

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524180
(P2024-524180A)

(43)公表日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 H 0 4 5
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
C 0 7 K 14/605 (2006.01)	C 0 7 K 14/605	Z N A

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全70頁)

(21)出願番号	特願2023-578701(P2023-578701)	(71)出願人	594197872
(86)(22)出願日	令和4年6月22日(2022.6.22)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85)翻訳文提出日	令和6年2月16日(2024.2.16)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86)国際出願番号	PCT/US2022/034437		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87)国際公開番号	WO2022/271767		ポレイト センター (番地なし)
(87)国際公開日	令和4年12月29日(2022.12.29)	(74)代理人	100092783
(31)優先権主張番号	63/213,956		弁理士 小林 浩
(32)優先日	令和3年6月23日(2021.6.23)	(74)代理人	100095360
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 片山 英二
	米国(US)	(74)代理人	100103182
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 日野 真美
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100139310
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 吉光 真紀
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(72)発明者	コスクン, タマー
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インクレチン類似体の使用方法及びインクレチン類似体を含む組成物

(57)【要約】

グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストなどの、週1回の投与に好適な長時間作用型インクレチン類似体の用量を決定及び投与することを含む、インクレチン類似体の用量及び投与レジメンが開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体における血糖コントロールを改善する方法であって、前記方法は、

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、前記個体に投与することを含み、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg である、方法。

【請求項 2】

前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 2 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、前記個体に投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記第 2 の週 1 回用量は、前記第 1 の週 1 回用量未満である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の週 1 回用量は、前記第 1 の週 1 回用量と同じである、請求項 2 に記載の方法

。

【請求項 5】

前記第 2 の週 1 回用量は、前記第 1 の週 1 回用量よりも多い、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 2 の週 1 回用量は、約 2.0 mg ～ 約 8.0 mg である、請求項 2 に記載の方法

。

20

【請求項 7】

前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 3 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、前記個体に投与することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 3 の週 1 回用量は、前記第 2 の週 1 回用量未満である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 3 の週 1 回用量は、前記第 2 の週 1 回用量と同じである、請求項 7 に記載の方法

。

【請求項 10】

前記第 3 の週 1 回用量は、前記第 2 の週 1 回用量よりも多い、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記第 3 の週 1 回用量は、約 4.0 mg ～ 約 12.0 mg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 4 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、前記個体に投与することを更に含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 4 の週 1 回用量は、前記第 3 の週 1 回用量未満である、請求項 12 に記載の方法

。

【請求項 14】

前記第 4 の週 1 回用量は、前記第 3 の週 1 回用量と同じである、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記第 4 の週 1 回用量は、前記第 3 の週 1 回用量よりも多い、請求項 12 に記載の方法

。

【請求項 16】

前記第 4 の週 1 回用量は、約 6.0 mg ～ 約 12.0 mg である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 5 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、前記個体に

50

投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

前記第 5 の週 1 回用量は、前記第 4 の週 1 回用量未満である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 5 の週 1 回用量は、前記第 4 の週 1 回用量と同じである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 5 の週 1 回用量は、前記第 4 の週 1 回用量より多い、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記第 5 の週 1 回用量は、約 8.0 mg ～ 約 12.0 mg である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記第 1 の週 1 回用量は、約 1.0 mg ～ 約 2.0 mg から選択され、前記第 2 の週 1 回用量は、約 2.0 mg ～ 約 4.0 mg から選択され、前記第 3 の週 1 回用量は、約 4.0 mg ～ 約 8.0 mg から選択され、第 4 の週 1 回用量は、約 6.0 ～ 約 12.0 mg から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 23】

前記第 1 の週 1 回用量は約 1.0 mg ～ 約 2.0 mg から選択され、前記第 2 の週 1 回用量は約 2.0 mg ～ 約 4.0 mg から選択され、前記第 3 の週 1 回用量は約 4.0 mg ～ 約 8.0 mg から選択され、前記第 4 の週 1 回用量は約 6.0 mg ～ 約 12.0 mg から選択され、前記第 5 の週 1 回用量は約 8.0 mg ～ 約 12.0 mg から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 24】

前記第 1 の週 1 回用量は、1.0 又は 2.0 mg から選択される、請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 2 の週 1 回用量は、2.0、3.0 又は 4.0 mg から選択される、請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 3 の週 1 回用量は、4.0、6.0 又は 8.0 mg から選択される、請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 27】

前記第 4 の週 1 回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される、請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 28】

前記第 5 の週 1 回用量は、8.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記第 2 の週 1 回用量は、4.0 mg であり、前記第 3 の週 1 回用量は、8.0 mg であり、前記第 4 の週 1 回用量は、12.0 mg である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 30】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記第 2 の週 1 回用量は、4.0 mg であり、前記第 3 の週 1 回用量は、6.0 mg であり、前記第 4 の週 1 回用量は、9.0 mg であり、前記第 5 の週 1 回用量は、12.0 mg である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】

それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 2 週間投与される、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 4 週間投与される、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

個体における血糖コントロールを改善する際の使用のための、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストであって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg である、使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 4】

第 2 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 3 3 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 5】

第 3 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 3 4 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 6】

第 4 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 3 5 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 7】

第 5 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 3 6 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 8】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記第 2 の週 1 回用量は、4.0 mg であり、前記第 3 の週 1 回用量は、8.0 mg であり、前記第 4 の週 1 回用量は、12.0 mg である、請求項 3 6 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 3 9】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記第 2 の週 1 回用量は、4.0 mg であり、前記第 3 の週 1 回用量は、6.0 mg であり、前記第 4 の週 1 回用量は、9.0 mg であり、前記第 5 の週 1 回用量は、12.0 mg である、請求項 3 7 に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 4 0】

それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 2 週間投与される、請求項 3 3 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 4 1】

それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 4 週間投与される、請求項 3 3 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の使用のための G G G トリ受容体アゴニスト。

【請求項 4 2】

個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造における、配列番号 1 を含むグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストの使用であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg である、使用。

【請求項 4 3】

第 2 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

第 3 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 4 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

第 4 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 4 6】

第 5 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、請求項 4 5 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 47】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、8.0mgであり、前記第4の週1回用量は、12.0mgである、請求項45に記載の使用。

【請求項 48】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、6.0mgであり、前記第4の週1回用量は、9.0mgであり、前記第5の週1回用量は、12.0mgである、請求項46に記載の使用。

【請求項 49】

それぞれの週1回用量は、少なくとも約2週間投与される、請求項42～48のいずれか一項に記載の使用。 10

【請求項 50】

それぞれの週1回用量は、少なくとも約4週間投与される、請求項42～48のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 51】

個体における血糖コントロールを改善する方法であって、前記方法は、

配列番号1の構造を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を前記個体に投与することであって、前記第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与される、投与すること、 20

前記第1の週1回用量を12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加することであって、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、増加すること、を含む、方法。

【請求項 52】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも約2週間投与される、請求項51に記載の方法。

【請求項 53】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回の用量は、少なくとも約4週間投与される、請求項51に記載の方法。 30

【請求項 54】

前記第1の週1回用量は、1.0又は2.0mgから選択される、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0又は12.0mgから選択される、請求項51～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記第1の週1回用量は1.0又は2.0mgから選択され、第1の増加した週1回用量は、2.0、3.0又は4.0mgから選択される、請求項51～55のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 57】

第2の増加した週1回用量は、4.0、6.0又は8.0mgから選択される、請求項56に記載の方法。

【請求項 58】

第3の増加した週1回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0又は12.0mgから選択される、請求項57に記載の方法。

【請求項 59】

第4の増加した週1回用量は、8.0、10.0又は12.0mgから選択される、請求項58に記載の方法。

【請求項 60】

第5の増加した週1回用量は、10.0又は12.0mgから選択される、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

第6の増加した週1回用量は、12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

前記増分は、1.0、2.0、3.0又は4.0mgから選択される、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

個体における血糖コントロールを改善するための使用のための、配列番号1を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストであって、前記GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与され、前記第1の週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項66】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも約2週間投与される、請求項65に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項67】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回の用量は、少なくとも約4週間投与される、請求項65に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項68】

前記第1の週1回用量は、1.0又は2.0mgから選択される、請求項65～67のいずれか一項に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項69】

前記増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0、又は12.0mgから選択される、請求項65～68のいずれか一項に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項70】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0mgである、請求項65～67のいずれか一項に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項71】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである、請求項65～67のいずれか一項に記載の使用のためのGGGトリ受容体アゴニスト。

【請求項72】

個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造における、配列番号1を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストの使用であって、前記GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与され、前記第1の週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加され、それぞれの増加した

10

20

30

40

50

週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、使用。

【請求項 7 3】

前記第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも約 2 週間投与される、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 4】

前記第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回の用量は、少なくとも約 4 週間投与される、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 5】

前記第 1 の週 1 回用量は、1.0 又は 2.0 mg から選択される、請求項 7 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 7 6】

前記増加した週 1 回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される、請求項 7 2 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7 7】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記増加した週 1 回用量は 4.0、8.0 及び 12.0 mg である、請求項 7 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7 8】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記増加した週 1 回用量は、4.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg である、請求項 7 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7 9】

個体における血糖コントロールを改善する方法であって、前記方法は、

(a) 週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 の構造を含む、約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg のグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

(b) 約 2.0 mg ～ 約 8.0 mg の前記 GGG トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

(c) 約 8.0 mg ～ 約 12.0 mg の前記 GGG トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与する工程と、を含む、方法。

20

【請求項 8 0】

個体における血糖コントロールを改善する際の使用のための週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストであって、

約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 2.0 mg ～ 約 8.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 8.0 mg ～ 約 12.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、GGG トリ受容体アゴニスト。

30

【請求項 8 1】

個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造における使用のための、週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストの使用であって、

約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 2.0 mg ～ 約 8.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 8.0 mg ～ 約 12.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、使用。

40

【請求項 8 2】

個体における長期的な体重管理を提供する方法であって、前記方法は、

50

配列番号 1 の構造を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストの第 1 の用量を少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与することを含み、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg である、方法。

【請求項 8 3】

個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストであって、前記 GGG トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 4.0 mg である、GGG トリ受容体アゴニスト。

10

【請求項 8 4】

個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストの使用であって、前記 GGG トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 4.0 mg である、使用。

【請求項 8 5】

個体における長期的な体重管理を提供する方法であって、前記方法は、

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を前記個体に投与することであって、前記第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与される、投与することと、

20

前記第 1 の週 1 回用量を 12.0 mg 以下の週 1 回用量まで約 1.0 mg ~ 約 4.0 mg の増分で増加することであって、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、増加することと、を含む、方法。

【請求項 8 6】

個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストであって、前記 GGG トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量まで約 1.0 ~ 約 4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、GGG トリ受容体アゴニスト。

30

【請求項 8 7】

個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストの使用であって、前記 GGG トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量まで約 1.0 ~ 約 4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、使用。

40

【請求項 8 8】

個体における長期的な体重管理を提供する方法であって、前記方法は、

(a) 週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 の構造を含む、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg のグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

(b) 約 2.0 mg ~ 約 8.0 mg の前記 GGG トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

50

(c) 約 8.0 mg ~ 約 12.0 mg の前記 G G G トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与する工程と、を含む、方法。

【請求項 89】

個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストであって、

約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 2.0 mg ~ 約 8.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 8.0 mg ~ 約 12.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、G G G トリ受容体アゴニスト

10

【請求項 90】

個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における使用のための、週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストの使用であって、

約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 2.0 mg ~ 約 8.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて約 8.0 mg ~ 約 12.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、使用。

20

【請求項 91】

前記個体は、最初に $27 \text{ kg} / \text{m}^2$ 以上であるが $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 未満のボディマス指数 (B M I) を有する、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 92】

前記個体は、最初に $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 以上のボディマス指数 (B M I) を有する、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記個体は、2 型糖尿病を有する、請求項 1 ~ 90 に記載の方法。

【請求項 94】

前記個体は、肥満症を有する、請求項 1 ~ 90 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide、G I P) 受容体、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、G L P-1) 受容体及びグルカゴン (glucagon、G C G) 受容体のそれぞれにおいて活性を有するインクレチン類似体を使用する方法、並びにインクレチン類似体を有する組成物に関し、特に、糖尿病 (特に 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus、T 2 D M))、肥満症、並びに脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis、N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease、N A F L D)、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び慢性腎疾患などの肥満症に関連する併存症を含む状態、疾患並びに障害を治療するために使用することができる、特定の用量のインクレチン類似体並びに特定の用量のインクレチン類似体を含む組成物を使用する方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

過去数十年にわたって、インスリン分泌、インスリン作用、又はその両方の欠陥から生じる高血糖を特徴とする慢性疾患である糖尿病の有病率は、上昇し続けている。T 2 D M は、全ての糖尿病の約 90 % を占める、糖尿病の最も一般的な形態である。T 2 D M では

50

、インスリン分泌障害及びインスリン抵抗性の複合効果は、上昇した血糖値と関連している。

【0003】

制御されていない糖尿病は、そのような個体の罹患率及び死亡率に影響を与える1つ以上の状態を引き起こし得る。T2DMの主な危険因子のうちの1つは肥満症であり、T2DMを有する個体の多く（約90%）は、過体重又は肥満である。体脂肪蓄積の低下により、肥満症関連併存症の改善をもたらすこととなることが実証されている。

【0004】

T2DMの現在の標準治療としては、食事制限及び運動、並びに経口薬での治療及びGLP-1受容体アゴニストなどのインクレチンベースの療法を含む注射可能な血糖降下薬での治療が挙げられる。利用可能な治療選択肢にもかかわらず、承認された療法を受けている著しい数の個体が、血糖コントロール目標に達していない（例えば、Casagrande et al. (2013) Diabetes Care 36:2271-2279を参照されたい）。

【0005】

国際公開第2019/125938号は、GCG、GLP-1及びGIP（GCG、GLP-1 and GIP、GGG）トリ受容体アゴニストとして作用し、糖尿病、肥満症、肥満症関連併存症を治療するために使用することができるインクレチン類似体を記載している。これらのGGGトリ受容体アゴニストは、長期活性を示し、したがって週1回投与に好適であると思われる。

【0006】

しかしながら、GCG受容体、GLP-1受容体及びGIP受容体のそれぞれで長期活性を有する生成物の投与に関連する、潜在的な問題が存在する。例えば、GLP-1シングルアゴニスト治療が悪心、嘔吐、及び／又は下痢に関連していることは周知である。例えば、ある研究では、全てのGLP-1受容体アゴニスト投与レジメンが胃腸の有害事象の発生率を有意に増加させたと報告されている。Diabetes Technol Ther. 2015 Jan; 17(1): 35-42。GIP/GLP-1デュアルアゴニスト化合物及びGLP-1/GCGデュアルアゴニスト化合物の臨床試験はまた、高用量での忍容性が胃腸の有害事象によって制限されることを示した。例えば、Schmitt, C. et al., Diabetes Obes. Metab. 2017; 19: 1436-1445; Portron, A. et al., 2390-PUB, A624, ADA-2017; Portron, A. et al., Diabetes Obes. Metab. 2017; 19: 1446-1453; Ambery P. D. et al., British Journal of Clinical Pharmacology, 2018 Oct; 84(10): 2325-2335; Alba M. et al., Clinical Obesity, 2021 Apr; 11(2): e12432を参照されたい）。したがって、3つのGCG受容体、GLP-1受容体及びGIP受容体全てで活性を有するトリプルアゴニストについての有効用量及び投与レジメンの開発は、予測不可能かつ困難な課題のままである。胃腸の有害事象に関連する用量制限は、所望の有効用量への投与を妨げるおそれがあり、治療に対する患者のコンプライアンスを損なうおそれがあり、治療レジメンの有効性を制限するおそれがある。加えて、活性が持続する化合物の週1回投与は、活性、特にバランスのとれた活性が定常状態に到達するまでに数週間を必要とする場合があり、その結果、その間に最適に制御されなくなる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、そのような治療を必要とする個体において有効な血糖コントロール及び／又は有効な体重管理を提供する一方で、個体に対する安全性及び有害事象、並びに忍容性の全体的な許容されるプロファイルも保存する、GGGトリ受容体アゴニストの最適化された用量及び投与レジメンが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

この必要性に対処するために、本開示は、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストの用量を記載しており、そのような用量は、約0.5mg～約12.0であり得る。いくつかの例では、用量は、約0.5mg～約4.0mg、約2.0mg～約8.0mg、又は約4.0mg～約12.0mgである。他の例では、用量は、12.0mg以下である。

【0009】

本開示はまた、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストを約0.5mg～約12.0mgの用量で含む、医薬製剤を記載する。

【0010】

本開示はまた、個体における血糖コントロールを改善し、過体重又は肥満個体における長期的な体重管理を提供する方法、並びに糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NASH及び／又は肥満症、閉塞型睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療する方法を記載する。

【0011】

一態様では、本開示は、個体における血糖コントロールを改善する方法を記載し、そのような方法は、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を少なくとも約1週間、個体に投与することを含み、第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgである。

【0012】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与することを含む。いくつかの例では、第2の週1回用量は、第1の週1回用量未満であり得る。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約2.0mg～約8.0mgである。

【0013】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第3の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与することを含む。いくつかの例では、第3の週1回用量は、第2の週1回用量未満であり得る。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0mg～約12.0mgである。

【0014】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与することを含む。いくつかの例では、第4の週1回用量は、第3の週1回用量未満であり得る。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第4の週1回用量は、約6.0mg～約12.0mgである。

【0015】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第5の週1回用量は、第4の週1回用量未満であり得る。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第5の週1回用量は、約8.0mg～約12.0mgである。

【0016】

いくつかの例では、それぞれの週1回用量（第1の週1回用量及びその後の週1回用量）は、少なくとも約2週間投与される。いくつかの例では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約4週間投与される。

【0017】

一実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.

10

20

30

40

50

0 mg であり、第 3 の週 1 回用量は、8.0 mg であり、第 4 の週 1 回用量は、12.0 mg である。別の実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、第 2 の週 1 回用量は、4.0 mg であり、第 3 の週 1 回用量は、6.0 mg であり、第 4 の週 1 回用量は、9.0 mg であり、第 5 の週 1 回用量は、12.0 mg である。

【0018】

別の態様では、本開示は、個体における血糖コントロールを改善する方法を記載し、そのような方法は、配列番号 1 を含む GGGトリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を個体に投与することを含み、第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～約 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与される。本方法は、第 1 の週 1 回用量を 12.0 mg 以下の週 1 回用量まで約 1.0 ～約 4.0 mg の増分で増加することを更に含み、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される。

10

【0019】

いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも約 2 週間投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも約 4 週間投与される。

【0020】

いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg 以上であり、約 8.0 mg 又は約 9.0 mg 又は約 10.0 mg 又は約 11.0 mg 又は約 12.0 mg の用量を達成するまで、約 1.0、2.0、3.0 又は 4.0 mg の増分で 4 週間間隔で増加される。

【0021】

いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 又は 2.0 mg から選択され、増加した週 1 回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される。

20

【0022】

一実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、4.0、8.0 及び 12.0 mg である。別の実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、4.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg である。

【0023】

別の態様では、本開示は、個体における血糖コントロールを改善する方法を記載し、そのような方法は、少なくとも 1 週間の週 1 回の投与に好適な配列番号 1 の構造を含む約 0.5 mg ～約 4.0 mg の GGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する工程 (a) を含む。本方法はまた、約 2.0 mg ～約 8.0 mg の GGGトリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、個体に投与する工程 (b) を含む。本方法はまた、約 8.0 mg ～約 12.0 mg の GGGトリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、個体に投与する工程 (c) を含む。

30

【0024】

別の態様では、本開示は、個体における長期的な体重管理を提供する方法を記載し、そのような方法は、配列番号 1 を含む GGGトリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 1 週間、個体に投与することを含み、第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～約 4.0 mg である。

40

【0025】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第 2 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、個体に投与することを含む。いくつかの例では、第 2 の週 1 回用量は、第 1 の週 1 回用量未満であり得る。あるいは、第 2 の週 1 回用量は、第 1 の週 1 回用量と同じであってもよい。あるいは、第 2 の週 1 回用量は、第 1 の週 1 回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第 2 の週 1 回用量は、約 2.0 mg ～約 8.0 mg である。

【0026】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第 3 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、個体に投与することを含む。いくつかの例では、第 3 の週 1 回用量は、第 2 の週 1 回用量未満であり得る。あるいは、第 3 の週 1 回用量は、第 2 の週 1 回用量

50

と同じであってもよい。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0mg～約12.0mgである。

【0027】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第4の週1回用量は、第3の週1回用量未満であり得る。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第4の週1回用量は、約6.0mg～約12.0mgである。

【0028】

いくつかの例では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第5の週1回用量は、第4の週1回用量未満であり得る。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第5の週1回用量は、約8.0mg～約12.0mgである。

10

【0029】

いくつかの例では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約2週間投与される。いくつかの例では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約4週間投与される。

【0030】

一実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、8.0mgであり、第4の週1回用量は、12.0mgである。別の実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、6.0mgであり、第4の週1回用量は、9.0mgであり、第5の週1回用量は、12.0mgである。

20

【0031】

別の態様では、本開示は、個体における長期的な体重管理を提供する方法を記載し、そのような方法は、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を個体に投与することを含み、第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与される。本方法は、第1の週1回用量を12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加することを含み、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

30

【0032】

いくつかの例では、第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも約2週間投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも約4週間投与される。

【0033】

特定の例では、第1の週1回用量は、1.0mg以上であり、約8.0mg又は約9.0mg又は約10.0mg又は約11.0mg又は約12.0mgの用量を達成するまで、約1.0、2.0、3.0又は4.0mgの増分で4週間間隔で増加される。

【0034】

一実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0mgである。別の実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである。

40

【0035】

別の態様では、本開示は、個体における長期的な体重管理を提供する方法を記載し、そのような方法は、少なくとも1週間の週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有する約0.5mg～約4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する工程(a)を含む。本方法はまた、約2.0mg～約8.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間、個体に投与する工程(b)を含む。本方法はまた、約8.0mg～約12.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程(c)を含む。

50

【0036】

いくつかの例では、個体は、糖尿病、特にT2DMを有する。いくつかの例では、個体は、過体重若しくは肥満であるか、又は肥満症を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数（body mass index、BMI）を有し、したがって、過体重である。他の例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のBMIを有し、したがって、肥満である。

【0037】

別の態様では、糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NASH及び／又は肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療するための方法もまた、本明細書に記載される。

10

【0038】

上記の方法に加えて、個体における血糖コントロールを改善するため又は長期的体重管理を提供するための、週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストの使用が記載され、投与されるGGGトリ受容体アゴニストの用量は、本明細書に記載の方法のうちの1つ以上によって得ることができる。

【0039】

同様に、糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NASH及び／又は肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療するための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が記載され、投与されるGGGトリ受容体アゴニストの用量は、本明細書に記載の方法のうちの1つ以上によって得られる。

20

【0040】

本明細書における用量、レジメン、方法及び使用の利点は、GGGトリ受容体類似体により長い作用期間及びより少ないAEを提供し、したがって、週1回程度の低頻度を含む、現在利用可能なインクレチン類似体よりも少ない注射しか必要としないことである。そのような製品は、受け入れ及びコンプライアンスを改善する可能性がある。

【発明を実施するための形態】

【0041】

概要

GCGは、アミノ酸、脂質、及び炭水化物の代謝に関与する29個のアミノ酸からなるホルモンである。GCGは、食間の血糖調節及び全体的な体重減少において重要な役割を果たす。GLP-1は、インスリン分泌及びグルカゴン分泌を調節するインクレチンホルモンである。GIPは、インスリンのグルコース依存性分泌に対して強いインクレチン効果を示し、グルコース制御及び体重減少を改善するための、GLP-1との既知の相補的效果を有する胃抑制ペプチドである。これら3つの受容体に対するGGGトリ受容体アゴニストの相乗効果は、現在の標準治療よりも強力に効果的な治療をもたらすと仮定されている。国際公開第2019/125938号は、糖尿病、肥満症、肥満症関連併存症及び他の医学的状態を治療するために使用することができる、GGGトリ受容体アゴニストの構造、機能、作製及び使用を記載している。当該明細書において特に興味深いのは、脂肪酸アシル化された長時間作用型GGGトリ受容体アゴニスト（配列番号1）である、当該明細書の実施例12に記載されているGGGトリ受容体アゴニストである。

30

40

【0042】

残念ながら、糖尿病を有する多くの個体は、それらのHbA1c目標に達することができず、体重管理に苦労しているので、更なる血糖コントロール及び／又は体重減少を提供することができる新しい療法及び投与レジメンが必要とされている。更に、治療剤の用量を単に増加させることは、場合によっては、効力の増加を達成し得るが、治療剤（特に、GIP、GLP-1及びGCG受容体のそれぞれで活性を有する治療剤）の用量を増加させることはまた、より大きな副作用のリスクを有する。例えば、GGGトリ受容体アゴニストを用いた第1相試験は、下痢、嘔吐及び悪心のリスクを示した。実際、本明細書に記載の第1相試験では、第1相投与試験で 6.0 mg 以上の用量のGGGトリ受容体アゴニ

50

ストで治療された個体は、G G Gトリ受容体アゴニストのようなインクレチン類似体での治療に一般的に関連する、例えば、嘔吐及び悪心などの、G I A Eの予想より高い発生率を示した。

【0043】

週1回の投与に好適なG G Gトリ受容体アゴニストの投与レジメン及び使用方法の複数の態様が、本明細書に記載されている。特定の例では、本明細書に記載のレジメン及び方法は、そのようなG G Gトリ受容体アゴニストの初期用量の決定及び投与を含む。他の態様では、本明細書に記載のレジメン及び方法は、維持用量をいつ、どのように調整するかを含む、維持用量の決定及び投与を含む。他の態様では、本明細書のレジメン及び方法は、固定用量レジメンを記載する。

10

【0044】

別段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の任意の方法及び材料を、G G Gトリ受容体アゴニスト、医薬組成物、及び方法の実施又は試験に使用することができるが、好ましい方法及び材料は、本明細書に記載されている。

【0045】

また、不定冠詞「1つの(a)」又は「1つの(an)」による要素への言及は、文脈が1つ及び1つのみの要素があることを明確に要求しない限り、複数の要素が存在する可能性を排除しない。したがって、不定冠詞の「1つの(a)」又は「1つの(an)」は、通常、「少なくとも1つ」を意味する。

20

【0046】

定義

本明細書で使用する場合、「約」とは、例えば、記載された濃度、長さ、分子量、pH、配列同一性、時間枠、温度、又は体積などの値（複数可）の統計的に有意な範囲内を意味する。そのような値又は範囲は、所与の値又は範囲の典型的には20%以内、より典型的には10%以内、更により典型的には5%以内の規模以内であり得る。「約」によって包含される許容される変動は、研究での特定の系に依存し、当業者によって容易に理解され得る。

【0047】

本明細書で使用する場合、及びG I P受容体、G L P-1受容体、又はG C G受容体のうちの1つ以上に関して、「活性」、「活性化する」、「活性化すること」などは、当技術分野で公知のアッセイを使用して測定されるように、受容体（複数可）に結合する、及び受容体（複数可）での応答を誘導する、本明細書に記載されるG G Gトリ受容体アゴニストなどの化合物の能力を意味する。

30

【0048】

本明細書で使用する場合、「アミノ酸」とは、化学的観点から、1個以上のアミン基及び1個以上のカルボン酸基を含有することの特徴とし、他の官能基を含有し得る分子を意味する。当技術分野で公知のように、標準アミノ酸として指定され、あらゆる生物によって産生されるほとんどのペプチド／ポリペプチド／タンパク質の構成要素として使用される20種のアミノ酸のセットが存在する。

40

【0049】

本明細書で使用する場合、「類似体」とは、標的受容体を活性化し、天然の受容体アゴニストによって誘発される少なくとも1つのインビボ効果若しくはインビトロ効果を誘発する、合成のペプチド又はポリペプチドなどの化合物を意味する。

【0050】

本明細書で使用する場合、「用量」又は「用量（複数）」とは、特定の時点で個別の量で個体に投与される週1回の投与のためのG G Gトリ受容体アゴニストの量を意味する。用量、投与、用量（複数）などの用語に関連して使用する場合、「調整」とは、前週に投与された用量に対する任意の減少又は増加の量を意味する。用量、投与、用量（複数）な

50

どの用語に関連して使用する場合、「レジメン」とは、1つ以上の用量及び／又はそれに対する調整を決定し、かつ投与するための一連のガイドラインを意味する。

【0051】

本明細書で使用する場合、「有効量」とは、本明細書のGGGトリ受容体アゴニストのうちの1つ以上、若しくはその薬学的に許容される塩の量、濃度、又は用量を意味し、これは、それを必要とする個体への単回又は複数回投与により、診断又は治療中のそのような個体において所望の効果を提供する（すなわち、例えば、血糖の低下、HbA1cの低下、体重若しくは体脂肪の低下、及び／又は体の組成の変化など、個体の状態における臨床的に測定可能な差異を生じさせ得る）。有効量は、既知の技法の使用によって、及び同様の状況下で得られた結果を観察することによって、当業者であれば容易に決定することができる。個体についての有効量を決定する際には、これらに限定されないが、哺乳動物の種、そのサイズ、年齢、及び健康状態全般、関与する特定の疾患又は障害、疾患又は障害の程度、関与、又は重症度、個体の応答、投与されるGGGトリ受容体アゴニスト、投与の様式、投与される調製物の生物学的利用能特性、選択される用量レジメン、併用薬の使用、並びに他の関連する状況を含む、多数の因子が考慮される。

10

【0052】

本明細書で使用する場合、「空腹時血糖」とは、個体が少なくとも約8時間絶食した後、に採取された血液試料からの血糖レベルを意味する。

【0053】

本明細書で使用する場合、「血糖コントロール」とは、個体のHbA1cレベルの維持又は低減を意味する。同様に、血糖コントロールを「改善する」及び／又は「改善された」血糖制御とは、HbA1cの減少を意味する。更に、「更なる血糖コントロールを必要とする」とは、HbA1cの減少の必要性を意味する。

20

【0054】

本明細書で使用する場合、「ヘモグロビンA1c」又は「HbA1c」とは、ヘモグロビンが血中のグルコースと結合するときに発生する糖化ヘモグロビンレベルを意味する。HbA1cレベルは、糖尿病を有する個体の血糖コントロールの一般的に使用される尺度であり、HbA1cレベルの低下は、一般に血糖コントロールの改善を示す。本開示の文脈では、本明細書の用量、レジメン及び方法は、HbA1cの低下をもたらす。特定の例では、HbA1cの低下は、他のGGGトリ受容体アゴニストを含む、同じ又は異なるGGGトリ受容体アゴニストによる既存の治療から生じるHbA1cレベルと比較して低下する。

30

【0055】

本明細書で使用する場合、「インクレチン類似体」は、GIP、GLP-1、及びGCG、特にヒトGIP、ヒトGLP-1、及びヒトGCGのそれぞれとの構造的類似性を有するが、複数の相違を有する化合物を意味する。本明細書のインクレチン類似体は、GIP受容体、GLP-1受容体、及びGCG受容体の親和性及びそれらのそれぞれでの活性（すなわち、トリプル受容体アゴニスト活性）を有する化合物をもたらすアミノ酸配列を含む。本明細書での使用のための例示的なインクレチン類似体並びにヒトGIP、GLP-1、及びGCGの配列は、国際公開第2019/125929号及び同第2019/125938号、並びに国際出願PCT/US2020/064512号に記載されている。本明細書で特に有用なのは、国際公開第2019/125938号の実施例12のGGGトリ受容体アゴニストであり、これは、以下の配列を有し、

40

YX₂QGTFTSDYSIX₁₃LDKX₁₇AX₁₉X₂₀AFIEYLLX₂₈X₂₉GPSSX₃₄APPPS

X₂は、Aibであり、X₁₃は、αMeLであり、X₁₇は、Kであり、X₁₉は、Qであり、X₂₀は、Aibであり、X₂₈は、Eであり、X₂₉は、Gであり、X₃₄は、Gであり、X₁₇のKは、(2-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-アセチル)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈CO₂HによるK側鎖のイプシロンアミノ基へのコンジュゲーションを介して化学的に修飾されており、C末端アミノ酸は、C末端第

50

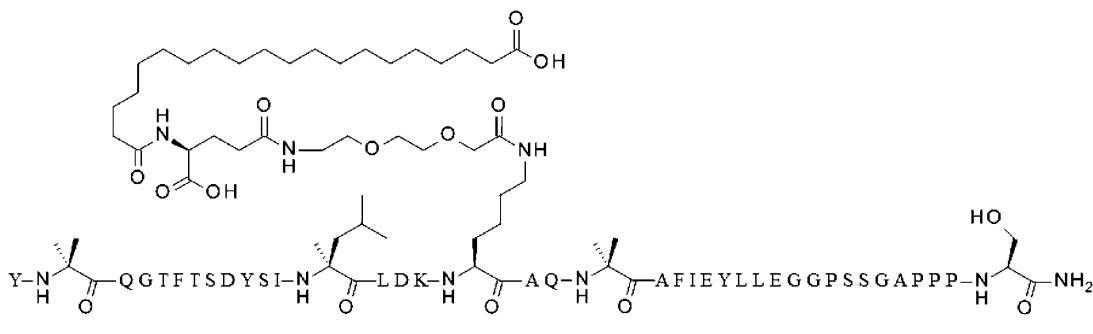
一級アミド（配列番号 1）としてアミド化されており、製品の承認を求める当事者が、インクレチン類似体を G G G トリ受容体アゴニストとして実際に同定しているか、又は何らかの他の用語を使用しているにかかわらず、このインクレチン類似体に関する E l l i l l y a n d C o m p a n y によって規制当局に提出されたデータに全体的又は部分的に依存する G G G トリ受容体アゴニスト製品の承認を求める規制当局提出の対象である任意のタンパク質を含む。

【 0 0 5 6 】

配列番号 1 の G G G トリ受容体類似体の構造の図を、標準的な 1 文字のアミノ酸コードを用いて以下に示すが、アミノ酸残基の構造が拡張されている残基 A i b 2、 α M e L 1 3、K 1 7、及び A i b 2 0 は例外とする：

【 0 0 5 7 】

【 化 1 】



【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、「それを必要とする個体」は、例えば、本明細書に列挙されるものを含む、治療又は療法を必要とする異常、疾患、障害、又は症状を有する、ヒトなどの哺乳動物を意味する。特に、治療される好ましい個体はヒトである。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用する場合、「負荷用量」とは、長期治療又は維持治療のために使用されることが予測される用量よりも多い、個体に投与される G G G トリ受容体アゴニストなどの治療剤の最初の用量を意味する。別の言い方をすれば、負荷用量は、予測される週 1 回の維持用量の単回用量の投与後のピーク血清濃度と比較して、定常状態に達するのに十分な数の予測される維持用量の週 1 回の用量の投与後のピーク血漿濃度がより高くなる量にほぼ等しい因子だけ、予測される週 1 回の維持用量より大きい治療剤の単回用量である。

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用する場合、「予測される週 1 回の維持用量」とは、これらに限定されないが、個体の F G、H b A 1 c、低血糖症及び他の A E の頻度及び重症度、並びに／又は B W を含む因子に基づいて、所定の個体において血糖コントロール又は体重管理を提供するために必要とされると予測される、週 1 回の投与に好適な G G G トリ受容体アゴニストなどの治療剤の用量を意味する。

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用する場合、「維持用量」とは、負荷用量以外の、週 1 回の投与に好適な G G G トリ受容体アゴニストなどの治療剤の任意の週 1 回の用量を意味する。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用する場合、「肥満の」又は「肥満症」とは、個体に関して、 $30\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上の B M I を有する個体を意味する。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用する場合、「過体重」とは、個体に関して、 $27\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上であるが、 $30\text{ kg} / \text{m}^2$ 未満の B M I を有する個体を意味する。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療」、「治療すること」などは、既存の

状態、疾患、障害若しくは症状の進行、若しくは重症度の抑制、遅延、停止、又は逆転を意味する。例示的な状態、疾患、障害及び症状としては、T2DMの治療、血糖コントロールの改善、糖尿病の退行又は寛解の誘導、糖尿病への進行の予防、体重管理の改善、肥満症の治療、脂質異常症の改善、慢性腎疾患の治療、糖尿病性腎疾患の治療、アテローム硬化性心疾患の治療、駆出率が保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction、HFpEF）又は駆出率が低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction、HFrEF）の治療、非アルコール性脂肪肝疾患の治療、非アルコール性脂肪性肝炎の治療、肝硬変の治療、閉塞性睡眠時無呼吸の治療、肥満症関連障害及び／又は合併症の治療、変形性関節症の治療、並びに多嚢胞性卵巣症候群の治療が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0065】

本明細書で使用する場合、インクレチン類似体を参照して、「トリプル受容体アゴニスト活性」とは、GIP受容体、GLP-1受容体、及びGCG受容体のそれぞれでの活性を有するインクレチン類似体、特に、その受容体の過剰な活性に関連する望ましくない副作用を回避しながら、その受容体のアゴニズムの利点を提供するためにそれぞれの受容体でバランスのとれた十分な活性を有する類似体を意味する。また、トリプル受容体アゴニスト活性を有するインクレチン類似体は、GIP受容体、GLP-1受容体、及びGCG受容体のそれぞれで長期間の作用を有し、これは1日1回、週3回、週2回、又は週1回の低頻度で投与することを有利に可能にする。

【0066】

本明細書で使用する場合、「体重管理」とは、体重の減少及び／又は体脂肪組成の変化を意味する。

20

【0067】

組成物

本明細書の組成物は、例えば、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストを含む。GGGトリ受容体アゴニストは、組換え産生又は合成産生することができる（例えば、国際公開第2019/125929号、同第2019/125938号、並びに国際出願PCT/US2020/064512号を参照されたい）。本明細書で使用するすることができるGGGトリ受容体の製剤は、米国特許仮出願第63/164,702号（2021年3月23日出願）に開示されている。

30

【0068】

いくつかの例では、本明細書の組成物は、約0.5mg～約12.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストを含むように製剤化される。他の例では、GGGトリ受容体アゴニストの用量は、約1.0mg～約11.5mg、約1.5mg～約11.0mg、約2.0mg～約10.5mg、約2.5mg～約10.0mg、約3.0mg～約9.5mg、約3.5mg～約9.0mg、約4.0mg～約8.5mg、約4.5mg～約8.0mg、約5.0mg～約7.5mg、約5.5mg～約7.0mg、又は約6.0mg～約6.5mgであり得る。他の例では、GGGトリ受容体アゴニストの用量は、約1.0mg～約2.0mg、約2.0mg～約3.0mg、約3.0mg～約4.0mg、約4.0mg～約5.0mg、約5.0mg～約6.0mg、約6.0mg～約7.0mg、約7.0mg～約8.0mg、約8.0mg～約9.0mg、約9.0mg～約10.0mg、約10.0mg～約11.0mg、又は約11.0mg～約12.0mgであり得る。他の例では、GGGトリ受容体アゴニストの用量は、約0.5mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、又は約12.0mgであり得る。あるいは、GGGトリ受容体アゴニストの用量は、12.0mg以下である。特定の例では、GGGトリ受容体アゴニストの用量は、約0.5mg～約4.0mg、約2.0mg～約8.0mg、又は約8.0mg～約12.0mgであり得る。

40

50

【0069】

本明細書の組成物は、静脈内 (intravenously、I V)、筋肉内 (intramuscularly、I M)、又は皮下 (subcutaneously、S C) に、特に S C に投与することができる。組成物は、凍結乾燥され、次いで再構成されて提供されてもよい、又はプレフィルドの使い捨てペン、再利用可能なペン、若しくは自動ペン型注射器を使用して投与される溶液製剤として提供されてもよい。あるいは、組成物は、複数回使用バイアル又はポンプデバイスを使用して投与され得る。いくつかの例では、デバイスは、米国特許第 8, 734, 394 号に記載されるような自動注射装置である。

【0070】

したがって、本明細書の組成物は、プレフィルドシリンジ／複数回使用バイアルで提供されてもよい。そのようなプレフィルドシリンジ／複数回使用バイアルは、患者 1 人当たりの 1 用量当たり約 0.5 mL ～ 約 1.0 mL の組成物を投与するのに有用であり得る。組成物の用量は、臨床医、医師、又は他の訓練された医療専門家によって決定された投与スケジュールを使用して投与され得る。

10

【0071】

あるいは、組成物は、カートリッジ用に調製することができ、したがって、防腐剤を含むことによって上記の組成物とは異なることとなる。

【0072】

あるいは、組成物は、組成物を含む製品の一部として調製することができ、製品は、複数回使用バイアル、再利用可能なペン型注射器、プレフィルドの使い捨てペン、自動注射器、又はポンプであり得る。

20

【0073】

上記を考慮すると、本明細書の組成物は、許容可能な貯蔵寿命安定性、使用中安定性、及び許容可能な注射部位経験に関連する。

【0074】

方法

本明細書の G G G トリ受容体アゴニストは、様々な異常、障害、疾患、又は症状を治療するために使用され得る。例えば、本明細書の G G G トリ受容体アゴニストは、血糖コントロールを改善し、長期的な体重管理を提供し、並びに糖尿病 (特に T 2 D M)、脂質異常症、メタボリックシンドローム、N A F L D、N A S H、肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療するために使用され得る。

30

【0075】

本方法には、本明細書に記載の工程が含まれてもよく、これらは、必ずではないが記載の順序で実行されてもよい。しかしながら、他の順序も考えられる。更に、個々の又は複数の工程は、時間的に並行して及び／若しくは重複して、並びに／又は個別に、又は複数回繰り返される工程で実行されてもよい。いくつかの工程は省略されてもよい。更に、本方法には、追加の不特定の工程が含まれてもよい。

【0076】

それぞれの方法の詳細は以下に提供されるが、それぞれは、糖尿病、特に T 2 D M を有するか、若しくは T 2 D M を有する素因がある個体、及び／又は過体重若しくは肥満であるか、若しくは過体重若しくは肥満になる素因がある個体を選択する工程を含み得る。

40

【0077】

一態様では、個体における血糖コントロールを改善するための方法が本明細書で提供され、そのような方法は、配列番号 1 を含む G G G トリ受容体アゴニスト (すなわち、インクレチン類似体) の第 1 の週 1 回用量を少なくとも 1 週間、個体に投与することを含み、第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ～ 約 4.0 mg である。いくつかの例では、第 1 の用量は、少なくとも約 1 週間に週 1 回、少なくとも約 2 週間に週 1 回、又は少なくとも約 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の用量は、約 1 週間に週 1 回、約 2 週間に週 1 回、約 3 週間に週 1 回、又は約 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、

50

第1の週1回用量は、1.0mg、2.0mg、3.0又は4.0mgである。いくつかの例では、第1の週1回用量は、1.0mg、2.0mg又は4.0mgである。いくつかの例では、第1の週1回用量は、約1.0mg～約2.0mgから選択される。いくつかの例では、第1の週1回用量は、約1.0mg又は約2.0mgである。いくつかの例では、第1の用量は、1.0mgである。いくつかの例では、第1の用量は、2.0mgである。

【0078】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第2の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、又は少なくとも約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、又は約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の週1回用量は、第1の週1回用量未満である。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量と同じである。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量よりも多い。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約2.0mg～約8.0mgである。特定の例では、第2の週1回用量は、2.0mg、3.0mg、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約2.0mg～約4.0mgから選択される。いくつかの例では、第2の週1回用量は、2.0mg、3.0mg又は4.0mgである。いくつかの例では、第2の週1回用量は、4.0mgである。

【0079】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第3の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第3の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、約8週間又はそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の週1回用量は、第2の週1回用量未満であり得る。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0mg～約12.0mgである。特定の例では、第3の週1回用量は、4.0mg、6.0mg、8.0mg、10.0mg又は12.0mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0mg～約8.0mgから選択される。いくつかの例では、第3の週1回用量は、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、6.0mg又は8.0mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、6.0mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、8.0mgである。

【0080】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第4の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第4の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、又は約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第4の週1回用量は、第3の週1回用量未満であり得る。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第4の週1回用量は、約6.0mg～約12.0mgである。特定の例では、第4の週1回用量は、6.0mg、8.0mg、9.0mg、10.0mg、11.0mg又は12.0mgである。いくつかの例では、第4の週1回用量は、6.0mg、8.0mg、9.0mg、10.0mg又は12.0mgである。いくつかの例では、第4の週1回用

量は、9.0 mg である。いくつかの事例では、第4の週1回用量は、12.0 mg である。

【0081】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第5の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第5の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、又は約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第5の週1回用量は、第4の週1回用量未満であり得る。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第5の週1回用量は、約8.0 mg～約12.0 mg である。特定の例では、第5の週1回用量は、8.0 mg、9.0 mg、10.0 mg、11.0 mg 又は12.0 である。いくつかの例では、第5の週1回用量は、8.0 mg、10.0 mg 又は12.0 mg である。いくつかの例では、第5の週1回用量は、12.0 mg である。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、第6の週1回用量、又は第7の週1回用量、又はそれ以上などの追加の用量を個体に投与することを含む。追加の用量は、以前に投与された用量より少なくてもよい、同じであってもよい、又は多くてもよい。

20

【0083】

例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、約1.0 mg～約2.0 mg から選択される第1の週1回用量、約2.0 mg～約4.0 mg から選択される第2の週1回用量、約4.0 mg～約8.0 mg から選択される第3の週1回用量、及び約6.0 mg～約12.0 mg から選択される第4の週1回用量を個体に投与することを含む。

【0084】

いくつかの実施形態では、本方法は、約1.0 mg～約2.0 mg から選択される第1の週1回用量、約2.0 mg～約4.0 mg から選択される第2の週1回用量、約4.0 mg～8.0 mg から選択される第3の週1回用量、約6.0 mg～約12.0 mg から選択される第4の週1回用量、及び約8.0 mg～約12.0 mg から選択される第5の週1回用量を個体に投与することを含む。

30

【0085】

いくつかの実施形態では、本方法は、約1.0 mg～約2.0 mg から選択される第1の週1回用量、約2.0 mg～約4.0 mg から選択される第2の週1回用量、約4.0 mg～約8.0 mg から選択される第3の週1回用量、約6.0 mg～約12.0 mg から選択される第4の週1回用量、約8.0 mg～約12.0 mg から選択される第5の週1回用量、及び約10.0 mg～約12.0 mg から選択される第6の週1回用量を個体に投与することを含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、本方法は、約1.0 mg～約2.0 mg から選択される第1の週1回用量、約2.0 mg～約4.0 mg から選択される第2の週1回用量、約4.0 mg～約8.0 mg から選択される第3の週1回用量、約6.0 mg～約12.0 mg から選択される第4の週1回用量、約8.0 mg～約12.0 mg から選択される第5の週1回用量、約10.0 mg～約12.0 mg から選択される第6の週1回用量、及び12.0 mg の第7の週1回用量を個体に投与することを含む。

40

【0087】

様々な実施形態では、第1の週1回用量は、1.0 又は2.0 mg から選択され、第2の週1回用量は、2.0、3.0 又は4.0 mg から選択され、第3の週1回用量は、4.0、6.0 又は8.0 mg から選択され、第4の週1回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0 又は12.0 mg から選択され、第5の週1回用量は、8.0、10.0 又

50

は 12.0 mg から選択され、第 6 の週 1 回用量は、10.0 又は 12.0 mg から選択され、第 7 の週 1 回用量は、12.0 mg である。

【0088】

いくつかの実施形態では、それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 2 週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週 1 回用量は、少なくとも約 4 週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週 1 回用量は、約 2 週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週 1 回用量は、約 4 週間投与される。

【0089】

例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

【0091】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 6 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 9.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 1.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 3.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 9.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 1.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 2.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 6 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 7 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

40

【0095】

上記の実施形態は、例示としてのみ提供され、他の又は追加の実施形態を排除することを意味しない。例えば、いくつかの実施形態では、上述されるような 1 つ以上の投与工程は、省略され得るか、又は 1 つ以上の新たな投与工程は、個体についての有効性、安全性及び耐受性の考慮に基づいて導入され得る。

【0096】

いくつかの例では、血糖コントロールの改善は、個体の Hb1Ac レベルを 7 % 未満、

50

6.5%未満、又は6.0%未満に低下させることを含む。

【0097】

いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数(BMI)を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のBMIを有する。いくつかの例では、個体は、2型糖尿病を有する。いくつかの例では、個体は、肥満症を有する。

【0098】

いくつかの例では、本方法はまた、用量投与中に個体のFG若しくはHbA1cの少なくとも1つ又は両方を測定する工程を含むことができる。FG及びHbA1cを測定する方法は当業者に周知であり、網羅的に記載する必要はない。本方法はまた、用量投与中に個体の低血糖及び任意選択的に他のAEの頻度並びに重症度を記録する工程を含むことができる。いくつかの例では、AEは、下痢、嘔吐、GI不快感及び悪心であり得る。本方法はまた、個体のFG及び／若しくはHbA1cから、並びに／又は個体の低血糖及び任意選択的に他のAEの頻度並びに重症度から、GGGトリ受容体アゴニストの用量を決定する工程を含み得る。

【0099】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための使用のための配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、少なくとも1週間投与され、第1の週1回用量は、約 0.5 mg ～約 4.0 mg である。

【0100】

いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約 2.0 mg ～約 8.0 mg である。いくつかの例では、第2の週1回用量は、第1の週1回用量未満である。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量と同じである。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量よりも多い。

【0101】

いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第3の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約 4.0 mg ～約 12.0 mg である。いくつかの例では、第3の週1回用量は、第2の週1回用量未満であり得る。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量より多くてもよい。

【0102】

いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの例では、第4の週1回用量は、約 6.0 mg ～約 12.0 mg である。いくつかの例では、第4の週1回用量は、第3の週1回用量未満であり得る。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量より多くてもよい。

【0103】

いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの例では、第5の週1回用量は、約 8.0 mg ～約 12.0 mg である。いくつかの例では、第5の週1回用量は、第4の週1回用量未満であり得る。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量より多くてもよい。

【0104】

いくつかの実施形態では、第6の週1回用量、又は第7の週1回用量、又はそれ以上などの追加の用量が、少なくとも1週間投与され得る。追加の用量は、以前に投与された用量より少なくてもよい、同じであってもよい、又は多くてもよい。

【0105】

様々な実施形態では、第1の週1回用量は、約 1.0 mg ～約 2.0 mg から選択され

10

20

30

40

50

、第2の週1回用量は、約2.0mg～約4.0mgから選択され、第3の週1回用量は、約4.0mg～約8.0mgから選択され、第4の週1回用量は、約6.0mg～約12.0mgから選択され、第5の週1回用量は、約8.0mg～12.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、約10.0mg～約12.0mgから選択される第6の週1回用量が投与される。いくつかの実施形態では、約12.0mgの第7の週1回用量が投与される。

【0106】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、8.0mgであり、第4の週1回用量は、12.0mgである。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、6.0mgであり、第4の週1回用量は、9.0mgであり、第5の週1回用量は、12.0mgである。

【0107】

いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約2週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約4週間投与される。

【0108】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造における、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、少なくとも1週間投与され、第1の用量は、約0.5mg～4.0mgである。いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第3の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。いくつかの実施形態では、GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

【0109】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、8.0mgであり、第4の週1回用量は、12.0mgである。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、第2の週1回用量は、4.0mgであり、第3の週1回用量は、6.0mgであり、第4の週1回用量は、9.0mgであり、第5の週1回用量は、12.0mgである。

【0110】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための方法が本明細書で提供され、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を個体に投与することであって、第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与される、投与することと、第1の週1回用量を12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加することであって、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、増加することと、を含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mg、2.0mg、3.0mg又は4.0mgである。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mg又は2.0mgである。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mgである。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgである。

【0112】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量及びその後のそれぞれの増加した週1回用量は、約1.0mg、約2.0mg、約3.0mg又は約4.0mgの増分で増加され、12.0mg以下の週1回用量に達する。投与スケジュールにおける増分は、同じであってもよい、又は異なってもよい。例えば、用量を2.0mgだけ増加させてもよく、次の若しくは後続の用量を2.0mgの同じ増分だけ、又は1.0mg、3.0若しくは4.0mgなどの異なる増分だけ更に増加させてもよい。

【0113】

第1の用量及びそれぞれの増加した用量は、少なくとも1週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回の用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも2週間に週1回、少なくとも3週間に週1回、又は少なくとも4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回の用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、約2週間に週1回、約3週間に週1回、又は約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量及びその後の増加した週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量に達するまで、約4週間に週1回投与される。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mgであり、増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0又は12.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0又は12.0mgから選択される。

【0115】

例えば、第1の週1回用量が1.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0又は5.0mgであり得る。第1の週1回用量が1.0mgであり、次の増加した週1回用量が3.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、4.0、5.0、6.0又は7.0mgであり得る。第1の週1回用量が1.0mgであり、次の増加した週1回用量が3.0mg及び6.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、7.0、8.0、9.0又は10.0mgであり得る。第1の週1回用量が1.0mgであり、次の増加した週1回用量が3.0、6.0及び9.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、10.0、11.0又は12.0mgであり得る。第1の週1回用量が1.0mgであり、次の増加した週1回用量が3.0、6.0、9.0及び10.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、11.0mg、又は12.0mgであり得る。

20

【0116】

別の例では、第1の週1回用量が2.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、3.0、4.0、5.0又は6.0mgであり得る。第1の週1回用量が2.0mgであり、次の増加した週1回用量が4.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、5.0、6.0、7.0又は8.0mgであり得る。第1の週1回用量が2.0mgであり、次の増加した週1回用量が4.0mg及び6.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、7.0、8.0、9.0又は10.0mgであり得る。第1の週1回用量が2.0mgであり、次の増加した週1回用量が4.0、6.0及び9.0mgである場合、次の増加した週1回用量は、10.0、11.0、又は12.0mgであり得る。

30

【0117】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0又は2.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、2.0、3.0又は4.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、次の又は第2の増加した週1回用量は、4.0、6.0又は8.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、次の又は第3の増加した週1回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0又は12.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、次の又は第4の増加した週1回用量は、8.0、10.0又は12.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、次の又は第5の増加した週1回用量は、10.0又は12.0mgから選択される。いくつかの実施形態では、次の又は第6の増加した週1回用量は、12.0mgである。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用

50

量は、4.0、8.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、2.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、4.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、8.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、12.0mgである。

【0119】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、4.0、8.0、10.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、2.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、4.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、8.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、10.0mgであり、次の又は第4の増加した週1回用量は、12.0mgである。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、4.0、6.0、8.0、10.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、2.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、4.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、6.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、8.0mgであり、次の又は第4の増加した週1回用量は、10.0mgであり、次の又は第5の増加した週1回用量は、12.0mgである。

【0121】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0mgであり、増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、2.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、4.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、6.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、9.0mgであり、次の又は第4の増加した週1回用量は、12.0mgである。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mgであり、増加した週1回用量は、3.0、6.0、9.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、1.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、3.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、6.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、9.0mgであり、次の又は第4の増加した週1回用量は、12.0mgである。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0mgであり、増加した週1回用量は、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0及び12.0mgである。したがって、第1の週1回用量は、1.0mgであり、次の又は第1の増加した週1回用量は、2.0mgであり、次の又は第2の増加した週1回用量は、4.0mgであり、次の又は第3の増加した週1回用量は、6.0mgであり、次の又は第4の増加した週1回用量は、8.0mgであり、次の又は第5の増加した週1回用量は、10.0mgであり、次の又は第6の増加した週1回用量は、12.0mgである。

【0124】

12.0以下の最大用量に達するための開始用量、増分及び／又は工程数は、個体の有効性、安全性及び忍容性を考慮して調整することができる。

40

【0125】

いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数（BMI）を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のBMIを有する。いくつかの例では、個体は、2型糖尿病を有する。いくつかの例では、個体は、肥満症を有する。

【0126】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善する際の使用のための配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与され

50

、第1の週1回用量は、12.0 mg 以下の週1回用量まで約1.0 mg～約4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

【0127】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量及び増加した週1回用量は、少なくとも約2週間に週1回投与される。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量及び増加した週1回用量は、少なくとも約4週間に週1回投与される。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量及び増加した週1回用量は、約2週間に週1回投与される。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量及び増加した週1回用量は、約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量及びその後の増加した週1回用量は、12.0 mg 以下の週1回用量に達するまで、約4週間に週1回投与される。

10

【0128】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0又は2.0 mg から選択される。いくつかの実施形態では、増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0、11.0又は12.0 mg から選択される。

【0129】

いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0 mg であり、増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0 mg であり、増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0 mg であり、増加した週1回用量は、4.0、8.0、10.0及び12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、2.0 mg であり、増加した週1回用量は、4.0、6.0、8.0、10.0及び12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0 mg であり、増加した週1回用量は、3.0、6.0、9.0及び12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第1の週1回用量は、1.0 mg であり、増加した週1回用量は、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0及び12.0 mg である。

20

【0130】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造における、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5 mg～約4.0 mg であり、少なくとも1週間投与され、第1の週1回用量は、12.0 mg 以下の週1回用量まで約1.0 mg～約4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

30

【0131】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための方法が本明細書で提供され、そのような方法は、少なくとも1週間の週1回の投与に好適な配列番号1を含む約0.5 mg～約4.0 mg のGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する工程(a)を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、又は4週間に週1回投与され、工程(b)は、少なくとも1週間に週1回、約2.0 mg～約8.0 mg のGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与し、工程(c)は、少なくとも1週間に週1回、約8.0 mg～約12.0 mg のGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する。

40

【0132】

いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数(BMI)を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のBMIを有する。いくつかの例では、個体は、2型糖尿病を有する。いくつかの例では、個体は、肥満症を有する。

【0133】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善する際の使用のための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、約0.

50

5 mg～約4.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0 mg～約8.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0 mg～約12.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

【0134】

別の態様では、個体における血糖コントロールを改善するための医薬品の製造で使用するための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、約0.5 mg～約4.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0 mg～約8.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0 mg～約12.0 mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

10

【0135】

別の態様では、長期的な体重管理の方法が本明細書で提供され、そのような方法は、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニスト（すなわち、インクレチン類似体）の第1の用量を約1週間～約4週間に週1回、個体に投与することを含み、第1の用量は、約0.5 mg～約4.0 mgである。いくつかの例では、第1の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、又は少なくとも約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、又は約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の週1回用量は、1.0 mg、2.0 mg、3.0又は4.0 mgである。いくつかの例では、第1の週1回用量は、1.0 mg、2.0 mg又は4.0 mgである。いくつかの例では、第1の週1回用量は、約1.0 mg～約2.0 mgから選択される。いくつかの例では、第1の週1回用量は、約1.0 mg又は約2.0 mgである。いくつかの例では、第1の用量は、1.0 mgである。いくつかの例では、第1の用量は、2.0 mgである。

20

【0136】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量を少なくとも1週間、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第2の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、又は少なくとも約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、又は約4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の週1回用量は、第1の週1回用量未満である。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量と同じである。あるいは、第2の週1回用量は、第1の週1回用量よりも多い。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約2.0 mg～約8.0 mgである。特定の例では、第2の週1回用量は、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、6.0 mg又は8.0 mgである。いくつかの例では、第2の週1回用量は、約2.0 mg～約4.0 mgから選択される。いくつかの例では、第2の週1回用量は、2.0 mg、3.0 mg又は4.0 mgである。いくつかの例では、第2の週1回用量は、4.0 mgである。

30

【0137】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第3の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第3の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、約8週間又はそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の週1回用量は、第2の週1回用量未満であり得る。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第3の週1回用量は、第2の週1回用量よりも多くてもよい。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0 mg～約12.0 mgである。特定の例では、第3の週1回用量は、4.0 mg、6.0 mg、8.0 mg、10.0 mg又は12.0 mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、約4.0 mg～約8.0 mgから選択される。い

40

50

くつかの例では、第3の週1回用量は、4.0 mg、6.0 mg又は8.0 mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、6.0 mg又は8.0 mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、6.0 mgである。いくつかの例では、第3の週1回用量は、8.0 mgである。

【0138】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第4の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第4の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第4の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、又は約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第4の週1回用量は、第3の週1回用量未満であり得る。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第4の週1回用量は、第3の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第4の週1回用量は、約6.0 mg～約12.0 mgである。特定の例では、第4の週1回用量は、6.0 mg、8.0 mg、9.0 mg、10.0 mg、11.0 mg又は12.0 mgである。いくつかの例では、第4の週1回用量は、6.0 mg、8.0 mg、9.0 mg、10.0 mg又は12.0 mgである。いくつかの例では、第4の週1回用量は、9.0 mgである。いくつかの例では、第4の週1回用量は、12.0 mgである。

10

20

【0139】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第5の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程を含む。いくつかの例では、第5の用量は、少なくとも約1週間に週1回、少なくとも約2週間に週1回、少なくとも約4週間に週1回、少なくとも約6週間に週1回、又は少なくとも約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第5の用量は、約1週間に週1回、約2週間に週1回、約3週間に週1回、約4週間に週1回、約6週間に週1回、又は約8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第5の週1回用量は、第4の週1回用量未満であり得る。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量と同じであってもよい。あるいは、第5の週1回用量は、第4の週1回用量より多くてもよい。いくつかの例では、第5の週1回用量は、約8.0 mg～約12.0 mgである。特定の例では、第5の週1回用量は、8.0 mg、9.0 mg、10.0 mg、11.0 mg又は12.0 mgである。いくつかの例では、第5の週1回用量は、8.0 mg、10.0 mg又は12.0 mgである。いくつかの例では、第5の週1回用量は、12.0 mgである。

30

【0140】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、第6の週1回用量、又は第7の週1回用量、又はそれ以上などの追加の用量を個体に投与することを含む。追加の用量は、以前に投与された用量より少なくてもよい、同じであってもよい、又は多くてもよい。

【0141】

いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約2週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、少なくとも約4週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、約2週間投与される。いくつかの実施形態では、それぞれの週1回用量は、約4週間投与される。

40

【0142】

例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、約2.0 mgの第1の週1回用量を少なくとも約4週間、約4.0 mgの第2の週1回用量を少なくとも約4週間、約8.0 mgの第3の週1回用量を少なくとも約4週間、及び約12.0 mgの第4の週1回用量を少なくとも約4週間、個体に投与することを含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、本方法は、約2.0 mgの第1の週1回用量を少なくとも約

50

4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 6 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 2.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 9.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 1.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 3.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 9.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、本方法は、約 1.0 mg の第 1 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 2.0 mg の第 2 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 4.0 mg の第 3 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 6.0 mg の第 4 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 8.0 mg の第 5 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、約 10.0 mg の第 6 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、及び約 12.0 mg の第 7 の週 1 回用量を少なくとも約 4 週間、個体に投与することを含む。

【0148】

いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数 (BMI) を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上の BMI を有する。いくつかの例では、個体は、2 型糖尿病を有する。いくつかの例では、個体は、肥満症を有する。

30

【0149】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための配列番号 1 を含む GGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、第 1 の用量は、約 0.5 mg ~ 4.0 mg である。

【0150】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号 1 を含む GGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、第 1 の用量は、約 0.5 mg ~ 4.0 mg である。

40

【0151】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供するための方法が本明細書で提供され、配列番号 1 を含む GGGトリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を個体に投与することであって、第 1 の週 1 回用量は、約 0.5 mg ~ 約 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与される、投与することと、第 1 の週 1 回用量を 12.0 mg 以下の週 1 回用量まで約 1.0 mg ~ 約 4.0 mg の増分で増加することであって、それぞれの増加した週

50

1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、増加することと、を含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg 又は 4.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg 又は 2.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg である。

【0153】

いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量及びその後のそれぞれの増加した週 1 回用量は、約 1.0 mg、約 2.0 mg、約 3.0 mg 又は約 4.0 mg の増分で増加され、12.0 mg 以下の週 1 回用量に達する。投与スケジュールにおける増分は、同じであってもよい、又は異なってもよい。例えば、用量を 2.0 mg だけ増加させてもよく、次の若しくは後続の用量を 2.0 mg の同じ増分だけ、又は 1.0 mg、3.0 若しくは 4.0 mg などの異なる増分だけ更に増加させてもよい。

【0154】

第 1 の用量及びそれぞれの増加した用量は、少なくとも 1 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回の用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 2 週間に週 1 回、少なくとも 3 週間に週 1 回、又は少なくとも 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回の用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、約 2 週間に週 1 回、約 3 週間に週 1 回、又は約 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、約 4 週間に週 1 回投与される。いくつかの例では、第 1 の週 1 回用量及びその後の増加した週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量に達するまで、約 4 週間に週 1 回投与される。

【0155】

いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0 又は 12.0 mg から選択される。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0 又は 12.0 mg から選択される。

【0156】

いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、4.0、8.0 及び 12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は 4.0、8.0、10.0 及び 12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、4.0、6.0、8.0、10.0 及び 12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、4.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、3.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の週 1 回用量は、1.0 mg であり、増加した週 1 回用量は、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 及び 12.0 mg である。

【0157】

12.0 以下の最大用量に達するための開始用量、増分及び／又は工程数は、個体の有効性、安全性及び忍容性を考慮して調整することができる。

【0158】

いくつかの例では、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数 (BMI) を有する。いくつかの例では、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上の BMI を有する。いくつかの例では、個体は、2 型糖尿病を有する。いくつかの例では、個体は、肥満症を有する。

10

20

30

40

50

【0159】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与され、第1の週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量まで約1.0～約4.0mgの増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

【0160】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与され、第1の週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量まで約1.0～約4.0mgの増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される。

10

【0161】

別の態様では、長期的な体重管理のための方法が本明細書で提供され、そのような方法は、週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有する約0.5mg～約4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間、個体に投与する工程(a)と、約2.0mg～約8.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程(b)と、約8.0mg～約12.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程(c)と、を含む。

20

【0162】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供する際の使用のための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、約0.5mg～約4.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0mg～約8.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0mg～約12.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

【0163】

別の態様では、個体における長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、約0.5mg～約4.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0mg～約8.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0mg～約12.0mgの用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

30

【0164】

別の態様では、糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NASH、肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療する方法が本明細書で提供され、そのような方法は、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニスト（すなわち、インクレチン類似体）の第1の用量を約1週間～約4週間に週1回、個体に投与することを含み、第1の用量は、約0.5mg～約4.0mgである。

40

【0165】

別の態様では、糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NASH、肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療する方法が本明細書で提供され、そのような方法は、配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を個体に投与することであって、第1の週1回用量は、約0.5mg～約4.0mgであり、少なくとも1週間投与される、投与することと、第1の週1回用量を12.0mg以下の週1回用量まで約1.0mg～約4.0mgの増分で増加することであって、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、増加することと、を含む。

50

【0166】

別の態様では、糖尿病（特にT2DM）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、NAFLD、NAASH、肥満症、閉塞性睡眠時無呼吸、変形性関節症、多嚢胞性卵巣症候群及び／又は慢性腎疾患を治療する方法が本明細書で提供され、そのような方法は、週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有する約0.5mg～約4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間、個体に投与する工程（a）と、約2.0mg～約8.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（b）と、約8.0mg～約12.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（c）と、を含む。

【0167】

別の態様では、糖尿病、特にT2DMを有する個体における血糖コントロールを改善するための方法が提供され、そのような方法は、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニスト（すなわち、インクレチン類似体）の第1の用量を約1週間～約4週間に週1回、個体に投与する工程（a）を含み、第1の用量は、約0.5mg～約4.0mgである。いくつかの例では、第1の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の用量は、1.0mg、2.0mg又は4.0mgである。

【0168】

本方法はまた、工程（a）中に、個体のFG及びHbA1cの少なくとも1つを測定する工程（b）を含む。FG及びHbA1cを測定する方法は当業者に周知であり、網羅的に記載する必要はない。

【0169】

本方法はまた、工程（a）中に、個体の低血糖症及び任意選択的に他のAEの頻度及び重症度を記録する工程（c）を含む。いくつかの例では、AEは、下痢、嘔吐、GI不快感及び悪心であり得る。

【0170】

本方法はまた、工程（b）の個体のFG、HbA1c若しくはその両方から、並びに／又は工程（c）の個体の低血糖及び任意選択的に他のAEの頻度及び重症度から、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量を決定する工程（d）を含む。

【0171】

本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（e）を含み、第2の用量は、約2.0mg～約8.0mgである。いくつかの例では、第2の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の用量は、第1の用量未満である。あるいは、第2の用量は、第1の用量と同じである。あるいは、第2の用量は、第1の用量よりも多い。特定の例では、第2の用量は、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。

【0172】

本方法はまた、工程（e）中に少なくとも1回、個体のFG及びHbA1cの少なくとも1つを測定する工程（f）を含み得る。

【0173】

本方法はまた、工程（e）中に、個体の低血糖症及び任意選択的に他のAEの頻度及び重症度を記録する工程（g）を含む。

【0174】

本方法はまた、工程（f）の個体のFG、HbA1c若しくはその両方から、並びに／又は工程（g）中の個体の低血糖及び任意選択的に他のAEの頻度及び重症度から、GGGトリ受容体アゴニストの第3の用量を決定する工程（h）を含む。

【0175】

本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第3の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（i）を含み、第3の用量は、約8.0mg～約12.0mgであ

10

20

30

40

50

る。いくつかの例では、第3の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の用量は、第2の用量未満であり得る。あるいは、第3の用量は、第2の用量と同じであり得る。あるいは、第3の用量は、第2の用量より多くてもよい。特定の例では、第3の用量は、8.0mg、10.0mg又は12.0mgである。

【0176】

別の態様では、糖尿病、特にT2DMを有する個体における血糖コントロールを改善するための方法が提供され、そのような方法は、少なくとも1週間の週1回の投与に好適な約0.5mg～約4.0mgの配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する工程(a)を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、用量は、2.0mg又は4.0mgである。本方法はまた、約2.0mg～約8.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程(b)を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、用量は、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。本方法はまた、約8.0mg～約12.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程(c)を含む。いくつかの例では、用量は、8.0mg、10.0mg又は12.0mgである。

【0177】

別の態様では、糖尿病、特にT2DMを有する個体における血糖コントロールを改善するための方法が提供され、そのような方法は、週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニストの負荷用量を個体に投与する工程(a)を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、負荷用量は、個体の予測される毎週の維持用量に、約1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9又は3.0を掛けることによって決定することができる。他の例では、負荷用量は、維持用量と同じであり得る。特定の例では、負荷用量は、約6.0mg～約12.0mgであり得る。あるいは、負荷用量は、12.0mg以下である。

【0178】

本方法はまた、週1回の投与に好適なGGGトリ受容体アゴニストの維持用量を個体に投与する工程(b)を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、維持用量は、約2.0mg～約6.0mgであり得る。

【0179】

別の態様では、体重管理のための方法が提供され、そのような方法は、配列番号1の構造を有するGGGトリ受容体アゴニスト(すなわち、インクレチン類似体)の第1の用量を約1週間～約4週間に週1回、個体に投与する工程(a)を含み、第1の用量は、約0.5mg～約4.0mgである。いくつかの例では、第1の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第1の用量は、1.0mg、2.0mg又は4.0mgである。

【0180】

本方法はまた、工程(a)中に個人のBWの少なくとも1つを測定する工程(b)を含む。

【0181】

本方法はまた、工程(a)中に個体のAEの頻度及び重症度を記録する工程(c)を含む。いくつかの例では、AEは、下痢、嘔吐、GI不快感、低血糖症及び悪心である。

【0182】

本方法はまた、工程（b）の個体のBWから、及び／又は工程（c）の個体のAEの頻度及び重症度から、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量を決定する工程（d）を含む。

【0183】

本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（e）を含み、第2の用量は、約2.0mg～約8.0mgである。いくつかの例では、第2の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、第2の用量は、第1の用量未満である。あるいは、第2の用量は、第1の用量と同じである。あるいは、第2の用量は、第1の用量よりも多い。特定の例では、第2の用量は、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。

10

【0184】

本方法はまた、工程（e）中に少なくとも1回、個体のBWを測定する工程（f）を含み得る。

【0185】

本方法はまた、工程（e）中に個体のAEの頻度及び重症度を記録する工程（g）を含む。

【0186】

本方法はまた、工程（f）の個体のBWから、及び／又は工程（g）中のAEの個体の頻度及び重症度から、GGGトリ受容体アゴニストの第3の用量を決定する工程（h）を含む。

20

【0187】

本方法はまた、GGGトリ受容体アゴニストの第3の用量を少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（i）を含み、第3の用量は、約8.0mg～約12.0mgである。いくつかの例では、第3の用量は、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、第3の用量は、第2の用量未満であり得る。あるいは、第3の用量は、第2の用量と同じであり得る。あるいは、第3の用量は、第2の用量より多くてもよい。特定の例では、第3の用量は、8.0mg、10.0mg又は12.0mgである。

【0188】

いくつかの例では、工程（a）において、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のBMIを有し、したがって、過体重である。他の例では、工程（a）において、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のBMIを有し、したがって、肥満である。

30

【0189】

別の態様では、体重管理のための方法が提供され、そのような方法は、少なくとも1週間の週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有する約0.5mg～約4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを個体に投与する工程（a）を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、用量は、2.0mg又は4.0mgである。

40

【0190】

本方法はまた、約2.0mg～約8.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（b）を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、用量は、4.0mg、6.0mg又は8.0mgである。

【0191】

本方法はまた、約8.0mg～約12.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを少なくとも1週間に週1回、個体に投与する工程（c）を含む。いくつかの例では、用量は、8.0mg、10.0mg又は12.0mgである。

50

【0192】

いくつかの例では、工程（a）において、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満の BMI を有し、したがって、過体重である。他の例では、工程（a）において、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上の BMI を有し、したがって、肥満である。

【0193】

別の態様では、体重管理のための方法が提供され、そのような方法は、週1回の投与に好適な配列番号1の構造を有する GGGトリ受容体アゴニストの負荷用量を個体に投与する工程（a）を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、又は4週間に週1回投与される。いくつかの例では、負荷用量は、個体の予測される毎週の維持用量に、約1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9又は3.0を掛けることによって決定することができる。他の例では、負荷用量は、維持用量と同じであり得る。特定の例では、負荷用量は、約6.0mg～約12.0mgであり得る。あるいは、負荷用量は、12.0mg以下である。

10

【0194】

本方法はまた、週1回の投与に好適な GGGトリ受容体アゴニストの維持用量を個体に投与する工程（b）を含む。いくつかの例では、GGGトリ受容体アゴニストは、1週間に週1回、2週間に週1回、3週間に週1回、4週間に週1回、6週間に週1回、又は8週間若しくはそれ以上に週1回投与される。いくつかの例では、維持用量は、約2.0mg～約6.0mgであり得る。

20

【0195】

いくつかの例では、工程（a）において、個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満の BMI を有し、したがって、過体重である。他の例では、工程（a）において、個体は、最初に 30 kg/m^2 以上の BMI を有し、したがって、肥満である。

【0196】

別の態様では、2型糖尿病（T2DM）を有し、更なる血糖コントロールを必要とする個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供する際の使用のための配列番号1を含む GGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、約1週間～約4週間の最小期間に少なくとも1週間投与され、第1の用量は、約0.5mg～4.0mgであり、第1の週1回用量の投与中に、個体の空腹時血糖（fasting glucose、FG）及び／又はヘモグロビンA1c（HbA1c）が少なくとも1回測定され、個体の低血糖の頻度及び重症度並びに任意選択的に他の有害事象が記録され、個体のFG、HbA1c若しくはその両方から及び／又は個体の低血糖の頻度及び重症度から第2の用量が決定され、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量は、少なくとも1週間投与される。

30

【0197】

別の態様では、2型糖尿病（T2DM）を有し、更なる血糖コントロールを必要とする個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、配列番号1を含む GGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、GGGトリ受容体アゴニストの週1回の第1の用量は、約1週間～約4週間の最小期間に少なくとも1週間投与され、第1の用量は約0.5mg～4.0mgであり、第1の週1回用量の投与中に、個体の空腹時血糖（FG）及び／又はヘモグロビンA1c（HbA1c）が少なくとも1回測定され、個体の低血糖の頻度及び重症度並びに任意選択的に他の有害事象が記録され、個体のFG、HbA1c若しくはその両方から及び／又は個体の低血糖の頻度及び重症度から第2の用量が決定され、GGGトリ受容体アゴニストの第2の用量は少なくとも1週間投与される。

40

【0198】

別の態様では、2型糖尿病（T2DM）を有し、更なる血糖コントロールを必要とする

50

個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供する際の使用のための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、約0.5mg～4.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0mg～8.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0mg～12.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

【0199】

別の態様では、2型糖尿病(T2DM)を有し、更なる血糖コントロールを必要とする個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、約0.5mg～4.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約2.0mg～8.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与され、続いて約8.0mg～12.0mgから選択される用量のGGGトリ受容体アゴニストが少なくとも1週間投与される。

【0200】

別の態様では、2型糖尿病(T2DM)を有し、更なる血糖コントロールを必要とする個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供する際の使用のための週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストが本明細書で提供され、負荷用量のGGGトリ受容体アゴニストが投与され、続いて維持用量のGGGトリ受容体アゴニストが投与される。

【0201】

別の態様では、2型糖尿病(T2DM)を有し、追加の血糖コントロールを必要とする個体における血糖コントロールを改善する又は長期的な体重管理を提供するための医薬品の製造における、週1回の投与に好適な配列番号1を含むGGGトリ受容体アゴニストの使用が本明細書で提供され、負荷用量のGGGトリ受容体アゴニストが投与され、続いて維持用量のGGGトリ受容体アゴニストが投与される。

【実施例】

【0202】

以下の非限定的な実施例は、限定ではなく例示の目的で提供される。

【0203】

単回投与漸増(single ascending dose、SAD)試験及び反復投与漸増(multiple ascending dose、MAD)試験

実施例1：SAD試験

試験は、健康な個体におけるGGGトリ受容体アゴニスト(配列番号1)の安全性、忍容性、薬力学(pharmacodynamics、PD)及び薬物動態学(pharmacokinetics、PK)を評価するように設計される。SAD試験は、健康な個体(例えば、21～65歳の明らかに健康な女性又は男性を含む、スクリーニング時に $19 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ のBMIを有する)において行われる無作為の治験責任医師盲検及び参加者盲検、プラセボ対照、単回用量、単一部位、用量漸増試験である。

【0204】

GGGトリ受容体アゴニストの6個の用量レベル—0.1、0.3、1.0、3.0、4.5及び6.0mg、並びにプラセボ(すなわち、0.0mg)をSAD試験で検討する。GGGトリ受容体アゴニストの用量漸増は、健康な個体のコホートにおいて評価される(例えば、コホート当たり6個体は、GGGトリ受容体アゴニストを受け、2個体は、プラセボを受ける)。それぞれのコホートに時間差投与を実施し、新しいより高用量のGGGトリ受容体アゴニストを投与した。全ての注射は、右下腹部又は左下腹部の腹壁のSC組織に投与される。

【0205】

血液試料を、投与前、並びに投与後4時間、10時間、14時間、24時間(1日目)

、48時間（2日目）、72時間（3日目）、96時間（4日目）、120時間（6日目）、168時間（7日目）、336時間（14日目）、672時間（28日目）及び1008時間（42日目）に採取し、GGGトリ受容体アゴニストの血漿濃度を決定する。検証されたソフトウェアプログラム（Phoenix WinNonlin Version 8.1）において標準的なノンコンパートメント法を使用して、血漿濃度を用いてPKパラメータを計算する。

【0206】

インスリン及びC-ペプチドを、投与前、並びに投与後24時間、48時間、168時間、336時間、672時間及び1008時間に測定する。

【0207】

満腹感VAS（視覚的アナログスコア）を、投与前、並びに投与後24時間、48時間、168時間、672時間及び672時間に測定する。

【0208】

BWを、投与前、並びに投与後168時間、336時間、672時間及び1008時間に測定する。

【0209】

生化学分析法：血漿試料をQ2溶液（Ithaca, NY）で分析する。検証された液体クロマトグラフィ高分解能質量分析法を用いて、GGGトリ受容体アゴニストについて試料を分析する。定量下限は、1.00ng/mLであり、定量上限は、500.00ng/mLである。定量限界を超える試料を希釈して再分析し、校正範囲内の結果を得る。検証中のアッセイ間精度（相対誤差%）は、-6.3%~15.7%の範囲である。検証中のアッセイ内精度（相対標準偏差%）は、14.7%以下である。GGGトリ受容体アゴニストは、約-20℃及び約-70℃で保存した場合、96日間まで安定している。

【0210】

PD分析：絶対値及びベースラインからの変化を、以下のPDマーカー：FG、インスリン、C-ペプチド、GCG、脂質（例えば、トリグリセリド、コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール、及び高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール）、遊離脂肪酸、及びβ-ヒドロキシブチラートの濃度から計算する。

【0211】

食欲感覚は、空腹感、膨満感、満腹感及び予想される食物摂取のパラメータについてVASを用いて評価される。全体的な食欲スコアは、以下の式に従って、4つの個々のスコアの平均として計算される（例えば、van Can et al. (2014) Int. J. Obes. (Lond). 38:784-793を参照されたい）：

【0212】

【数1】

$$\frac{\text{満腹感} + \text{膨満感} + (100 - \text{予想される食物消費}) + (100 - \text{空腹感})}{4}$$

4

【0213】

より高い全体的な食欲スコアは、より低い食欲を示す。

【0214】

プロトコルに従って、体重を安全性評価として測定する。しかしながら、体重はまた、PDマーカーとしての洞察を提供する。

【0215】

安全性分析：試験中に評価された安全性パラメータは、AE（悪心、嘔吐、及び下痢などのGI AEに特に関心）、検査パラメータ（肝臓バイオマーカー及び膵臓バイオマーカーに特に注意）、身体検査／医学的評価、バイタルサイン及びECG、BW、注射部位反応、過敏性反応、並びにグルコース監視（低血糖に特に注意）を含んだ。

【0216】

10

20

30

40

50

PK分析：GGGトリ受容体アゴニストの血漿濃度を、投与前、並びに投与後4時間、10時間、14時間、24時間、48時間、72時間、96時間、120時間、168時間、336時間、672時間及び1008時間に測定し、検証されたソフトウェアプログラム（Phoenix WinNonlin Version 8.1）において標準的なノンコンパートメント法を用いて以下のPKパラメータ：AUC（0-∞）、AUC（0-t_{last}）、%AUC（t_{last}-∞）、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、CL/F、V_z/F及びV_{ss}/Fを決定するために使用する。

【0217】

実際のサンプリング時間は、全てのPKパラメータ、及び濃度対時間プロファイルの計算において使用される。

【0218】

アッセイの定量可能な下限未満の濃度値は、0の値に設定される最初の測定可能な濃度の前の値を除いて、PKパラメータの計算から除外される。

【0219】

その時点での個々のデータの3分の2が定量可能な測定値を有する場合、濃度平均を、所与の試料についてプロットする。予定時間の±10%を超えるサンプリング時間での濃度は、平均濃度プロファイルから除外した。

【0220】

PD結果：SAD試験は、0.1、0.3、1.0及び3.0mgのGGGトリ受容体アゴニストの単回SC用量が十分に許容されることを示す。より高い用量の4.5及び6.0mgのGGGトリ受容体アゴニストは、嘔吐、腹部膨満感及び悪心を含むGI事象の発生率の増加に関連する。AEは、用量依存的であり、重症度が軽度から中等度である。試験治療下で発現したAE（TEAE）は、個体の97.1%で報告され、これらのうち、20人（57.1%）が、試験治療に関連するTEAEを報告する。低血糖エピソードは、全ての群にわたって低い。実際、全ての事象は、無症候性であり、速やかに回復する。注射部位反応は、報告されていない。脈拍数の用量関連増加は、GGGトリ受容体アゴニストの単回SC投与後に観察されるが、29日目までにベースライン又はほぼベースラインに戻った。インスリン分泌の用量依存的刺激及びGCGの減少もまた観察される。

【0221】

【表1】

表1：GGGトリ受容体アゴニストの単回投与後の空腹時血糖におけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びFG(mmol/L)						
	投与前	1日目	2日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	5.41	-0.06	-0.07	-0.10	-0.10	0.22	0.20
0.1	5.37	0.11	-0.11	ND	0.01	-0.13	0.19
0.3	5.30	-0.13	-0.21	ND	-0.08	ND	0.05
1.0	5.38	0.00	-0.19	ND	-0.19	0.26	0.01
3.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4.5	5.37	-0.01	0.11	-0.11	-0.11	-0.38*	-0.01
6.0	5.30	-0.15	0.15	-0.39	-0.29	0.03	0.09

注記：ND＝未実施；*＝プラセボと比較したGGGトリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90%CIは1にならない）。

【0222】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後の空腹時インスリンにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びインスリン (pmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	41.30	8.20	15.00	2.50	-0.50	6.00	-1.50
0.1	36.33	31.01	47.01	25.35*	25.01*	17.01	17.01*
0.3	29.00	19.36	27.86	14.20	2.20	3.20	-0.30
1.0	60.33	57.96	88.62*	-5.04	-1.38	20.62	7.12
3.0	44.50	73.94*	81.45*	-5.87	-5.67	14.99	1.16
4.5	25.17	48.54	28.37	16.04	3.04	-3.63	6.37
6.0	55.00	116.57*	48.57	-7.43	-16.03*	0.37	-1.83

10

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

【0223】

【表 3】

表 3：G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後の空腹時 C-ペプチドにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及び C-ペプチド (pmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	8.20	15.00	2.50	-0.50	6.00	-1.50	8.20
0.1	31.01	47.01	25.35*	25.01*	17.01	17.01*	31.01
0.3	19.36	27.86	14.20	2.20	3.20	-0.30	19.36
1.0	57.96	88.62*	-5.04	-1.38	20.62	7.12	57.96
3.0	73.94*	81.45*	-5.87	-5.67	14.99	1.16	73.94*
4.5	48.54	28.37	16.04	3.04	-3.63	6.37	48.54
6.0	116.57*	48.57	-7.43	-16.03*	0.37	-1.83	116.57*

20

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

30

【0224】

【表 4】

表 4：G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後のトリグリセリドにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びトリグリセリド (mmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	1.36	0.40	0.20	-0.07	0.09	-0.18	0.06
0.1	1.79	0.51	0.99*	ND	-0.04	0.39*	-0.05
0.3	1.05	0.41	0.42	ND	-0.04	ND	0.18
1.0	1.74	0.69	0.84*	ND	-0.38	-0.16	-0.42
3.0	1.52	0.90*	0.82*	-0.42*	-0.03	0.42*	0.50
4.5	1.12	0.47	0.82*	-0.15	-0.19	0.05	0.22
6.0	1.62	0.06	0.18	-0.51*	-0.14	0.01	0.16

40

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

【0225】

50

【表 5】

表 5 : G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後のコレステロールにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びコレステロール (mmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	4.67	0.07	0.00	0.03	0.13	0.00	0.19
0.1	4.76	-0.01	-0.13	0.12	0.16	0.23	-0.12
0.3	4.73	0.17	0.12	0.10	-0.02	0.41*	-0.02
1.0	5.03	0.28	0.04	-0.10	-0.18	0.33	0.06
3.0	5.09	0.22	-0.11	0.11	-0.49*	-0.11	0.00
4.5	4.24	0.49*	0.22	-0.28	-0.41*	0.08	0.15
6.0	5.00	0.41*	0.31	-0.27	-0.33	-0.28	-0.25*

10

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

【0226】

【表 6】

表 6 : G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後の LDL コレステロールにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及び LDL コレステロール (mmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	3.11	0.01	-0.03	0.04	0.12	0.16	0.23
0.1	3.22	0.01	-0.56*	-0.03	0.20	0.05	-0.11
0.3	3.30	0.09	-0.24	-0.04	-0.10	0.36	0.00
1.0	3.33	0.08	-0.01	0.19	0.14	0.49	0.51
3.0	3.53	-0.13	-0.38	0.19	-0.29*	0.09	-0.09
4.5	2.92	0.21	0.04	-0.08	-0.28	0.03	0.03
6.0	3.37	0.46*	0.40*	0.04	-0.04	0.07	-0.12

20

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

30

【0227】

【表 7】

表 7 : G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後の HDL コレステロールにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及び HDL コレステロール (mmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	1.32	-0.03	0.01	0.02	0.06	0.01	0.03
0.1	1.08	-0.05	-0.09	-0.06	0.06	0.05	0.03
0.3	1.40	0.01	-0.01	-0.08	-0.05	-0.07	-0.01
1.0	1.27	-0.04	-0.05	-0.14*	-0.05	0.16*	0.13
3.0	1.25	-0.08	-0.06	0.02	-0.10*	-0.04	-0.03
4.5	1.20	0.00	-0.06	-0.22*	-0.22*	-0.08	-0.02
6.0	1.30	0.07*	-0.02	-0.15*	-0.12*	-0.11	-0.08

40

注記：ND = 未実施；* = プラセボと比較した G G G トリ受容体アゴニストについてのベースラインからの最小二乗平均変化の差は、統計的に有意である（90% CI は 1 にならない）。

【0228】

50

【表 8】

表 8：GGGトリ受容体アゴニストの単回投与後の平均β-ヒドロキシブチラート。

用量 (mg)	試験日及びβ-ヒドロキシブチラート(μmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	NC	NC	NC	194.0	182.5	131.7	155.0
0.1	NC	NC	NC	NC	NC	146.0	NC
0.3	NC	NC	NC	126.0	135.0	145.0	118.0
1.0	130.0	NC	NC	113.3	NC	140.0	NC
3.0	NC	NC	NC	127.5	NC	106.7	125.0
4.5	NC	NC	232.5	708.0	262.5	1346.7	NC
6.0	NC	283.3	316.7	365.0	247.5	NC	160.0

10

注記：NC＝未計算；レベルが定量限界未満であるため、平均を計算するにはデータが不十分である（n<3）。

【0229】

【表 9】

表 9：GGGトリ受容体アゴニストの単回投与後の空腹時GCGにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びHDL-コレステロール(mmol/L)						
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	8.70	1.55	3.45	1.85	0.25	0.95	0.75
0.1	10.50	4.34	7.34	5.17*	4.50*	4.67	2.67
0.3	6.67	1.05	1.55	1.22	0.88	0.88	1.38
1.0	8.17	0.79	0.29	0.13	-0.54	2.79	2.63
3.0	11.50	-0.17	2.00	-1.67*	0.17	10.17*	5.17*
4.5	5.83	-4.34*	-3.25*	-3.84*	-1.92	0.58	1.41
6.0	7.20	-3.30*	-3.80*	-3.80*	-3.00*	-0.40	1.00

20

【0230】

【表 10】

表 10 GGGトリ受容体アゴニストの単回投与後の体重。

用量 (mg)	試験日及び体重(kg)				
	投与前	7日目	14日目	28日目	42日目
プラセボ	78.69	78.59	78.67	78.11	78.2
0.1	79.93	80.43	80.08	80.17	80.08
0.3	67.67	67.33	67.48	67.07	67.15
1.0	74.08	73.53	73.12	73.58	74.07
3.0	86.08	85.10	85.43	85.85	85.79
4.5	70.43	68.33	68.15	67.39	68.32
6.0	83.44	80.03	80.06	80.47	80.51

30

【0231】

40

50

【表 1 1】

表 1 1 : G G G トリ受容体アゴニストの単回投与後の V A S スコアにおけるベースラインからの最小二乗平均変化。

用量 (mg)	試験日及びVASスコア					
	投与前	2日目	3日目	7日目	14日目	28日目
プラセボ	45.52	45.04	45.73	43.08	35.95	37.45
0.1	42.57	41.45	42.13	35.45	45.02	42.08
0.3	47.48	53.82	51.28	49.60	45.02	43.38
1.0	39.55	54.52	53.35	43.73	44.77	46.82
3.0	35.70	50.48	56.02	38.65	34.73	40.18
4.5	39.53	64.45	66.32	41.15	45.18	40.90
6.0	42.02	60.02	56.90	49.40	44.24	43.72

10

【0 2 3 2】

P K 結果 : S A D 試験は、用量－濃度の比例関係を示し、週 1 回 (Q W) 投与が実行可能であることを示す。単回用量の G G G トリ受容体アゴニストの投与後、観察された最大薬物濃度 (C_{max}) は、投与後 1 ～ 3 日目の間に生じることが観察される。平均終末 $t_{1/2}$ は、約 5 ～ 7 日目 (すなわち、6 日目又は約 1 3 4 ～ 1 6 5 時間) であり、したがって、Q W 投与レジメンを支持する。定常状態は、約 4 ～ 5 週間で達成されると予想される。

【0 2 3 3】

20

【表 1 2】

表 1 2 : 健康な個体における G G G トリ受容体アゴニストの P K パラメータの概要。

用量 (mg)	PKパラメータ				
	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	CL/F(L/時間)
0.1	3750	11.0	72.0	165	0.0267
0.3	10300	44.8	72.2	139	0.0291
1.0	28300	110.0	48.0	134	0.0354
3.0	69100	251	14.00	134	0.0434
4.5	130000	589	12.00	163	0.0346
6.0	150000	635	24.00	149	0.0401

30

【0 2 3 4】

概要 : G G G トリ受容体アゴニストの安全性プロファイルは、他の G L P - 1 及び G I P / G L P - 1 受容体アゴニストの安全性プロファイルと同様である。G G G トリ受容体アゴニストの P K 特性は、週 1 回の投与を可能にする。更に、G G G トリ受容体アゴニストの単回 S C 注射後に体重減少が観察される。健康な集団において予想されるように、G G G トリ受容体アゴニストの単回 S C 注射後に、インスリン及び C - ペプチドのベースラインからの平均増加が観察される。プラセボと比較した有意差は、より高い用量 (4.5 mg 及び 6.0 mg) で観察され、例えば、(1) 体重減少は、2 つの最も高い用量の単回投与後、4 3 日目まで維持され、(2) 食欲の減少を示す全体的な食欲スコアの増加が観察され、プラセボと比較して 4.5 mg 及び 6.0 mg で有意に異なる。

40

【0 2 3 5】

実施例 2 : M A D 試験

試験は、糖尿病を有する個体における G G G トリ受容体アゴニスト (配列番号 1) の安全性、忍容性、P D 及び P K を評価するように設計される。M A D 試験は、糖尿病を有する個体 (すなわち、2 0 ～ 7 0 歳の女性又は男性を含む、少なくとも 3 か月間の T 2 D M、導入時及びスクリーニング時に H b A 1 c は、7.0 % 以上 1 0.5 % 以下であり、スクリーニング前の少なくとも 3 か月間、食事及び運動単独で又は安定用量のメトホルミンで治療され、無作為化前の 3 か月間安定体重であり、スクリーニング時の B M I が 2 3 ～ 5 0 k g / m² である) において行われる、無作為の治験責任医師盲検及び参加者盲検、プラセボ対照、複数漸増用量、単一施設試験である。

50

【0236】

G G Gトリ受容体アゴニストの用量漸増を、0.5 mgの開始用量でコホートにおいて12週間にわたって評価する。13個体の1つのコホートに、0.5 mgを12週間投与する。13個体の第2のコホートに、1.5 mgを12週間投与する。15個体の第3のコホートに、3.0 mgを12週間投与する。15個体の第4のコホートに、3.0 mgを4週間投与し、次いで6.0 mgを8週間投与する。16個体の第5のコホートに、3.0 mgを2週間投与し、6.0 mgを2週間投与し、9.0 mgを4週間投与し、次いで12 mgを4週間投与する。前述のコホートからの新たな安全性及び忍容性データに基づいて、代替の用量増分工程を導入することができ、用量増分工程を低減することができる。非限定的な例として、コホート4において、3 mgの開始用量からの漸増は、6 mgに達する前に4.5 mgの用量のステップスルーを介して行われてもよく、コホート5において、3 mgの開始用量から12 mgへの漸増は、計画された用量6及び9 mgの前に、4.5 mgの用量レベルの更なるステップスルーを介して行われてもよい。コホート4及びコホート5におけるこれらの提案された代替レジメンに加えて、コホート間及びコホート内での漸増のために計画された用量は、安全性又は耐容性データによって保証される場合、更に低減され得る。

10

【0237】

1日目の投与前、投与後12時間、24時間、48時間（2日目）及び72時間、並びに7日目、14日目及び21日目の投与前に血液試料を採取し、G G Gトリ受容体アゴニストの血漿濃度を決定する。29日目の投与前、並びに投与後12時間、24時間、48時間及び72時間、並びに36日目、43日目及び50日目の投与前にも血液試料を採取して、G G Gトリ受容体アゴニストの血漿濃度を決定する。57日目の投与前、投与後12時間、24時間、48時間及び72時間、並びに64日目及び71日目の投与前にも血液試料を採取し、G G Gトリ受容体アゴニストの血漿濃度を決定する。78日目の投与前、投与後12時間、24時間、48時間及び72時間、並びに85日目の投与前にも血液試料を採取し、G G Gトリ受容体アゴニストの血漿濃度を決定する。G G Gトリ受容体アゴニストを投与された個体からのヒト血漿試料を、Q2溶液（I t h a c a, N Y）で分析する。G G Gトリ受容体アゴニストの濃度は、検証された液体クロマトグラフィ高分解能質量分析法を用いてアッセイされ、定量の下限は、1 ng/mL又は3 ng/mLであり、定量の上限は、500 ng/mLである。

20

30

【0238】

血液試料を同様に、PK分析のために14週目及び16週目に採取する。上記のように、検証されたソフトウェアプログラム（Phoenix WinNonlin Version 8.1）において標準的なノンコンパートメント法を使用して、血漿濃度を用いてPKパラメータを計算する。

【0239】

C-ペプチド、グルカゴン、グルコース及びインスリンを、分析物のそれぞれについて当技術分野で公知の方法を使用して、試験中に経口グルコース耐性試験（OGTT）について測定する。更に、HbA1cを、1、29、57、78及び85日目、並びに16週目に測定する。以下のパラメータ、恒常性モデル評価（HOMA）-B、HOMA-IR、インスリン分泌指数、インスリン感受性（Matsuda指数）及び経口グルコースインスリン感受性（oral glucose insulin sensitivity、OGIS）は、インスリン抵抗性及びβ細胞の機能を評価するためにOGTTから導出される。

40

【0240】

インスリン感受性は、以下の式に従って計算される。

【0241】

【数2】

$$IGI = \frac{\Delta \text{インスリン}_{0 \sim 30 \text{分}}}{\Delta \text{グルコース}_{0 \sim 30 \text{分}}}$$

50

式中、グルコースは、 mg / dL 単位であり、インスリンは、 $\mu\text{U} / \text{mL}$ 単位である。

【0242】

インスリン感受性（Matsuda 指数）は、以下の式に従って計算される。

【0243】

【数3】

$$\text{ISI} = \frac{10000}{\sqrt{G0 \times I0 \times \frac{\text{グルコースAUC}(0 \sim 2\text{時間})}{2\text{時間}} \times \frac{\text{インスリンAUC}(0 \sim 2\text{時間})}{2\text{時間}}}}$$

式中、グルコースは、 mg / dL 単位であり、インスリンは、 $\mu\text{U} / \text{mL}$ 単位である。

10

【0244】

糖処理指数は、 $(\text{IGI} \times \text{ISI})$ として計算される。

【0245】

OGIS は、以下の式に従って計算される。

【0246】

【数4】

$$\text{OGIS} = \frac{1}{2} \times (B + \sqrt{B^2 + 4 \times p5 \times p6 \times (G90 - Gcl) \times Cl_{OGTT}}),$$

式中、

20

【0247】

【数5】

$$B = (p5 \times (G90 - Gcl) + 1) \times Cl_{OGTT}$$

$$Cl_{OGTT} = p4 \times \frac{\frac{p1 \times D_0 - V \times \frac{G120 - G90}{T}}{G90} + \frac{p3}{G0}}{I90 - I0 + p2}$$

$$p1 = 6.50, p2 = 1951, p3 = 4514, p4 = 792, p5 = 11.8 \times 10^{-3}, p6 = 173$$

である。

30

【0248】

満腹感VASを、絶食後、1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78及び80日目、並びに16週目に測定する。食欲感覚は、空腹感、膨満感、満腹感及び予想される食物摂取のパラメータについてVASを用いて評価され、全体的な食欲スコアは、SAD試験において上述されるように計算される。

【0249】

BWは、1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78及び85日目、並びに16週目に測定する。

【0250】

40

薬物過敏性反応（即時型又は非即時型）の事象において、試料を、抗薬物抗体（antidrug antibody、ADA）分析のために、事象の発症のできるだけ近く、事象の消散時、及び事象の発症の30日後に収集する。BioAgilytix Labs（Durham, NC）で検証された電気化学発光免疫吸着アッセイを用いて、試料を分析する。

【0251】

PD結果：MAD試験は、GGGトリ受容体アゴニストが十分に許容されることを示す。悪心、下痢及び嘔吐は、最も報告されているGI事象であり、重症度は、ほとんど軽度であり、用量に関連している。心拍数の用量依存的増加が観察されるが、6.0mg群及び12.0mg群については、収縮期血圧の用量依存的低下を部分的に補正する。100bpmを超える心拍数を有した個体のパーセントは、3/6/9/12mg群についてプ

50

ラセボと同様である。試験の終わりまでに、Cペプチド及びインスリンは、全ての治療群においてベースラインから増加する。同様に、OGTTによって決定されるGCGは、プラセボ及び0.5mgのGGGトリ受容体アゴニスト以外の全ての治療群において、試験の終わりまでにベースラインから減少する。

【0252】

【表13】

表13：糖尿病を有する個体におけるGGGトリ受容体アゴニスト投与後のOGTTの概要。

分析物及び用量	ベースライン ^a	ベースラインからの変化		
		2日目	30日目	79日目
C-ペプチドAUC(0~2時間)(pmol. h/L)				
プラセボ	2340	171	346	544
1. 5mg Dula	2290	879	1350	354
0. 5mg GGG	3090	169	599	NC
1. 5mg GGG	2080	379	1150	NC
3. 0mg GGG	2140	101	886	648
3/6mg GGG	2310	209	1030	947
3/6/9/12mg GGG	2380	265	972	940
GCG AUC(0~2時間)(pmol. h/L)				
プラセボ	20. 2	0. 65	0. 24	1. 05
1. 5mg Dula	25. 6	-1. 21	-4. 52	-1. 28
0. 5mg GGG	25. 2	1. 61	3. 56	NC
1. 5mg GGG	21. 4	-6. 21	-10. 3	NC
3. 0mg GGG	28. 2	-10. 8	-20. 0	-20. 2
3/6mg GGG	23. 7	-2. 70	-15. 0	-19. 3
3/6/9/12mg GGG	27. 7	-5. 39	-20. 2	-25. 2
グルコースAUC(0~2時間)(mmol. h/L)				
プラセボ	32. 5	-0. 63	-4. 79	-3. 02
1. 5mg Dula	34. 2	-9. 10	-10. 6	-8. 44
0. 5mg GGG	30. 3	-0. 69	-3. 38	NC
1. 5mg GGG	32. 3	-2. 55	-5. 03	NC
3. 0mg GGG	37. 3	-8. 42	-14. 5	-12. 6
3/6mg GGG	35. 2	-6. 66	-11. 0	-14. 0
3/6/9/12mg GGG	32. 0	-7. 80	-10. 9	-9. 94
インスリンAUC(0~2時間)(pmol. h/L)				
プラセボ	485	-42. 0	73. 9	127
1. 5mg Dula	387	322	519	188
0. 5mg GGG	672	-3. 83	178	NC
1. 5mg GGG	395	55. 9	395	NC
3. 0mg GGG	396	33. 8	337	301
3/6mg GGG	355	80. 6	538	384
3/6/9/12mg GGG	395	84. 9	410	413

注記：Dulaは、デュラグルチド（Trulicity（登録商標）；Eli Lilly and Company；Indianapolis, IN）である；GGGは、GGGトリ受容体アゴニストである；NC=未計算、^a=-2日目の平均絶対値。

【0253】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 4 : O G T T に由来する β 細胞機能及びインスリン感受性パラメータの概要。

パラメータ及び用量	ベースライン ^a	ベースラインからの変化		
		2日目	30日目	79日目
糖処理指数				
プラセボ	0. 557	-0. 0265	0. 332	0. 190
1. 5mg Dula	0. 456	0. 0812	0. 0866	0. 0481
0. 5mg GGG	0. 530	0. 0688	0. 231	NC
1. 5mg GGG	0. 289	-0. 0853	-0. 257	NC
3. 0mg GGG	0. 384	-0. 471	1. 13	0. 282
3/6mg GGG	0. 372	0. 00809	0. 468	0. 0330
3/6/9/12mg GGG	0. 551	-0. 0142	0. 556	0. 319
HOMA2-B				
プラセボ	44. 6	-4. 97	0. 892	0. 629
1. 5mg Dula	29. 1	31. 2	42. 2	25. 9
0. 5mg GGG	55. 5	1. 22	8. 07	NC
1. 5mg GGG	36. 7	2. 73	14. 6	NC
3. 0mg GGG	29. 2	10. 5	48. 1	34. 3
3/6mg GGG	34. 9	5. 74	30. 3	42. 4
3/6/9/12mg GGG	32. 3	17. 3	61. 3	40. 3
HOMA2-IR				
プラセボ	1. 78	-0. 100	-0. 0846	0. 314
1. 5mg Dula	1. 26	0. 360	0. 480	0. 600
0. 5mg GGG	2. 25	0. 0667	0. 389	NC
1. 5mg GGG	1. 88	0. 556	0. 443	NC
3. 0mg GGG	2. 06	0. 536	0. 670	0. 0545
3/6mg GGG	1. 85	0	-0. 0111	0. 2000
3/6/9/12mg GGG	1. 23	0. 600	0. 770	0. 390
インスリン感受性Matsuda指数				
プラセボ	3. 49	-0. 290	-0. 196	-1. 60
1. 5mg Dula	3. 70	-0. 0208	-0. 476	-1. 14
0. 5mg GGG	2. 42	-0. 113	-0. 425	NC
1. 5mg GGG	3. 24	-0. 466	-1. 04	NC
3. 0mg GGG	2. 72	-0. 179	0. 0214	0. 708
3/6mg GGG	3. 15	0. 0844	-0. 361	0. 928
3/6/9/12mg GGG	3. 92	-0. 115	-0. 682	-0. 500
インスリン分泌指数				
プラセボ	0. 194	0. 0139	0. 108	0. 159
1. 5mg Dula	0. 173	0. 119	0. 130	0. 105
0. 5mg GGG	0. 277	0. 0721	0. 298	NC
1. 5mg GGG	0. 137	-0. 0334	-0. 0240	NC
3. 0mg GGG	0. 225	-0. 334	0. 344	0. 0112
3/6mg GGG	0. 172	-0. 0389	0. 244	0. 117
3/6/9/12mg GGG	0. 180	-0. 0280	0. 233	0. 238
OGIS指数				
プラセボ	276	-15. 1	1. 52	-24. 7
1. 5mg Dula	256	23. 5	19. 4	38. 1
0. 5mg GGG	269	-4. 72	-19. 1	NC
1. 5mg GGG	248	-3. 25	13. 3	NC
3. 0mg GGG	226	14. 4	70. 7	71. 6
3/6mg GGG	251	5. 39	12. 8	54. 8
3/6/9/12mg GGG	263	5. 92	51. 7	35. 3

10

20

30

40

【0 2 5 4】

P K 結果：M A D 試験の結果は、P K が健康な個体と糖尿病を有する個体との間で類似していることを示し、平均半減期が約 6 日（1 3 4 ~ 1 6 5 時間）であることを考慮すると、Q W 投与が実行可能であることを示す。T_{max} は、投与後 1 2 ~ 7 2 時間以内である。

【0 2 5 5】

50

【表 1 5】

表 1 5 : 1 日目の糖尿病を有する個体における G G G トリ受容体アゴニストの P K パラメータの概要。

用量 (mg)	PKパラメータ				
	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	CL/F (L/時間)
0.5 QW	7180	54.1	48.00	ND	ND
1.5 QW	22600	228	24.00	ND	ND
3.0 QW	33800	290	23.83	ND	ND
3.0, 6.0 QW	34500	292	24.00	ND	ND
3.0, 6.0, 9.0, 12.0 QW	31800	265	23.95	ND	ND

10

注記：ND = 未実施

【0 2 5 6】

【表 1 6】

表 1 6 : 2 9 日目の糖尿病を有する個体における G G G トリ受容体アゴニストの P K パラメータの概要。

用量 (mg)	PKパラメータ				
	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	CL/F (L/時間)
0.5 QW	14400	118	23.83	ND	ND
1.5 QW	35900	252	24.02	ND	ND
3.0 QW	68100	531	12.17	ND	ND
3.0, 6.0 QW	86400	711	12.13	ND	ND
3.0, 6.0, 9.0, 12.0 QW	150000	1320	23.83	ND	ND

20

注記：ND = 未実施

【0 2 5 7】

【表 1 7】

表 1 7 : 5 7 日目の糖尿病を有する個体における G G G トリ受容体アゴニストの P K パラメータの概要。

用量 (mg)	PKパラメータ				
	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	CL/F (L/時間)
0.5 QW	11800	86.8	35.99	ND	ND
1.5 QW	NC	NC	NC	ND	ND
3.0 QW	66300	562	24.00	ND	ND
3.0, 6.0 QW	136000	1170	24.00	ND	ND
3.0, 6.0, 9.0, 12.0 QW	262000	2070	24.02	ND	ND

30

注記：ND = 未実施；NC = 未計算

【0 2 5 8】

【表 1 8】

表 1 8 : 7 8 日目の糖尿病を有する個体における G G G トリ受容体アゴニストの P K パラメータの概要。

用量 (mg)	PKパラメータ				
	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	CL/F (L/時間)
0.5 QW	NC	NC	NC	NC	NC
1.5 QW	NC	NC	NC	NC	NC
3.0 QW	70100	571	12.17	137	0.0428
3.0, 6.0 QW	137000	1060	24.00	135	0.0437
3.0, 6.0, 9.0, 12.0 QW	293000	2410	23.92	143	0.0410

40

50

注記：ND = 未実施；NC = 未計算

【0259】

【表19】

表19：糖尿病を有する個体におけるGGGトリ受容体アゴニスト投与後の1日平均血漿血糖値の変化。

用量 (mg)	試験日及び1日平均血漿血糖値(ベースラインからの変化%; mmol/L)				
	ベースライン ^a	3日目	31日目	59日目	80日目
プラセボ	10.73	-0.31	-1.57	-1.31	-1.28
1.5 Dula	11.83	-2.60*	-3.89*	-3.21*	-3.73*
0.5 GGG	9.99	-0.07	-1.93	-0.81	ND
1.5 GGG	12.45	-1.53*	-1.85	-3.39	-3.15
3 GGG	12.53	-2.17*	-4.21*	-4.49*	-4.07*
3/6 GGG	12.47	-1.60*	-3.81*	-4.54*	-4.35*
3/6/9/12 GGG	11.48	-2.36*	-3.88*	-4.23*	-4.13*

10

注記：Dulaは、デュラグルチド（Trulicity（登録商標）；Eli Lilly and Company；Indianapolis, IN）である；GGGは、GGGトリ受容体アゴニストである；ND = 未実施。^a = ベースライン値は、-1日目の1日平均である；* = プラセボと比較したLY3437943についてのベースラインからの最小二乗平均変化の差が、統計的に有意であることを示す（90%CIは0にならない）。

20

【0260】

【表20】

表20：糖尿病を有する個体におけるGGGトリ受容体アゴニスト投与後のHbA1cの変化。

用量 (mg)	試験日及びHbA1c(ベースラインからの変化%; %)					
	ベースライン ^a	29日目	57日目	78日目	85日目	106日目
プラセボ	8.82	-0.375	-0.606	-0.485	-0.337	-0.435
1.5 Dula	8.42	-0.646	-0.997	-1.07	-0.960	-0.538
0.5 GGG	8.10	-0.483	-0.715	ND	ND	ND
1.5 GGG	8.71	-0.271	-1.12	-1.19	-1.18	-0.955
3 GGG	8.63	-0.827*	-1.34*	-1.64*	-1.70*	-1.37*
3/6 GGG	8.96	-0.953*	-1.67*	-2.04*	-1.90*	-1.87*
3/6/9/12 GGG	8.45	-0.853*	-1.23*	-1.46*	-1.59*	-1.58*

30

注記：Dulaは、デュラグルチドである；GGGは、GGGトリ受容体アゴニストである；ND = 未実施。^a = ベースライン値は、-1日目の1日平均である；* = プラセボと比較したLY3437943についてのベースラインからの最小二乗平均変化の差が、統計的に有意であることを示す（90%CIは0にならない）。

【0261】

MAD試験の間、平均体重の減少が、評価されたそれぞれの時点で、0.5mgを除く全てのGGGトリ受容体アゴニスト用量群において観察される。体重減少の傾向は、用量依存的であるように思われ、12週間の治療期間の終了時における体重のベースラインからの平均変化は、以下のとおりである。プラセボは、85日目に0.6kgである。0.5mgのGGGトリ受容体アゴニストは、43日目に0.6kgである（計算された最後の平均値）。1.5mgのGGGトリ受容体アゴニストは、43日目に-1.1kgである（計算された最後の平均値）。3.0mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-4.4kgである。3/6mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-7.5kgである。3/6/9/12mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-8.4kgである。平均体重のベースラインからの減少もまた、1.5mgのデュラグルチドによる12週間の治療期間後に観察され、最大減少は、1.3kgである。プラセボ群

40

50

における12週間の投与期間にわたって、平均体重は、ベースライン値付近で安定したままである。

【0262】

更に、MAD試験の間、平均胸囲の減少が、全てのGGGトリ受容体アゴニスト用量群において観察される。この傾向は、プラセボ群では観察されない。12週間の治療期間の終わりににおける胸囲のベースラインからの平均減少は、以下のとおりである。0.5mgのGGGトリ受容体アゴニストは、71日目に-2.9cmである（計算された最後の平均値）。1.5mgのGGGトリ受容体アゴニストは、43日目に-4.6cmである（計算された最後の平均値）。3.0mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-5.9cmである。3/6mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-2.1cmである。3/6/9/12mgのGGGトリ受容体アゴニストは、85日目に-7.0cmである。平均胸囲の減少も、1.5mgのデュラグルチドによる12週間の投与期間にわたって観察され、85日目にベースラインから4.9cm減少した。

10

【0263】

更に、MAD試験の間、全体食欲スコアは、一般的に、12週間の治療期間にわたって、0.5mgのGGGトリ受容体アゴニスト及びプラセボを除く全ての治療群においてベースラインから増加する。全体食欲スコアにおけるベースラインからの増加は、1.5、3.0、3/6及び3/6/9/12mgのGGGトリ受容体アゴニスト治療群について同等である。12週間の治療期間の終わり（78日目）までに、平均全体食欲スコアは、プラセボ以外の全ての治療群においてベースラインから増加したままであり、最後の投与の28日後である106日目までに、全ての治療群における全体食欲スコアは、ベースライン又はその近くに戻った。

20

【0264】

12週間の治療期間にわたって、空腹スコアは、0.5mgのGGGトリ受容体アゴニストを除いて、全ての治療群において評価された時点の大部分においてベースラインから減少する。プラセボ群の空腹スコア及び0.5mgのGGGトリ受容体アゴニストは、12週間の治療期間を通して安定しており、ベースラインに近いままである。空腹スコアにおけるベースラインからの減少は、1.5mg以上のGGGトリ受容体アゴニスト治療群とデュラグルチド治療群との間で同等である。

【0265】

12週間の治療期間にわたって、満腹スコアは、1.5mgのデュラグルチド治療群及び3/6mgのGGGトリ受容体アゴニスト治療群において評価された全ての時点でベースラインから増加する。他の全てのGGGトリ受容体アゴニスト治療群及びプラセボの満腹スコアは、全体を通して概して安定しており、ベースラインに近いままであった。

30

【0266】

12週間の治療期間にわたって、予想される食物消費スコアは、一般に、プラセボを含む全ての治療群において、大部分の時点でベースラインから減少する。食物消費スコアにおけるベースラインからの最大の減少は、1.5mgのデュラグルチド群において観察される。ベースラインからの減少が最小である0.5mgのGGGトリ受容体アゴニスト治療群以外では、食物消費スコアにおけるベースラインからの減少は、全般的に、1.5mg以上のGGGトリ受容体アゴニスト治療群間で同等である。

40

【0267】

12週間の治療期間にわたって、膨満スコアは、3.0mg以上のGGGトリ受容体アゴニスト治療群及び1.5mgのデュラグルチド治療群において評価された全ての時点でベースラインから増加する。プラセボ、並びに1.5及び0.5mgのGGGトリ受容体アゴニスト治療群における膨満スコアは、全体を通して安定しており、ベースラインに近いままである。膨満スコアにおけるベースラインからの増加は、一般に、3.0mg以上のGGGトリ受容体アゴニスト治療群とデュラグルチド治療群との間で同等である。

【0268】

概要：12週間にわたる0.5、1.5及び3.0mgのGGGトリ受容体アゴニスト

50

の週1回用量は、十分に許容されると考えられる。6.0 mg以上のより高用量のGGGトリ受容体アゴニストは、AEの発生率の増加と関連する。最も一般的に報告されているTEAEは、下痢、吐き気、腹部膨満、げっぷ、消化不良、嘔吐及び便秘を含む、GI事象である。0.5～12.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストの複数回SC投与後に、予期せぬ安全性の懸念はない。

【0269】

12週間にわたるGGGトリ受容体アゴニストのQW投与中、プラセボと比較して、平均1日血漿血糖値及びHbA1cにおけるベースラインからの統計的に有意な減少が、3.0 mg以上の用量で観察される。加えて、体重のベースラインからの減少は、12週間にわたる1.5～12.0 mgの用量でのGGGトリ受容体アゴニストのQW投与中に観察され、最大の減少は、3.0 mg以上の用量後に観察される。

10

【0270】

GGGトリ受容体アゴニストについての幾何平均 $t_{1/2}$ の値は、約135～143時間（すなわち、約6日間）の範囲の全ての用量レベルにわたって同様である。12週目のGGGトリ受容体アゴニストの3.0、6.0及び12.0 mg用量レベルでの用量比例分析は、AUC（0- τ ）及び C_{max} が用量比例的に増加することを示すが、曝露の増加は、0.5～3.0 mgの最も低い3つの用量レベルでいくらかの準比例性を示す。

【0271】

実施例3：T2DMの第2相臨床試験

試験は、糖尿病を有する個体のより大きな集団におけるGGGトリ受容体アゴニスト（配列番号1）の有効性及び安全性を更に評価するように設計される。試験は、糖尿病を有する個体（すなわち、18～75歳の女性又は男性を含む、少なくとも3か月間のT2DM、導入時及びスクリーニング時にHbA1cは、7.0%以上10.5%以下であり、スクリーニング前の少なくとも3か月間、食事及び運動単独で又は安定用量のメトホルミンで治療され、無作為化前の3か月間安定体重であり、スクリーニング時のBMIが25～50 kg/m²である）において行われる、無作為の治験責任医師盲検及び参加者盲検、プラセボ対照試験である。

20

【0272】

GGGトリ受容体アゴニストの用量漸増を、GGGトリ受容体アゴニスト、デュラグルチド又はプラセボを投与したコホートにおいて36週間にわたって評価する。50個体の第1のコホートに、2.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に、4.0 mgを5～8週目に、8.0 mgを9～12週目に、次いで12.0 mgを13～36週目に投与する。20個体の第2のコホートに、4.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に投与し、次いで8.0 mgを5～36週目に投与する。20個体の第3のコホートに、2.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に、4.0 mgを5～8週目に、次いで8.0 mgを9～36週目に投与する。30個体の第4のコホートに、4.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～36週目に投与する。30個体の第5のコホートに、2.0 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に投与し、次いで4.0 mgを5～36週目に投与する。50個体の第6のコホートに、0.5 mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～36週目に投与する。50個体の第7のコホートに、1.5 mgのデュラグルチドを1～36週目に投与する。50個体の第8のコホートに、プラセボを1～36週目に投与する。

30

40

【0273】

投与前及び24週目に、HbA1cのために血液試料を採取する。試料はまた、24週目及び36週目までのHbA1c及びFBGのベースラインからの変化を測定するために採取する。更に、24週目及び36週目までの体重（kg）のベースラインからの変化を評価する。

【0274】

安全性追跡調査を、37～40週目の個体に対して行う。

【0275】

50

16週のデータは、評価された用量範囲にわたるGGGトリ受容体アゴニストの有効性、安全性及び忍容性を支持する。1、2、3又は4mgの用量段階を使用して、週1回の皮下投与で、1及び2mg用量で用量漸増を開始し、12mgの最大用量まで漸増するGGGトリアゴニスト用量及び投与レジメンの利益／リスクプロファイルは、許容される忍容性プロファイルを有する一方で、有害事象のリスクを最小限に抑えながら有効性の利益を最大化する。

【0276】

実施例4：肥満症及びNAFLDについての第2相試験

試験は、肥満個体又は過体重個体のより大きな集団における、GGGトリ受容体アゴニスト（配列番号1）の有効性及び安全性を更に評価するように設計される。試験は、糖尿病ではない肥満個体又は過体重個体（すなわち、18～75歳の女性又は男性を含む、無作為化前に過体重でありかつスクリーニング時のBMIが 30 kg/m^2 以上であるか、又は無作為化前に肥満症でありかつスクリーニング時に $\text{BMI} \geq 27\text{ kg/m}^2$ 若しくは $\text{BMI} < 30\text{ kg/m}^2$ であり、体重関連の併存症を有するがT2DMを有さない）において行われる、無作為の治験責任医師盲検及び参加者盲検であるプラセボ対照試験である。

10

【0277】

GGGトリ受容体アゴニストの用量漸増を、GGGトリ受容体アゴニスト、デュラグルチド又はプラセボを投与したコホートにおいて36週間にわたって評価する。60個体の第1のコホートに、2.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に、4.0mgを5～8週目に、8.0mgを9～12週目に、次いで12.0mgを13～48週目に投与する。30個体の第2のコホートに、4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に投与し、次いで8.0mgを5～48週目に投与する。30個体の第3のコホートに、2.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に、4.0mgを5～8週目に、次いで8.0mgを9～48週目に投与する。30個体の第4のコホートに、4.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～48週目に投与する。30個体の第5のコホートに、2.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～4週目に投与し、次いで4.0mgを5～48週目に投与する。60個体の第6のコホートに、1.0mgのGGGトリ受容体アゴニストを1～48週目に投与する。50個体の第7のコホートに、プラセボを1～48週目に投与する。更に125個体を、磁気共鳴画像プロトン密度脂肪画分（MRI-PDF）による10%以上の肝臓脂肪によって特徴付けられる、NAFLDについて評価する。

20

30

【0278】

体重を、投与前及び24週目及び48週目に体重変化%について評価する。胴囲（cm）の平均変化を、24週目又は48週目に測定する。

【0279】

安全性追跡調査を、49～52週目の個体に対して行う。

【0280】

16週のデータは、2～12mgの評価された用量範囲にわたるGGGトリ受容体アゴニストの有効性、安全性及び忍容性を支持する。1、2、3又は4mgの用量段階を使用して、週1回の皮下投与で、1及び2mg用量で用量漸増を開始し、12mgの最大用量まで漸増するGGGトリアゴニスト用量及び投与レジメンの利益／リスクプロファイルは、許容される忍容性プロファイルを有する一方で、有害事象のリスクを最小限に抑えながら有効性の利益を最大化する。

40

【0281】

配列

以下の核酸配列及び／又はアミノ酸配列が本開示において言及され、参照のために以下に提供される。

【0282】

配列番号1－インクレチン類似体／GGGトリ受容体アゴニスト

50

Y-A i b-Q G T F T S D Y S I- α M e L-L D K K ((2 - [2 - (2 - アミノ
-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (γ G l u) -C O - (C H₂)₁₈ -C O₂
H) A Q-A i b-A F I E Y L L E G G P S S G A P P P S-N H₂

【配列表】

2024524180000001.app

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年2月16日(2024.2.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

個体における血糖コントロールを改善する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、

配列番号1を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を少なくとも1週間、前記個体に投与することを含み、前記第1の週1回用量は、0.5mg～4.0mgである、医薬組成物。

【請求項2】

前記GGGトリ受容体アゴニストの第2の週1回用量を少なくとも1週間、前記個体に投与することを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記第2の週1回用量は、前記第1の週1回用量未満である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記第2の週1回用量は、前記第1の週1回用量と同じである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記第2の週1回用量は、前記第1の週1回用量よりも多い、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記第2の週1回用量は、2.0mg～8.0mgである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記GGGトリ受容体アゴニストの第3の週1回用量を少なくとも1週間、前記個体に投与することを含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記第3の週1回用量は、前記第2の週1回用量未満である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記第3の週1回用量は、前記第2の週1回用量と同じである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記第3の週1回用量は、前記第2の週1回用量よりも多い、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記第3の週1回用量は、4.0mg～12.0mgである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記GGGトリ受容体アゴニストの第4の週1回用量を少なくとも1週間、前記個体に投与することを更に含む、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記第4の週1回用量は、前記第3の週1回用量未満である、請求項12に記載の医薬組成物。

組成物。

【請求項 14】

前記第4の週1回用量は、前記第3の週1回用量と同じである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第4の週1回用量は、前記第3の週1回用量よりも多い、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記第4の週1回用量は、6.0 mg ~ 12.0 mgである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記GGGトリ受容体アゴニストの第5の週1回用量を少なくとも1週間、前記個体に投与することを更に含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記第5の週1回用量は、前記第4の週1回用量未満である、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記第5の週1回用量は、前記第4の週1回用量と同じである、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記第5の週1回用量は、前記第4の週1回用量より多い、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記第5の週1回用量は、8.0 mg ~ 12.0 mgである、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記第1の週1回用量は、1.0 mg ~ 2.0 mgから選択され、前記第2の週1回用量は、2.0 mg ~ 4.0 mgから選択され、前記第3の週1回用量は、4.0 mg ~ 8.0 mgから選択され、第4の週1回用量は、6.0 ~ 12.0 mgから選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記第1の週1回用量は1.0 mg ~ 2.0 mgから選択され、前記第2の週1回用量は2.0 mg ~ 4.0 mgから選択され、前記第3の週1回用量は4.0 mg ~ 8.0 mgから選択され、前記第4の週1回用量は6.0 mg ~ 12.0 mgから選択され、前記第5の週1回用量は8.0 mg ~ 12.0 mgから選択される、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記第1の週1回用量は、1.0又は2.0 mgから選択される、請求項22又は23に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記第2の週1回用量は、2.0、3.0又は4.0 mgから選択される、請求項22又は23に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記第3の週1回用量は、4.0、6.0又は8.0 mgから選択される、請求項22又は23に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記第4の週1回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0又は12.0 mgから選択される、請求項22又は23に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記第5の週1回用量は、8.0、10.0又は12.0 mgから選択される、請求項

10

20

30

40

50

23に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、8.0mgであり、前記第4の週1回用量は、12.0mgである、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、6.0mgであり、前記第4の週1回用量は、9.0mgであり、前記第5の週1回用量は、12.0mgである、請求項23に記載の医薬組成物。

10

【請求項31】

それぞれの週1回用量は、少なくとも2週間投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項32】

それぞれの週1回用量は、少なくとも4週間投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項33】

個体における血糖コントロールを改善するのに用いられる、配列番号1を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストを含む医薬組成物であって、前記GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、少なくとも1週間投与され、前記第1の週1回用量は、0.5mg～4.0mgである、医薬組成物。

20

【請求項34】

第2の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

第3の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

第4の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

第5の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項36に記載の医薬組成物。

30

【請求項38】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、8.0mgであり、前記第4の週1回用量は、12.0mgである、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記第2の週1回用量は、4.0mgであり、前記第3の週1回用量は、6.0mgであり、前記第4の週1回用量は、9.0mgであり、前記第5の週1回用量は、12.0mgである、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項40】

それぞれの週1回用量は、少なくとも2週間投与される、請求項33～39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項41】

それぞれの週1回用量は、少なくとも4週間投与される、請求項33～39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項42】

配列番号1を含むグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストを含む個体における血糖コントロールを改善するための医薬であって、前記GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、少なくとも1週間投与され、前記第1の週

50

1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg である、医薬。

【請求項 43】

第2の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項42に記載の医薬。

【請求項 44】

第3の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項43に記載の医薬。

【請求項 45】

第4の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項44に記載の医薬。

【請求項 46】

第5の週1回用量は、少なくとも1週間投与される、請求項45に記載の医薬。

【請求項 47】

前記第1の週1回用量は、2.0 mg であり、前記第2の週1回用量は、4.0 mg であり、前記第3の週1回用量は、8.0 mg であり、前記第4の週1回用量は、12.0 mg である、請求項45に記載の医薬。

【請求項 48】

前記第1の週1回用量は、2.0 mg であり、前記第2の週1回用量は、4.0 mg であり、前記第3の週1回用量は、6.0 mg であり、前記第4の週1回用量は、9.0 mg であり、前記第5の週1回用量は、12.0 mg である、請求項46に記載の医薬。

【請求項 49】

それぞれの週1回用量は、少なくとも2週間投与される、請求項42~48のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 50】

それぞれの週1回用量は、少なくとも4週間投与される、請求項42~48のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 51】

個体における血糖コントロールを改善する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、

配列番号1の構造を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストの第1の週1回用量を前記個体に投与し、前記第1の週1回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg であり、少なくとも1週間投与され、

前記第1の週1回用量を12.0 mg 以下の週1回用量まで1.0 mg ~ 4.0 mg の増分で増加し、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、医薬組成物。

【請求項 52】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも2週間投与される、請求項51に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回の用量は、少なくとも4週間投与される、請求項51に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記第1の週1回用量は、1.0 又は 2.0 mg から選択される、請求項51~53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される、請求項51に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記第1の週1回用量は1.0 又は 2.0 mg から選択され、第1の増加した週1回用量は、2.0、3.0 又は 4.0 mg から選択される、請求項51に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

第2の増加した週1回用量は、4.0、6.0 又は 8.0 mg から選択される、請求項

10

20

30

40

50

56に記載の医薬組成物。

【請求項58】

第3の増加した週1回用量は、6.0、8.0、9.0、10.0又は12.0mgから選択される、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項59】

第4の増加した週1回用量は、8.0、10.0又は12.0mgから選択される、請求項58に記載の医薬組成物。

【請求項60】

第5の増加した週1回用量は、10.0又は12.0mgから選択される、請求項59に記載の医薬組成物。

【請求項61】

第6の増加した週1回用量は、12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項62】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項63】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである、請求項51～53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項64】

前記増分は、1.0、2.0、3.0又は4.0mgから選択される、請求項51～53のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項65】

個体における血糖コントロールを改善するのに使用される、配列番号1を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（GIP）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及びグルカゴン（GCG）（GGG）トリ受容体アゴニストを含む医薬組成物であって、前記GGGトリ受容体アゴニストの第1の週1回用量は、0.5mg～4.0mgであり、少なくとも1週間投与され、前記第1の週1回用量は、12.0mg以下の週1回用量まで1.0mg～4.0mgの増分で増加され、それぞれの増加した週1回用量は、少なくとも1週間投与される、医薬組成物。

【請求項66】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回用量は、少なくとも2週間投与される、請求項65に記載の医薬組成物。

【請求項67】

前記第1の週1回用量及びそれぞれの増加した週1回の用量は、少なくとも4週間投与される、請求項65に記載の医薬組成物。

【請求項68】

前記第1の週1回用量は、1.0又は2.0mgから選択される、請求項65～67のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項69】

前記増加した週1回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0、又は12.0mgから選択される、請求項65に記載の医薬組成物。

【請求項70】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、8.0及び12.0mgである、請求項65～67のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項71】

前記第1の週1回用量は、2.0mgであり、前記増加した週1回用量は、4.0、6.0、9.0及び12.0mgである、請求項65～67のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 7 2】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストを含む個体における血糖コントロールを改善するための医薬であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量まで 1.0 mg ~ 4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、医薬。

【請求項 7 3】

前記第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 2 週間 投与される、請求項 7 2 に記載の 医薬。

10

【請求項 7 4】

前記第 1 の週 1 回用量及びそれぞれの増加した週 1 回の用量は、少なくとも 4 週間 投与される、請求項 7 2 に記載の 医薬。

【請求項 7 5】

前記第 1 の週 1 回用量は、1.0 又は 2.0 mg から選択される、請求項 7 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の 医薬。

【請求項 7 6】

前記増加した週 1 回用量は、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、9.0、10.0 又は 12.0 mg から選択される、請求項 7 2 に記載の 医薬。

20

【請求項 7 7】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記増加した週 1 回用量は 4.0、8.0 及び 12.0 mg である、請求項 7 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の 医薬。

【請求項 7 8】

前記第 1 の週 1 回用量は、2.0 mg であり、前記増加した週 1 回用量は、4.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg である、請求項 7 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の 医薬。

【請求項 7 9】

個体における血糖コントロールを改善する方法に用いられる 医薬組成物 であって、前記方法は、

（a）週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 の構造を含む、0.5 mg ~ 4.0 mg のグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

30

（b）2.0 mg ~ 8.0 mg の前記 G G G トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

（c）8.0 mg ~ 12.0 mg の前記 G G G トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与する工程と、を含む、医薬組成物。

【請求項 8 0】

週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストを含む個体における血糖コントロールを改善するのに使用される 医薬組成物 であって、

40

0.5 mg ~ 4.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 2.0 mg ~ 8.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 8.0 mg ~ 12.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、医薬組成物。

【請求項 8 1】

週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（G I P）、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）及びグルカゴン（G C G）（G G G）トリ受容体アゴニストを含む個体における血糖コントロールを改善するための

50

医薬であって、

0.5 mg ~ 4.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 2.0 mg ~ 8.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 8.0 mg ~ 12.0 mg の用量の前記 G G G トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、医薬。

【請求項 8 2】

個体における長期的な体重管理を提供する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、

配列番号 1 の構造を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストの第 1 の用量を少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与することを含み、前記第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg である、医薬組成物。

10

【請求項 8 3】

個体における長期的な体重管理を提供に用いられる、配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストを含む医薬組成物であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg である、医薬組成物。

【請求項 8 4】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストを含む個体における長期的な体重管理を提供するための医薬であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg である、医薬。

20

【請求項 8 5】

個体における長期的な体重管理を提供する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量を前記個体に投与することであって、前記第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、

30

前記第 1 の週 1 回用量を 12.0 mg 以下の週 1 回用量まで 1.0 mg ~ 4.0 mg の増分で増加することであって、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、医薬組成物。

【請求項 8 6】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストを含む個体における長期的な体重管理の提供に用いられる医薬組成物であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量まで 1.0 ~ 4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、医薬組成物。

40

【請求項 8 7】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (G I P)、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P-1) 及びグルカゴン (G C G) (G G G) トリ受容体アゴニストを含む個体における長期的な体重管理を提供するための医薬であって、前記 G G G トリ受容体アゴニストの第 1 の週 1 回用量は、0.5 mg ~ 4.0 mg であり、少なくとも 1 週間投与され、前記第 1 の週 1 回用量は、12.0 mg 以下の週 1 回用量まで 1.0 ~ 4.0 mg の増分で増加され、それぞれの増加した週 1 回用量は、少なくとも 1 週間投与される、医薬。

50

【請求項 88】

個体における長期的な体重管理を提供する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、

(a) 週 1 回の投与に好適な、配列番号 1 の構造を含む、0.5 mg ~ 4.0 mg のグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

(b) 2.0 mg ~ 8.0 mg の前記 GGG トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間、前記個体に投与する工程と、

(c) 8.0 mg ~ 12.0 mg の前記 GGG トリ受容体アゴニストを少なくとも 1 週間に週 1 回、前記個体に投与する工程と、を含む、医薬組成物。

10

【請求項 89】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストを含む、個体における長期的な体重管理を提供するのに用いられる週 1 回の投与に好適な医薬組成物であって、

0.5 mg ~ 4.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 2.0 mg ~ 8.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 8.0 mg ~ 12.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、医薬組成物。

20

【請求項 90】

配列番号 1 を含む、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 及びグルカゴン (GCG) (GGG) トリ受容体アゴニストを含む、個体における長期的な体重管理を提供するための、週 1 回の投与に好適な医薬であって、

0.5 mg ~ 4.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 2.0 mg ~ 8.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与され、続いて 8.0 mg ~ 12.0 mg の用量の前記 GGG トリ受容体アゴニストが少なくとも 1 週間投与される、医薬。

30

【請求項 91】

前記個体は、最初に 27 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満のボディマス指数 (BMI) を有する、請求項 1、13、42、51、65、72、79 ~ 90 のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。

【請求項 92】

前記個体は、最初に 30 kg/m^2 以上のボディマス指数 (BMI) を有する、請求項 1、13、42、51、65、72、79 ~ 90 のいずれか一項に記載の医薬組成物または医薬。

【請求項 93】

前記個体は、2 型糖尿病を有する、請求項 1、13、42、51、65、72、79 ~ 90 に記載の医薬組成物または医薬。

40

【請求項 94】

前記個体は、肥満症を有する、請求項 1、13、42、51、65、72、79 ~ 90 に記載の医薬組成物または医薬。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/034437
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/034437**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K38/26 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10 C07K14/605**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/125938 A1 (LILLY CO ELI [US]) 27 June 2019 (2019-06-27) cited in the application	1-4, 6-9, 11-14, 17-19, 31-37, 40-46, 49, 50, 82-84, 91-94
Y	page 2 - page 3 page 12 claims 23-25; example 12; tables 5-8; sequence 17 ----- -/--	1-84, 93, 94

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2022

Date of mailing of the international search report

15/12/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hars, Jesko

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COSKUN TAMER ET AL: "679-P: The Novel GIP, GLP-1, and Glucagon Triple Receptor Agonist LY3437943 Exhibits Robust Efficacy in Preclinical Models of Obesity and Diabetes Diabetes American Diabetes Association", DIABETES, vol. 70, no. Supplement 1, 1 June 2021 (2021-06-01), pages 1-7, XP055965437, Retrieved from the Internet: URL:https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement_1/679-P/140585/679-P-The-Novel-GIP-GLP-1-and-Glucagon-Triple> the whole document -----	1-4, 6-9, 11-14, 17-19, 31-37, 40-46, 49, 50, 91, 93
A	URVA SHWETA ET AL: "104-OR: Novel GIP/GLP-1/Glucagon Receptor Agonist LY3437943: A First-in-Human Dose Study in Healthy Subjects Diabetes American Diabetes Association", DIABETES, vol. 70, no. Supplement 1, 1 June 2021 (2021-06-01), pages 1-7, XP055965444, Retrieved from the Internet: URL:https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement_1/104-OR/139575> the whole document -----	1-4, 6-9, 11-14, 17-19, 31-37, 40-46, 49, 50, 91, 93
T	COSKUN TAMER ET AL: "LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept", CELL METABOLISM, CELL PRESS, UNITED STATES, vol. 34, no. 9, 18 August 2022 (2022-08-18), pages 1234-1247, XP087173488, ISSN: 1550-4131, DOI: 10.1016/J.CMET.2022.07.013 [retrieved on 2022-08-18] figure 1A ----- -/--	1-4, 6-9, 11-14, 17-19, 31-37, 40-46, 49, 50, 91, 93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/034437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAMER COSKUN ET AL: "LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept", MOLECULAR METABOLISM, vol. 18, 3 October 2018 (2018-10-03), pages 3-14, XP055567725, ISSN: 2212-8778, DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009 Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877818309001> figure 4	1-84, 93, 94
A	----- JOHN BLUNDELL ET AL: "Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity : BLUNDELL et al.", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, vol. 19, no. 9, 5 May 2017 (2017-05-05), pages 1242-1251, XP055445246, GB ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/dom.12932 page 1243	1-94
A	----- FRIAS JUAN PABLO ET AL: "Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, vol. 22, no. 6, 1 June 2020 (2020-06-01), pages 938-946, XP055918875, GB ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/dom.13979 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318331/pdf/DOM-22-938.pdf> page 939 -----	1-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No	
Information on patent family members			PCT/US2022/034437	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2019125938 A1	27-06-2019	AR 113486 A1	06-05-2020	
		AU 2018388962 A1	04-06-2020	
		BR 112020010244 A2	13-10-2020	
		CA 3084005 A1	27-06-2019	
		CL 2020001635 A1	16-10-2020	
		CN 111491658 A	04-08-2020	
		CO 2020006255 A2	29-05-2020	
		CR 20200255 A	12-07-2020	
		DO P2020000123 A	31-08-2020	
		EA 202091290 A1	10-09-2020	
		EC SP20032650 A	31-07-2020	
		EP 3727426 A1	28-10-2020	
		IL 275468 A	31-08-2020	
		JP 6961838 B2	05-11-2021	
		JP 2021506955 A	22-02-2021	
		JP 2022033724 A	02-03-2022	
		KR 20200088419 A	22-07-2020	
		KR 20220133304 A	04-10-2022	
		MA 51288 A	31-03-2021	
		PE 20210162 A1	26-01-2021	
		PH 12020551025 A1	06-09-2021	
		SG 11202005606V A	29-07-2020	
		TW 201938188 A	01-10-2019	
		TW 202202518 A	16-01-2022	
		US 2020331980 A1	22-10-2020	
		WO 2019125938 A1	27-06-2019	

International Application No. PCT/US2022 /034437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 4, 8, 9, 13, 14, 18, 19(completely); 1, 2, 6, 7, 11, 12, 17, 31-37, 40-46, 49, 50, 91, 93(partially)

A method of improving glycemic control in an individual, the method comprising:administering to the individual a first once weekly dose of a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) (GGG) tri-receptor agonist comprising SEQ ID NO: 1 for at least 1 week, wherein the first once weekly dose is from about 0.5 mg to about 4.0 mg, where in the following weeks the dose is either maintained or tapered.

2. claims: 5, 10, 15, 16, 20-30, 38, 39, 47, 48, 51-81(completely); 1, 2, 6, 7, 11, 12, 17, 31-37, 40-46, 49, 50, 91, 93(partially)

A method of improving glycemic control in an individual, the method comprising:administering to the individual a first once weekly dose of a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) (GGG) tri-receptor agonist comprising SEQ ID NO: 1 for at least 1 week, wherein the first once weekly dose is from about 0.5 mg to about 4.0 mg, where in the following weeks the dose is increased.

3. claims: 82-84(completely); 91, 92, 94(partially)

A method of providing chronic weight management in an individual, the method comprising:administering to the individual a first dose of a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) (GGG) tri-receptor agonist comprising a structure of SEQ ID NO: 1 once weekly for at least 1 week, wherein the first once weekly dose is from about 0.5 mg to about 4.0 mg (maintained or tapered dose).

4. claims: 85-90(completely); 91, 92, 94(partially)

A method of providing chronic weight management in an individual, the method comprising: administering to the individual a first once weekly dose of a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) (GGG) tri-receptor agonist comprising SEQ ID NO: 1, wherein the first once weekly dose is from about 0.5 mg to about 4.0 mg and is administered for at least 1 week, increasing the first once weekly dose by increments of about 1.0 mg to about 4.0 mg to a once weekly dose of <12.0 mg, wherein each increased once weekly dose is administered for

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022 /034437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

at least 1 week; OR
(a) administering to the individual from about 0.5 mg to about 4.0 mg of a glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GCG) (GGG) tri-receptor agonist comprising a structure of SEQ ID NO:1 suitable for once-weekly dosing for at least 1 week;
(b) administering to the individual from about 2.0 mg to about 8.0 mg of the GGG tri-receptor agonist for at least 1 week; and
(c) administering to the individual from about 8.0 mg to about 12.0 mg of the GGG tri-receptor agonist weekly for at least 1 week.
(increased dose)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
 O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
 Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
 TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
 06-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アン
 ド カンパニー内

(72)発明者 ミリチェビッチ，ズヴォンコ

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

(72)発明者 ウルヴァ, シュヴェータ

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

Fターム (参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA19 BA23 DB01 DB35 MA17 MA66 NA14
ZA701 ZA702 ZC351 ZC352
4H045 AA10 AA30 BA19 DA30 EA27