臺北高等行政法院判決

高等行政訴訟庭第一庭
113年度訴字第1308號
114年10月2日辯論終結

原　　告　楊麗優
　　廖沛昕
　　廖沛昀
共　　同
訴訟代理人　陳君漢律師
被　　告　衛生福利部
代　表　人　石崇良
訴訟代理人　杜家駒律師

上列當事人間藥害救濟法事件，原告不服行政院中華民國113年6月28日院臺訴字第1135004940號訴願決定，提起行政訴訟，經本院地方行政訴訟庭以113年度地訴字第256號裁定移送前來，本院判決如下：

主　文

原告之訴駁回。

訴訟費用由原告負擔。

事實及理由

一、本件被告代表人原為邱泰源，嗣於訴訟進行中變更代表人為石崇良，並經變更後代表人具狀聲明承受訴訟（本院卷第157-158頁），核無不合，應予准許。

二、事實概要：緣原告楊麗優以其配偶廖明堂（下稱廖君）因癲癇使用Dipachro S.R.（下稱帝帕克）治療，疑似引起全血球低下造成心肌壞死之嚴重不良反應，於民國112年1月16日死亡，並於同年4月6日僅以其名義填具藥害救濟申請書，向被告委託之財團法人藥害救濟基金會（下稱藥害救濟基金會）申請藥害救濟。案經衛生福利部藥害救濟審議委員會（下稱藥害救濟審議委員會）112年10月19日第363次會議（下稱第363次會議）審議結果，以廖君死亡原因為呼吸衰

竭，應與短時間大量出血，造成心肺功能無法代償有關，而大量出血之情況雖可能與所使用藥物apixaban（下稱阿哌沙班）有關聯，惟使用阿哌沙班後出現前揭不良反應係屬常見且可預期之藥物不良反應，係屬藥害救濟法第13條第9款所定「常見且可預期之藥物不良反應，不得申請藥害救濟」之情形，不符合藥害救濟之給付要件；另廖君於112年1月16日上午血液檢查結果白血球為8520/μL，血小板仍有177K/μL，未有全血球低下之情事，併予敘明。被告於112年11月28日以衛授食字第1121412587號函（下稱原處分）送審議結果及會議紀錄予藥害救濟基金會，該基金會據以112年12月1日藥濟調字第1124000737號函（下稱112年12月1日函）告知原告楊麗優上開審議結果。原告楊麗優不服，提起訴願，經行政院決定駁回，原告楊麗優仍不服，向本院地方行政訴訟庭提起行政訴訟，經其認並無管轄權，以113年度地訴字第256號裁定移送本院高等行政訴訟庭審理。原告楊麗優於訴訟進行中，追加未提出藥害救濟申請之廖君長女廖沛昕、次女廖沛昀為原告。

三、本件原告主張：

(一)廖君於臺灣基督教門諾會醫療財團法人門諾醫院（下稱門諾醫院）就診期間，除阿哌沙班外，門諾醫院亦使用帝帕克治療廖君之病症。而原告楊麗優於申請時就帝帕克藥物提出藥害救濟之請求，主張廖君「Hb 4.2且持續下降；疑似因全血球低下造成心肌壞死」符合該藥物仿單所描述之「貧血、白血球及血小板數目過低或全部血球皆減少」之副作用相符。然112年12月1日函於末尾以附加說明之方式認為「被害人於112年1月16日上午，其白血球為8520/μL，血小板為177K/μL，未有全血球低下問題。」云云，逕謂被害人並無全血球低下之問題存在，意在說明排除帝帕克藥物所造成之嚴重不良反應引發廖君死亡結果。嗣認為廖君死亡係因另一藥物阿哌沙班造成，而後再謂服用阿哌沙班造成重大出血之比例超過1%，屬於常見且可預期之不良反應，因而否准原告之

請求。因此，原處分認為廖君死亡可能係因服用阿哌沙班之副作用（即重大出血）所致。

(二)然廖君是否有短期間大量出血之情形，原處分與訴願決定均以廖君於112年1月16日下午2時49分至5時28分完成輸血，故認為有重大出血之情形。惟廖君當時早已在門諾醫院住院治療中，且因阿哌沙班所發生之致命性出血，亦有如Andexanet alfa (Andexxa)之藥物可以使用，以逆轉病患因服用阿哌沙班所發生之出血情形。因此，倘若有上述原處分所謂重大之不正常出血，為何未見門諾醫院所指派治療廖君之醫師，曾說明廖君有不正常出血之情形，或將此情形載明於病歷之中，並由醫師迅速投放解毒劑如Andexanet alfa（Andexxa)，以緩解被害人之大量出血，竟束手而放任被害人大量出血，且無任何之治療作為？

(三)「重大出血」與「致命性出血」並不相同。即使發生重大出血，亦不必然導致致命的死亡結果，而使用阿哌沙班因而導致死亡之結果每年僅有萬分之6之發生機率。廖君死亡之結果，倘若如原處分所稱，係因阿哌沙班之出血不良反應所造成，其因重大出血而發生死亡之機率亦不符合原處分所引述改制前行政院衛生署100年10月7日署授食字第1001404505號令(下稱衛生署100年10月7日令)核釋藥害救濟法第13條第1項第9款「常見且可預期之藥物不良反應」，所謂常見係指發生率大於或等於1%之情形。被告應就病患服用阿哌沙班後產生「重大出血＋死亡」（即致命性出血）之比率究竟若干？是否超過1%？為說明，而非僅以不同範圍之「重大出血」出現比率為搪塞，完全忽視原告係針對廖君之死亡結果請求給付。

(四)並聲明：1.原處分及訴願決定均撤銷。2.被告應作成准予核發死亡給付新臺幣（下同）300萬元之行政處分。

四、被告則以：

(一)藥害救濟審議委員會屬功能性專家委員會，乃屬涉及醫療專業判斷之合議機構，其目的在協助被告針對藥品與不良反應

間「因果關係」作出醫學專業意見，亦即對於正當使用合法藥物後，發生不良反應致生死亡或傷害之結果，「是否具有合理關聯性」之進行判斷，由於上開「因果關係」之認定涉及人體生理及疾病間相互作用、醫藥相關知識之專業性（含藥物特性、代謝歷程、藥物機轉、與他藥物間之作用關係等）、受害結果與個人隱疾、環境、疾病，交互作用及藥物特性相關，其具有高度專業性及複雜性，此外，依法律規定組成之委員會，採共識決，並享有一定程度獨立行使職權之性質，且由代表不同利益觀點（多元價值）之社會成員組成（含醫療、法律、社會人士等），透過一定程序而使各種不同意見皆能發揮適度影響力並進而作成決定者，由於法院在審判過程中無法複製或還原討論及決議過程，因此賦予該委員會判斷餘地，故主管機關（暨藥害救濟委員會）所為就此部分之認定屬判斷餘地之範疇。

(二)廖君本案大量出血之情況，雖可能與所使用藥物阿哌沙班有關聯，惟其死亡主因，依其死亡證明書及就醫紀錄及病歷資料，係因原有病史加上使用阿哌沙班藥物所生大量出血副作用，所造成之呼吸衰竭，尚不符合「致命性出血」之認定，自難以原告主張之致命性出血發生率，認定本案非屬藥害救濟法第13條第9款所稱之常見且可預期之藥物不良反應。故廖君大量出血之情況，雖可能與所使用藥物阿哌沙班有關聯，惟使用阿哌沙班藥品後出現前揭不良反應係屬藥害救濟法第13條第9款：「常見且可預期之藥物不良反應，不得申請藥害救濟」規定之情形，不符合藥害救濟之給付要件。

(三)並聲明：原告之訴駁回。

五、本院的判斷：

(一)原告廖沛昕、廖沛昀提起本件訴訟為不合法：

1.按「人民因中央或地方機關對其依法申請之案件，予以駁回，認為其權利或法律上利益受違法損害者，經依訴願程序後，得向行政法院提起請求該機關應為行政處分或應為特定內容之行政處分之訴訟。」行政訴訟法第5條第2項所明定

。準此以論，人民欲行使對主管機關申請作成授益處分之公法上請求權者，必須先向該管行政機關提出申請，再循序向行政法院提起課予義務訴訟救濟，不得逕行起訴請求判命主管機關應依其請求作成准許之處分，否則，即不備起訴合法要件，且無從命補正，行政法院應裁定駁回之。次按藥害救濟法第12條規定：「（第1項）藥害救濟之請求權人如下：一、死亡給付：受害人之法定繼承人。二、障礙給付或嚴重疾病給付：受害人本人或其法定代理人。（第2項）前項請求權人申請救濟之程序、應檢附之資料及其他應遵行事項之辦法，由主管機關定之。」依據藥害救濟法第12條第2項授權訂定之行為時藥害救濟申請辦法（已於112年6月15日廢止）第2條第1項規定：「藥害救濟之請求權人申請藥害救濟時，應填具申請書並檢附相關資料，向主管機關或其所委託之機關（構）、團體提出之。」

2.經查，原告楊麗優係廖君配偶，原告廖沛昕、廖沛昀為廖君長女、次女，有原告等人之戶籍謄本在卷可稽（本院卷第93頁），固可認定原告等人為廖君之法定繼承人，均係藥害救濟法第12條第1項第1款所稱藥害救濟死亡給付之請求權人。然本件僅有原告楊麗優提出藥害救濟之申請，有其112年4月6日藥害救濟申請書在卷可稽（原處分卷一第1頁），原告廖沛昕、廖沛昀既未在藥害救濟申請書上署名，可證其二人並未提出藥害救濟之申請，不能認定為本件申請案件之申請人，其未經向主管機關申請，自不得對被告就原告楊麗優申請案件所為之駁回處分不服，而提起本件課予義務訴訟，請求判命被告應依原告楊麗優申請案件，作成准許核給死亡給付300萬元之行政處分，自不備起訴合法要件，且無從命補正，應以裁定駁回其訴。

(二)原告楊麗優提起本件訴訟為無理由：

1.本件相關法規：

⑴藥害救濟法第2條規定：「本法所稱主管機關為衛生福利部。」第3條規定：「本法用詞定義如下：一、藥害：指因

藥物不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病。二、合法藥物：指領有主管機關核發藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物。三、正當使用：指依醫藥專業人員之指示或藥物標示而為藥物之使用。四、不良反應：指因使用藥物，對人體所產生之有害反應。……」第4條規定：「(第1項)因正當使用合法藥物所生藥害，得依本法規定請求救濟。(第2項)前項救濟分為死亡給付、障礙給付及嚴重疾病給付；其給付標準，由主管機關另定之。」第13條第9款規定：「有下列各款情事之一者，不得申請藥害救濟：九、常見且可預期之藥物不良反應。」被告基上授權規定，訂定發布行為時藥害救濟給付標準（已於112年6月15日廢止）第3條規定：「申請藥害救濟案件，經審議可合理認定為因使用藥品產生之不良反應致死者，最高救濟給付新臺幣三百萬元；附死者解剖報告，經審議無法認定其有其他原因致死者，於給付標準範圍內，酌予救濟給付；未附死者解剖報告，經審議無法認定為因使用藥品產生之不良反應致死者，不予救濟給付。」上開給付標準，俱係被告基於主管機關地位，為執行藥害救濟法所為細節性、技術性規定，並無逾越藥害救濟法規範目的與授權範圍，亦未牴觸母法授權意旨，有法之拘束力。又藥害救濟法所規定藥害救濟之給付要件，必須先符合該法第3條第1款規範所界定之藥害範圍，然後再檢視是否有同法第13條各款不得申請藥害救濟規定之情形。鑑於藥物與一般商品不同，由藥理學角度觀察，藥物之主要治療作用必然伴隨其他副作用風險，亦即藥物本質上有其特殊危險性，為了治療疾病，人類無可避免必須使用藥物情節，佐以為使藥害救濟資源有效運用並貫徹藥害救濟制度之宗旨，藥害救濟法所稱「因藥物不良反應致死亡」之藥害範圍，應係指藥物之使用為死亡之直接原因。倘若藥物使用不是死亡的直接原因，即使不具藥害救濟法第13條所列各款情形，也不會影響未合致藥害救濟給付要件之結論。

⑵藥害救濟法第6條第1項規定：「主管機關為辦理藥害救濟業務，得委託其他機關(構)或團體辦理下列事項；必要時，並得捐助成立財團法人，委託其辦理：一、救濟金之給付。二、徵收金之收取及管理。三、其他與藥害救濟業務有關事項。」第10條規定：「為辦理藥害救濟及其相關業務，主管機關得向財稅機關、醫療機構及其他相關機關(構)或團體要求提供有關資料，被要求者不得拒絕、規避或妨礙。」第15條規定：「主管機關為辦理藥害救濟及給付金額之審定，應設藥害救濟審議委員會；其組織及審議辦法，由主管機關定之。前項審議委員會置委員十一人至十七人，由主管機關遴聘醫學、藥學、法學專家及社會公正人士擔任之，其中法學專家及社會公正人士人數不得少於三分之一。」被告據上授權，於改制前即訂有行政院衛生署藥害救濟審議委員會設置要點，其中第3點第1項規定：「本會置委員十一人至十七人，其中一人為召集人，均由署長就醫學、藥學、法律學者、專家及社會公正人士聘兼之，任期二年，期滿得予續聘。」第5點規定：「本會委員會議採不定期方式於必要時召開，開會時以召集人為主席，召集人未能出席時，由委員互推一人為主席。本會委員會議，委員應親自出席，其決議應有全體委員過半數之出席，出席委員過半數之同意；可否同數時，取決於主席。」另訂定發布行為時衛生福利部藥害救濟審議委員會審議辦法第2條第1項規定：「藥害救濟申請人(以下簡稱申請人)應向本部所委託之機關(構)或團體提出救濟之申請。該機關(構)或團體於進行調查、完成報告後，再連同證據資料送交衛生福利部藥害救濟審議委員會(以下簡稱審議委員會)審議。」第3條規定：「(第2項前段)審議委員會審議申請案件，由一至二位相關之醫學或藥學審議委員先行審查後，始召開審議會審議之。(第3項)審議委員會之審議結果，經主管機關核定後，函復申請人。」第7條規定：「審議結果符合救濟要件者，依藥害救濟給付標準核定給付金額。」經核上開規定均屬被告為執行藥害救濟法第15

條有關之細節性、技術性規定，且無逾越母法授權範圍，自得適用。又被告以111年1月12日衛授食字第1101460663號公告111年度委託藥害救濟基金會受理藥害救濟案件之申請、藥害救濟金之給付、藥害救濟徵收金之收取及管理以及藥害救濟審議之先行及後續作業，包含向醫療機構調閱申請個案之完整病歷資料或醫療費用等相關資料。是可知，藥害救濟基金會於具體藥害救濟案件之職權，包含受理、調查、完成報告連同證據資料送交審議，以及其他審議之先行與後續作業等細節性、程序性之作業經辦。至於救濟案件之決定，雖屬被告權限，惟其作成決定之程序，應先經藥害救濟審議委員會審議，再由被告予以核定決之，藥害救濟審議委員會即係協助被告辦理審定給付要件成立與否，及個案具體給付金額而設置。

2.上開事實概要欄所述之事實，有原告楊麗優112年4月6日衛生福利部藥害救濟申請書（原處分卷一第1頁）、藥害救濟審議委員會112年10月19日第363次會議紀錄（原處分卷二第9-11、15頁）、原處分（原處分卷一第2頁）、藥害救濟基金會112年12月1日函（原處分卷一第3-4頁）及訴願決定（原處分卷一第99-110頁）在卷可稽，堪認為真正。

3.經查：

⑴行政法院就所有公法上爭議，除法律別有規定外，均得為合法性監督，而為法之控制(行政訴訟法第1條、第2條規定參照)，惟若干領域中，例如在具有高度專業性(如與環保、醫藥、電機、新興科技等有關之風險效率預估或價值取捨)，或因機關屬性係由專業人員或代表社會多元意見者所組成，具有高度正當性，或熟知事實真相且具有高度屬人性之價值判斷(如國家考試評分、學生之品行考核、學業評量、教師升等前之學術能力評量等)，或計畫性政策之決定等，基於尊重其不可替代性、專業性及法律授權之專屬性考量，承認行政機關於此享有自主之判斷餘地，行政法院行合法性審查時，對此項判斷原則上應予尊重。又藥害救濟及給付金額之

審定，立法者已將之交由被告遴聘一定人數比例之醫學、藥學、法學專家及社會公正人士組成系爭審議會審議決定，而非由被告獨自決定，且對於藥物使用是否造成死亡之直接原因的認定，涉及人體生理及疾病間相互作用、醫藥相關知識之專業性(含藥物特性、代謝歷程、藥物機轉、與他藥物間之作用關係)、受害結果與個人隱疾、疾病交互作用及藥物適應症與副作用、環境與醫護作為相關，基於法律授權及其高度專業性，具有判斷餘地，行政法院原則上尊重其判斷，僅於行政機關之判斷有恣意濫用及其他違法情事時，始得予撤銷或變更，而可資審查之情形包括：①行政機關所為之判斷，是否出於錯誤之事實認定或不完全之資訊。②法律概念涉及事實關係時，其涵攝有無明顯錯誤。③對法律概念之解釋有無明顯違背解釋法則或牴觸既存之上位規範。④行政機關之判斷，是否有違一般公認之價值判斷標準。⑤行政機關之判斷，是否出於與事物無關之考量，亦即違反不當聯結之禁止。⑥行政機關之判斷，是否違反法定之正當程序。⑦作成判斷之行政機關，其組織是否合法且有判斷之權限。⑧行政機關之判斷，是否違反相關法治國家應遵守之原理原則，如平等原則、公益原則等。

⑵廖君病程經過：①廖君係66歲男性，170公分，52.6公斤，對aspirin、phenytoin(紅疹）、pyrine過敏，有腦梗塞併左側偏癱、非ST段上升之心肌梗塞，左冠狀動脈迴旋支置入心臟支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓、硬腦膜下出血、蜘蛛網膜下腔出血及腦出血、癲癇發作等病史，於甲醫院復健科門診就醫，接受職能治療及注射肉毒桿菌素等。其長期用藥為：rosuvastatin 10 mg PO qd、famotidine 20 mg PO bid、sennoside A+B 12.5 mg2# PO hs、bisoprolol 5 mg PO qd、apixaban 5 mg PO bid、Galvus Met® (vildagliptin 50 mg + metformin 500 mg) 1# PO bid、zonisamide 100 mg PO hs、bisacodyl 5 mg PO prn qd 111年11月26日至同年12月30日因Covid-19感染，合併高膽紅

素血症，疑似左側腰肌血腫相關、雙側肋膜積液併雙下肺部分擴張不全入住胸腔內科。出院帶藥：lansoprazole 30 mg po qd, sennoside 2# HS, bisoprolol 5 mg po qd,Galvus Met® 1# bid, zonisamide 100 mg po HS（無apixaban). 12月14日停用阿哌沙班。②112年1月7日因廖君當日7時30分起說話不清，左側肢體無力急診就醫，入急診時TPR：35.8/106/20，BP 158/117 mmHg，血氧飽和度98%，血液檢查(112年1月7日9時3分）WBC：6870/μL、Hb 13.4 g/dL、Hct 41.4% 、 Platelet 409 x 103/μL 、 BUN/Cre 23/1.35 mg/dL、Na 133.8 mEq/L、K 4.1 mEq/L、血糖140mg/dL，意識清楚狀態E4V4M6，左手局部抽搐無法控制。疑似急性中風，但MRI未見顱內主要血管之栓塞，可能是非典型腦炎、疑似急性期腔隙性梗塞(lacunar infarct），隨後收住院。住院處方：valproate 500 mg PO bid, Apixaban 5 mg bid, Famotidine 20 mg bid, Lansoprazole 30 mg qd, Galvus Met® (vildagliptin 50 mg/metformin 500 mg) 1# bid.③112年1月9日因為E3V4M6，左手僵硬改善，腦波檢查顯示陣發性spiks with slow waves from the right hemisphere that suggests frequent epileptogenic electricity。④112年1月15日<護理紀錄> TPR：37.2/92/16，BP：110/78 mmHg，無使用氧療，血氧濃度98%，呼吸平順不費力，E4V4M6，雙上肢肌力5分，雙下肢肌力3分，雙眼瞳孔4.0(＋)。此時住院藥物相同，未有更動。⑤112年1月16日 <護理紀錄>7時49分無使用氧療血氧濃度70-75%，呼吸淺快費力，TPR：37.1/142/30，血壓測量不到，E4V2M3，右/左眼瞳孔大小4.0/5.0 mm.檢驗值：WBC：8520/μL、Hb：8.0 g/dL、PLT：177 K/μL、BUN/Cr：93/2.78 mg/dL、Na/K：141.7/6.4 mmol/L、lactate：16.3 mmol/L、CPK：1576 IU/L、CK-MB：15.3ng/mL、hs-Troponin I：260.5 pg/mL、PCT：0.14 ng/mL、PT 21 sec (INR 2.03)【血液氣體分析】pH：7.239、pCO2：11.8 mmHg、pO2：367.7

mmHg、HCO3：4.9mmol/L、ABE：-20.4 mmol/L、sO2：99.9%為代謝性酸中毒。EKG：心房顫動併快速心室反應、左心室肥大併ST-T變化。診斷癲癇、敗血性休克，插管，轉加護病房，TPR：35.1/76/23，BP：32/11 mmHg，E1VEM1，病人隨即轉入加護病房，並予以插管急救。同日12時45分 Hb 4.2, WBC 2550, PLT 103, Na 160, K5.8。14時35分EKG顯示PEA (pulseless electricactivity)，開始CPCR，予epinephrine。同日14時43分停止CPCR。20時25分CPCR一小時，無脈搏、無血壓，家屬表示不要急救，現停止急救。檢驗值：Valproic acid：41.5 mg/L最低有效濃度為40-50mg/L，一般有效之血清濃度為40-100mg/L.⑥依據死亡證明書記載，廖君於112年1月16日21時53分死亡；直接引起死亡之疾病或傷害：呼吸衰竭；先行原因：癲癇、陳舊腦中風等情，經藥害救濟審議會審閱卷外附廖君門諾醫院病歷資料在案，亦與該會第363次會議審查意見單（原處分卷二第7頁）、卷外附死亡證明書之記載並無矛盾之處，亦可認定。

⑶本件原告楊麗優申請藥害救濟後，經藥害救濟基金會調閱廖君在門諾醫院就診之病歷資料，連同其他資料送交藥害救濟審議委員會審議，該審議會審議原告楊麗優申請案件，由專業背景分屬心臟內科、血液腫瘤科、神經內科3位相關醫學委員先行審查，觀諸其審查意見單所載內容如附表一所示，有藥害救濟申請案臨床專家意見單可為佐證(見原處分卷二第1-6頁)，堪信為真。廖君病歷資料復經1位藥害救濟審議委員（醫學委員）進行審查，其審查意見為：「①用藥之正當性：正當。病人因左側肢體無力急診就醫，併有左手局部抽搐無法控制，開立valproic acid 500 mg bid（按依據卷外附帝帕克仿單記載，valproic acid 為帝帕克的主成分）屬合理用藥，且所用劑量及經檢測之血中濃度亦為41.5 mg/L，為有效之血清濃度，並無過量。②發生不良事件與所使用藥品之相關性：無關。valproic acid之不良事件中並無出血之報導。且病情惡化當日上午，白血球仍有8520，血小

板仍有17.7萬，病人並無全血球低下之狀況。病人病情惡化之原因判斷如下：病人於112年1月15日護理記錄，生命徵象並無異常，完全無需額外氧氣的情況下，血氧濃度98%，呼吸平順不費力。但隔日上午，病情卻明顯惡化，經抽血檢查，血紅素從112年1月7日的13.4降至8.0，以病人體重推算，失血達1.5公升以上。其臨床表現應與短時間大量失血，造成心肺功能無法代償有關，加上病人心臟功能本就不好，動脈灌流不足，血紅素快速下降後，缺血更加嚴重。雖當日之血小板雖較入院時之40萬有明顯降低，但仍有17.7萬，足夠一般之止血，病人之血小板數目足夠，卻有如此明顯之失血，應與凝血功能異常有關。病人之前的PT約在11-12sec之間，疾病惡化當日，延長至21，更支持凝血異常的推論。綜觀其入院後用藥，其使用之阿哌沙班為口服抗凝劑，作用為抑制凝血功能，防止動脈栓塞。病人之凝血異常可能與此藥之使用有關。且病人112年1月16日當日中午測得的總膽紅素僅為1.03，亦與大量溶血應有之現象不符，血紅素大量降低之原因應為身體某處出血，急救當日中午複測之血紅素更降至4.2。表示病人在急救的過程中，失血狀況並未改善。使用阿哌沙班造成出血為此藥之常見副作用。依仿單所載，使用阿哌沙班造成主要出血(major bleeding)的機率為每年2.3%。而服用valproic acid造成凝血異常的情況，與劑量有關，此病人valproic acid的血中濃度僅稍高於最低有效濃度，不至於造成不良反應。因此阿哌沙班應為造成凝血異常之主因。③此不良事件之程度（嚴重疾病、殘障或死亡）：不良事件之程度為死亡。④是否符合藥害救濟給付要件（依據藥害救濟法相關規定）：不符藥害救濟給付要件。因病人之不良事件與valproic acid之使用無關，而是與抗凝血劑造成的主要出血，導致之器官功能代償不良有關，但使用抗凝血劑造成之主要出血為常見不良事件，故不符藥害救濟給付要件。」等語（原處分卷二第8頁）。

⑷彙整上述3位臨床專家意見（如附表所示）以及1位藥害救濟審議委員（醫學委員）審查意見後，經藥害救濟審議委員會第363次會議審議結果為：「申請人主張個案因癲癇使用帕克治療，疑似引起全血球低下造成心肌壞死之嚴重不良反應，經診斷為癲癇、敗血性休克導致死亡之藥害救濟申請乙案，經審議，依據相關病歷記載，個案對aspirin、phenytoin、pyrine過敏，有腦梗塞併左側偏癱、非ST段上升之心肌梗塞，左冠狀動脈迴旋支置入心臟支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓、硬腦膜下出血、蜘蛛網膜下腔出血及腦出血、癲癇發作等病史，使用阿哌沙班5mg bid等藥物治療。111年11月26日至12月30日因Covid-19感染、泌尿道感染、高膽紅素血症，疑似左側腰肌血腫相關、慢性膽囊炎、胃食道逆流性疾病、雙側肋膜積液併雙下肺部分擴張不全等病症住院治療，於12月14日停用阿哌沙班。112年1月7日因說話不清、左側肢體無力等症狀至急診就醫，E4V4M6，左手局部抽搐無法控制，血液檢查WBC：6870/μL、Hb：13.4 g/dL（參考值：13.4-17.2g/dL)、PLT：409 K/μL，腦部磁振造影顯示可能是非典型腦炎、疑似急性期腔隙性梗塞，同日入院，診斷為痙攣、精神狀態改變，再次開始使用阿哌沙班5 mg bid，1月9日腦波檢查結果frequent episodes of spiks with slow waves from the right hemisphere that suggests frequent epileptogenic electricity，使用valproate 500 mg bid 治療，1月16日早上發生血氧濃度降低（70-75%），意識改變E4V2M3，兩眼瞳孔不等大等情事，檢驗WBC：8520/μL、Hb：8.0 g/dL、PLT：177 K/μL、PT：21.0 sec、INR：2.03、hs-Troponin I：260.5 pg/mL，心電圖顯示心房顫動併快速心室反應、左心室肥大併ST-T變化，診斷癲癇、敗血性休克，插管並轉加護病房，再次檢驗WBC：2550/μL、Hb：4.2 g/dL、PLT：103 K/μL、T bil：1.03 mg/dL，晚間發生院內心跳停止，檢驗valproic acid血中濃度41.5 mg/L，經急

救後仍未回復自發性呼吸、心跳，家屬辦理病危自動出院，個案於同日死亡。死亡證明書記載直接引起死亡之疾病或傷害為呼吸衰竭，先行原因為癲癇、陳舊腦中風。綜觀其病程並參酌臨床醫學研究文獻資料，個案自身既有腦梗塞併左側偏癱、非ST段上升之心肌梗塞，左冠狀動脈迴旋支置入心臟支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓、硬腦膜下出血、蜘蛛網膜下腔出血及腦出血、癲癇發作等病史，112年1月7日因說話不清、左側肢體無力等情形入院，腦部磁振造影顯示可能是非典型腦炎、疑似急性期腔隙性梗塞，診斷為痙攣、精神狀態改變，使用阿哌沙班治療，當日血紅素（Hb）值尚在正常值範圍（Hb：13.4 g/dL，參考值：13.4-17.2g/dL），1月16日發生血氧濃度降低（70-75%）、意識改變E4V2M3、兩眼瞳孔不等、血紅素大幅下降（Hb：8.0 g/dL、4.2g/dL）、心跳停止等情形，個案於同日死亡。有關本案之死亡原因為呼吸衰竭，應與短時間大量出血，造成心肺功能無法代償有關。次查，個案大量出血之情況，雖可能與所使用藥物阿哌沙班有關聯，惟使用阿哌沙班藥品後出現前揭不良反應係屬常見且可預期之藥物不良反應，依據衛生署100年10月7日令：核釋藥害救濟法第13條第1項第9款之『常見且可預期之藥物不良反應』，不得申請藥害救濟，其中『常見(common)』一詞，以國際歸類定義，係指發生率大於或等於百分之一之規定，此屬藥害救濟法第13條第9款：『常見且可預期之藥物不良反應，不得申請藥害救濟』規定之情形，不符合藥害救濟之給付要件。另，個案於112年1月16日上午血液檢查結果白血球為8520/μL，血小板仍有177K/μL，未有全血球低下之情事，併予敘明。註1 :依據目前現有可得之醫學證據顯示，並未有valproate引起出血之實證資料。參考文獻：[1] Micromedex: valproate. [2] Effect of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostatsis. Epilepsia 56: e49-52, 2015.註2 :依據衛

生福利部核准阿哌沙班藥品許可證（衛部藥輸字第026133號）中文仿單於「6.1臨床試驗的經驗」記載，ARISTOTLE與AVERROES研究中非瓣膜性心房纖維顫動病人之重大出血發生率分別為3.6%（327/9,088)及1.6%(45/2,798)。註3 :本案經全體出席委員表決（除主席外），同意票12票、不同意票0票，個案之審議結果係經全體出席委員二分之一以上同意而通過。」（原處分卷二第10-11頁）該等審查意見，主要依廖君在門諾醫院之就醫過程所用藥品即帝帕克、阿哌沙班，及文獻報告之佐證，經藥害救濟審議會審議認定得出廖君短時間大量出血，造成心肺功能無法代償，以致呼吸衰竭死亡之結果，與使用帝帕克無關，與使用阿哌沙班有關聯，但是此為使用阿哌沙班常見且可預期之藥物不良反應，而作成不予補助之結論，核乃綜觀廖君病歷並參酌臨床醫學研究資料所作成，無違反醫學專業之不合理，於證據法則、經驗及論理法則亦屬無悖。

4.次查，作成本件審議認定之藥害救濟審議會設置之委員13名出席，分別為醫學、法學專家，有112-113年度被告藥害救濟審議會委員學經歷資料，及第363次會議簽到單為證(原處分卷二第13-15頁)，且審議會會議前，確經心臟內科、血液腫瘤科及神經內科臨床專家表示意見進行初審，再由醫學審查委員綜合臨床專家意見進行審查，出具審查意見，審議時依據廖君病歷及相關用藥、藥害發生之時序及關聯性、臨床醫學研究文獻進行討論，經全體出席委員表決（主席不參與表決），同意審議結果12票、沒有不同意票，即與會委員並無異議，即由出席委員作成決議等情，此參諸審議結果註3、第363次會議簽到單可證(原處分卷二第11、15頁)，其審議程序及委員組織均於法相符。

5.綜上，原告楊麗優為廖君之繼承人，廖君使用帝帕克及阿哌沙班固係正當使用合法藥物，但是廖君此為使用阿哌沙班，固係正當使用合法藥物，惟其短時間大量出血，造成心肺功能無法代償，以致呼吸衰竭死亡，難認可合理認定與使用帝

帕克具關聯性；此節雖與廖君使用阿哌沙班有關聯，但此為使用阿哌沙班常見且可預期之藥物不良反應。被告經藥害救濟審議會審議後否准系爭申請，並無違誤。

6.原告楊麗優雖主張廖君因使用帝帕克導致全血球低下造成心肌壞死，即使廖君因使用阿哌沙班發生大量出血，亦有如Andexanet a1fa (Andexxa)之藥物可以使用，為何門諾醫院醫師未以該藥物救治廖君，且使用阿哌沙班造成致命性出血的機率只有萬分之6，審議結果以阿哌沙班造成重大出血的機率為3.6%、1.6%，逕認廖君使用阿哌沙班造成大量出血，為常見且可預期之藥物不良反應顯有違誤云云。本院基於下述理由，認為均不可採：

⑴依世界衛生組織針對全血球低下之定義為Hb<13 g/dL、Absolute neutrophil count（ANC）<1800/μL及PLT <150 K/μL，此點為原告所無爭執（本院卷第108頁）。然依據廖君112年1月16日死亡當日驗血報告，上午血液鑑驗報告記載「WBC：8500/μL、Hb：8.0g/dL、PLT：177K/μL；同日下午再次檢驗為WBC：2550/μL、Hb：4.2g/dL、PLT：103K/μL、Neutrophil-Segment：76.0%、Neutrophil-Band：2.0%，經計算ANC為1989/μL｛(2550x(0.76＋0.02)＝1989｝」（原處分卷一第25、132、134頁），並不符合上揭世界衛生組織關於全血球低下之定義，無法認定廖君有全血球低下情事，故原告楊麗優主張廖君因使用帝帕克造成全血球球低下心肌壞死云云，與事實不符而不可採。

⑵依據卷附門諾醫院醫囑單記載，於112年1月16日11時42分醫囑「備血」，於13時57分醫囑「Blood transfusion」，以及卷附輸血單記載廖君於同日14時49分至17時28分進行輸血（原處分卷一第136-138頁），足證藥害救濟審議委員會認定廖君有重大出血並無違誤，否則廖君應無於死亡前輸血之必要。再依卷附阿哌沙班的仿單「6.1臨床試驗的經驗」記載，ARISTOTLE與AVERROES研究中非瓣膜性心房纖維顫動病人之重大出血發生率分別為3.6%(327/9,088)及1.6%(45/

2,798)（原處分卷一第60、62頁），復依衛生署100年10月7日號令主旨「核釋藥害救濟法第13條第1項第9款之『常見且可預期之藥物不良反應』，不得申請藥害救濟。其中『常見（common）』一詞，本署以國際歸類定義，係指發生率大於或等於1%。」可知，使用阿哌沙班後發生重大出血，確實屬常見且可預期之藥物不良反應，原告楊麗優主張廖君應屬致命性出血而非重大出血云云，亦不可採。廖君確實有重大出血之事實業經本院認定如上。至於門諾醫院醫師是否施用其他緩解出血之藥物，為醫師依其專業判斷選擇適合病患之作法，實與本案藥害救濟之判斷無關，不能以未施用原告楊麗優主張之特定止血藥物，即認定廖君並無重大出血情事發生，原告楊麗優此部分之主張仍為乏據。

六、綜上所述，原告廖沛昕、廖沛昀未經申請藥害救濟，逕提起本件課予義務訴訟為不合法。至原告楊麗優起訴主張各節，均無可採，被告以原處分通知其申請死亡給付，經審議結果為非因帝帕克不良反應所引起，與該藥物使用無關聯性；雖與使用阿哌沙班有關聯，但屬為常見且可預期之藥物不良反應，故不合藥害救濟死亡給付要件，而不予核給，認事用法並無違誤，訴願決定遞予駁回亦屬正確。原告楊麗優訴請撤銷原處分與訴願決定，及執前詞請求被告作成核給死亡給付各300萬元之行政處分，為無理由，應予駁回。

七、本件判決基礎已經明確，兩造其餘攻擊防禦方法及訴訟資料經斟酌後，認與判決結果不生影響，無一一論述的必要，附此敘明。

八、結論，原告廖沛昕、廖沛昀之訴為不合法，原告楊麗優之訴為無理由，判決如主文。

中　　華　　民　　國　　114　　年　　10　　月　　23　　日

審判長法　官　楊得君

法　官　楊蕙芬

法　官　高維駿

一、上為正本係照原本作成。

二、如不服本判決，應於送達後20日內，向本院高等行政訴訟庭提出上訴狀，其未表明上訴理由者，應於提出上訴後20日內補提理由書；如於本判決宣示或公告後送達前提起上訴者，應於判決送達後20日內補提上訴理由書（均須按他造人數附繕本）。

三、上訴未表明上訴理由且未於前述20日內補提上訴理由書者，逕以裁定駁回。

四、上訴時應委任律師為訴訟代理人，並提出委任書（行政訴訟法第49條之1第1項第3款）。但符合下列情形者，得例外不委任律師為訴訟代理人（同條第3項、第4項）。

得不委任律師為訴訟代理人之情形	所需要件
(一)符合右列情形之一者，得不委任律師為訴訟代理人	1. 上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備法官、檢察官、律師資格或為教育部審定合格之大學或獨立學院公法學教授、副教授者。 2. 稅務行政事件，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備會計師資格者。 3. 專利行政事件，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備專利師資格或依法得為專利代理人者。
(二)非律師具有右列情形之一，經最高行政法院認為適當者，亦得為上訴審訴訟代理人	1. 上訴人之配偶、三親等內之血親、二親等內之姻親具備律師資格者。 2. 稅務行政事件，具備會計師資格者。 3. 專利行政事件，具備專利師資格或依法得為專利代理人者。 4. 上訴人為公法人、中央或地方機關、公法上之非法人團體時，其所屬專任人員辦理

	法制、法務、訴願業務或與訴訟事件相關業務者。
是否符合(一)、(二)之情形，而得為強制律師代理之例外，上訴人應於提起上訴或委任時釋明之，並提出(二)所示關係之釋明文書影本及委任書。	

中　　華　　民　　國　　114　　年　　10　　月　　23　　日

書記官　李怡慧

附表：

科別	專家意見
心臟內科	本案為男性66歲，具有aspirin、phenytoin（紅疹）、pyrine過敏史。曾經患有腦梗塞併左側偏癱、冠心症合併非ST段上升心肌梗塞並於左迴旋支置入支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓、硬腦膜下出血、蜘蛛網膜下腔出血及腦出血、癲癇發作等病史。心臟超音波檢查（2022/11/02)顯示左心室肥大（IVS 16 mm, LVPW 11.6 mm，LVEF 61.9% by M-mode)，疑似肥厚性或浸潤性心肌病變、輕微二尖辦閉鎖不全，無局部壁動作異常。 2022/11/26~2022/12/30因Covid-19感染，合併高膽紅素血症，疑似左側腰肌血腫相關、雙側肋膜積液併雙下肺部分擴張不全入住胸腔內科。 2023/01/07因病人當日07:30起說話不清，左側肢體無力急診就醫，隨後收住院。入急診時TPR：35.8/106/20，BP 158/117 mmHg，血氧飽和度 98%，血糖 140 mg/dL，意識清楚狀態E4V4M6，左手局部抽搐無法控制。血液檢查(2023/01/07 09:03)WBC：6870/μL、Hb 13.4g/dL，Hct 41.4%、Platelet 409 x 10^3/μL 、BUN/Cre 23/1.35 mg/dL、Na 133.8 mEq/L、K 4.1

mEq/L。

病人2023/01/09 因為E3V4M6，左手僵硬改善，腦波檢查顯示陣發性spiks with slow waves from the right hemisphere that suggests frequent epileptogenic electricity，處方valproate 500 mg PO bid.根據護理紀錄，病人在2023/01/16 07:49 無使用氧療之下，血氧濃度70-75%，呼吸淺快費力，TPR：37.1/142/30，血壓測量不到，E4V2M3，右/左眼瞳孔大小4.0/5.0 mm，右手有不自主抽動形，肌力4分，左手肌力1-2分，雙下肢肌力1分。血液檢查(2023/01/16 08:34)顯示貧血Hb : 8.0 g/dL、Hct 24.9%、WBC 8520/μL、seg 92%、Plt 177 x 10^3/μL、BUN/Cre 93/2.78 mg/dL、Na/K 141.7/6.4 mmol/L，乳酸顯著上升 lactate 16.3 mmol/L、CPK 1576 IU/L 、CK-MB 15.3 ng/mL 、hs-Troponin I 260.5 pg/mL、PCT：0.14 ng/mL，動脈血液氣體分析 pH 7.239、PaCO2 11.8 mmHg、PaO2 367.7 mmHg、HCO3 4.9 mmol/L、ABE-20.4 mmol/L、SPaO2：99.9%，EKG 心房顫動併快速心室反應、左心室肥大併ST-T變化。

病人在癲癇、敗血性休克之診斷下，接受氣管內插管，轉加護病房，其後進入休克狀態TPR：35.1/76/23，BP 32/11 mmHg，E1VEM1，同日追蹤血液檢查(2023/01/16 12:45)顯示嚴重貧血Hb：4.2 g/dL、Hct 12.9%、WBC：2550/μL 、PLT：103K/μL、Na/K：160.6/5.8 mmol/L。

20：25經過心肺復甦術1小時，無脈搏、無血壓，應家屬請求停止急救。21：45辦理病危自動出院。Valproic acid：41.5 mg/L

問題點：

1. 本案於1/16前是否有證據顯示個案有感染情形？依據1/16 WBC及其分類計數等檢驗數據，是否可認定個案有感染症？

2023/01/07-2023/01/16之間沒有追蹤血液檢查，難以判定是否有新的感染發生。然而2023/01/16 08:35 血液檢查顯示WBC 8520/μL, seg 92%,Na/K 141.7/6.4m mol/L，乳酸顯著上升lactate 16.3 mmol/L，血小板下降177x10^3/μL，這些都可以用敗血症加以解釋。血紅素快速下降[Hb(2023/01/07)13.4→(2023/01/16 08:34) 8.0→(2023/01/16 12:45)4.2g/dL]若非是大量出血，就可能是血管內溶血(敗血症是血管內溶血的可能原因之一），造成血紅素、白血球、血小板同時下降。

2. 個案cardiac enzyme的變化是否可能有acute coronary syndrome？心臟事件是否為valproate引起的不良反應？

Acute coronary syndrome (ACS) —診斷有賴於症狀（胸悶、胸痛或等同於心絞痛的症狀）、心電圖變化（ST波段上升或下降）、心肌生物標記（CK,CK-MB, TnI or TnT)上升。必須要有上述三項中至少兩項才算成立。本案沒有典型的胸悶胸痛（也有可能是病人無法清楚的表達胸悶症狀），心電圖無顯著的ST上升或下降，具體的是CK及TnI昇高。假設病人因為言語不能清楚的表達胸悶胸痛症狀，又將心電圖顯著的ST波段上升或下降列為非ST波段上升型(non-ST elevation type)，僅就CK and TnI變化而診斷為”非ST波段上升型急性冠心症(non-ST

elevation acute coronary syndrome,NSTE-ACS)”.文獻上罕見valporic acid引起ACS之報告。反而有大劑量VPA (1000 mg/day) significantly associated with 30% reduction in risk for HF post-MI (HR = 0.70;95% CI=0.49-0.91)之報告。(J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022 Jan-Dec; 27: 10742484221140303.doi: 10.1177/10742484221140303)

3.家屬宣稱「全血球低下造成心肌壞死」是否有學理根據？例如：因Hb降低引起hypoxia 造成心肌缺氧？

血紅素快速下降造成血液氧氣運送能力(oxygen carriage capacity)不足，休克導致心肌灌流壓力(myocardial perfusion pressure)下降，以及貧血和血壓偏低所引起的反應性心搏過速(reflex tachycardia)心肌耗氧量增加，都可能導致心肌缺氧。這個現象比較常見高齡、糖尿病、動脈硬化、有冠心病或心肌梗塞病史的病人。本案為男性66歲，曾經患有腦梗塞、冠心症合併非ST段上升心肌梗塞並於左迴旋支置支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓。病人在2023/01/16 07:49無使用氧療血氧濃度70-75%，TPR：37.1/142/30，血壓測量不到。這些現象都符合上述的風險因子。綜合上述病人風險因子和病程，本案有可能因為貧血、休克、心搏過速造成心肌壞死。心電圖(2023/01/16 08:26)顯示心房顫動合併心搏過速及Ⅱ,Ⅲ,aVF,V2-V6 T-wave inversion，也支持心搏過速及後續心肌缺氧。

4.本案是否可能有 metformin-associated

	lactic acidosis？ 2023/01/16 08:35 Lactate顯著上升(16.3 mmol/L)，代謝性酸中毒(動脈血液氣體分析pH 7.239、PaCO2 11.8 mmHg、PaO2 367.7 mmHg、HCO3 4.9 mmol/L、ABE -20.4 mmol/L)，合併腎功能快速惡化BUN/Cre 23/1.35(01/07)→93/2.78 (01/16) mg/dL，是需要慎重考慮lactic acidosis 之可能性。病人長期使用Galvus (vidagliptin 50 mg/metformin 500 mg) 1 tab BID。可能由於敗血症引起腎功能惡化，造成metformin-related lactic acidosis，及後續的嚴重酸中毒、血管擴張、血壓下降及高鉀症。
血液腫瘤科	1.用藥之正當性： *本案有腦梗塞併左側偏癱、非ST段上升之心肌梗塞，左冠狀動脈迴旋支置入心臟支架、心房顫動、第二型糖尿病、高血壓、硬腦膜下出血、蜘蛛網膜下腔出血及腦出血、癲癇發作等病史，本案所服用之藥物皆為正當。 *至於有關給予valproate之問題，本案在112/01/07到甲醫院急診就醫，說話不清，左側肢體無力，被診斷為痙攣、精神狀態改變；在01/09腦波檢查結果為「frequent episodes of spiks with slow waves from the right hemisphere that suggests frequent epileptogenic electricity」，醫師給予處方valproate500 mg PO bid，用法正當。 2.發生不良事件與所使用藥品之相關性： *112/01/16早上，本案病情惡化被診斷為癲癇、敗血性休克，插管後轉加護病房，並給予norepinephrine、cefepime、dopamine、

albuminds、sodium bicarbonate、epinephrine等藥。會診心臟血管內科，被診斷為嚴重酸中毒，原因疑似腦損傷或metformin相關。本案死亡原因應該是嚴重酸中毒(lactic acidosis)，以及心臟衰竭[01/16: CPK 1576 IU/L (normal range < 174)、hs-Troponin 260.5 pg/ml (normal range < 17.5)]。發生 lactic acidosis 應該與所使用藥品無關：

a. Valproate不會引起嚴重酸中毒，將在下列⑸、⑹詳細說明。

b. 至於是否是 metformin-associated lactic acidosis，本案長期服用 metformin，沒有overdose (1000mg/d)，應該與該藥品無關，將在下列(8)詳細說明。

3. 此不良事件之程度（嚴重疾病、殘障或死亡）：

本案死亡原因為嚴重敗血症引起的嚴重酸中毒，以及心臟衰竭，與使用藥品無關。

4.

⑴依據1/16兩次CBC檢查，可否認定本案有「全血球低下」？兩次CBC檢查變化的可能原因為何？

a. Definition of pancytopenia是Hb<10g/dL、WBC <4000/uL (ANC<1500/dL)、Plt<150 k/uL。本案Hb和platelet量皆符合pancytopenia定義，但是neutrophli絕對值大於1500 (2550 x78%=1989)，本案只有兩個lineages低下，嚴格說來無法認定本案有「全血球低下」。

b. 112/01/16 : 08.35和12.45am，WBC counts分別為8520/uL(N/L 92/4%)和2550/uL(N/L78/

8%);此外，Hb也從8.0g/dL下降到4.2g/dL：platelets也從177k/uL下降到103k/uL。短短4個小時之內發生劇烈的變化，可能與嚴重敗血症的末期(septic shock敗血性休克）有關(將在下列⑼、⑽詳細說明）。此外，本案的INR為2.03，platelet count 177k/uL，例如腹腔內出血等潛在性大出血的可能性較少。又，急救時為了提升血壓而給予大量液體灌注，可能有關聯。

⑵1/16 Hb數值在四小時內由8.0 g/dL (08:35)→4.2g/dL(12:45)，是否符合「全血球低下」之臨床表現？是否有acute bleeding的可能性？

a.如⑴.所述，「全血球低下」還必須包括WBC和platelet，本案只有能夠以嚴重貧血和血小板低下(2 lineages低下)來診斷。

b.本案的INR為2.03，platelet count 177k/uL，例如腹腔內出血等潛在性大出血的可能性較少。又，大出血時WBC不會下降。此外，在01/16 12.45am時，血小板還有103k/uL，也可以排除acute DIC的可能性。

⑶依據1/16 WBC及segment(%)，可否認定有agranulocytosis？若無法認定，「全血球低下」之診斷可否成立？

a.Agranulocytosis的定義是neutrophil絕對計數(ANC)低於100/uL病症，本案無法認定。

b.如(1).所述，無法診斷為「全血球低下」。

⑷若本案例確有全血球低下，其time profile是否與valproate引起全血球低下之文獻報告相符合？（1/9開始使用valproate）

*Valproate使用過量時會直接抑制骨髓，導致再生障礙性貧血或WBC、platelet減少，影響一種或多種細胞系(Lineages)(Acharya 2000；Loiseau 1981)。

*本案沒有01/08到01/15的CBC報告，無法判定中間發生什麼變化。只能以01/07和01/16兩天的資料來分析：01/07到01/16，只有Hb以及platelet counts降低（13.4到8.0以及409 k/uL到177 k/uL)，WBC沒有變化(6870到8520/uL)，沒有「全血球低下」。一直到01/16 上午才開始劇烈的變化，其中neutrophil高達92%，表示有嚴重sepsis［將在⑼加以說明］可能導致Hb以及platelet下降（Jansma 2015）。應該與valproate的使用無關。本案不符合以往的文獻報告。

⑸Valproate引起hematologic complication 的機轉是dose dependent或idiosyncratic？若為dose dependent，本案valproate的使用量是否足以造成此血液學之變化？

a. 是dose dependent（Oluboka 2000; Kuo 2013 ;Wahba 2020），引起hematologic complication大部分發生在兒童（Pappo 1992)。應該是每天使用的劑量而不是累積的劑量。骨髓抑制是一種罕見的併發症，使用量過高時才會引發hematologic complication的風險，減輕劑量或者停藥後會恢復原狀(Kuo 2013)。

b. 用作指導治療參考的Valproate，一般可接受範圍是50至125 mg/L。本案的處方是valproate 500 mg PO bid（通常治療

epilepsy的劑量是600到2000 mg/d)，01/16 Valproic acid檢驗值是41.5mg/L，本案valproate的使用量沒有overdose，應該不足以造成此血液學之變化。

⑹本案死亡原因為何？若本案例確有全血球低下，且無法排除為valproate所引起，全血球低下對死亡所扮演的角色為何？

a. 如3.所述，本案死亡原因為severe sepsis(嚴重敗血症)引起的嚴重酸中毒，以及心臟衰竭，與使用藥品無關。

b. 如⑸所述，推論是severe sepsis引發complete blood count（白血球、紅血球、血小板）降低，以及lactic acidosis，導致死亡。死亡原因除了 sepsis以外，心臟衰竭可能是死亡的共同原因。

⑺家屬宣稱「全血球低下造成心肌壞死」是否有學理根據？例如：因Hb降低引起hypoxia造成心肌缺氧？

a. 急性貧血會導致心臟供血減少和突然缺氧。此外，它還會加劇心肌梗死患者先前存在的冠狀動脈血液供應受損。因此，心臟的氧氣供應和需求比率不成比例會增加急性心肌梗死的全因死亡率(Padda 2021)。

b. 同意本案是急性貧血引起hypoxia造成心肌壞死[01/16:CPK1576 IU/L(normal range<174)、hs-Troponin 260.5 pg/ml(normal range < 17.5)]，特別是本案曾經有心肌梗塞病。

⑻本案是否可能有 metformin-associated lactic acidosis (MALA)?

01

* MALA的定義是滿足以下所有標準：1) metformin給藥史，2)代謝性酸中毒（動脈血氣 pH< 7.35 或 HCO3 < 15 mmol/L），3)血漿 lactate 水平升高（>5 mmol/L)毫摩爾/升）[Gong 2012；Theobald 2020 ； Gan 1992]，但是必須排除感染。本案雖然符合上述三個條件，但是認為死亡原因之一是septic shock，應該可以排除本案是MALA引起的，何況本案已經長期服用metformin，劑量不高，並沒有發生任何症狀。

*發生MALA相當罕見(Dyatlova 2023)，先前的研究估計MALA的發病率為每10萬人中有1至9例（DeFronzo 2016)。在單獨的metformin過量的情況下，MALA的發生率為9%，在多種物質過量的情況下，MALA的發生率為0.7% (Wills 2010)。

*MALA與服用的劑量有關，一般metformin劑量為850mg每天兩次，或500mg每天3次，通常可以很有效地控制糖尿病。不過每日劑量增加超過1.7g時需謹慎，尤其是老年人和輕度腎病患者(Pillans 1998)。本案只給予1000mg/d，且在01/07以前的腎功能屬於正常或輕度腎功能異常(Cr. 1.07-1.35)，發生MALA的機會應該很少。

⑼本案於1/16前是否有證據顯示個案有感染情形？依據1/16 WBC及其分類計數等檢驗數據，是否可認定個案有感染症？

a. 本案沒有01/08到01/15的資料。在01/16雖然體溫只有37.1°C，然而當時醫師的診斷也是septic shock，並且給予抗生素cefepime治療。臨床上應該被醫師認定有感染症。

	b.N/L(Neutrophil to lymphocyte ratio)在急性生理應激後迅速增和，通常在6小時內（Zhang 2011），在許多早期感染性shock患者中，NLR可能是唯一準確反映疾病嚴重程度的參數；對於 severe sepsis 或 septic shock，NLR 優於CRP。由於 NLR>3的低cutoff值，該測試的敏感性為96%，但特異性僅為10%。將cutoff值提高到NLR>10可將特異性提高到56%，但代價是靈敏度降低到80%(Farkas 2020)。本案在01/16 WBC的N/L 值高達92/4=23，高度懷疑septic shock引起的。 ⑽本案1/16血液氣體分析結果及臨床表現，是否有合理的證據顯示個案有敗血症？ 本案依據01/16血液氣體分析的結果，只能判定為lactic acidosis。不過加上上述⑹、⑻，以及⑼的說明應該可以認定個案有敗血症。 ⑾本案例 shock 是否屬septic shock? Septic shock的定義是儘管進行了充分的液體復甦（60 mL/kg至80 mL/kg的晶體液或膠體液），但仍持續低血壓(Mahapatra 2923)。本案是septic shock，在01/16早上，血壓已經量不到了。雖然經過norepinephrine、cefepime、dopamine、albumin、sodium bicarbonate、epinephrine等藥緊急處理，血壓還是升不上來(BP : 32/11 mmHg)。
神經內科	個案曾於2022年6月6日有硬腦膜下出血，蜘蛛網膜下腔出血以及腦出血之病史，於此後合併有癲癇發作病史。因中風後癲癇個案曾經使用過levetiracetam，但因嗜睡於2022/6/15門診改用zonisamide 100mg/day，並持續該劑量服用。20

23/1/7因左側肢體痙攣合併無力至甲醫院急診就診並因此收治住院。急診因個案癲癇曾給予diazepam以控制癲癇，並持續使用門診zonisamide 100mg/day。2023/1/7當日腦部MRI報告顯示在雙側內側顳葉有看到些微增加的STIR訊號，成因仍須再檢查(nature needs to be determined)，並提到無法排除非典型腦炎或邊緣腦炎(atypical encephalitis or limbic encephalitis)。惟住院過程中個案並未接受腦脊髓液檢查，且癲癇後之MRI也可看到STIR訊號增加，為癲癇後之變化(postictal change)，綜合以上結果並不足以診斷個案有非典型腦炎。

2023/1/9腦波檢查報告看到從右側腦半球有尖棘波(spikes)，癲癇症患者若腦波看到尖棘波可以代表患者的癲癇活性/生成性(epileptogenicity)較高，導致產生後續癲癇發作(seizure)風險高，因此自2023/1/9開始加上valproate sodium 500mg 1# bid，每日劑量為1000mg。因個案癲癇發作風險高，加上新的抗癲癇藥物以控制癲癇發作具有用藥正當性。

本案提出之藥物不良反應為癲癇，敗血性休克，全血球低下造成心肌壞死及心臟衰竭。依病程紀錄記載，個案入院後於2023/1/10及2023/1/11反應較入院時好，生命徵象穩定。至2023/1/16 7:40護理師測量生命徵象發現血氧濃度降低至70~75%，血壓測量不到，呼吸淺快費力30-40次/分，無發燒。與2023/1/7相比，實驗室檢查發現急性腎衰竭(creatinine 1.35 -> 2.78)，血紅素下降(13.4 -> 8.0)，白血球上升(6870 -> 8520)，血小板下降（409k -> 177k)，凝血功能異

常(INR: 2.03)，高血鉀，心肌酵素大幅上升，以及代謝性酸中毒(pH: 7.239，pCO2 11.8 mmHg，HCO3 4.9 mmol/L，合併乳酸大幅上升(16.3 mmol/L)，綜合以上所見，可判定個案有休克狀態(shock)，惟休克原因無法單從以上判定為心因性休克，敗血性休克，吸入異物後缺氧休克或神經性休克。個案於2023/1/16早晨之前無發燒且生命徵象穩定，且病歷記載無呼吸道/腸胃道/泌尿道感染症狀，感染的指標procalcitonin為0.14ng/ml在正常值內(<0.5)，於12小時之內即敗血性休克至此嚴重程度機率較低。

護理紀錄於2023/1/16 7:40提到瞳孔大小左眼5mm，右眼4mm，且對光皆有反應。而於2023/1/16 9:17瞳孔大小紀錄雙眼皆為5mm。7:40時並記錄到個案有右手不自主抽動情形，惟頻率及持續時間並未記載。由以上紀錄可見其瞳孔不等大程度輕微，時間短暫，且輕微不等大時對光有反應，可由個案當時有缺氧性變化而造成上述神經學變化，對死亡應無明確影響。

個案於休克缺氧時乳酸大幅上升，此為休克器官灌流不足可見之典型變化。Metformin associated lactic acidosis診斷需排除其他可能造成代謝性酸中毒的原因及干擾因子，並在有臨床懷疑時檢測metformin藥物濃度。Metformin associated lactic acidosis也常發生在病患發生急性或慢性內科共病症，如腎衰竭，肝衰竭，心衰竭，休克等狀況(ref: Metabolism. 2016Feb; 65(2): 20-9)。個案代謝性酸中毒合併乳酸升高時其他干擾因子無法排

	除，没有確切證據可以診斷個案為metformin associated lactic acidosis導致之嚴重敗血性休克，但亦無證據排除個案之急性內科共病症導致或合併有metformin associated lactic acidosis之可能性。 Valproate可因骨髓抑制導致pancytopenia，出現在valproate劑量過高時造成之骨髓抑制，與劑量以及使用的時間長度有關，並且以血小板下降最為明顯。個案之valproate僅使用10天，2023/1/16 valproate藥物濃度為41.5 mg/L尚低於治療濃度參考值(50-100)。且個案於2023/1/16早上抽血白血球仍有8520/ul反而相對2023/1/7之白血球數字有升高，血小板雖有下降(409k -> 177k)，但177k相對之前個案之血小板baseline數值並無明顯大幅下降(2022/6/6: 152k)。血紅素雖有明顯下降(13.4 -> 8.0)，但不符合全血球低下(pancytopenia)之表現。綜合以上所述，其血球低下應與valproate無明顯因果關係。