

**基于肿瘤类器官的免疫细胞  
治疗药物抗肿瘤效应评价指南  
(征求意见稿)**

**Technical specifications for anti-tumor  
efficacy evaluation of immune cell  
therapy products based on tumor  
organoid models**

---

## 目 次

前 言 .....	I
引 言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 肿瘤类器官细胞及质量控制要求 .....	2
5 肿瘤类器官鉴定及表征 .....	3
6 抗肿瘤效应评价方法 .....	4
7 评价报告及结果解释 .....	5

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本标准不涉及专利。

本标准由中国药学会提出并归口。

本标准起草单位：中国药学会药物安全性评价专业委员会。

本标准主要起草人：

周晓冰(中国食品药品检定研究院) 赵曼曼(中国食品药品检定研究院)

艾晓妮(北京大学) 耿兴超(中国食品药品检定研究院)

秦建华(中国科学院大连化物所) 梁琼麟(清华大学)

靳洪涛(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所) 宫丽崑(中国科学院上海药物研究所)

贾 峥(中国食品药品检定研究院) 孟淑芳(中国食品药品检定研究院)

纳 涛(中国食品药品检定研究院) 肖荣荣(北京大橡科技有限公司)

张艳梅(北京市科学技术研究院) 朱楚洪(陆军军医大学)

崔一民(北京大学第一医院) 高 梅(重庆市人民医院)

白志刚(首都医科大学附属北京友谊医院) 王桂华(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

叶 旋(长春金赛药业有限责任公司) 鲁薪安(北京希济生物科技有限公司)

禹东川(郑州大学第三附属医院) 荣丽洁(上海细胞治疗集团)

胡 雷(天津天诚新药评价有限公

司)

本标准执笔人:

周晓冰 赵曼曼

## 引 言

肿瘤类器官为免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应评价提供了更具人体相关性的新工具新方法。为提高免疫细胞治疗药物体外评价的规范化和标准化，促进免疫细胞治疗药物的临床转化，制定本标准。本标准旨在规范肿瘤类器官模型在免疫细胞治疗药物非临床药效学研究中的应用，提高评价结果的可重复性、可比性及临床相关性。

# 基于肿瘤类器官的免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应评价指南

## 1 范围

本标准规定了用于免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应评价的肿瘤类器官一般要求、鉴定及表征、抗肿瘤效应评价指标及方法、评价报告及结果解释。

本标准适用于医药研发企业、科研机构等试验人员开展基于肿瘤类器官的免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应评价。

本标准聚焦免疫细胞治疗药物非临床药效评价，与现有评价方法互为补充、协同使用。

## 2 规范性引用文件

本标准的制定涉及、参考或引用了下列文件。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 38736-2020 人类生物样本保藏伦理要求

TCITS 323-2025 基于患者来源肿瘤类器官的药物敏感性检测技术规范

《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》（国家食品药品监督管理总局，2017.12）

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**肿瘤类器官 tumor organoid**

新鲜肿瘤组织或其他含肿瘤细胞的样本，经体外三维（3D）细胞培养系统建立的一种立体培养物，可以在体外扩增并重现原始肿瘤的关键组织病理学、遗

传和表型特征的细胞培养物。

[来源：TCITS 323-2025，3.1]，有修改

### 3.2

#### **肿瘤微环境 tumor microenvironment**

肿瘤细胞赖以生存和相互作用的非肿瘤细胞组分、细胞外基质及可溶性因子等所构成的肿瘤局部环境。

### 3.3

#### **免疫细胞治疗药物 immune cell therapy product**

人体来源的免疫细胞经体外处理后，旨在用于治疗人类疾病的活细胞制剂。

注：体外处理方式包括分离、激活、扩增、基因修饰等。

## **4 肿瘤类器官细胞及质量控制要求**

### 4.1 细胞类型、细胞来源及供体数量

使用肿瘤类器官模型，或肿瘤类器官与血管内皮细胞、免疫细胞和/或肿瘤相关成纤维细胞等共培养的方式，引入多种细胞组分及理化因素模拟肿瘤微环境，构建肿瘤类器官-非肿瘤细胞共培养模型，用于评价免疫细胞治疗药物的抗肿瘤效应。

对于个性化肿瘤治疗，在可获得肿瘤样本的情况下，尽量使用目标患者来源的肿瘤组织构建肿瘤类器官。对于免疫细胞治疗药物的非临床药效作用及机制研究，应使用多个患者来源的肿瘤类器官，供体数量一般不低于3例，且应尽可能涵盖不同靶抗原表达水平，以识别药物的广谱效应或效应下限。对于作用机制依赖于T细胞受体的免疫细胞治疗药物，供体选择时应关注主要组织相容性抗原与抗原表位的匹配情况。对于肿瘤浸润淋巴细胞的评价，应优先使用目标患者来源的肿瘤组织构建肿瘤类器官。

## 4.2 模型构建及培养过程的质量控制

应在肿瘤组织样本采集、保存、运输、处理及肿瘤类器官培养、传代、冻存、复苏等全流程做好质量控制。

## 5 肿瘤类器官鉴定及表征

### 5.1 形态学特征

观察肿瘤类器官的形态、大小，肿瘤类器官应为具有一定三维结构的球状或不规则形状的团块。

### 5.2 组织病理学特征

对肿瘤类器官及原始肿瘤组织切片进行苏木精-伊红染色，肿瘤类器官的组织结构、细胞类型、细胞分化程度与原始肿瘤组织应具有一定一致性。

### 5.3 肿瘤相关生物标志物鉴定

应对肿瘤类器官的肿瘤相关生物标志物的表达进行检测。肿瘤相关生物标志物应呈阳性表达。

### 5.4 靶抗原表达分析

应对肿瘤类器官的靶抗原表达进行分析，肿瘤类器官应与原始肿瘤组织具有相似的靶抗原表达特征。

### 5.5 遗传特征分析

对肿瘤类器官及原始肿瘤组织进行遗传特征分析，肿瘤类器官应与原始肿瘤组织具有相似的基因表达模式和突变谱。

### 5.6 生物学功能评估

应检测肿瘤类器官的增殖能力，确认其具有肿瘤的生物行为。

## 6 抗肿瘤效应评价方法

基于肿瘤类器官表征结果,选择稳定培养代次内的肿瘤类器官进行免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应评价。考应使用大小适宜的肿瘤类器官进行评价,开始给药时类器官大小宜一致。应选择合适的培养基及细胞因子等添加物,保证肿瘤类器官、免疫细胞治疗药物和肿瘤微环境相关细胞组分(如有)均可存活并维持良好的生物学活性。

注:类器官的大小可影响其抗原负荷及免疫细胞浸润效率。

### 6.1 组别设置

应设置合理的对照组与免疫细胞治疗药物组。对于未经基因编辑的免疫细胞治疗药物(如肿瘤浸润淋巴细胞、自然杀伤细胞等),对照组即为空白对照组;对于基因编辑的免疫细胞治疗药物(如嵌合抗原受体 T 细胞等),除空白对照组外,还应加设未转导特定基因的细胞作为阴性对照组。

注:未转导特定基因的细胞与转导特定基因的细胞通常应为同批次来源。

### 6.2 剂量及给药次数设置

建议设置剂量探索试验以确定适宜的效应细胞-靶细胞比例。给药频次参考免疫细胞治疗药物临床拟用的给药方案。

### 6.3 药物暴露方式

应将免疫细胞治疗药物加入肿瘤类器官培养体系中,使二者在同一培养体系内共存并相互作用。

### 6.4 检测指标

应根据免疫细胞治疗药物的作用机制、靶向疾病特征和预期临床结局,选择合适的药效学检测终点。

#### 6.4.1 肿瘤杀伤作用评价

应观察肿瘤类器官的形态变化和/或三维结构的完整性，并选择性检测肿瘤细胞存活率、细胞凋亡/死亡相关生物标志物，或结合图像分析对肿瘤聚集区域面积进行量化评估，以综合评估免疫细胞治疗药物对肿瘤类器官的杀伤效应。此外，还可采用组织病理学方法评估肿瘤类器官组织的坏死、萎缩等变化，以进一步反映免疫细胞治疗药物对肿瘤类器官组织的破坏程度。

#### 6.4.2 细胞因子分泌

根据免疫细胞治疗药物作用机理，选择性检测相关细胞因子，如 IL-2、IL-15、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 等。

#### 6.4.3 免疫细胞治疗药物的激活与耗竭

根据免疫细胞治疗药物作用机理，选择性检测相关激活与耗竭标志物的表达，如 CD69、CD25、PD-1、LAG-3、TIM-3 等。

#### 6.4.4 免疫细胞治疗药物的浸润

建议采用镜下观察及免疫荧光染色等方法，观察与评估免疫细胞治疗药物在肿瘤组织周围的聚集及其向肿瘤组织内的浸润等情况。

### 7 评价报告及结果解释

根据检测指标，分析肿瘤类器官形态、大小、存活率、肿瘤细胞凋亡/死亡率等指标，以评价免疫细胞治疗药物对肿瘤的抑制及杀伤效应；分析免疫细胞治疗药物激活、耗竭、浸润、细胞因子动态分泌情况与肿瘤杀伤效应的关系，以评估免疫细胞治疗药物抗肿瘤效应机制。