Der Film spielt etwa 25'000 Jahre vor Christi Geburt und die Eiszeit steht vor der Tür. Deshalb macht sich die ganze eiszeitliche Tierwelt auf die Flucht in den Süden.

Nur das einzelgängerische Mammut Manfred widersetzt sich dem Gruppendruck und wandert nach Norden. Die Nervensäge Sid (ein Faultier), wie jedes Jahr von seiner Familie allein zurück gelassen, schliesst sich ihm, aus Angst vor zwei Nashörnern, denen er den letzten Löwenzahn weggefressen hat, an.

Zufällig entdecken die beiden eine Neandertalerin, die auf der Flucht vor Säbelzahntigern fast ertrunken ist und mit dem Tod ringt. Sie vertraut den zwei verdutzten Tieren ihren kleinen Sohn Roshan an, bevor sie vom Wasserstrom wieder mitgerissen wird.

Diego, einer der Säbelzahntiger, bekommt von seinem Rudelführer den Auftrag, das Menschenkind zum Fressen zurückzuholen. Unter dem Vorwand, ihnen helfen zu wollen, schliesst er sich Manfred und Sid an.

Auf dem Weg zurück zu den Menschen müssen die drei ungleichen Tiere verschiedene Abenteuer überstehen. Dabei müssen Manfred, Sid und Diego Vertrauen zueinander aufbauen, was sich in einer Welt voller Jäger und Gejagter als nicht so einfach herausstellt. Auch die Aussicht auf das Zusammentreffen mit den Menschen, welche bekanntlich Waffen zum Töten genau dieser Tiere erfunden haben, vereinfacht die Situation nicht.

Ein Urzeitbewohner namens Scrat, eine Mischung aus Eichhörnchen und Ratte mit langen Zähnen, tritt im Rahmen des Films als Running Gag immer wieder auf. Die Komik entsteht durch seine unglücklichen Versuche Eicheln zu vergraben, wobei diese Szenen keinen direkten Einfluss auf die eigentliche Handlung haben.