；
 或，
20 e) 每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周或约 28 周；
 或，
 e) 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周；
 或，
 e) 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周或约 28 周；
25 或，
 e) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
 g) 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 4 周，随后
 h) 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周。

30 12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的方法，其包括如下任一所示方案：

- (1) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
35 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
 (2) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后

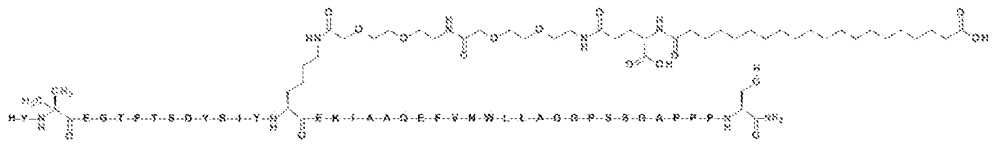
- 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 5 (3) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (4) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 10 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 15 (5) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 20 (6) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 25 每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (7) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 30 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (8) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- (9) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 35 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周；

- (10) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 5 (11) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周；
- 10 (12) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后
- 15 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 2 周，随后每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周。
13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的方法，其包含如下任一所示方案：
- (1) 每周 1 次施用约 0.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 20 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周；
- (2) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 25 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后每两周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- (3) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 30 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周或约 28 周；
- (4) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 35 每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 12 周，随后

- 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
每两周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- (5) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 5 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
- (6) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 10 每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周，随后
每两周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周；
- (7) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 15 每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
- (8) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
- 20 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周；
- (9) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 20 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周、约 24 周或约
- 25 28 周；
- (10) 每周 1 次施用约 1.5 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 16 周，随后
每周 1 次施用约 4.5 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 8 周；
- 30 (11) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 12 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 28 周；
- 35 (12) 每周 1 次施用约 1.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 2.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后

每周 1 次施用约 3.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 4.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 5.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，随后
5 每周 1 次施用约 6.0 mg 的目标药物至少约 4 周，例如约 24 周。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的方法，其中，所述目标药物包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，



10
15 15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的方法，其中，所述代谢疾病为肥胖或超重。

16. 一种在有需要的受试者中改善体重控制的方法，其包括按照权利要求 1-13
15 任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

20 17. 一种在有需要的受试者中改善血糖控制的方法，其包括按照权利要求 1-13
任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

25 18. 一种在有需要的受试者中改善血脂控制的方法，其包括按照权利要求 1-13
任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

19. 根据权利要求 1-18 任一项所述的方法，其中，所述代谢疾病为糖尿病，优选为 2 型糖尿病。

35 20. 一种在有需要的受试者治疗 2 型糖尿病的方法，其包括按照权利要求 1-13

任一项所述的方法向受试者施用目标药物，

其中，所述目标药物为包含如下所示结构的 GLP-1 类似物或其可药用盐，
H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-γGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂，

5 其中，所述 2 型糖尿病受试者为以下至少一种：

- 1) 单纯生活方式干预治疗效果不佳的；
- 2) 二甲双胍，或二甲双胍联合 SGLT2 抑制剂治疗仍效果不佳的
- 3) HbA1c $\geq$ 7.5%和/或 HbA1c $\leq$ 11%；
- 4) BMI $\geq$ 22kg/m² 和/或 BMI $\leq$ 40.0kg/m²。

10

21 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中，所述受试者还施用二甲双胍，或者二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。

22. 根据权利要求 19-21 中任一项所述的方法，其中，所述方法改善或降低受
15 试者的如下至少一种指标：

- 1) HbA1c；
- 2) HbA1c $<$ 7.0%、HbA1c $\leq$ 6.5%或 HbA1c $<$ 5.7%的受试者比例；
- 3) 空腹血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽
- 4) 混合餐后 2h 血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽；
- 20 5) 胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗；
- 6) 平均 7 点自测血糖；
- 7) 体重、腰围、BMI；
- 8) 体重降低 $\geq$ 5%、降低 $\geq$ 10%或降低 $\geq$ 15%的受试者比例；
- 9) HbA1c $<$ 7.0%且体重下降 $\geq$ 5%的受试者比例
- 25 10) 血脂，优选地所述血脂包括 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 中的一种或多种；
- 11) 血压，优选地所述血压包括收缩压和/或舒张压。