

权 利 要 求

1. 抗体或其抗原结合片段，优选特异性结合人 IL-12/IL-23 p40，其中：所述抗体包含：

(1) SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:24 所示的重链可变区中包含的 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3；和

(2) SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17 或 SEQ ID NO:25 中任一个所示的轻链可变区中包含的 LCDR1，LCDR2 和 LCDR3，

优选地，

HCDR1，其包含 SEQ ID NO:3 或 26 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，
HCDR2，其包含 SEQ ID NO:4 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，
和

HCDR3，其包含 SEQ ID NO:5 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，
并且所述抗体还包含：

LCDR1，其包含 SEQ ID NO:8，19，20 或 27 所示的氨基酸，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%

或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，

LCDR2，其包含 SEQ ID NO:9, 21 或 28 所示的氨基酸序列，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，和

LCDR3，其包含 SEQ ID NO:10, 22 或 23 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成。

2. 权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包括重链可变区的框架区 FR 和轻链可变区的框架区 FR，其中

(1)重链可变区的框架区 FR 包含 FR-H1, FR-H2, FR-H3 和 FR-H4，其中 FR-H1 包含 SEQ ID NO:29 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:29 所示的序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:29 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H2 包含 SEQ ID NO:30 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:30 所示的序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:30 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H3 包含 SEQ ID NO:31 的

氨基酸序列或与 SEQ ID NO:31 所示的序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:31 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-H4 包含 SEQ ID NO:32 的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NO:32 所示的序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:32 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成;

(2)所述轻链可变区的框架区 FR 包含 FR-L1, FR-L2, FR-L3 和 FR-L4, 其中 FR-L1 包含 SEQ ID NO:33 或 41 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:33 或 41 所示的序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:33 或 41 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-L2 包含 SEQ ID NO:34, 42, 45 或 47 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:34, 42, 45 或 47 所示的序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:34, 42, 45 或 47 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-L3 包含 SEQ ID NO:35, 43, 46 或 48 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:35, 43, 46 或 48 所示的序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:35, 43, 46 或 48 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨

基酸序列，或由其组成；FR-L4 包含 SEQ ID NO:36 或 44 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:36 或 44 所示的序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:36 或 44 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成。

3. 权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包括：

（1）重链可变区，其包含下述序列或由下述序列组成：

SEQ ID NO:1 或 24 所示的氨基酸序列，或

与 SEQ ID NO:1 或 24 所示的序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO:1 或 24 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，和

轻链可变区，其包含下述序列或由下述序列组成：

SEQ ID NO:6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的氨基酸序列，或

与 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体还包含重链恒定区和轻链恒定区，且所述恒定区来自不是鼠类的物种，例如来自人抗体，优选来自人 IgG，更优选 IgG1，优选地，重链恒定区为 Ig gamma-1 chain C region（更优选 GenBank 登记号为 ACCSSION: P01857

的 Iggamma-1 链 C 区); 轻链恒定区为 Ig kappa chain C region (更优选 GenBank 登记号为 ACCESSION:P01834 的 Ig kappa 链 C 区)。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体包含 SEQ ID NO:19 所示的重链和 SEQ ID NO:20 所示的轻链或由 SEQ ID NO:19 所示的重链和 SEQ ID NO:20 所示的轻链组成。

6. 权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗原结合片段选自以下各项组成的组: Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、dAb、Fab/c、互补决定区 (CDR) 片段、单链抗体 (例如, scFv)、双价抗体、结构域抗体。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体是人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体 (例如双特异性抗体)。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体以小于大约 10^{-5} M, 例如小于大约 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M 或 10^{-10} M 或更小的 K_D 结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域。

9. 权利要求 1-7 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体以小于大约 100nM, 例如小于大约 10nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM 或更小的 EC₅₀ 结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域。

10. 分离的多肽, 其选自以下各项组成的组:

(1) 分离的多肽, 其包含 SEQ ID NO:3, 4 和 5 或 SEQ ID NO:26, 4 和 5 所示的序列, 其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分, 特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域, 所述抗体还包含 SEQ ID NO: 8, 19 或 20; SEQ ID NO:9 或 21; SEQ ID NO: 10, 22 或 23 或 SEQ ID NO:27, 28 和 22 所示的序列;

(2) 分离的多肽, 其包含 SEQ ID NO: 8, 19 或 20; SEQ ID NO:9 或 21; SEQ ID NO: 10, 22 或 23 或 SEQ ID NO:27, 28 和 22 所示的序列, 其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分, 特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域, 所述抗体还包含 SEQ ID NO:3, 4 和 5 所示的序列;

(3) 分离的多肽, 其包含 SEQ ID NO:1 或 24 所示的序列或与所述序

列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99% 序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分，特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域，所述抗体还包含 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的序列或与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列；或者

(4) 分离的多肽，其包含 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的序列或与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分，特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域，所述抗体还包含 SEQ ID NO:1 或 24 所示的序列或与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列。

11. 编码多肽的分离的多核苷酸，其选自以下各项组成的组：

(1) 编码多肽的分离的多核苷酸，所述多肽包含 SEQ ID NO:3, 4 和 5 所示的序列，其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分，特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域，所述抗体还包含 SEQ ID NO: 8, 19 或 20; SEQ ID NO:9 或 21; SEQ ID NO: 10, 22 或 23 或 SEQ ID NO:27, 28 和 22 所示的序列；

(2) 编码多肽的分离的多核苷酸，所述多肽包含 SEQ ID NO: 8, 19

或 20; SEQ ID NO:9 或 21; SEQ ID NO: 10, 22 或 23 或 SEQ ID NO:27, 28 和 22 所示的序列, 其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分, 特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域, 所述抗体还包含 SEQ ID NO:3, 4 和 5 所示的序列;

(3) 编码多肽的分离的多核苷酸, 所述多肽包含 SEQ ID NO:1 或 24 所示的序列或与所述序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分, 特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域, 所述抗体还包含 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的序列或与所述序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列; 或

(4) 编码多肽的分离的多核苷酸, 所述多肽包含 SEQ ID NO: 6, 11, 13, 15, 17 或 25 所示的序列或与所述序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 其中所述多肽作为抗人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的抗体的一部分, 特异性结合人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域, 所述抗体还包含 SEQ ID NO:1 或 24 所示的序列或与所述序列具有至少 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 优选至少 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列。

12. 权利要求 11 所述的编码多肽的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含下述序列或由下述序列组成：SEQ ID NO:2 或 37 所示的核苷酸序列，或与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列；或者

所述多核苷酸包含下述序列或由下述序列组成：SEQ ID NO:7，12，14，16，18 或 38 所示的核苷酸序列或与所述序列具有至少 80%，81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，优选至少 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的序列。

13. 载体，其包含权利要求 11-12 任一项所述的多核苷酸。

14. 宿主细胞，其包含权利要求 11-12 任一项所述的多核苷酸或权利要求 13 所述的载体。

15. 制备权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段的方法，其包括在合适的条件下培养权利要求 14 的宿主细胞，以及从细胞培养物中回收所述抗体或其抗原结合片段的步骤。

16. 抗体偶联物，其包括权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，以及与其偶联的偶联部分，所述偶联部分为纯化标签（如 His 标签）、细胞毒性剂，或可检测的标记。优选地，所述偶联部分为放射性同位素、发光物质、有色物质、酶或聚乙二醇。

17. 融合蛋白，其包括权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

18. 多特异性抗体，优选双特异性抗体，其包含权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

19. 试剂盒，其包括权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白或权利要求 18 所述的多特异性抗体，优选地，所述试剂盒还包括第二抗体，其特异性识别所述抗体或其抗原结合片段；任选地，所述第二抗体还包括可检测的标记，例如放射性同位素、发光物质、有色物质、酶或聚乙二醇。

20. 权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白或权利要求 18 所述的多

特异性抗体在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于检测人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域在样品中的存在或其水平。

21. 药物组合物，其包含权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白或权利要求 18 所述的多特异性抗体，可选地，其还包括药学上可接受的载体和/或赋形剂。

22. 权利要求 21 所述的药物组合物，其中所述药物组合物为适于通过皮下注射、皮内注射、静脉内注射、肌肉注射或病灶内注射施用的形式。

23. 权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白，权利要求 18 所述的多特异性抗体或权利要求 21 所述的药物组合物在制备如下药物中的用途：

阻断人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域与人 IL-12R β 1 或人 IL-23R 结合的药物，

阻断人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域活性或下调其水平的药物，或者

阻断人 IL-12R β 1 或人 IL-23R 与 p40 蛋白域结合所介导的细胞学反应的药物；

优选地，所述人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域的配体为人 IL-12R β 1 或人 IL-23R。

24. 权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白，权利要求 18 所述的多特异性抗体或权利要求 21 所述的药物组合物在制备治疗自身免疫性疾病（如斑块性银屑病，系统性红斑狼疮）或溃疡性结肠炎（如难治性的或复发性的）的药物中的用途。

25. 体内或体外方法，包括施加含有权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白，权利要求 18 所述的多特异性抗体或权利要求 21 所述的药物组合物的细胞的步骤，或给予有需求的受试者以有效量的权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白，权利要求 18 所述的多特异性抗体或权利要求 21 所述的药物组合物的步骤，所述方法选自如下各项：

阻断人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域与配体 IL-12R β 1 或 IL-23R 的结合的方

法，

下调人 IL-12/IL-23 p40 蛋白域活性或水平的方法，或者
阻断人 IL-12R β 1 或人 IL-23R 与 p40 蛋白域结合所介导的细胞学反应的方法；

优选地，所述 IL-12/IL-23 p40 的配体为 IL-12R β 1 或 IL-23R。

26. 预防和/或治疗和/或辅助治疗和/或诊断自身免疫性疾病（如斑块性银屑病，系统性红斑狼疮）或溃疡性结肠炎（如难治性的或复发性的）的方法，包括给需要的受试者施用权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 16 所述的抗体偶联物，权利要求 17 所述的融合蛋白，权利要求 18 所述的多特异性抗体或权利要求 21 所述的药物组合物，优选所述受试者为接受常规治疗或对生物制剂的反应不足、失去反应或不耐受，导致未能完全缓解或未能部分缓解。