

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(啮齿类和非啮齿类)慢性毒性试验的期限
现行ICH进程第四阶段
1998年9月2日

本指导原则由相应的ICH专家小组，根据ICH程序制定，并经各国管理部门协商，已进入第四阶段，被推荐给欧盟、日本和美国管理部门采用

动物(啮齿类和非啮齿类)慢性毒性试验的期限

1. 目的

本指导原则的目的在于阐明啮齿类和非啮齿类动物慢性毒性试验的某些技术要求。由于指导原则无法律效力,申报者可不完全遵守本指导原则,但应说明其所用方法的合理性。

2. 适用范围

本指导原则适用于所有药品(单克隆抗体、重组DNA蛋白等适用于“ICH生物技术产品安全性研究指导原则”的药品除外)。

3. 背景

在1991年举行的第一届国际协调会议回顾了欧盟、日本和美国在慢性毒性试验方面进行的工作。与会者对啮齿类动物慢性毒性试验的试验期限达成了科学共识,确定其试验期限为6个月。但对非啮齿类动物慢性毒性试验的期限,却存在不同看法。

由于没有确定协调一致的试验期限，制药公司在开发新药时，要进行部分重复试验以同时满足6个月和12个月的试验期限的要求。ICH的目的是在保障公众健康的同时，尽量避免新药开发过程中的重复试验，以求更有效地利用试验材料、实验动物和人力资源。因此，欧盟、日本、美国三方对慢性毒性试验的期限进行了进一步的科学评价。

欧盟、日本、美国三方的药品注册管理当局分别对有关资料进行了回顾性分析，以决定能否确定一个统一的非啮齿类动物慢性毒性试验期限。分析结果显示，有必要对16项6个月与12个月试验的数据进行更详细的比较和评价。此项工作由三方的资深专家共同完成。

在三方协调会议上，有些12个月的试验结果与6个月的相比，没有新的发现。而对于另外一些试验资料，管理当局间对试验的设计和实施是否具有可比性存有异议，因而难以判断试验期限的不同是否是导致6个月和12个月试验结果不同的原因。

在许多资料中，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，这些12个月试验的结果应该或可以在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没有达成一致意见。

通常认为没有必要进行期限为12个月的慢性毒性试验，短于9个月的试验可能已足够说明问题。

在欧盟，议会修正条令（75/318/EEC）要求进行期限为6个月的非啮齿类动物试验。为避免重复，申报者如已进行了期限超过6个月的试验，可不必重新进行6个月的试验。

4. ICH三方有关慢性毒性试验期限的指导原则

根据对上述非啮齿类动物试验资料的全面分析和回顾,以及ICH-1在啮齿类动物试验要求方面已达成的共识,为避免重复试验,并使协调三方在新药慢性毒性试验方面有可遵循的统一要求,ICH三方可接受以下慢性毒性试验资料:

1) 啮齿类动物:

期限为6个月的试验研究;

2) 非啮齿类动物:

期限为9个月的试验研究。

