

人用药品注册技术要求国际协调会  
**ICH 三方协调指导原则**  
动物慢性毒性试验的期限（啮齿类和非啮齿类）

**S4**

**ICH进程第四阶段版本**  
**1998年9月2日**

*按照ICH进程，本指导原则由相应的ICH专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。*

**S4**  
**文件历史**

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
S4A	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	1997年7月16日	S4

**现行第四阶段版本**

S4	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给ICH三方的监管机构采纳	1998年9月2日	S4
----	--------------------------------	-----------	----

# 动物慢性毒性试验的期限（啮齿类和非啮齿类）

## ICH三方协调指导原则

在ICH进程第四阶段由ICH指导委员会签署

1998年9月2日

### 1. 目的

本指导原则的目的在于阐述作为药品安全性评价一部分的啮齿类和非啮齿类慢性毒性试验在实施中的考虑。指导原则无法律效力，如采用替代方法应阐述其合理性。

### 2. 适用范围

本指导原则适用的药品不包括“ICH生物制品安全性研究指导原则”所涵盖的产品（如单克隆抗体、重组DNA蛋白）。

### 3. 背景

1991年举行的第一届国际协调会议中，回顾了ICH三方监管机构在慢性毒性试验中进行的工作，达成了对啮齿类动物慢性毒性试验期限为6个月的科学共识；但对于非啮齿类动物慢性毒性试验期限仍存在不同看法。

由于缺乏协调一致的试验期限，制药公司在新药开发过程中需开展部分重复性试验以同时满足6个月和12个月的期限要求。由于ICH的宗旨是在保障公众健康的同时，减少或避免药品开发过程中的重复试验，并确保材料、动物和人力资源得到更有效的应用，因此正在进一步的科学评估。

ICH三方监管机构分别对有关资料进行了回顾性分析，以决定能否确定一个非啮齿类动物慢性毒性试验期限。分析显示，有必要对16项6个月与12个月试验的数据进行更详细的评价。

此项工作由三方的资深专家共同完成。

在三方会议的一些案例分析显示，12个月试验未见有额外的发现。对于另外一些案例，监管机构之间未能达成完全一致，因试验设计和实施不具可比性，难以评估6个月和12个月试验结果不同仅是由于试验期限。

许多案例中，12个月的试验中所观察到的结果在6个月的试验中并未出现，推断这些结果应该或可以在9个月的试验中观察到。协调会上各方对不同期限试验中观察到的不一致的结果表达了不同程度的关注，但对于这些结果的临床相关

性未达成一致意见。

通常认为没有必要进行12个月的慢性毒性试验，短于9个月的试验可能已足够。

在欧盟，根据议会指令75/318/EEC可接受期限为6个月的非啮齿类动物试验。为避免重复，当已开展了更长期限的试验，则不必进行6个月试验。

#### **4. ICH三方开发计划的慢性毒性试验期限的指导原则**

基于上述非啮齿类动物试验数据的全面回顾和分析，以及 ICH1 在啮齿类动物试验要求方面已达成的共识，也为避免重复试验和遵循新药慢性毒性试验的一项开发计划，ICH 三方监管机构可接受以下慢性毒性试验申报资料：

- 1) 啮齿类动物：  
期限为 6 个月的试验；
- 2) 非啮齿类动物：  
期限为 9 个月的试验。