

衛研発第 2082 号
平成 13 年 2 月 2 日

厚生労働省医薬局長 殿

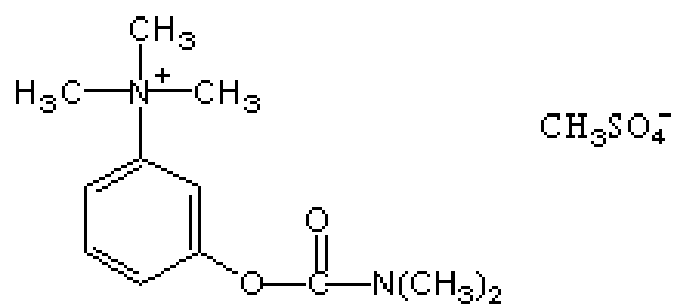
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下のとおり報告する。

記

[販売名] ワゴスチグミン注 0.5mg
[一般名] メチル硫酸ネオスチグミン
[申請社名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 11 月 26 日
[剤型・含量] 1 管(1ml)中にメチル硫酸ネオスチグミン 0.5mg を含む注射剤
[申請区分] 医療用医薬品(3)
[化学構造] 別紙
[申請担当部] 審査第二部



化学名：(日本名)

3-（ジメチルカルバモイルオキシフェニル）トリメチルアンモニウム メチル硫酸塩

(英 名)

3-(dimethylcarbamoyloxyphenyl)trimethylammonium methyl sulfate

審査結果

平成 13 年 2 月 2 日

[販売名] ワゴスチグミン注 0.5mg
[一般名] メチル硫酸ネオスチグミン
[申請社名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 11 月 26 日

[審査結果]

提出された承認申請資料から、メチル硫酸ネオスチグミン製剤である本剤の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する有効性・安全性は医学薬学上公知であると判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、今回申請された本品目の以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗
[用法・用量] メチル硫酸ネオスチグミンとして、通常成人 1 回 0.5 ～ 2.0mg を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、硫酸アトロピンを静脈内注射により併用すること。

審査報告（１）

平成 12 年 11 月 17 日

１．申請品目

[販売名]	ワゴスチグミン注 0.5mg
[一般名]	メチル硫酸ネオスチグミン
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 11 年 11 月 26 日
[申請時効能・効果]	１．重症筋無力症、クラーレ剤（ツボクラリン）による遷延性呼吸抑制、消化管機能低下のみられる手術後及び分娩後の腸管麻痺、手術後及び分娩後における排尿困難 <u>２．非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗</u>
[申請時用法・用量]	１．重症筋無力症、クラーレ剤（ツボクラリン）による遷延性呼吸抑制、消化管機能低下のみられる手術後及び分娩後の腸管麻痺、手術後及び分娩後における排尿困難 メチル硫酸ネオスチグミンとして、通常成人 1 回 0.25～1.0mg を 1 日 1～3 回皮下又は筋肉内注射する。なお、重症筋無力症の場合は症状により、その他の適応の場合は年齢、症状により、それぞれ適宜増減する。 <u>２．非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗</u> <u>メチル硫酸ネオスチグミンとして、通常成人 1 回 0.5～2.0mg を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、硫酸アトロピンを静脈内注射により併用すること。</u> (下線部、今回追加申請分)

２．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

本剤は、日本薬局方「メチル硫酸ネオスチグミン注射液」に該当する医薬品であり、塩野義製薬株式会社により昭和 11 年 10 月より販売されているが、昭和 54 年の薬事法改正以前は、日本薬局方収載医薬品については承認不要であったため、製造承認取得日は、昭和 60 年 7 月 23 日となっている。その後、今回の承認事項一部変更承認申請まで、効能・効果、用法・用量の変更は行われていない。

平成 10 年 8 月 28 日付で日本麻酔学会から厚生省医薬安全局審査管理課長宛にワゴスチグミン注の適応と用法の拡大に関する以下のような趣旨の要望書が提出された。すなわち、

「現在一般に広く用いられている本薬の用法は、内服か皮下または筋肉内注射となっているが、実際に過去 30 年間、筋弛緩薬の拮抗の際、全例が静脈内注射で使用されている。添付文書の中では、「クラレ剤（ツボクラリン）による遷延性呼吸抑制」に対する適応がこれに当たるものと思われるが、筋弛緩薬の拮抗の目的あるいは静脈内注射可能とは一切記載されていない。本薬の適応として、非脱分極性筋弛緩薬の拮抗の目的でアトロピンと併用した静脈内注射の用法を追加することを要望する。」とされている。

これを受け、申請者は、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」において「外国において、すでに当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等がある場合、臨床試験を必要とせずに承認申請が可能である」とする通知の主旨に基づき、文献等の資料調査を行い、本通知の条件の充足の程度を検討した結果、本通知に該当すると判断し、ワゴスチグミン注の適正使用を推進するため効能・効果、用法・用量を追加する承認事項の一部変更承認申請を行ったものである。

ロ.物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回の申請資料には添付されていない。

ハ.安定性に関する資料

今回の申請資料には添付されていない。

二.急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回の申請資料としては、単回投与毒性及びその他の毒性に関する資料が提出されており、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

単回投与毒性試験は、マウス（静脈内、皮下及び経口投与）及びウサギ（静脈内及び皮下投与）を用いて実施された。静脈内投与における LD₅₀ 値はマウスで 0.156～0.4mg/kg、ウサギで 0.15～0.25mg/kg、皮下投与による LD₅₀ 値及び概略の致死量はマウスで 0.42～1.0mg/kg 及び 0.25mg/kg、ウサギで 0.5～0.75mg/kg 及び >0.28（雄）～0.25（雌）mg/kg、経口投与における LD₅₀ 値はマウスで 7.5～16mg/kg であり、一般状態の変化は各動物及び各投与経路に共通して、心拍数減少、腹臥位、呼吸促迫、間代性痙攣、縮瞳、

流涎、流涙、脱糞など、本薬のコリンエステラーゼ阻害作用によるアセチルコリン濃度上昇の結果、予期されたニコチン様作用及びムスカリン様作用の過剰発現による変化であり、主な死因は呼吸抑制によるものと推察された。投与経路間での単回投与毒性の強さを比較すると、単回静脈内投与時の毒性は単回皮下投与時に比べやや強く、単回経口投与時に比べ明らかに強いと判断された。

その他の毒性として、ヒト血液における *in vitro* 溶血性試験が実施され、本薬は赤血球に対し、最終薬液濃度 0.25mg/mL においても溶血現象を示さなかった。

審査センターでは、申請者に対し、省略した試験を踏まえて、試験成績についての総合的考察（投与用量とヒト臨床用量との比較を含む）、皮下投与、筋肉内投与時に比べて、静脈内投与時において LD₅₀ 値が低くなることについての安全性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、については、反復投与毒性試験では、文献検索の結果、本薬に関する試験資料は見当たらず、臨床使用予想期間が単回投与であることから、毒性試験法ガイドラインに従うと、1 ヶ月間の反復投与毒性試験成績が必要とされるが、臨床での本薬の静脈内注射は、単回投与に限られ、医師の管理下で、特定の状況下（非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗）でのみ行われ、また既に多くの臨床経験があることから、1 ヶ月間の反復投与毒性試験実施の必要性はないと判断し、実施しなかったと回答された。

また、生殖発生毒性試験では、文献検索の結果、実験動物あるいは妊婦での本薬に関する妥当で良く管理された研究報告はなかったが、臨床における本薬の静脈内注射が、単回投与に限られ、医師の管理下で、特定の状況下（非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗）でのみ行われ、医師による患者の妊娠の有無の確認により、添付文書（案）「使用上の注意」に記載の「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。」との注意事項が遵守されること等の理由により、試験実施の必要性はないと判断し、実施しなかったと回答された。

がん原性試験では、医薬品のがん原性試験に関するガイドライン（医薬審 第 1607 号、平成 11 年 11 月 1 日）により必要ないと判断されること、臨床における本薬の静脈内注射は、単回投与に限られ、国内及び海外では適応外使用であるが、長年にわたる多くの臨床経験があること、本薬を含む同種同効の医薬品にヒトにも関連すると思われるがん原性が知られていないこと、未変化体あるいは代謝物が長期間組織に停滞し、局所的な組織の反応やその他の病態生理学的反応を引き起こしているという事実がないこと等の理由より、がん原性試験実施の必要はないと判断したと回答された。なお、文献検索の結果、メチル硫酸ネオスチグミンのがん原性に関する資料はなかった。血管及び局所刺激性試験は、国内あるいは海外での多くの臨床使用実績において、本薬の血管及び局所刺激性を懸念する所見及び報告がなかったことより、試験実施の必要はないと判断し、

実施しなかったと回答されている。

については、臨床での本薬の静脈内注射が単回投与を専らとするとの前提で、動物と臨床での投与量を比較すると、動物での単回静脈内投与時の LD₅₀ 値（マウス：0.156～0.4mg/kg、ウサギ：0.15～0.25mg/kg）は、臨床での 1 回最高用量 2.0mg（体重 50kg として 0.04mg/kg）の 3.8～10 倍に相当すること、また、これら LD₅₀ 値は臨床で特別な場合を除き投与を避けるべきと定められた 1 回最大用量 5.0mg（体重 50kg として 0.1mg/kg）の 1.5～4 倍に相当すること、同様の比較を本薬の既承認の投与方法である皮下で行うと、動物での単回皮下投与時の LD₅₀ 値（マウス：0.42～1.0mg/kg、ウサギ：0.5～0.75mg/kg）は、臨床で皮下投与される場合の 1 日最高用量 3.0mg（体重 50kg として 0.06mg/kg）の 7～17 倍に相当することになり、皮下投与時に比べ静脈内投与時の方が安全域はやや狭いという結果であったことが示された。また、マウス及びウサギにおける LD₅₀ 値を投与経路間で比較すると、経口投与時及び皮下投与時に比べて静脈内投与時が最も低かった。これらのことから、臨床においても皮下投与時に比べて静脈内投与時に毒性が強く発現することが予測される。しかし、抗コリンエステラーゼ剤による筋弛緩剤の作用の拮抗には、薬物動態学に基づいた麻酔の実践上、最小の投与量で最大の効果が短時間で確実に得られる静脈内注射が最適と考えられる。静脈内注射に対し、皮下又は筋肉内注射では拮抗作用発現の時期が不確実で、かつ効果を得ようとして過量投与となり副作用が発現する危険性があると推察される。非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に本薬を静脈内注射した際の副作用の種類、程度、処置方法は、資料概要の臨床試験成績に関する資料で述べられているように明らかにされていると考えられる。従って、緊急時に十分対応できる医療施設において、本薬の作用及び使用法について熟知した医師により、ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗作用を有する硫酸アトロピンを併用する等、本薬の「添付文書(案)」に記載した用法・用量等を守って、本薬剤を適正に使用する限り、ヒトでの安全性は確立していると考え、との回答がなされた。

審査センターは上記の回答を了承できるものと判断している。

なお、今回提出された試験成績は、いずれも米国 FDA の GLP 施行（1979 年 6 月）前、又は、厚生省の GLP 施行（1983 年 4 月）前に行われており、GLP 適用外の古い資料であるが、臨床における本薬の静脈内注射は単回投与に限られ、国内では適応外使用ではあるが、昭和 27 年、外国では昭和 17 年以来使用されており、長年にわたる多くの臨床経験があること、本薬の本邦及び外国における適応外使用が医学及び薬学上、公知であると判断できること、本薬がメチル硫酸ネオスチグミン注射液として日本薬局方に収載されていること等の理由により現存の提出資料で審査を実施することが可能であると判断し、GLP 適用の新たな追加試験成績の提出を求めなかった。

ホ．薬理作用に関する資料

薬理作用については添付資料としては提出されていなかったが、新投与経路医薬品（静脈内投与）であることから、資料概要中に必要な記載を設けるよう指導した。

本薬はカルバミルエステル結合を持ち、コリンエステラーゼ(ChE)と結合して酵素をカルバミル化し、酵素活性を阻害するものである。また、神経筋接合部に直接的な刺激作用を有する。従って、ChE によるアセチルコリン(ACh)の分解を妨げ、ACh のニコチン受容体占有率がツボクラリンの受容体占有率より高くなり、本薬はツボクラリンと拮抗したように見えると考えられている。本薬は、ChE 阻害作用及び本薬自身の ACh 様作用により、非脱分極性筋弛緩剤の作用に拮抗する。一方、脱分極性筋弛緩剤に対しては、本薬は ChE を阻害することにより、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制し、その作用を増強すると説明されている。

本薬は神経筋接合部のニコチン受容体、及び自律神経効果器官のムスカリン受容体を刺激するため、本薬による非脱分極性筋弛緩剤の作用に対する拮抗時には、ムスカリン受容体刺激による血圧降下、徐脈等の副作用を防ぐためにムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピンを併用する必要があると説明された。

申請効能に関する薬理作用は、既承認効能である「クラレ剤（ツボクラリン）による遷延性呼吸抑制」と同一の ChE 阻害作用であるため、効力を裏付ける試験について省略する旨の説明がなされた。

本薬の薬理作用については、医学・薬学上公知の事実として、審査センターでは妥当であると判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料は、申請資料としては提出されていなかったが、新投与経路医薬品（静脈内投与）であることから資料の整備を求めたところ、新たにへ項が加えられた。

患者にメチル硫酸ネオスチグミン 2.5～3.0mg を急速静脈内投与あるいは 0.07mg/kg を 2 分間の短時間静脈内点滴投与したとき、消失半減期は約 1 時間であった。3mg の急速静脈内投与時の投与直後の血漿中濃度は約 50～100ng/mL であり、筋肉内注射時と比較して高い値であったが、消失相における血漿中濃度推移は筋肉内注射時と類似したとされた。腎機能の影響に関して、腎機能正常患者、両側腎摘出患者及び腎移植患者にメチル硫酸ネオスチグミン 0.07mg/kg をアトロピン 0.03 mg/kg と共に 2 分間の短時間静脈内点滴投与したとき、腎機能正常患者におけるクリアランス(平均 16.7mL/min/kg)及び消失半減期(平均 1.3 時間)と比較して、両側腎摘出患者ではクリアランスは有意に低下(平均 7.8mL/min/kg、 $p<0.05$)し、消失半減期は延長(3.0 時間、 $p<0.05$)したが、腎移植患者

における薬物動態には有意差は認められなかったとされた。新生児患者（2～10 ヶ月）に 100 µg/kg、小児患者（1～6 歳）及び成人患者（29～48 歳）に 70 µg/kg で 2 分間の短時間点滴投与したとき、分布相の半減期及び分布容積に差は認められなかったが、新生児及び小児における消失半減期は平均 39 及び 48 分であり、成人（67 分）と比較して有意（ $p<0.05$ ）に短縮された。重症筋無力症患者にメチル硫酸ネオスチグミン 2mg を筋肉内単回投与したとき、消失半減期は平均 1.2 時間、クリアランスは平均 481mL/min、分布容積は平均 50.2L であった。本薬の蛋白結合率は 15～25% であり、代謝物として、3-hydroxyphenyltrimethylammonium（3-OH PTMA）及びそのグルクロン酸抱合体が報告されている。重症筋無力症患者において、2mg 筋肉内投与後 24 時間までに投与量の 82.1% が尿中に排泄され、未変化体 48.7%、3-OH PTMA 15.0%、3-OH PTMA のグルクロン酸抱合体 0.7% であったとされた。

審査センターでは、今回の申請効能における用法は静脈内投与とされており、既承認用法・用量の範囲を越えることから、資料概要中に薬物動態に関する項を設定し静脈内投与時の薬物動態データを中心に、ヒトにおける薬物動態について記載するよう求めた。申請者より、外国における臨床試験報告からヒトにおける薬物動態に関するデータをまとめ、静脈内注射と既承認の筋肉内注射との比較を中心に記述した資料が提出された。また、審査センターは、新たに提出された腎機能低下患者に関する試験成績に関連して、特に重篤な腎機能低下が認められる患者への投与について使用上の注意に記載する必要があるか検討するよう指摘したところ、両側腎摘出患者ではクリアランスの有意な低下が認められていることから、重篤な腎機能低下のある患者への投与を「慎重投与」とする旨の回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

ト.臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料について

今回追加申請された効能・効果は「非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗」であり、用法・用量は「非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗—メチル硫酸ネオスチグミンとして、通常成人 1 回 0.5～2.0mg を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、硫酸アトロピンを静脈内注射により併用すること。」とされている。

本邦で現在、臨床的に用いられている筋弛緩剤は、脱分極性筋弛緩剤の塩化スキサメトニウム及び非脱分極性筋弛緩剤の塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム等であるが、申請者によれば、現在、全身麻酔の大半が筋弛緩剤を併用した麻酔法であると思われ、また実地臨床の場で使用されている筋弛緩剤は、ほとんどが非脱分極性筋

弛緩剤である。申請者によれば、ワゴスチグミン注は、非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗にほぼ 100%使用されている。

申請者によれば、本薬は 1931 年に合成されて以来、非脱分極性筋弛緩剤の使用拡大と共に、手術終了時に非脱分極性筋弛緩剤の作用に拮抗して速やかに自発呼吸を回復させるため、諸外国で静脈内注射で適用され、有効性、安全性は諸外国で確認され、わが国においても広く用いられ、臨床の場で安全性が確認されてきたとされている。また、非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に抗コリンエステラーゼ剤（メチル硫酸ネオスチグミン）を静脈内注射で適用することは非脱分極性筋弛緩剤の添付文書に明記され、昭和 50 年 3 月 5 日付薬発第 200 号筋弛緩剤の再評価結果においても、非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に抗コリンエステラーゼ剤を静脈内注射で適用することが明記されている。

有効性に関しては、申請者の収集した外国 10 文献及び国内 5 文献において 448 例で 95～97%程度の有効率が得られたとされている。投与量は幅広く分布（2.25 以下～5.0mg 又は、20～80 μ g/kg）したが、2.5mg / 患者、30～40 μ g/kg を投与された症例の比率が高かった。硫酸アトロピン併用量はメチル硫酸ネオスチグミン 1 回投与量の 40～50%を投与された症例の比率が高かった。また、国内 5 文献におけるメチル硫酸ネオスチグミン 1 回投与量は、1.0～2.5mg / 患者に分布し、kg 体重あたりでは 40 μ g/kg(0.04mg/kg)であった。硫酸アトロピン併用量は 0.5～1.0mg / 患者に、体重あたりで 0.015～0.02mg/kg に分布していた。

外国において承認された用法・用量はアメリカ合衆国では 1 回 0.5～2mg、必要に応じて反復投与、総量上限 5mg、ドイツでは成人 0.5～2.0mg、小児 50 μ g/kg、最高用量成人 5mg、小児 2.5mg、フランスでは成人 0.04～0.05mg/kg 最高 0.06mg/kg、小児 0.03mg/kg、イギリスでは 0.05～0.07mg/kg、最高用量は成人 5mg、小児 2.5mg とされている。

(2)同種同効品

国内で製造承認を受けているコリンエステラーゼ阻害剤で「非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗」の承認を受けている薬剤は現時点ではない。ただし、体内診断用医薬品である塩化エドロホニウムはコリンエステラーゼ阻害作用を有し、筋弛緩剤投与による呼吸抑制の鑑別に用いられることがある。

(3)審査の概要

審査センターは、申請用量の根拠を申請者に尋ねた。申請者は、麻酔学会の要望ならびに塩酸ツボクラリンの再評価結果通知における本剤の投与量は 1.0mg～2.5mg となってい

るが、「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱い」通知の趣旨に基づき、申請用量を外国の用量にあわせ、0.5mg～2.0mg としたと回答した。最大用量を記載していないことの妥当性を尋ねたところ、申請者はあたかも最大用量までの投与が常に安全であるかのような誤解を招き、過量投与が増えることが危惧されたため、当初記載しなかったが、一方 5mg を超える投与は、本剤の直接効果として、逆に神経筋遮断を起こす可能性があるため、注意を促すために、使用上の注意に「本剤は特別な場合を除き 5mg を超える投与を避ける」旨記載すると回答した。審査センターはこれを了承した。

審査センターは小児用量の設定をする必要がないか尋ねた。申請者は小児用量に関する文献が少ないこと、外国の承認内容をみても各国の用量にばらつきがあり適切な小児用量の設定ができなかったと回答し、審査センターは了承した。

審査センターは従来、皮下及び筋肉内注射のみが認められていた理由や、適応外使用が長期にわたっていながらこれまで今回の効能が認められていなかった理由の説明を求めた。申請者は、申請者の調べる限り、これらが、本薬の安全性や有効性の問題によるものではなく、昭和 11 年の本薬の発売からの歴史が古く、経緯上今回のような申請を行う機会がなかったことが理由であるとの趣旨の回答がなされ、審査センターは了承した。

この他、拮抗の各文献毎の「有効」の定義、非脱分極性筋弛緩剤の種類別に本薬の有効性の差異、各国間での副作用の違いの要因、静注による心停止やアナフィラキシーをきたした症例、動物実験での過量投与にてみられたけいれん、類薬の適応外使用の実態、アトロピンとの混注の可否、従来効能の「クラレ剤（ツボクラリン）による遷延性呼吸抑制」の削除又は変更の必要性の有無、アミノグリコシド系抗生物質など神経筋遮断作用のある抗生物質との併用に関する使用上の注意、ハロタンとの併用時の使用上の注意、徐脈のある場合の硫酸アトロピンの投与、硫酸アトロピン側の添付文書との整合性について審査センターは確認と回答を求め、申請者は適切な回答と添付文書の整備を行ったので、審査センターはこれらの回答を了承した。

以上より、本薬は、申請された効能効果に対して、国内外を問わず、長期にわたり極めて広く用いられてきたことは明らかであり、国内はもとより海外の主要な薬理学(Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 等)や麻酔学(Miller's Anesthesia 等)の教科書にも明記され、その有用性、安全性は十分に証明されていると考えられる。

審査センターは、今回追加申請された効能・効果、用法・用量の追加を承認して差し支えないものとする。

３．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は添付されていないことから、適合性調査は実施されていない。

４．審査センターとしての総合評価

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には、審査センターは、追加申請された効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

審査報告（２）

平成 13 年 2 月 2 日

専門協議の結果、申請の効能・効果は、国内外を問わず、麻酔科領域では以前より広汎に使用されていること、硫酸アトロピンと併用する旨が明記されていることから、申請の効能・効果、用法・用量を承認することに特段の問題はないとの意見が専門委員より出された。

審査センターは専門委員の意見も踏まえ、申請の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないものと判断した。

なお、再審査期間の設定は不要、医薬品第一特別部会に報告することが妥当と判断した。