

Domperidone 之心血管風險探討

董宛妮、柯韋名、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



前言

Domperidone 為多巴胺拮抗劑，具有止吐的作用，主要經由 CYP3A4 代謝。行政院衛生署（現為衛生福利部）先前於 2006 年已統一含 domperidone 成分藥品的適應症為：噁心和嘔吐的症狀治療及糖尿病引起的胃腸蠕動異常。同時公告標準化仿單，將肝臟受損者使用 domperidone 列於「注意事項」處，提醒使用上應小心，若肝臟機能惡化應考慮停藥並做適當處置；另將成人及大於 12 歲且體重超過 35 公斤之青少年口服建議劑量訂為 10 mg，一天 3 至 4 次，小兒之建議劑量則為每日 1-2 mg/kg，分三次於飯前使用，一天投與量不可超過 30 mg；栓劑建議劑量則為大人一天 2 至 4 次，一次 30-60 mg，小兒一天 2 至 3 次，三歲以上一次 30 mg，三歲以下一次 10 mg。2012 年則又公告仿單加註心室心律不整及突發性心因性死亡風險相關警語。

歐洲醫藥管理局（EMA）曾於 2011 年針對 domperidone 成分

藥品可能造成心臟方面的嚴重不良反應（包括 QT interval 延長、心律不整）進行評估，並建議仿單加註相關風險，提醒有心臟疾病之病人應謹慎使用；然而因持續接獲使用 domperidone 引起上述不良反應的通報，故其藥物安全監視風險評估委員會（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）將 domperidone 成分藥品會微幅增加心臟方面的嚴重不良反應風險，包括 QT interval 延長、torsade de pointes、嚴重心室性心律不整（serious ventricular arrhythmia, SVA）及心因性猝死（sudden cardiac death, SCD）加入考量且重新評估 domperidone 之效益與風險比後，於 2014 年 03 月公告其評估結果¹，認為在 60 歲以上或每日服用劑量超過 30 mg 的病人，或是併用可能引起 QT interval 延長的藥物或 CYP3A4 抑制劑者，發生心臟方面嚴重不良反應的風險較高。但在緩解噁心嘔吐的症狀方面，其效益仍然高於風險，因此限縮用途於僅能用在緩解

噁心嘔吐的症狀，對於成人或體重超過 35 kg 之青少年，口服劑型建議劑量應降至每次 10 mg，每日最多三次；栓劑則為每次 30 mg，每日兩次；對於兒童或體重低於 35 kg 的青少年，口服劑型建議劑量為 0.25 mg/kg，每日最多三次。另外，建議 domperidone 的治療期間不應超過一週，且禁止用於中重度肝功能受損及心臟功能已經或可能受損的病人、有潛在心臟疾病，如心臟衰竭的病人或是和可能引起 QT interval 延長的藥物及強效 CYP3A4 抑制劑併用。

有鑒於含 domperidone 成分藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應安全資料與處方型態進行分析，期能了解國內使用此藥品之風險程度，以提供國內藥品安全風險評估之參考。

分析方法

本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集至 2014 年 5 月 8 日止疑似因使用 domperidone 引起不良反應之案件，針對通報個案年齡、通報之不良反應後果與利用 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼系統進行通報症狀之分析。同時，亦利用 2010 年抽樣之全民健保資料庫百萬人抽樣檔 (NHIRD) 進行分析，檢視包含門急診及藥局之

所有就醫紀錄檔案，觀察由 1999 至 2011 年間，國內 domperidone 成分藥品之處方型態。

國內藥物不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報資料庫，統計至 2014 年 5 月 8 日止，共接獲 190 件疑似因使用含 domperidone 成分藥品引起不良反應之通報案例。相關通報案件中，女性占約 68%，小於 18 歲之兒童占整體案件的 13.2%，60 歲以上老年人則占 30% (表一)。

表一 不良反應通報個案基本資料分析

	人數 (%)	百分比 (%)
性別		
女性	129	67.9
男性	61	32.1
年齡 (歲)		
< 18	25	13.2
18-59	104	54.7
60 以上	57	30.0
未知	4	2.1
不良反應後果		
死亡	0	0.0
危及生命	2	1.1
導致病人住院或 延長病人住院時間	6	3.2
其他嚴重不良反應	48	25.3
非嚴重不良反應	134	70.5
總計	190	100

所有通報案件中約有 71% 的個案屬非嚴重不良事件，無死亡案例之通報，但有 2 例疑似與併用藥物之交互作用相關的危及生命案件，皆為 60 歲以上病患，其中一例為住院中因胃食道逆流服用 domperidone，約 15 天後出現呼吸喘、發抖和冒冷汗的情形，心電圖顯示為竇性心率過速 (sinus tachycardia)，後續出現血壓低、主訴胸痛等症狀，心電圖顯示為 torsades de pointes 並一度昏厥 (約 10 秒後回復清醒)，

病人曾於不良反應發生前四天併用 azithromycin，但已於發生前兩天停藥，病人經處以相關治療並將 domperidone 停藥後心律恢復；另一例因消化不良而服用 domperidone，於併用 domperidone、diltiazem 及 amlodipine 一個月後，出現意識不清、無脈性心室頻脈 (pulseless VT)、測不到心跳和血壓，經急救後心跳恢復；另有 7 例導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例 (表二)。

表二 重要通報個案基本資料

編號	年齡 / 性別 / 體重	給藥途徑	劑量 / 頻率	用藥時間	用藥原因	可能影響之併用藥品	不良反應症狀	相關性 *	備註
危及生命									
1	72/ 女 /51.6	PO	10 mg/TID	15 天	胃食道逆流	azithromycin (ADR 前 2 天停用)	torsades de pointes	極有可能	
2	71/ 女 /44.5	PO	10 mg/TID	39 天	消化不良	diltiazem, amlodipine, amitriptyline, ginkgo biloba	loss of consciousness, pulse absent	可能	懷疑和 torsades de pointes 有關
導致病人住院或延長病人住院時間									
1	11/ 女 /42	PO	10 mg/TID	1 dose	嘔吐	NI	musculoskeletal stiffness	可能	
2	10/ 女 /28.2	PO	NI	1 天	嘔吐	metoclopramide	extrapyramidal disorder	存疑	
3	9/ 女 /30	PO	NI	NI	嘔吐	NI	extrapyramidal disorder	可能	
4	0.7/ 男 /NI	PO	NI	1 dose	NI	無	extrapyramidal disorder	極有可能	
5	0.1/ 女 /3.8	PO	1.25mg/QID	NI	便秘	NI	seizure like phenomena	存疑	超出 EMA 之建議劑量 (0.95 mg TID)
6	NI/ 男 /NI	PO	NI	3 天	胃食道逆流	cimetidine	sensorimotor disorder	存疑	
7	91/ 男 /NI	PO	10mg/BID	5 天	NI	cimetidine, ciprofloxacin	electrocardiogram QT prolonged	可能	

NI : No Information

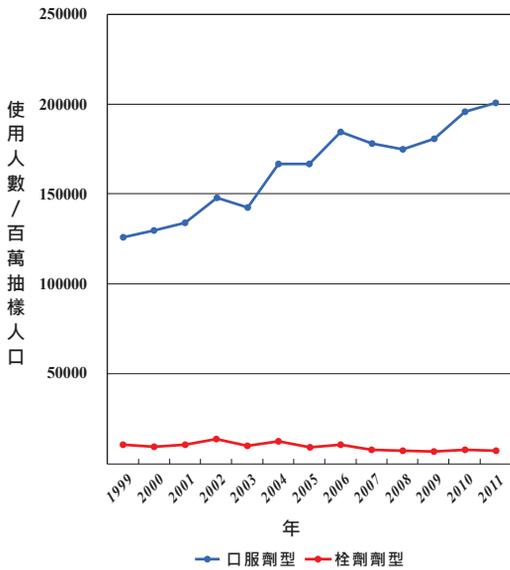
* 依 WHO-UMC 成因相關性評估標準

所有通報案件之不良反應症狀，其器官系統分布以各類神經系統疾病（nervous system disorders）為最多，其次為皮膚及皮下組織類疾病（skin and subcutaneous tissue disorders）；至於心臟器官疾病（cardiac disorders）中，含 1 件 torsade de pointes、1 件 arrhythmia、8 件 palpitations 及 3 件 tachycardia 症狀。此外，在各類檢查（investigations）中，有 1 件心電圖 QT 間期延長（electrocardiogram QT prolonged）的通報症狀及 1 件可能和 torsade de pointes 相關之無脈搏（pulse

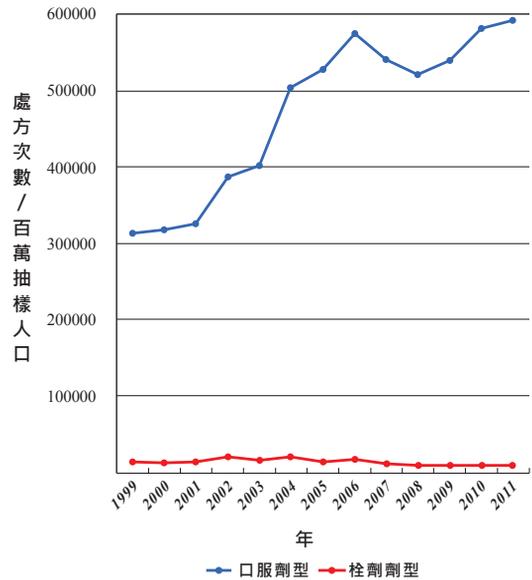
absent）症狀。

Domperidone 健保處方型態分析

運用 2010 年抽樣之全民健保資料庫百萬人抽樣檔評估 domperidone 成分藥品使用情形，結果發現，以 2011 年為代表之處方人數口服約有 20 萬人、栓劑約有 7500 人（每百萬抽樣人口），依台灣全人口估算每年約有 467 萬人使用口服劑型、17 萬人使用栓劑劑型的 domperidone 成分藥品（圖一）。



使用人數



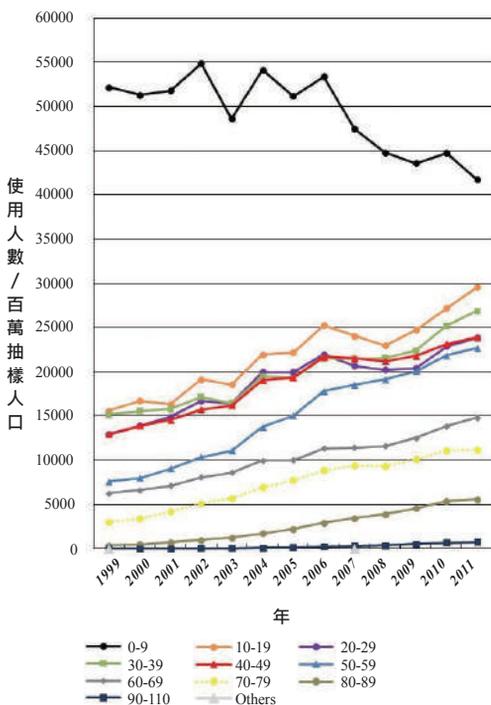
處方次數

圖一 1999-2011 年國內使用 domperidone 成分藥品之使用人數及處方次數 (百萬人抽樣檔)

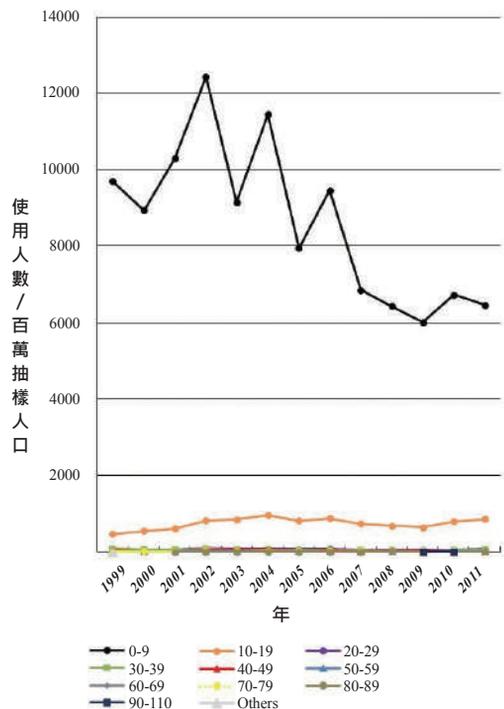
另觀察處方開立次數，栓劑劑型處方量波動不大，口服劑型處方量於2007至2008年一度略為下降，但後續處方量仍逐年上升；整體而言，國內 domperidone 成分藥品處方量呈現逐年上升的趨勢。

以每10歲為年齡分層來觀察（圖二），不論口服劑型或栓劑，小於10歲孩童使用 domperidone 的人數皆是各年齡層之冠。若進一步分析10歲以下孩童及60至100歲老年人（本次安全訊息提及之高風

險族群）使用 domperidone 口服劑型的人數占該年齡層之比例（圖三），10歲以下孩童約有37至50%使用 domperidone，60至100歲老年人則是13至20%左右。以2011年健保資料為例，分析口服劑型的開立科別（圖四），發現所開立之處方多來自於家醫科、小兒科、內科、耳鼻喉科及腸胃內科，值得注意的是婦產科的處方量也不在少數。

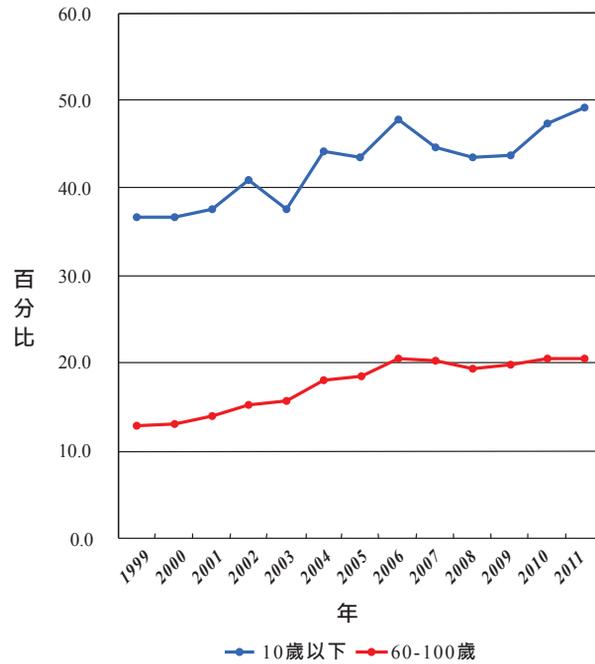


口服劑型

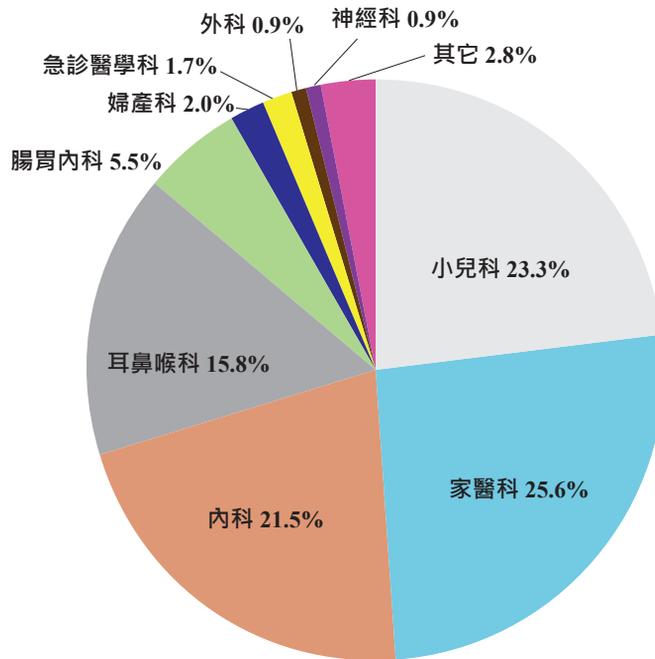


栓劑劑型

圖二 1999-2011年國內使用 domperidone 成分藥品之使用年齡分布（百萬人抽樣檔）



圖三 1999-2011年 domperidone 口服劑型使用人數百分比 (10歲以下及 60-100歲)



圖四 2011年國內開立 domperidone 成分藥品之科別分布 (百萬人抽樣檔)

 討論

本研究分析國內通報疑似因 domperidone 成分藥品引起不良反應之通報資料，發現因 domperidone 引起之 2 例危及生命案件，使用者年齡皆為 60 歲以上且不良反應症狀和 torsades de pointes 有關，亦有併用可能影響 domperidone 代謝之中度 CYP3A4 抑制劑 diltiazem 及可能延長 QT interval 的巨環類抗生素 azithromycin，其用藥原因為胃食道逆流及消化不良，無法得知是否有噁心嘔吐症狀。

針對 domperidone 之臨床效益進行文獻回顧，發現 domperidone 用來治療噁心嘔吐，在某些臨床試驗證實比安慰劑有效²，而針對胃食道逆流、糖尿病胃輕癱及功能性消化不良等，系統性回顧及小型臨床試驗多數則未有定論或認為與安慰劑相比沒有較大的效益³。更早期的大型臨床試驗，收納 1298 名功能性消化不良的病人，研究結果顯示使用 domperidone 每日劑量 30 mg 的 227 名病人的症狀有改善，但相較於安慰劑，其效益並未達到統計上顯著的差異 ($p = 0.19$)⁴。2013 年更新的胃食道逆流診療指引⁵亦指出 domperidone 用於胃食道逆流治療上的證據不足。至於在胃輕癱的治療角色上，2013 年美國胃腸醫學會 (American College of Gastroenterology, ACG)

發表的胃輕癱 (gastroparesis) 治療指引⁶，則仍將 domperidone 視為 metoclopramide 的替代選擇之一，因此認為 domperidone 對於胃輕癱仍有一定的治療效果。

2014 年 4 月歐盟協調小組 (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) 亦同意藥物安全監視風險評估委員會 (PRAC) 之建議⁷，認為目前有足夠證據支持成人服用 domperidone 10 mg (最多每日三次) 治療噁心嘔吐；另外，雖然目前已知在孩童的作用機轉與成人無不同，但效益證據有限，仍需進一步的研究證明在孩童族群使用 domperidone 治療噁心嘔吐的有效性。除此之外，domperidone 長期用於其他適應症，如消化不良 (dyspepsia) 及胃食道逆流 (gastro-oesophageal reflux disorder, GERD) 的研究證據不足，因此目前認為使用在上述適應症的風險高於效益。

針對安全性部分，2005 年 Straus et al.⁸ 利用資料庫進行病例對照研究，發現使用 domperidone 會增加發生心因性猝死 (SCD) 的風險 (adjusted OR: 3.8; 95% CI: 1.5-9.7)。隨後也有許多研究都顯示 domperidone 的使用會增加發生 SCD 或嚴重心室性心律不整 (SVA) 的風險，更有研究發現，domperidone 比起同樣因為心臟方面副作用而下

市的 cisapride，在 SCD 的發生率較高^{9,10}。此外，也有研究進一步發現 domperidone 之使用者超過 60 歲或每日劑量超過 30 mg 時會增加風險，2010 年 van Noord et al.¹¹ 利用資料庫進行病例對照研究，結果除顯示使用 domperidone 會增加 SCD 風險 (OR: 3.72; 95% CI: 1.72-8.08) 之外，更發現若限制每日劑量僅 30 mg，SCD 風險較低 (adjusted OR: 1.41; 95% CI: 0.38-5.32)，但若超過 30 mg 則 SCD 的風險較高 (adjusted OR: 11.2; 95% CI: 2.02-62.45)。另外一項由原廠公司支持的研究¹²，結果同樣顯示使用 domperidone 相較於未服藥者會增加發生 SVA/SCD 的風險 (adjusted OR: 1.59; 95% CI: 1.28-1.98)，和服用 proton pump inhibitors 者相比亦同 (adjusted OR: 1.44; 95% CI: 1.12-1.86)；而大於 60 歲的病人使用 domperidone 引起 SVA/SCD 的風險更高 (adjusted OR: 1.64; 95% CI: 1.31-2.05)。此外，domperidone 主要經由 CYP3A4 代謝，體外試驗顯示併用此類酵素抑制劑會增加 domperidone 的濃度。另一隨機雙盲試驗，收納 24 位健康受試者，使用每日劑量 domperidone 40 mg 與 ketoconazole 400 mg，結果在 14 名男性受試者中，併用 ketoconazole 使 domperidone 血中濃度增加 3 倍且受試者發生 QT interval 延長¹³，因此認為併用 domperidone

及 ketoconazole 為使用上的禁忌。

而 EMA 本次的評估結果也認為，雖然在健康受試者使用 domperidone 10 mg 及 20 mg 每日四次時未發現有顯著的 QT interval 延長，但是研究本身的限制條件局限了結論之可信度。EMA 同時回顧不良反應通報資料，發現在使用 domperidone 且發生嚴重心血管不良事件的案例中，約 40% 的病人超過 60 歲且多數已有心血管危險因子、心血管病史或併用治療心律不整的藥物；死亡案例中，約 47% 併有其他危險因子。另外，從藥物交互作用的研究及自主通報資料也發現，有顯著比例的案例併用疑似或已知會導致 QT interval 延長之藥物、CYP3A4 抑制劑或耗鉀型利尿劑 (potassium-wasting diuretics)，故禁止 domperidone 併用可能引起 QT interval 延長的藥物及強效 CYP3A4 抑制劑。

除 EMA 外，美國食品藥物管理局 (US FDA) 於 1998 年因 domperidone 可能引起不規律心跳、心跳停止或猝死等嚴重不良反應而將其下市¹⁴，但目前准許 12 歲以上有嚴重腸胃道相關疾病 (胃食道逆流併有上消化道症狀、胃輕癱及長期便秘)，經標準療法治療失敗且無其他替代治療可選擇之病人，透過試驗用新藥計畫取得使用 domperidone 之相關授權¹⁵。

加拿大衛生部 (Health

Canada) 亦曾於 2012 年 3 月發布關於 domperidone 成分藥品安全資訊¹⁶，認為 domperidone 的使用和增加 SCD/SVA 的風險有關，每日劑量大於 30 mg 及年齡大於 60 歲者，發生 SCD/SVA 的風險可能較高。日本厚生勞動省核准之 domperidone 口服藥¹⁷，亦於仿單「其他注意事項」處有記載國外有關於嚴重心室心律不整和猝死之案例，且老人及高劑量使用者發生風險較高。而澳洲診療產品局 (TGA) 在 EMA 發布對 domperidone 的評估結果後，也開始進行相關風險評估¹⁸。

另本研究分析國內健保資料結果顯示，小兒科為主要開立 domperidone 科別之一，且小於 10 歲兒童為栓劑的主要使用族群，但國內 domperidone 的兒童口服建議劑量卻為 EMA 建議劑量的 4 倍。經文獻回顧發現，兒童相關的 domperidone 建議劑量文獻不多且年代久遠，EMA 本次安全訊息亦無詳述建議原由，推測建議劑量是以 35 kg 的兒童使用不超過 30 mg (成人每日最大劑量) 為原則換算而來，但相比同類的 metoclopramide，文獻顯示兩者對於減輕噁心嘔吐及脹氣的程度相當^{19,20}，且國內亦有核准之 metoclopramide 糖漿可做為兒童替換使用。

衛生福利部食品藥物管理署已針對 domperidone 成分藥品進行國

內相關風險之整體性評估，考量許多文獻對 domperidone 可能會增加嚴重心室性心律不整及心因性猝死的風險、相關風險因子及併用禁忌等多有研究，還有其他先進國家對 domperidone 的使用或併用禁忌和注意事項等提出之建議及國內處方之特性等後，比照 EMA 降低 domperidone 口服劑型之建議用法用量，「成人」及「大於 12 歲且體重超過 35 公斤之青少年」每日最大劑量修訂為 30 mg (每次 10 mg，每日三次)；「12 歲以下兒童」及「12 歲以上體重小於 35 公斤之青少年」則為每次 0.25 mg/kg，每日最多三次。另修訂栓劑劑型之建議用法用量，「成人」及「12 歲以上體重大於 35 公斤之青少年」為每次 10-30 mg，每日最多二次；「12 歲以下兒童」及「12 歲以上體重小於 35 公斤之青少年」則為每次 10 mg，每日最多三次。仿單禁忌處亦增列中度至嚴重肝功能障礙者、已知存在延長心臟傳導間隔，特別是 QTc，有顯著電解質異常或原有心臟疾病 (如鬱血性心衰竭) 者、併用可能引起 QT 延長之藥品及強力 CYP3A4 抑制劑 (不管是否有 QT 延長之作用)。食品藥物管理署同時要求許可證持有廠商加強仿單警語和交互作用等描述，相關詳細評估結果²¹ 已公告於食品藥物管理署網站。



結 論

根據國內不良反應通報資料，因 domperidone 成分藥品引起之 2 例危及生命案件，使用者皆為心律不整之不良反應且為 60 歲以上老年人。許多文獻亦已顯示，使用 domperidone 可能會增加嚴重心室性心律不整及心因性猝死的風險，特別是在某些特定的危險因子（如年齡大於 60 歲、每日劑量超過 30 mg 以及正在服用會使 QT interval 延長之藥品或 CYP3A4 抑制劑等）下，風險更會增加。衛生福利部食品藥物管理署雖已針對此一安全性議題進行風險管控措施，然臨床上使用 domperidone 仍應注意使用劑量、禁忌、交互作用及不良反應相關症狀的發生，並使用最短治療時間（EMA 建議 domperidone 的治療期間不應超過一週），以降低藥物不良反應所造成的傷害。



參考文獻

1. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2014, March 7). PRAC recommends restricting use of domperidone. Retrieved April 23, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
2. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102 (9): 2036-2045.
3. Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2013; 61(3): 218-225.
4. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *The Italian journal of gastroenterology*. 1996; 28(6): 317-323.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(3): 308-328; quiz 329.
6. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(1): 18-37; quiz 38.
7. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. (2014, April 25). CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. Retrieved April 23, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002083.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
8. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *European heart journal*. 2005; 26(19): 2007-2012.
9. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *British journal of clinical pharmacology*. 2007; 63(2): 216-223.
10. Hennessy S, Leonard CE, Palumbo CM, Bilker WB, Newcomb C,

- Kimmel SE. Diagnostic codes for sudden cardiac death and ventricular arrhythmia functioned poorly to identify outpatient events in EPIC's General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17(12): 1131-1136.
11. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug safety*. 2010; 33(11): 1003-1014.
 12. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010; 19(9): 881-888.
 13. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 73(3): 411-421.
 14. U.S. Food and Drug Administration. (2012, October 4). FDA takes action against thousands of illegal Internet pharmacies. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm322492.htm>.
 15. U.S. Food and Drug Administration. Domperidone – How to Obtain. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm368736.htm>.
 16. Health Canada. (2012, March 7). Domperidone Maleate – Association with Serious Abnormal Heart Rhythms and Sudden Death (Cardiac Arrest). Retrieved April 23, 2015, from <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15857a-eng.php>.
 17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ドンペリドン錠 5mg 「日医工」 / ドンペリドン錠 10mg 「日医工」. Retrieved April 23, 2015, from http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/530169_2399005F1191_1_02#CONTRAINDICATIONS.
 18. Therapeutic Goods Administration. (2014, April 2). Domperidone (Motilium) and effects on the heart. Retrieved April 23, 2015, from <http://www.tga.gov.au/monitoring-communication/domperidone-motilium-and-effects-heart#.U32ybdKSxfZ>.
 19. Roy P, Patel NH, Miller AJ. A comparison of controlled release metoclopramide and domperidone in the treatment of nausea and vomiting. *The British journal of clinical practice*. 1991; 45(4): 247-251.
 20. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 1999; 94(5): 1230-1234.
 21. 食品藥物管理署 (西元 2014 年 11 月 12 日)。公告含 domperidone 成分藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜【公告】。台北市：衛生福利部。西元 2015 年 4 月 23 日，取自 <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11783&chk=d3f75874-f373-400b-95ab-a4b53be9850f¶m=pn#.VTYc3NKqqk>.