

培植牛黄研究技术指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年6月

目 录

一、概述	1
二、基本要求.....	1
三、生产研究.....	2
(一) 原材料.....	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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

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。

23 培植牛黄的生产过程应当符合《中药材生产质量管理规
24 范》的相关要求。

25 三、生产研究

26 (一) 原材料

27 1. 牛

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

32 应当针对牛接种致黄菌前后的饲料、饮水、用药及药物
33 残留等方面进行研究和控制。

34 2. 致黄菌

35 致黄菌是培植牛黄形成的重要因素，应当说明致黄菌的
36 种类、来源及依据，提供国家级保藏中心的菌种鉴定证书。
37 一般应当研究明确致黄菌的生物学特性、耐胆汁性、安全性、
38 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
39 全性。应当开展致黄菌的质量控制研究，明确影响致黄菌活
40 性的因素，设置合理限传代次，建立种子批，防止菌种变异、
41 退化，确保致黄菌稳定、安全、有效。不得使用经基因工程
42 改造的菌种。

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

45 3.黄床

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

49 （二）生产过程

50 1.接种手术

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

55 2.培植、采收与加工

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

59 应当对培植牛黄从体内取出后的干燥加工及贮藏方法
60 进行研究，明确干燥方法、干燥条件（如温度、时间等）、
61 直接接触药品的包装材料/容器、贮藏条件及时间等。

62 对于培植牛黄在体内生长过程中牛出现中毒、疫病等情
63 况，不得作为培植牛黄使用。

64 3.生产验证

65 应当开展不少于 3 批样品（每批应当不少于 50 头牛）
66 的生产研究，说明所用原材料、生产过程、接种成功率、产

67 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
68 及参数，保证生产过程稳定可控。每批样品应当具有代表性。

69 四、质量研究及质量标准

70 培植牛黄的质量研究与质量标准应当符合中药质量研
71 究技术要求。应当开展系统的化学成份研究，说明所含主要
72 成份种类（结合型胆红素、游离型胆红素、结合型胆汁酸、
73 游离型胆汁酸、胆固醇、氨基酸、蛋白质、无机元素等）、
74 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。

75 培植牛黄质量标准应当在国家药品标准的基础上，参考
76 现行版《中国药典》天然牛黄标准进行研究提高，质量控制
77 项目包括但不限于性状、鉴别、检查、特征图谱/指纹图谱、
78 含量测定等。必要时在质量标准中建立相关外源性污染物
79 （如牛源性病原微生物、药物残留、重金属及有害元素等）
80 的检测项目。经质量研究明确结构的成份，应当尽可能在特
81 征图谱/指纹图谱中得到体现。

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

86 应当对不少于 3 批样品进行检验。

87 五、药理毒理研究

88 经研究显示培植牛黄与天然牛黄物质基础基本一致，无

89 需开展药理毒理研究。

90 若培植牛黄生产过程中采用的原材料（如致黄菌、黄床
91 等）具有安全性担忧，根据其具体情况，必要时进行相关的
92 安全性评价研究。

93 六、临床研究

94 经研究显示培植牛黄与天然牛黄物质基础基本一致，则
95 无需开展临床试验。