

**ICH S4：動物慢性毒性測試時程指引**

**(啮齒類與非啮齒類毒性測試)**

**(草案)**

**Duration of Chronic Toxicity Testing in  
Animals**

**(Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)**

**衛生福利部食品藥品管理署**

**中華民國 113 年 0 月**

## 前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於 1998 年發布 ICH S4(Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing))指引，提供符合規範作為醫藥品安全性評估的一環，啮齒類與非啮齒類慢性毒性測試之考量。本指引為醫藥品之開發而設，但不適用於 ICH《生技產品安全性試驗》指引所涵蓋如單株抗體、重組 DNA 蛋白等。

## 目錄

一、目的-----	1
二、適用範圍-----	1
三、背景-----	1
四、針對三個區域開發計畫中慢性毒性測試時程之指引----	2

# ICH S4：動物慢性毒性測試時程指引(啮齒類與非啮齒類毒性測試)

## 一、 目的

本指引之目的，在於規範作為醫藥品安全性評估的一環，啮齒類與非啮齒類慢性毒性測試之考量。本指引不具法律強制力，申請者可改採具適當合理性之替代性作法。

## 二、 適用範圍

本指引為醫藥品之開發而設，但不適用於 ICH《生技產品安全性試驗》指引所涵蓋如單株抗體、重組 DNA 蛋白等。

## 三、 背景

在 1991 年的第一屆國際醫藥法規協會會議上，曾對於三個地區(歐盟、日本和美國)的慢性毒性測試實務進行回顧，由此協合出在啮齒類動物慢性測試，6 個月測試時程支持上市許可的科學共識。然而，在非啮齒類動物中的慢性毒性測試，則有不同的測試時程作法。

此缺乏協合的測試時程，導致藥品公司在開發新醫藥品，都需要部分地進行 6 與 12 個月的重複性研究。基於 ICH 的目標是在醫藥品開發過程中，減少或消除重複測試的需求，並確保更經濟地利用材料、動物和人力資源，同時保護公共健康，進行進一步的科學評估。

歐盟、日本和美國的監管機構，分別對於是否能以單一非啮齒類動物慢性毒性測試時程，進行確認與評估。從在 16 個案例分析發現，應進行更詳細 6 個月比較 12 個月數據的評估。

這項評估由三個地區的主管機關共同進行。三方會議的案例分析，在 12 個月的案例中沒有額外的發現。其他一些對於試驗設計和執行具有可比較性的案例，評估是否僅因 6 和 12 個月不同的時程而有差異的發現，監管機構之間並未達成完全一致意見。

在一些案例中，於 12 個月的案例有觀察到的發現，但 6 個月沒有，而這些發現可能在 9 個月的試驗中得到。對於不同時程的試驗中發現的差異程度，表達了不同程度的關注。對於這些發現的臨床相關性還無法達成共識。通常不需要進行 12 個月的試驗，時程短於 9 個月的試驗可能已足夠。

在歐盟，根據修正後的理事會指令 75/318/EEC，可接受非啮齒類動物進行 6 個月的試驗。為了避免重複，若已進行較長時程的試驗，則不需要再進行 6 個月的試驗。

#### **四、 針對三個區域開發計畫中慢性毒性測試時程之指引**

從上述非啮齒類數據的深度分析和回顧，與基於 ICH1 對啮齒類測試所達成的共識，為了避免重複，與跟進新醫藥品慢性毒性測試的單一開發計畫，在三個區域可接受提交以下的試驗：

**1) 啮齒類：**

一個時程 6 個月的試驗。

**2) 非啮齒類：**

一個時程 9 個月的試驗。