

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02008/018327

発行日 平成21年12月24日 (2009.12.24)

(43) 国際公開日 **平成20年2月14日 (2008.2.14)**

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01) A 6 1 K 49/00 A 4 C 0 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁)

出願番号 特願2008-528786 (P2008-528786)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2007/065012
 (22) 国際出願日 平成19年7月31日 (2007.7.31)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-215437 (P2006-215437)
 (32) 優先日 平成18年8月8日 (2006.8.8)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

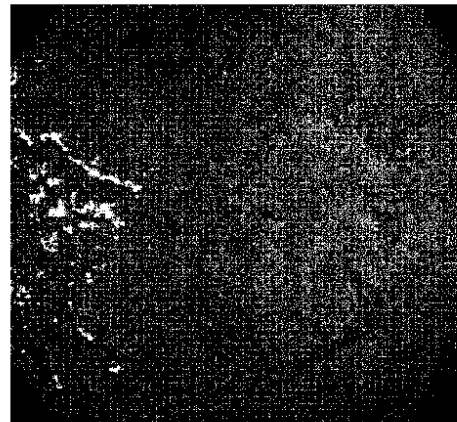
(71) 出願人 504147243
 国立大学法人 岡山大学
 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
 (74) 代理人 100113181
 弁理士 中務 茂樹
 (72) 発明者 河原 祥朗
 岡山県岡山市鹿田町二丁目5番1号 岡山
 大学医学部・歯学部附属病院内
 Fターム(参考) 4C085 HH20 JJ02 KA26 KA40 KB23
 KB25 KB42 KB56 LL05

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断薬

(57) 【要約】

内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布するための診断薬であって、中間色系又は寒色系の色素を含有し、カルボン酸、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群から選択される少なくとも1種の酸を含有するpH 1～5の酸性水溶液からなることを特徴とする。このような診断薬を内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布することにより、特定が困難な病変部位を明確に観察することができる。特に、胃やバレット食道における癌細胞を有する病変部位を観察するのに適している。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布するための診断薬であって、色素を含有する pH 1 ~ 5 の酸性水溶液からなることを特徴とする診断薬。

【請求項 2】

前記色素が中間色系又は寒色系の色素である請求項 1 記載の診断薬。

【請求項 3】

前記酸性水溶液がカルボン酸、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の酸を含有する請求項 1 又は 2 記載の診断薬。

【請求項 4】

前記酸が、酢酸、リンゴ酸及びクエン酸からなる群から選択される少なくとも 1 種のカルボン酸である請求項 3 記載の診断薬。

【請求項 5】

前記カルボン酸の濃度が 0.01 ~ 1 mol/L である請求項 3 又は 4 記載の診断薬。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、消化器の内壁を内視鏡で観察する際に用いられる診断薬に関する。

【背景技術】**【0002】**

内視鏡を用いて消化器の内壁を観察する際には、色素を散布して観察しやすくする手法が採用されている。現在、一般に広く用いられているのはインジゴカルミン水溶液である。

【0003】

また、手術の際には、切除予定部位に色素でマーキングすることによって切除範囲を明確にすることが行われている。例えば、特開平 10 - 194998 号公報（特許文献 1）には、増粘剤および人体に適用可能な中間色系または寒色系の色素を含有する手術用生体マーキング製剤について記載されている。この手術用生体マーキング製剤を切除予定部位に注射器を用いて注入することにより、外科手術の際に切除範囲が明瞭となるとされている。

【0004】

しかしながら、早期癌等で病変部位の特定が困難な場合に必ずしも容易に観察することができるわけではなかった。また、手術の際に、病変部位と正常部位との境界を判断したり、病変部位のみを適切に切除することも容易ではなかった。そのため、内視鏡で観察する際に病変部位を明確に観察することができる手法が求められていた。

【0005】

【特許文献 1】 特開平 10 - 194998 号公報

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

本発明は上記課題を解決するためになされたものであり、内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布することにより、特定が困難な病変部位を明確に観察することができる診断薬を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】**【0007】**

上記課題は、内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布するための診断薬であって、色素を含有する pH 1 ~ 5 の酸性水溶液からなることを特徴とする診断薬を提供することによって解決される。

【0008】

このとき、色素が中間色系又は寒色系の色素であることが好適である。酸性水溶液が力

10

20

30

40

50

ルボン酸、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群から選択される少なくとも1種の酸を含有することが好適であり、酸が、酢酸、リンゴ酸及びクエン酸からなる群から選択される少なくとも1種のカルボン酸であることが好適である。また、カルボン酸の濃度が0.01~1mol/Lであることも好適である。

【発明の効果】

【0009】

本発明の診断薬は、内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布することにより、特定が困難な病変部位を明確に観察することができる。したがって、早期癌等の検出に対して好適に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

10

【0010】

【図1】試験例1において内視鏡により観察された胃の内壁の写真である。

【図2】試験例1においてインジゴカルミン水溶液のみを散布して観察された胃の内壁の写真である。

【図3】試験例1において本発明の診断薬を散布して観察された胃の内壁の写真である。

【図4】試験例2において内視鏡により観察された胃の内壁の写真である。

【図5】試験例2においてインジゴカルミン水溶液のみを散布して観察された胃の内壁の写真である。

【図6】試験例2において本発明の診断薬を散布して観察された胃の内壁の写真である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の診断薬は、内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布するための診断薬であって、色素を含有するpH1~5の酸性水溶液からなるものである。

【0012】

本発明の診断薬は、内視鏡で観察する際に消化器の内壁に散布される。消化器の内壁に散布されることで、消化器の内壁表面への付着の程度によって病変部位の観察を容易にすることができる。本発明において、散布する方法は、消化器の内壁に本発明の診断薬が供給されるのであれば特に限定されず、塗布、噴霧する方法等が挙げられる。

【0013】

本発明において、消化器とは、食物を消化・吸収するための器官であって、食道、胃、小腸及び大腸等の消化管に肝臓、胆嚢及び膵臓等を加えたものの総称をいう。これらの中でも、本発明の診断薬は、消化器の内壁が円柱上皮から構成される胃やバレット食道に対して好適に使用することができる。円柱上皮は、通常、その表面は透明であるが、pHの変化、特に酸性度が強くなった場合に白濁化するという特徴を有しているために、本発明の診断薬を適用するのに特に適している組織である。

30

【0014】

本発明の診断薬は、色素を含有するものである。このことにより、観察する表面への診断薬の付着量が色素の濃淡の差で強調され、病変部位と正常部位との境界を明確に観察することができる。また、表面の凹凸も観察しやすくなる。消化器の内壁の色や血液の色等と区別できる点からは、色素は中間色系又は寒色系であることが好ましく、寒色系であることがより好ましい。ここで、中間色系とは、暖色系及び寒色系以外の色を示しており、例えば緑色、紫色、茶色などが挙げられる。また、寒色系の色としては、例えば青色が挙げられる。本発明で用いられる色素の形態は特に限定されず、染料であっても顔料であってもよいが、散布後の洗浄操作が容易である観点からは染料であることが好ましい。

40

【0015】

本発明で用いられる色素は、特に限定されず、例えば、ファストグリーン(食用緑色3号)、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、スルホプロモフタレインナトリウム、インドシアニングリーン、メチレンブルー、プリリアントブルー(食用青色1号)、インジゴカルミン(食用青色2号)、クチナシ青色素、トルイジンブルー、ピオクタニンブルー、カラメル色素などが挙げられるが、副作用がなく人体に安全である点からはイン

50

ジゴカルミン（食用青色2号）、クチナシ青色素又はカラメル色素であることが好ましく、寒色色素であるインジゴカルミン（食用青色2号）又はクチナシ青色素がより好ましい。

【0016】

本発明で用いられる色素の濃度は、色素の種類や適用部位によって異なるが、病変部位と正常部位との境界を明確に観察できる観点からは、 $0.1 \sim 200 \text{ mmol/L}$ の範囲にあることが好ましい。色素の濃度が 0.1 mmol/L 未満の場合、消化器の内壁の色との差が観察しにくくなるおそれがあり、より好適には 1 mmol/L 以上である。一方、色素の濃度が 200 mmol/L を超える場合、色の濃淡の差が出にくく観察が困難となるおそれがあり、より好適には 100 mmol/L 以下である。

10

【0017】

本発明の診断薬は、色素を含有する $\text{pH} 1 \sim 5$ の酸性水溶液からなるものである。 pH がこのような範囲にあることにより、本発明の診断薬が散布されると正常部位では粘液がほとんど分泌されないが、病変部位、特に癌細胞を有する部位では粘液の分泌が促進される場合が多い。その結果、この粘液により色素を含有する液が病変部位に付着しにくくなり、色素の濃淡の差により病変部位と正常部位との境界を明確に観察できるようになる。また、本発明の診断薬が酸性水溶液であることから同時に粘膜表面の白濁化が起こるが、病変部位と正常部位では白濁化の程度に差がある場合も多いため、病変部位と正常部位との境界がより明瞭となりやすい。 pH が1未満の場合、消化器の内壁が損傷するおそれがあり、 pH は2以上であることが好ましく、 pH は3以上であることがより好ましい。一方、 pH が5を超える場合、病変部位での粘液の分泌促進が不十分となり、病変部位と正常部位との境界が不明瞭となるおそれがあり、 pH は4以下であることが好ましい。

20

【0018】

本発明では、色素を含む溶液が酸性であることが重要である。従来から、酢酸水溶液を消化器の内壁に散布することによって、病変部位と正常部位の表面の白濁に差があることが知られていたが、このことだけでは観察が容易ではなかった。本発明者は、酢酸水溶液を散布した後にインジゴカルミン水溶液を散布した場合には、病変部位と正常部位のいずれにおいても色素が付着しにくいことを確認している。したがって、色素を含む溶液が酸性であることが重要である。

【0019】

上記酸性水溶液の種類は特に限定されないが、カルボン酸、塩酸、硫酸又はリン酸等から選択される酸を含有することが好ましい。なかでもカルボン酸が好適に使用される。使用されるカルボン酸は特に限定されないが、酢酸、プロピオン酸、酪酸などのモノカルボン酸；乳酸、グリコール酸、グルコン酸などのオキシモノカルボン酸；シュウ酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フマル酸などの多価カルボン酸；リンゴ酸、クエン酸などのヒドロキシ多価カルボン酸などを使用することができる。これらの中でも、人体に対する安全性の観点からは酢酸、リンゴ酸又はクエン酸であることがより好ましい。

30

【0020】

上記カルボン酸を本発明の診断薬に用いる際の濃度は特に限定されないが、 $0.01 \sim 1 \text{ mol/L}$ であることが好ましい。カルボン酸の濃度が 0.01 mol/L 未満の場合、病変部位での粘液の分泌促進が不十分となり、病変部位と正常部位との境界が不明瞭となるおそれがあり、より好適には 0.05 mol/L 以上である。一方、カルボン酸の濃度が 1 mol/L を超える場合、消化器の内壁を損傷するおそれがあり、より好適には 0.5 mol/L 以下である。

40

【0021】

本発明の診断薬を用いることにより、特定が困難であった早期の消化器癌等を検出・観察することができる。本発明の診断薬は、消化器癌のなかでも特に早期の胃癌や早期のバレット食道癌に対して好適に使用することができる。

【実施例】

【0022】

50

以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。

【0023】

診断薬の調製

0.4重量%インジゴカルミン水溶液(第一製薬株式会社製)25mlと1.5重量%酢酸水溶液15mlを混合して本発明の診断薬を得た。得られた診断薬は、インジゴカルミンの濃度が5.3mmol/Lであり、酢酸の濃度が0.1mol/Lであり、pHが3.0であった。

【0024】

試験例1

68才の男性患者の胃内に上部消化管内視鏡電子スコープを挿入して内視鏡検査を行ったところ、図1で示されるように病変の存在を明瞭に確認することができなかった。0.4重量%インジゴカルミン水溶液(第一製薬株式会社製)のみを胃の内壁に散布したところ、図2で示されるように疑わしい病変部位は観察されたが、病変部位の明確な同定はできなかった。上記胃の内壁を注射用蒸留水を用いて洗い流した後に、上記方法により得られた本発明の診断薬を胃の内壁に散布したところ、図3で示されるように青色に着色された正常粘膜を背景にして赤色の陥凹病変部位が明確に観察された。この病変部位を内視鏡的粘膜下層剥離術により摘出したところ、高分化型腺癌が確認された。

10

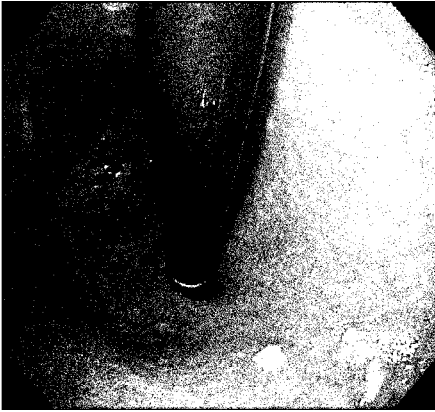
【0025】

試験例2

29才の男性患者の胃内に上部消化管内視鏡電子スコープを挿入して内視鏡検査を行ったところ、図4で示されるように病変の存在を明瞭に確認することができなかった。0.4重量%インジゴカルミン水溶液(第一製薬株式会社製)のみを胃の内壁に散布したところ、図5で示されるように疑わしい病変部位は観察されたが、病変部位の明確な同定はできなかった。上記胃の内壁を注射用蒸留水を用いて洗い流した後に、上記方法により得られた本発明の診断薬を胃の内壁に散布したところ、図6で示されるように青色に着色された線状の陥凹で囲まれた病変部位が明確に観察された。この病変部位を外科的切除により摘出したところ、印鑑細胞癌が確認された。内視鏡を用いた診断により印鑑細胞癌の伸長範囲を特定することは非常に困難であることから、本発明の診断薬が非常に有用であることが分かる。

20

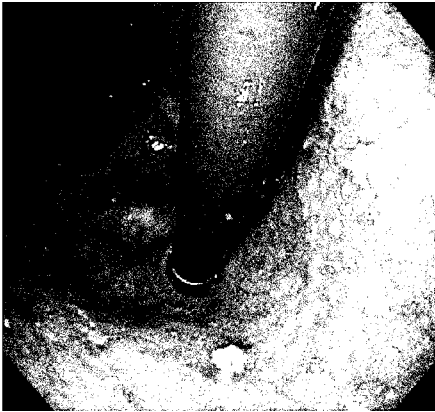
【 図 1 】



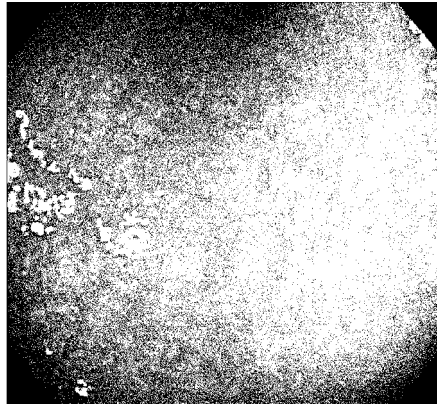
【 図 3 】



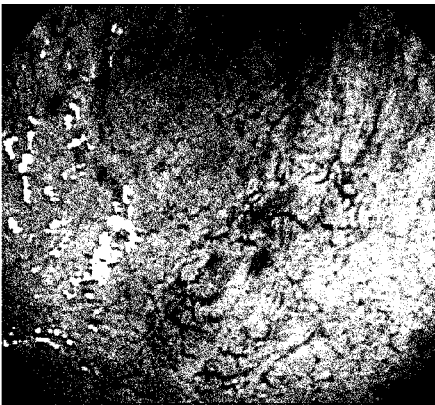
【 図 2 】



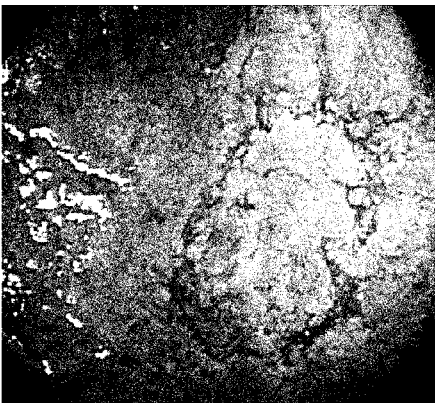
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2007/065012
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K49/00(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K49/00, A61B1/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPLUS (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Togashi K. et al. The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps, Endoscopy, 2006, Vol.38, No.6; pages 613 to 616, ISSN: 0013-726X	1-5
X	Yao K. et al. A review of current clinical applications of upper gastrointestinal zoom endoscopy, Digestive Endoscopy, 2005, Vol.17, No.Supplement, pages S2 to S4, ISSN:0915-5635	1-5
X	Kazutomo TOGASHI et al., "III Kakudai Naishikyo ni yoru Shitsu Shindan (1) Sakusan Senshoku no Koka o Chushin ni", Early Colorectal Cancer, 2005, Vol.9, No.2; pages 141 to 145, ISSN:1343-2443	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 September, 2007 (06.09.07)		Date of mailing of the international search report 18 September, 2007 (18.09.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065012

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tsuneo OYAMA et al., "Sekikai·Hakuriho(ESD) ni Hitsuyo na Igan Jutsuzen Shindan -Naishikyo Shindan Sokuho Shinten Shindan o Chushin ni-Sakusan·Kakudai Kansatsu o Fukumete", Stomach and Intestine, 2005, Vol.40, No.5; pages 761 to 768, ISSN:0536-2180	1-5
X	Tsuneo OYAMA et al., "1 ESD Shutokumae ni Hitsuyo to sareru Kihon Technique (1)ESD ni Motome rareru Jutsuzen Shindan", Rinsho Shokaki Naika, 2006, Vol.21, No.9; pages 1227 to 1233, ISSN:0911-601X	1-5
X	Tsuneo OYAMA et al., "[Ibyohen] ESD no Tame no Kodawari no Jutsuzen Shindan", Endoscopia Digestiva, 2006, Vol.18, No.2; pages 187 to 194, ISSN:0915-3217	1-5

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2007/065012									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K49/00(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K49/00, A61B1/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTplus (JDream2)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	Togashi K. et al. The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps, Endoscopy, 2006, Vol. 38, No. 6, pages 613 to 616, ISSN: 0013-726X	1-5									
X	Yao K. et al. A review of current clinical applications of upper gastrointestinal zoom endoscopy, Digestive Endoscopy, 2005, Vol. 17, No. Supplement, pages S2 to S4, ISSN: 0915-5635	1-5									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 06.09.2007		国際調査報告の発送日 18.09.2007									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小森 潔	4C 3762								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 7 / 0 6 5 0 1 2
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	富樫一智他 III 拡大内視鏡による質診断 (1) 酢酸染色の効果を中心に, 早期大腸癌, 2005, Vol.9, No.2, pages 141 to 145, ISSN : 1343-2443	1-5
X	小山恒男他 切開・剥離法(ESD)に必要な胃癌術前診断—内視鏡診断側方進展診断を中心に—酢酸・拡大観察を含めて, 胃と腸, 2005, Vol.40, No.5, pages 761 to 768, ISSN : 0536-2180	1-5
X	小山恒男他 1 ESD習得前に必要とされる基本テクニック (1)ESDに求められる術前診断, 臨床消化器内科, 2006, Vol.21, No.9, pages 1227 to 1233, ISSN : 0911-601X	1-5
X	小山恒男他 [胃病変] ESDのためのこだわりの術前診断, 消化器内視鏡, 2006, Vol.18, No.2, pages 187 to 194, ISSN : 0915-3217	1-5

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。