培植牛黄研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 11 月

目 录

一、概述 1
二、基本要求 1
三、生产研究 2
（一）原材料 2
1.牛 2
2.致黄菌 2
3.黄床 2
（二）生产过程 3
1.接种手术 3
2.培植、采收与加工 3
3.生产验证 3
四、质量研究及质量标准 4
五、药理毒理研究 4
六、临床试验研究 5

一、概述

为贯彻落实《国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》（2024年第129号）的要求，进一步解决牛黄资源紧缺的问题，指导申请人开展培植牛黄的研究和注册，制定本技术指导原则。

本指导原则适用于与原卫生部批准的培植牛黄相同致黄菌、相同致黄原理培植牛黄的研究与申报。培植牛黄为牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的活体胆囊中培植形成的干燥胆结石。培植牛黄是基于天然牛黄形成机理，通过采用外科手术的方法，在活体牛的胆囊内植入黄床及致黄菌，经过一段时间自然生长，在黄床上形成的胆结石。

培植牛黄现行标准收载于《中国药典》1997 年增补本，应当按中药注册分类中“其他情形”进行申报，在申报前可就关键技术问题与药品审评中心进行沟通交流。

二、基本要求

培植牛黄的研发应当以与天然牛黄质量、疗效基本一致为目标，开展药学、必要的药理毒理和临床试验研究。

应当加强对所用牛、致黄菌、黄床、手术过程、培植过程、采收加工等的研究和控制，明确影响培植牛黄质量和产量的关键环节和关键因素，建立包含原材料、生产过程和终产品在内的全过程质量控制，保证培植牛黄质量稳定可控，过程可追溯。

培植牛黄的生产过程应当符合《中药材生产质量管理规范》的相关要求。

三、生产研究

（一）原材料

1.牛

以健康牛为接种牛，应当研究牛的品种、年龄、饲养环境及过程、使用药物等对培植牛黄产量和质量的影响，明确相关情况，并说明饲养资质、饲养场地及地点等。

应当针对牛接种致黄菌前后的饲料、饮水、用药及药物残留等方面进行研究和控制。

2.致黄菌

致黄菌是培植牛黄形成的重要因素，应当说明致黄菌的种类、来源及依据，提供国家级保藏中心的菌种鉴定证书。一般应当研究明确致黄菌的生物学特性、耐胆汁性、安全性、保藏条件等，必要时通过动物试验研究致黄菌的致病性和安全性。应当开展致黄菌的质量控制研究，明确影响致黄菌活性的因素，设置合理限传代次，建立种子批，防止菌种变异、退化，确保致黄菌稳定、安全、有效。不得使用经基因工程改造的菌种。

应当明确用于接种的致黄菌的剂量（浓度）、传代次数、活性以及接种菌液的制备过程、贮存条件等。

3.黄床

黄床是培植牛黄形成的关键条件，应当对黄床的材质、形态、大小、残留等进行研究，关注材质的安全性及对牛黄质量的影响。明确黄床的来源、规格及质量控制等内容。

（二）生产过程

1.接种手术

应当对手术接种过程所用物品和关键环节进行研究控制，简述手术操作过程、黄床放置方法、致黄菌接种方法，明确麻醉方法、消毒方法及相关药物的使用情况、术后饮食及药物使用情况等。

2.培植、采收与加工

应当对培植牛黄在体内培植时间、采收方式及操作过程等开展研究和控制，关注培植过程、采收过程中对培植牛黄质量的影响因素，并明确样品批次确定的依据。

应当对培植牛黄从体内取出后的干燥、灭菌及贮藏方法进行研究，明确干燥工艺、灭菌工艺、直接接触药品的包装材料/容器、贮藏条件及贮藏时间等。

培植过程中牛出现中毒、疫病等情况时产生的培植牛黄，不得使用。

3.生产验证

应当开展不少于 3 批样品（每批应当不少于 50 头牛）的生产研究，说明所用原材料、生产过程、接种成功率、产品得量及质量等，确定影响培植牛黄产量和质量的关键工艺

及参数，保证生产过程稳定可控。每批样品应当具有代表性。

四、质量研究及质量标准

培植牛黄的质量研究与质量标准应当符合中药质量研究技术要求。应当开展系统的化学成份研究，说明所含主要成份种类（结合型胆红素、游离型胆红素、结合型胆汁酸、游离型胆汁酸、胆固醇、氨基酸、蛋白质、无机元素等）、含量及比例等，结构明确的化学成份的含量应当尽可能明确。

培植牛黄质量标准应当在国家药品标准的基础上，参考现行版《中国药典》牛黄（天然牛黄）标准进行研究提高，质量控制项目包括但不限于性状、鉴别、检查、特征图谱/指纹图谱、含量测定等。必要时在质量标准中建立相关外源性污染物（如牛源性病原微生物、黄床残留、药物残留、重金属及有害元素等）的检测项目。

应当开展与天然牛黄全面的质量对比研究，评价指标一般包括但不限于性状、特征性鉴别、检查、特征图谱/指纹图谱、大类成份含量、活性成份或指标成份含量等。培植牛黄的质量应当与天然牛黄基本一致。

应当对不少于 3 批样品进行检验。

五、药理毒理研究

经研究显示培植牛黄与天然牛黄物质基础基本一致，无需开展药理毒理研究。

若培植牛黄生产过程中采用的原材料（如致黄菌、黄床

等）具有安全性担忧，根据其具体情况，必要时进行相关的安全性评价研究。

六、临床试验研究

经研究显示培植牛黄与天然牛黄物质基础基本一致，则无需开展临床试验。