体外診断用医薬品

2018 年 7 月（第 1 版）

製造販売承認番号 23000EZX00035000

ジカウイルス核酸キット

ジカウイルス RNA 検出試薬

Genelyzer KIT FGNK-0003A

ご使用の際は、この添付文書をよくお読みください。

【重要な基本的注意】

本品の検出感度は RT-PCR 法と比較して低い傾向があるため、検査結果が偽陰性となる可能性も十分にあり得ることを、被検査者に説明する必要があります。

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用医薬品であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 本品はジカウイルス感染症実験室診断マニュアル[注1]に記載されているリアルタイム RT-PCR 法と比較して、検出時間／検査時間が短いものの、低ウイルス濃度の検体（発症してから採取までに長時間経過した検体など[1),2)]）に対し偽陰性として判定する可能性があることも考慮し、診断にあっては、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断してください。
3. 添付文書に記載された内容に従って使用してください。記載された内容以外での使用については、結果の信頼性を保証いたしません。
4. 本品の使用にあたっては、遺伝子検査の知識、経験を有した者が、検査を実施してください。遺伝子検査の知識や経験を持たない場合、検査結果を誤って判定する危険性があります。
5. 試薬及び消耗品は指定されたものを使用し、他製品からの転用や他の目的には転用しないでください。
6. すべての検体は、感染の危険性があるものとして、取扱いには十分に注意してください。
7. 本品を取り扱う際に、試薬が誤って目や口に入らないよう、また皮膚に付着しないように、マスク、保護服、保護手袋、保護メガネ等の保護用具を使用してください。万が一試薬が目や口、皮膚に付着したときは、直ちに大量の水で十分に洗い流し、必要があれば医師の診察を受けてください。
8. 専用の検査装置「等温増幅蛍光測定装置 Genelyzer MIII DGL-0002A」を使用してください。使用にあたっては、同装置の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用してください。

注 1： ジカウイルス感染症実験室診断マニュアル 2016 年 3 月 11 日初版（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

【形状・構造等（キットの構成）】

・Isothermal Master Mix ..... 450μL X 2 本
鎖置換型 DNA 合成酵素（DNApol）
硫酸マグネシウム（MgSO4）
デオキシアデノシン 5′-3 リン酸（dATP）
デオキシシチジン 5′-3 リン酸（dCTP）
デオキシグアノシン 5′-3 リン酸（dGTP）
デオキシチミジン 5′-3 リン酸（dTTP）
二本鎖 DNA 結合蛍光色素（Dye）

・12x 逆転写酵素溶液 ..... 20μL X 1 本
逆転写酵素（RTase）

・Primer mix ..... 250μL X 1 本
ジカウイルス特異的プライマーF3-1（ZKF3-1）
ジカウイルス特異的プライマーF3-2（ZKF3-2）
ジカウイルス特異的プライマーB3-1（ZKB3-1）
ジカウイルス特異的プライマーB3-2（ZKB3-2）
ジカウイルス特異的プライマーFIP-1（ZKFIP-1）
ジカウイルス特異的プライマーFIP-2（ZKFIP-2）
ジカウイルス特異的プライマーBIP-1（ZKBIP-1）
ジカウイルス特異的プライマーBIP-2（ZKBIP-2）
ジカウイルス特異的プライマーLF-1（ZKLF-1）
ジカウイルス特異的プライマーLF-2（ZKLF-2）
ジカウイルス特異的プライマーLB（ZKLB）

・陽性コントロール ..... 50μL X 4 本
ジカウイルスの塩基配列の一部を有する合成 RNA（およそ $1x10^8$ コピー/mL）

・RNase-free 水 ..... 1000μL X 1 本
DEPC treated Water

構成試薬チューブには下記のラベルが貼付されています。

構成試薬名	ラベルの色、文字の色
Isothermal Master Mix	白ラベル、黒字
12x 逆転写酵素溶液	オレンジラベル、白字
Primer mix	青ラベル、白字
RNase-free 水	緑ラベル、白字
陽性コントロール	白ラベル、赤字

【使用目的】

全血、血清又は尿から抽出されたジカウイルス RNA の検出（ジカウイルス感染症診断の補助）

【測定原理】

本品は、栄研化学株式会社が開発した核酸増幅法である LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法を測定原理としたジカウイルス RNA の検出試薬です。

LAMP 法は、遺伝子増幅反応が等温で進行する [3), 4)]、8 領域を認識する 6 種類のプライマーを使用するため特異性が高い、増幅効率が高く短時間に増幅可能、増幅産物量が多く簡易検出に適している [5), 6)] 等、の特徴を有した核酸増幅法です。

本品のプライマーはジカウイルス RNA の Glycoprotein E 領域（膜タンパク質をコードしている）に対応するよう設計しています。この領域の塩基配列は、多くのジカウイルスの中では良く保存されているものの、他の近縁種とは異なった配列を持つという特徴があり、遺伝子をターゲットにしたジカウイルスの特異的検出によく利用されています。

はじめに、別売の核酸抽出試薬を用いてヒト由来検体中の RNA を抽出します。この RNA 抽出液と 11 種類のジカウイルス特異的プライマー、4 種類のデオキシヌクレオチド 3 リン酸、逆転写酵素、鎖置換型 DNA 合成酵素、を混合し、63℃でインキュベートします。RNA 抽出液中にジカウイルス RNA が含まれる場合、RNA 抽出液中のジカウイルス RNA を基に逆転写酵素により cDNA が合成されます。この cDNA から鎖置換型 DNA 合成酵素により増幅反応が進行します。

核酸増幅の検出は、核酸増幅に伴い DNA の二本鎖に特異的に結合する蛍光色素の蛍光強度を測定することによって行います。

【操作上の注意】

1. 測定試料の性質・採取法

(1) 測定試料を保存する際の注意

採取した検体は直ちに使用してください。もし、採取当日に検査できない場合は、凍結保存の上、できるだけ早く検査してください。

(2) 測定試料採取時の注意

全血の場合は EDTA 入り採血管、血清の場合は分離剤入り採血管、尿の場合は採尿カップで検体採取を行ってください。

検体採取や核酸抽出の際に発生するエアロゾルによって、コンタミネーションが発生する場合があります。そのため、検体採取は本品を使用する部屋とは別の部屋で行ってください。

検体は感染の危険があるものとして取扱い、必要なバイオハザード対策 [7)]を実施してください。

【用法・用量（操作方法）】

1.試薬の調製方法

(1) 冷凍庫で保管されている、Isothermal Master Mix、Primer mix、12x 逆転写酵素溶液及び RNase-free 水を必要本数取り出して、室温で完全に融解させてください。融解後は氷上に静置してください。

(2) 増幅反応溶液の調製[注 2]（氷上で操作してください）

<1> 表 1 に従い、1.5 mL のマイクロ遠心チューブに 12x 逆転写酵素溶液を希釈し、希釈済逆転写酵素溶液を調製してください。調製後はチューブの蓋を閉め、穏やかにチューブを軽く叩いて混合（以下、タッピングという）してください。その後、遠心機に数秒かけて（以下、スピンダウンという）ください。

注 2： 調製後は直ちに使用してください。やむを得ず保存する場合は冷蔵保存とし、4 時間以内に使用してください。

表 1　12x 逆転写酵素溶液の希釈

試薬	Volume (μL)				
	～10 反応分	～22 反応分	～35 反応分	～44 反応分	～48 反応分
12x 逆転写酵素溶液	1	2	3	4	5
RNase-free 水	11	22	33	44	55
Total	12	24	36	48	60

<2> 表 2 に従い、氷上で 1.5 mL または 2 mL のマイクロ遠心チューブに増幅反応溶液を調製してください。調製後は、穏やかにタッピングで混合し、スピンダウンして氷上に静置してください。

表 2　増幅反応溶液組成

試薬	Volume (μL)				
	1 反応分	9 反応分	17 反応分	25 反応分	50 反応分
Isothermal Master Mix	15	135	255	375	750
希釈済逆転写酵素溶液	1	9	17	25	50
Primer mix	4	36	68	100	200
Total	20	180	340	500	1000

2.必要な器具・器材・試薬等

(1) 抽出試薬

市販の核酸抽出試薬をご使用ください。

下記のキットを推奨します。

・全血：QIAamp cador Pathogen Mini Kit（QIAGEN 社）

・血清、尿：QIAamp Viral RNA Mini Kit（QIAGEN 社）

推奨キットには、別途試薬調製用としてエタノールやイソプロパノールが必要になります。

(2) 各種マイクロピペット及びフィルター付チップ

(3) 各種マイクロ遠心チューブ（1.5 mL 又は 2 mL）

(4) 高速遠心機（スピンダウン用）

(5) 専用チューブストリップ（キヤノンメディカルシステムズ社別売品：OP-0008-50 又は OP-0008-500）

(6) 氷（クラッシュアイス）又はそれに相当するもの

(7) 等温増幅蛍光測定装置 Genelyzer MIII DGL-0002A

3.RNA 抽出液の調製

全血の場合は、QIAamp cador Pathogen Mini Kit を、血清及び尿の場合は QIAamp Viral RNA Mini Kit を用いて RNA を抽出してください。詳しい取扱いについては、各抽出試薬キットの使用法に従ってください。

4. 測定（操作）法

検出用溶液の調製の前に陽性コントロールを室温で完全に融解し、氷上に静置してください。

(1) 検出用溶液の調製（氷上で操作してください）

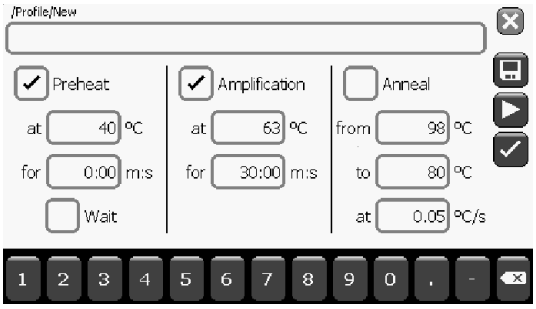
<1> 専用チューブストリップに増幅反応溶液を 1 チューブ当たり 20μL ずつ分注してください。

<2> RNA 抽出液 5 µL を添加し、全量を 25µL としてください。蓋を閉めた後、タッピングにより良く混合した後、スピンダウンを行ってください。RNA 抽出液の代わりに、陽性コントロールを 5µL、陰性コントロール（RNase-free 水）を 5µL 添加したチューブも同時に調製してください。
１サンプルのみの検査でも、必ず陽性コントロールと陰性コントロールを同時に測定してください。また、専用チューブストリップ１本ごとに、陽性コントロールと陰性コントロールを各１チューブずつ準備いただくことを推奨します。
チューブ内の溶液状態を確認し、液中に気泡が入っている場合には、穏やかなタッピングを繰り返して気泡を消し、再度スピンダウンを行ってください。

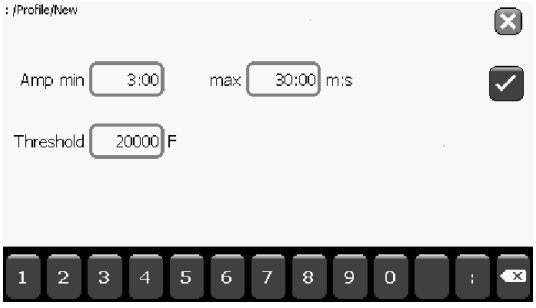
(2) 増幅反応
<1> 専用の装置「等温増幅蛍光測定装置 Genelyzer MIII DGL-0002A」（以下、専用装置）の取扱説明書に従い、準備してください。
<2> 専用装置の取扱説明書に従い測定プロファイルに測定条件及び判定条件を設定してください。

表 3　測定プロファイル

測定条件



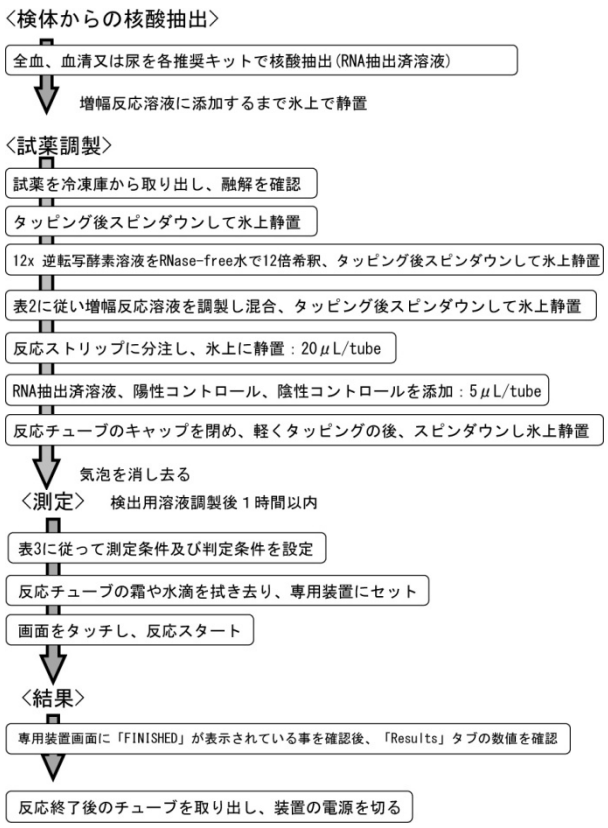
判定条件



(3) 専用チューブストリップの外側に水滴や霜が付着してないことを確認し、専用装置にセットしてください[注3]。水滴や霜が付着している場合は、キムワイプ等で拭取ってください。
(4) スタートボタンを押し、測定を開始してください。
(5) 検査終了後は、専用装置の電源を OFF にしてください。
(6) 検査終了後、反応後の専用チューブストリップを破損しないように注意しながら専用装置から取り出し、蓋を開けずに廃棄してください。

注 3： 検出用溶液の調製が完了したら、速やかに反応を開始することをお奨めします。しばらく待機しなければいけない場合には、必ず遮光の上、氷上もしくは４℃の冷蔵庫内に専用チューブストリップを静置し、待機時間が１時間以上にならないようにご注意ください。

《操作概要》

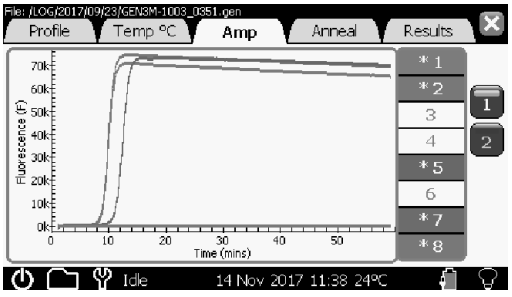


【測定結果の判定法】

1. 検出結果の判定

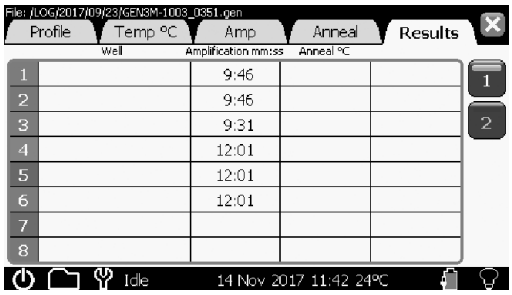
(1) 専用装置の画面に「FINISHED」が表示されているのを確認してください。
(2) 「Amp」タブを選択し、増幅曲線が作成されていることを確認してください。

増幅曲線表示例（Amp タブ）



(3) 「Results」タブを選択し、Amplification の欄に数字が表示されていることを確認してください。数字が記載されていれば核酸増幅反応が進行したことを示し、ジカウイルス RNA 陽性と判定します。数字が記載されていない場合（空欄）は、陰性と判定してください。

Results タブ表示例



2. 検査の判定に係わる注意

(1) 陽性コントロールの結果が「陽性」と判定され、陰性コントロールの結果が「陰性」と判定されていることを確認してください。いずれかの結果が正常に判定されていない場合は、LAMP 反応による核酸増幅が正しく進行していない可能性があるため、増幅反応溶液の調製から操作をやり直し、再検査を実施してください。

(2) 検体種及び採取時期によっても、試薬の試験結果に影響を及ぼすことがあるので、検体の採取方法の選択に注意してください。

(3) 比較的保存性の高い領域を選んでプライマーを設計していますが、これまでの流行株にない変異が出現した場合には、本品での検出感度を低下させる可能性が考えられます。よって、本試薬で判定が陰性であっても、疾患としてのジカウイルス感染を否定するものではありません。

(4) 本品は定性検出キットであり、定量測定目的に開発されたものではありません。本専用装置で表示される反応の立ち上がり時間および蛍光の強さでウイルス量を特定することはできません。

【臨床的意義】

2015 年 11 月にブラジル保健省がジカウイルス感染症と小頭症との関連の可能性を発表し、2016 年 2 月に WHO がジカウイルス感染症に関して、「国際的に懸念される公衆衛生の緊急事態」を宣言しました。ジカウイルス感染症とは、主にヤブ蚊属の蚊によって媒介されるジカウイルスの感染症です。臨床症状としては、発熱、斑状丘疹性発疹、関節痛・関節炎、結膜充血、筋肉痛・頭痛等の比較的軽度な症状を呈します。しかし、ギラン・バレー症候群や神経症状を認める症例の報告や、妊娠中にジカウイルス感染することで、胎児に小頭症等の先天障害をきたすとの報告があり、国際的に問題となっている感染症です。

ジカウイルス感染症が疑われる患者を対象に、本品とジカウイルス感染症実験室診断マニュアルに記載されているリアルタイム RT-PCR 法を対照法として臨床性能試験[注 4]を実施した結果は以下の表になります。対照法には threshold cycle 値(Ct)によって陽性、陰性以外に要検討の判定がありますが[注 5]、要検討に該当する検体は除外して一致率を算出しました。

本品と対照法との陽性一致率は検体別に、全血：0.0%（0/1）[注 6]、血清：88.2%（45/51）、尿：63.6%（14/22）で、陰性一致率は検体別に、全血：100.0%（104/104）、血清：98.7%（293/297）、尿：98.9%（182/184）を示しました。

本品と対照法の相関性

全血		本品	
		陽性	陰性
対照法	陽性	0	1
	陰性	0	104
	要検討[注 5]	0	0

陽性一致率：0.0%（0/1）
陰性一致率：100.0%（104/104）
全体一致率：99.0%（104/105）

血清		本品	
		陽性	陰性
対照法	陽性	45	6
	陰性	4	293
	要検討[注 5]	5	21

陽性一致率：88.2%（45/51）
陰性一致率：98.7%（293/297）
全体一致率：97.1%（338/348）

尿		本品	
		陽性	陰性
対照法	陽性	14	8
	陰性	2	182
	要検討[注 5]	5	11

陽性一致率：63.6%（14/22）
陰性一致率：98.9%（182/184）
全体一致率：95.1%（196/206）

注 4： 本臨床性能試験は主にアジア型流行地域で実施しました。また、本臨床性能試験では、ブラジルで入手した検体と日本で入手した検体を使用しております。ブラジルで入手した検体には、新規検体と保存検体（検体として保存されていたものまたは、抽出済 RNA として保存されていたもの）が含まれます。日本で入手した検体には、保存検体（検体として保存されていたものまたは、抽出済 RNA として保存されていたもの）が含まれます。

注 5： 注 1 のリアルタイム RT-PCR 法の項に記載してある定義。threshold cycle 値(Ct) が Ct36 以下は陽性、Ct37 の場合は再テストまたは、要検討（ウイルス分離の結果を待つ）。Ct38 以上は陰性または要検討（ウイルス分離の結果を待つ等など）。

注 6： 全血に対する臨床性能試験では、本品陽性となったものはありませんでしたが、擬似陽性検体（陰性検体に培養したジカウイルスを添加したもの）を用いた試験において、血清、尿と共に全血についても、ジカウイルス RNA を検出できることを確認しています。なお、全血を検体とした場合、血清や尿を検体とした場合と比較して、発症からより長い期間ジカウイルスを検出できることが報告されています [2)]。

【性能】

1. 感度試験

(1) 管理用陽性検体（アジア型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）を評価したとき、陽性と判定されました。

(2) 管理用陽性検体（アフリカ型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）を評価したとき、陽性と判定されました。

2. 正確性試験

(1) 管理用陽性検体（アジア型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）を評価したとき、陽性と判定されました。

(2) 管理用陽性検体（アフリカ型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）を評価したとき、陽性と判定されました。

(3) 管理用陰性検体（RNase-free 水）を用いて試験を行ったところ、陰性と判定されました。

3. 同時再現性試験

(1) 管理用陽性検体（アジア型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）の試験では、同時 3 回の試験において、すべて陽性と判定されました。

(2) 管理用陽性検体（アフリカ型、1 x 10^8 コピー/mL 及び 1 x 10^6 コピー/mL）の試験では、同時 3 回の試験において、すべて陽性と判定されました。

(3) 管理用陰性検体（RNase-free 水）の試験では、同時 3 回の試験において、すべて陰性と判定されました。

4. 最小検出感度（例示）

管理用陽性検体に使用しているジカウイルス合成 RNA を希釈して実施した試験では、アフリカ型及びアジア型ともに、2 x 10^5 コピー/mL を陽性と判定しました。

5. 交差反応性試験

デングウイルス、黄熱ウイルス、西ナイルウイルス、チクングニアウイルス、マラリア原虫に対しては、本品が陽性を示さないことを確認しています。また、下記のいずれの病原体についても、本品が陽性反応を示さないことを、遺伝子情報データベース　NCBI（National Center for Biotechnology Information）の検索サイト BLAST（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/）で確認しています。

確認一覧：チクングニア、パルボウイルス（B19）、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、Rocio ウイルス、イレウスウイルス、Iguape ウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルス、Spondweni ウイルス、C 型肝炎ウイルス、アルファウイルス（マヤロウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、ロスリバーウイルス、バーマフォレストウイルス、O'nyong'nyong ウイルス（シンドビスウイルス、トナテウイルス、ウナウイルス）、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、B 型肝炎ウイルス、HIV、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、リケッチア属、ボレリア・ブルグドルフェリ、A 群 β 溶血性レンサ球菌、レプトスピラ、マラリア属、三日熱マラリア原虫、クルーズトリパノゾーマ、住血吸虫

6. ジカウイルス株反応性試験

本試薬が検出対象にするジカウイルス株は、1947 年にウガンダのジカの森で分離されたものも含み、過去の流行株を網羅的に検出可能ですが、過去に出現しなかった突然変異や検体中のウイルス RNA の断片化などにより、正しい検出結果が得られない可能性があります。

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上（危険防止）の注意

(1) 検体は感染の危険があるものとして取り扱い、必要なバイオハザード対策 [7] を実施してください。

(2) 本品を使用して検査する際はマスク、保護服、保護手袋、保護メガネなどの保護用具を着用してください。

(3) 誤って試薬が目や口、皮膚に付着したときは、直ちに大量の水で十分に洗い流し、必要に応じて医師の診断を受けてください。

(4) 指定外の薬品や器具、機器を使用しないでください。特に本品の構成試薬に強酸化剤や強酸を混ぜないでください。

(5) 本品はドライアイスを同梱して出荷されます。ドライアイスを扱う際は、凍傷のおそれがありますので、専用の保護手袋を着用の上、作業してください。

2. 使用上の注意

(1) 試薬は指定の貯蔵方法で保存してください。凍結融解の回数は、できるだけ少なく済むようにご注意ください。

(2) 使用時は必要な試薬だけをキットケースから取り出して使用し、使用が終わったら速やかにキットケースに戻し冷凍庫に保管してください。

(3) 開栓後の陽性コントロール及び全ての検体は、本品と離して保管してください。

(4) 本品には蛍光試薬が含まれていますので、使用中も保管中も、遮光してください。

(5) コンタミネーション防止のため、マイクロピペットには、使い捨てのフィルター付きチップをご使用ください。

(6) 作業環境への汚染を防止するため、作業机やマイクロピペットなど使用した器具は、次亜塩素酸ナトリウム溶液（終濃度 0.5%程度）で清掃したあとに水拭きを行うか、30 分以上 UV 照射を行ってください。

(7) 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。

(8) 他のロットと組み合わせて使用しないでください。また、容器の詰め替えや、試薬の注ぎ足しは行わないでください。

(9) LAMP 反応は非常に鋭敏な反応であり、増幅産物等の DNA がごく微量でも混入すると誤った結果をもたらす原因となるおそれがあります。このようなコンタミネーションを回避するために、検体採取は本品を使用する部屋とは別の部屋で実施することを推奨します。必要に応じて、クリーンベンチの使用又は手袋や保護ガウンの着用等でコンタミネーションを防ぐ措置を取ってください。

(10) RNA 分子は非常に不安定なため、取扱いには注意が必要です。特に RNA 分解酵素（RNase）により容易に分解されてしまいます。RNase は材料である検体、検査器具、試薬、更には検査従事者自身の唾液や汗からも混入するおそれがある上、熱に強くオートクレーブ処理でも完全に失活させることができません。また、このため、極力 RNase 及び DNase の混入を防ぐことが重要であり、そのために以下の注意が必要となります。

・本品を使用し RNA 検査を行う作業場所や検査台、検査器具を他の作業を行うものと区別してください。
・検査従事者は、必ず手袋、マスクを着用し、検査従事者自身の唾液や汗からの RNase、DNase の混入を防いでください。

(11) 原則として RNA 抽出液は、抽出操作後直ちに本品による検査に使用してください。やむを得ず保存する場合は、氷上（0～4℃）で保存し、3 時間以内に使用してください。

3. 廃棄上の注意

(1) 反応後のチューブは蓋を開けずに、二重に施した密閉できるビニール袋の中に入れ、医療廃棄物として処理してください。増幅産物の飛散防止のため、廃棄の際にオートクレーブ処理は行わないでください。
(2) 専用チューブストリップ及び構成試薬チューブはポリプロピレン(PP)、包装袋はナイロンおよびポリエチレン(PE)、チューブケースは紙を主な材質としています。廃棄物に関する規定に従って医療廃棄物又は産業廃棄物など区別して処理してください。
(3) 試薬や容器及び器具類は、医療廃棄物等に関する規定及び、水質汚濁防止法等の各種規制に従い、各施設の責任において処理してください。

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法： -50～-20℃
有効期間： 6 か月間

【包装単位】

製品名	包装単位
ジカウイルス RNA 検出試薬 Genelyzer KIT FGNK-0003A	48 テスト分

【主要文献】

1) Gourinat AC., et al.: Emerging Infectious Diseases. 21, No.1, 84-86（2015）
2) Lusting Y., et al.: Euro Surveil. 21, No.26（2016）
3) Notomi T., et al.: Nucleic Acids Research. 28, No.12, e63（2000）
4) Nagamine K., et al.: Clin. Chem. 47, No.9, 1742-1743（2001）
5) Mori Y., et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 289, No.1, 150-154（2001）
6) Tomita N., et al.: Nat Protoc. 3, No.5, 877-882（2008）
7) 日本細菌学会バイオセーフティー委員会：日本細菌学雑誌, 54, No.3,667-715（1999）

【問い合わせ先】

キヤノンメディカルシステムズ株式会社
お客様専用フリーコール：0120-503251

【製造販売業者の名称及び住所】

キヤノンメディカルシステムズ株式会社
〒324-8550　栃木県大田原市下石上 1385 番地

Genelyzer はキヤノンメディカルシステムズ株式会社の商標です。