

# 国际人用药品注册技术协调会

## 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

现行第 4 阶段版本

1998 年 9 月 2 日

*根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议欧盟、日本和美国的监管机构采纳最终草案。*

## S4 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
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 1998 年 9 月 2 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。

### 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动物慢性毒性试验方面的考虑。指导原则无法律效力，若采用替代方法，申请人应提交其合理性依据。

### 2.适用范围

本指导原则适用于药品开发，但不包括 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 ICH 会议中，回顾了 ICH 三方监管机构在慢性毒性试验方面的做法。基于此，啮齿类动物慢性毒性试验的方法具有科学共识，支持期限协调为 6 个月；但是，非啮齿类动物慢性毒性试验的期限仍存在不同的方法。

由于缺乏协调一致的试验期限，导致制药公司在新药开发时需开展 6 个月和 12 个月期限的部分重复性试验。由于 ICH 的宗旨是在维持保障公众健康的安全保护的同时，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利用，因此进行了进一步的科学评估。

欧盟、日本和美国各方监管机构分别进行了评价，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，应对 16 项案例中 6 个月与 12 个月试验的数据对比进行更详细的评价。

此项评价工作由三方的权威专家共同完成。

在三方会议所分析的一些案例中，12 个月试验未见额外的发现。对于另外一些案例，因试验设计和实施不具可比性，使得无法评估 6 个月和 12 个月试验结果不同是否仅由于试验期限不同所致，所以监管机构之间未能达成完全一致。

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，推断这些结果可以或可能已在 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同的试验结果表达了不同程度的关注，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。

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时，可不必进行 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

非啮齿类动物试验数据的全面回顾和分析，以及第一届

ICH 会议在啮齿类动物试验方面已达成的共识，也避免重复试验，并遵循新药慢性毒性试验的单一的开发计划，ICH 三方监管机构可接受以下的慢性毒性试验的申报：

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。