

トラブル発生時のデータ送信はもう不要！ ～テレワークにも対応したイルミナリモートサービス

フィールドアプリケーション部

関中 保

テクニカルサポート部

崎川 真里

2020年8月26日



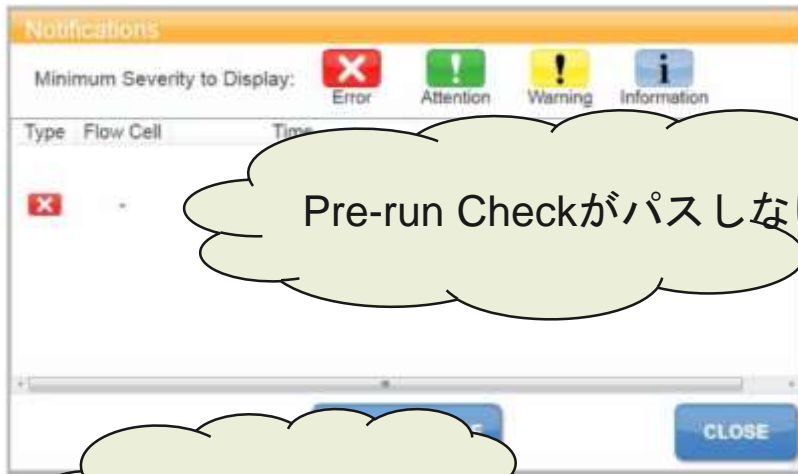
QB#10637

© 2019 Illumina, Inc. All rights reserved.

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

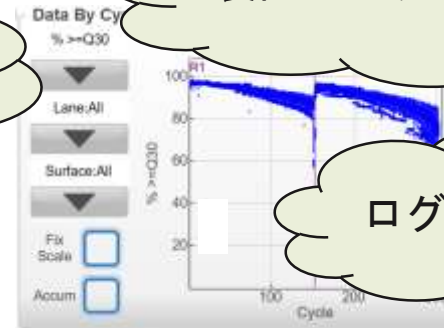
illumina®

装置の使用中にトラブルが発生したら



Pre-run Checkがパスしない!

ランが中断した!



装置でエラーが出ている!

ログインできない!

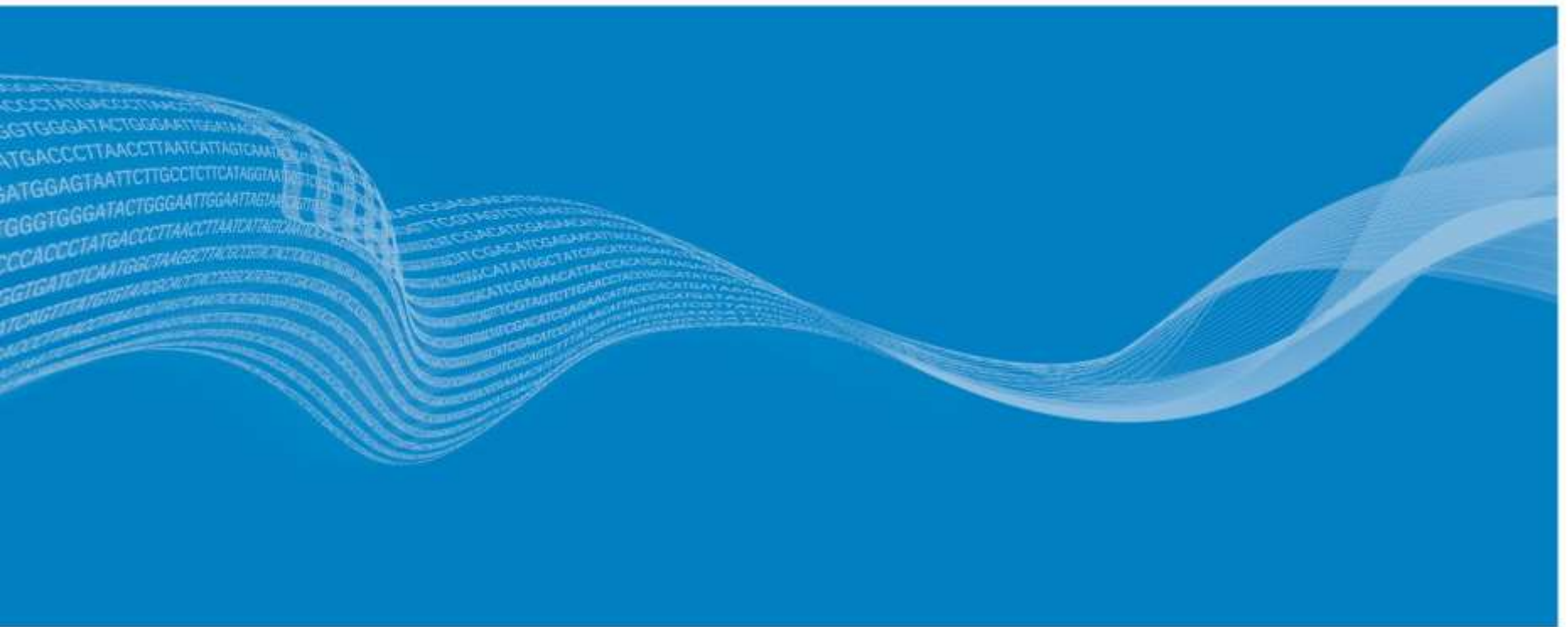
最近Q30が低い? など...



- **テクニカルサポートへお問い合わせください**

- メールや電話のご案内ですぐにトラブルを解決できる場合と、
トラブルシュートのためにデータが必要となる場合がある

装置のデータをイルミナと共有する方法



エラーでランが止まった！

お客様



エラーで
止まってしまったんです…

イルミナ
テクニカルサポート



承知いたしました。
装置はインターネットに
接続されていますか？


いいえ…

では…

ネット接続がない場合：アップロードリンク経由


お手数ですが、エラーメッセージの画面のキャプチャと、データアップロード用のリンクをメールでお送りするので、次のファイルを装置から取り出して弊社までお送りください。D:\¥Illumina¥MiSeqOutput ¥該当のランフォルダー直下の、(1) InterOpフォルダ全体 (2) RunInfo.xml (3) runParameters.xml (4) SampleSheet.csv (5) Thumbnail_Images ¥L001¥Cxx.1 フォルダ (6) Logs フォルダ全体と、D:\¥Illumina Maintenance Logs フォルダ内の TemperatureLogFlow cell#1.csv . . .



- 
- 1) 装置内からデータを取り出す
 - 2) インターネット接続のあるPCに移動
 - 3) データをZIP圧縮
 - 4) リンクへファイルをアップロード

送りました！

Cycle#100付近でなにか問題が発生していたようです、恐れ入りますが追加でCycle#100のファイルをお送りいただけますか？ . . . ファイルのアップロードが完了していないようなので、再度お送りいただけますか . . .

- 
- 1) 装置内からデータを取り出す
 - 2) インターネット接続のあるPCに移動
 - 3) データをZIP圧縮
 - 4) リンクへファイルをアップロード

追加で送りました！

ありがとうございます、内容を確認いたしますので少々お待ちください . . .



トラブルシューティング

illumina®

ネット接続が**ある**場合：インターネット経由① ～リモート接続～

リモート接続（リモートサービス）にてエラーの状況を確認いたします。
接続に必要な設定のみ、お客様のほうで装置の画面を操作していただけますでしょうか。



リモート画面共有設定

つながりました！



ありがとうございます、エラーの状況と原因が確認でき次第ご連絡しますので少々お待ちください・・・



トラブルシューティング

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

illumina®

ネット接続が**ある**場合：インターネット経由② ～自動モニタリングサービス～

自動モニタリングサービス（イルミナリモートサービス）
にてエラーの状況を確認させていただきます。



エラーの状況と原因が確認でき次第ご連絡しますので
少々お待ちください・・・



トラブルシュート

装置のデータをイルミナと共有する方法

アップロードリンク 経由		インターネット経由 (例: リモート接続)
データ回収方法	お客様が回収、ftpリンク経由でお客様にアップロードしていただく	画面共有の状態で、イルミナスタッフが装置から回収
お客様の操作	1) 装置内からデータを取り出す 2) インターネット接続のあるPCに移動 3) データをZIP圧縮 4) リンクへファイルをアップロード *場合によっては追加でデータお送りいただきます	最初の画面共有の設定のみ
装置以外での操作	インターネットに接続された別PCでのデータアップロード作業が必要。 部屋の移動が必要となる場合もある。	基本的に必要なし
トラブルシューートの開始	必要なファイルを送付いただいてから	リモート接続を開始してすぐ

リモートサービスを利用したデータ共有は、お客様の作業負担が少なく、迅速なトラブルシューートにつながります。

トラブルシューティングで回収するファイルのサイズ例



SAV Files								
Files included	<ul style="list-style-type: none"> InterOp Folder RunInfo.xml, RunParameters.xml (scrubbed) 							
Estimated file size	3 MB	5 MB	4 MB	4 MB	50 MB	50 MB	240 MB	600-900 MB
Log Files								
Files in Run Log Folder	Logs.zip Cycle logs Firmware logs UCS logs	Cycle logs	Cycle logs (txt only)	Cycle logs (txt only)	Logs.zip Config, Firmware, <u>PreRunDiagnostic</u> , Cycle logs		CycleTimes.txt Error*.log	Compressed Logs.zip
Estimated file size	30 MB	27 MB	50 MB	55 MB	76 MB	100 MB	0.5 MB	(MB-GB)
Image Thumbnails* (if saved)								
Estimated file size	TBD	1.3 GB	12 MB	12 MB	1 GB	TBD		GB

アップロードリンク経由



NovaSeqのデータ、SAVデータだけで1GB近くある…
データ移動用のUSBフラッシュメモリに空きあるかな、
アップロードに時間かかりそう…

リモートサービスをご利用であれば、
これらの懸念は不要です。

リモートサービス

- GoToAssist、TeamViewer

- デスクトップ共有を行うサービス
- トラブル発生時、お客様が装置を操作できる状況のときに役立つ
- 装置のOSによって使用できるツールが異なる

装置	利用可能なツール
iSeq100、MiniSeq、MiSeq、MiSeqDx、NextSeq500/550/Dx、HiSeqシリーズ、NovaSeq6000	GoToAssistとTeamViewer
NextSeq1000/2000	TeamViewerのみ

通常時



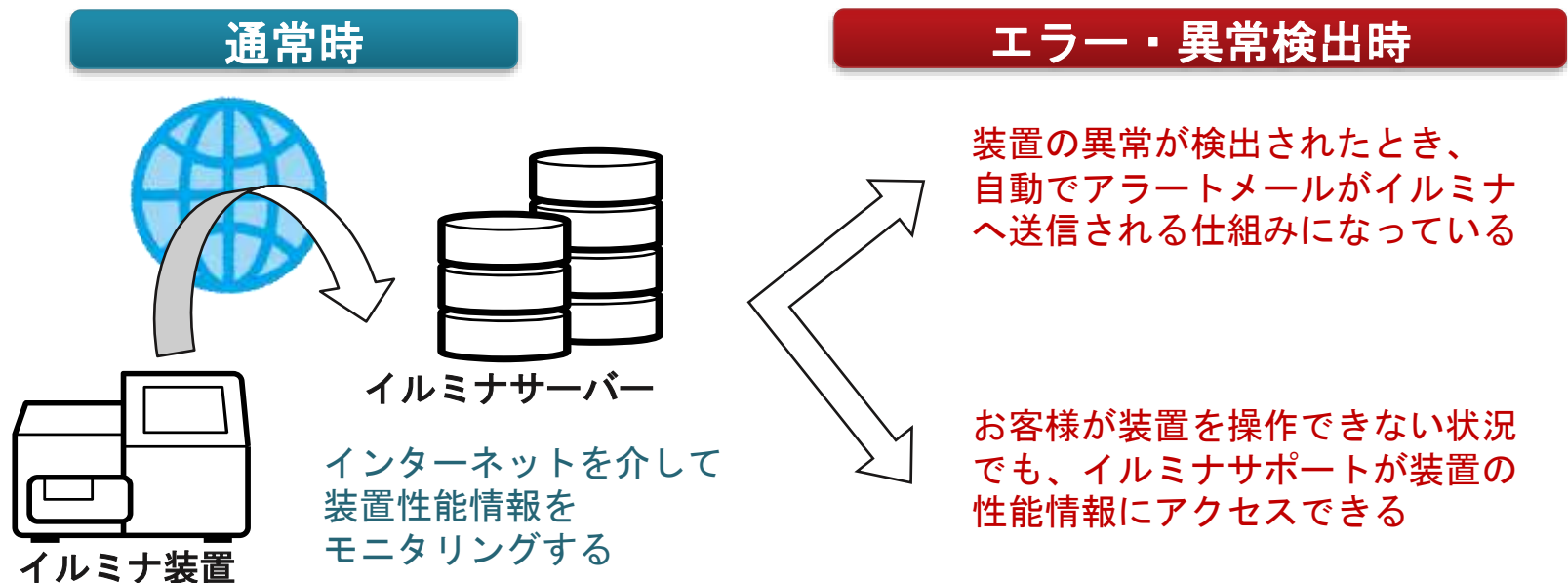
エラー・トラブル発生時



イルミナリモートサービス

● Illumina Proactive

- イルミナの装置性能モニタリングサービス
- 装置の不具合を検出する機能がある
- 装置やランのパフォーマンスに関してトラブルシューティングが必要なとき、**お客様が装置を操作できない状況でも役立つ**



次ページから各サービスの詳細をご案内します

リモートサービス **GoToAssist/TeamViewer**

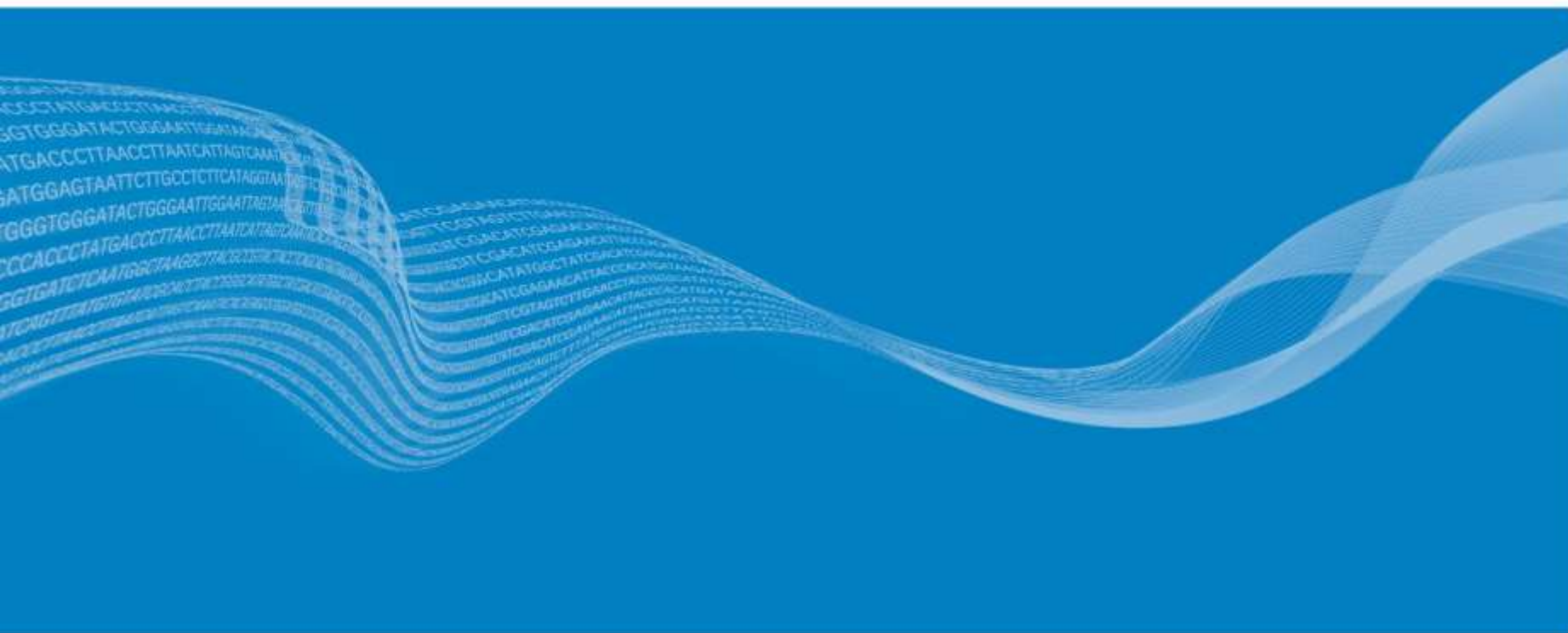
- GoToAssistとTeamViewerの利用方法

イルミナリモートサービス **Illumina Proactive**

- Illumina Proactiveの概要
- Illumina Proactiveのセキュリティ
- Illumina Proactiveを有効にする方法

リモートサービス GoToAssist/TeamViewer

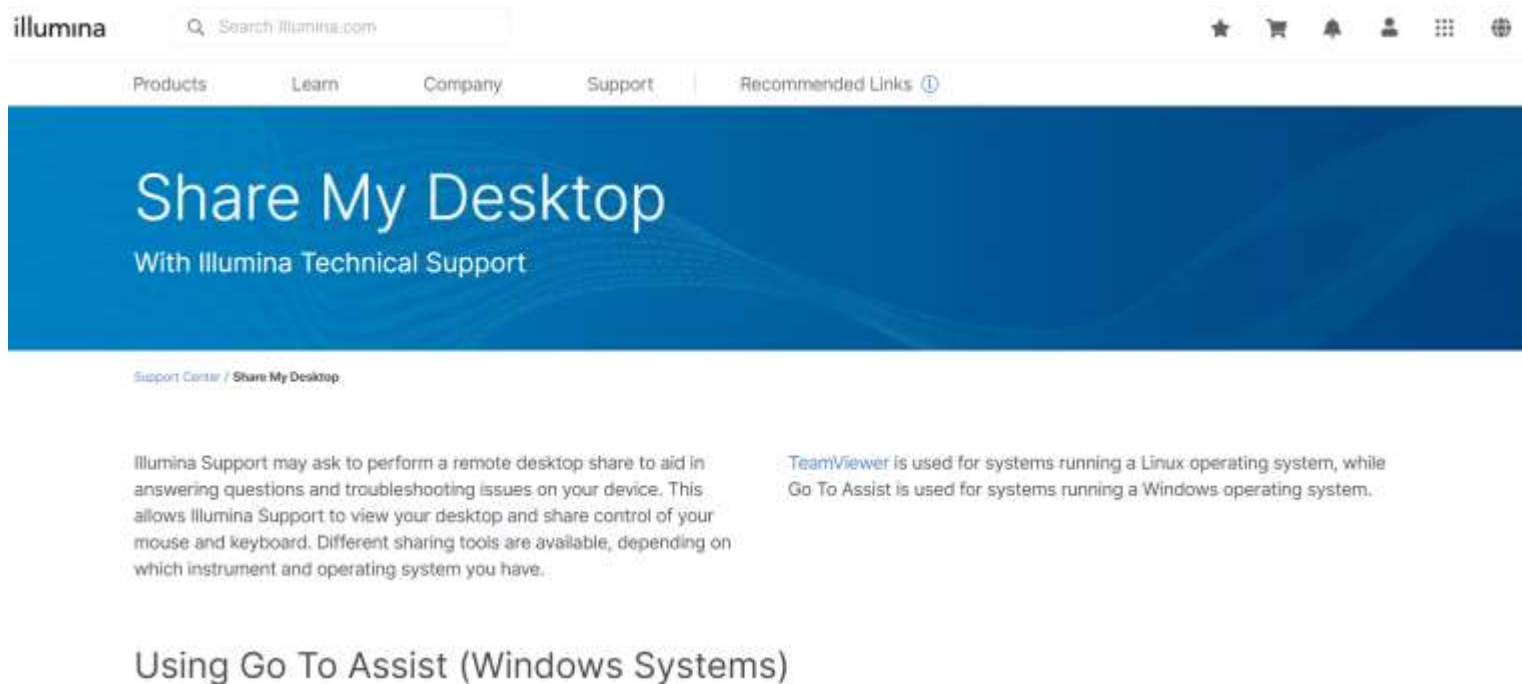
- GoToAssistとTeamViewerの利用方法



1) GoToAssistの利用方法

リモート接続時に毎回

- イルミナのサポートページへアクセスする
 - <http://share.illumina.com>
 - または、インターネットで”illumina Share Desktop”と検索する



GoToAssist利用時はこの項目の内容に従う

1) GoToAssistの利用方法

リモート接続時に毎回

- 3つの入力欄に必要情報を入れ、'Continue'をクリックし接続開始

Share Your Desktop With Go To Assist

Fill in the following information, using the meeting code you received from Illumina Support. Then select Continue to join the meeting.

Meeting Code

Your Full Name

Organization

Continue

POWERED BY GoToAssist™

イルミナよりお伝えするコード
(接続するたびに変わる)

操作しているお客様のフルネーム

イルミナよりお伝えするお問い合わせ番号
(接続するたびに変わる場合がある)

- 初めて利用する場合のみ、ファイル（GoToAssist Opener.exe file）がダウンロードされ、ダウンロード完了後に接続が開始される。

2) TeamViewerの利用方法

初めて利用する場合（NextSeq1000/2000）

- イルミナをサポートページ（<http://share.illumina.com>）から、TeamViewerのダウンロードページにアクセスする

Using TeamViewer (Linux Systems)

To use TeamViewer, you need to perform a one-time download of TeamViewer QuickSupport, found at the following link. On the TeamViewer page, scroll down to the QuickSupport download. Do not download the TeamViewer for Linux found at the top of the page.



Download QuickSupport

- TeamViewer QuickSupportの'Download QuickSupport'からファイルをダウンロードする

- ダウンロードしたファイルをデスクトップに保存し、解凍する

Immediate assistance:

TeamViewer QuickSupport

Optimized for instant remote desktop support, this small customer module does not require installation or administrator rights — simply download, double click, and give the provided ID and password to your supporter.



Download QuickSupport

[Customize QuickSupport](#)

2) TeamViewerの利用方法

初めて利用する場合（NextSeq1000/2000）

- インストールの手順

1. ダウンロードしたファイル（teamviewerqs）をデスクトップに保存する
2. teamviewerqsファイルを右クリックし、Open with Archive Managerをクリックする
3. teamviewerqsファイルを選択し、Extractをクリックする
4. Extract-toのLocationにデスクトップを指定して、解凍する
5. 解凍後に、teamviewerqsフォルダを開き、teamviewer.desktopをダブルクリックする
6. teamviewerqsフォルダ内のTeamViewerデスクトップショートカットをデスクトップにドラッグする
7. ダブルクリックしてTeamViewerを起動する

2) TeamViewerの利用方法

初めて利用する場合（NextSeq1000/2000以外）

- **Windows用のTeamViewer QuickSupportを使用する**

- TeamViewerのウェブページにて、TeamViewer QuickSupportをダウンロードする
- exeファイルを含むフォルダを解凍し、フォルダごとC:\Illuminaフォルダ内におく
- exeファイルのショートカットをデスクトップに作成する



TeamViewer
QuickSupport

Optimized for instant remote desktop support, this small customer module does not require installation or administrator rights — simply download, double click, and give the provided ID and password to your supporter.

Download QuickSupport

[Privacy Policy](#)

<https://www.teamviewer.com/en/download/windows/>

- **TeamViewer Portableでも代用可能**

- TeamViewerのウェブページでTeamViewer Portableをダウンロード
- インストールする必要がない

2) TeamViewerの利用方法

全ての装置で共通（リモート接続時に毎回）

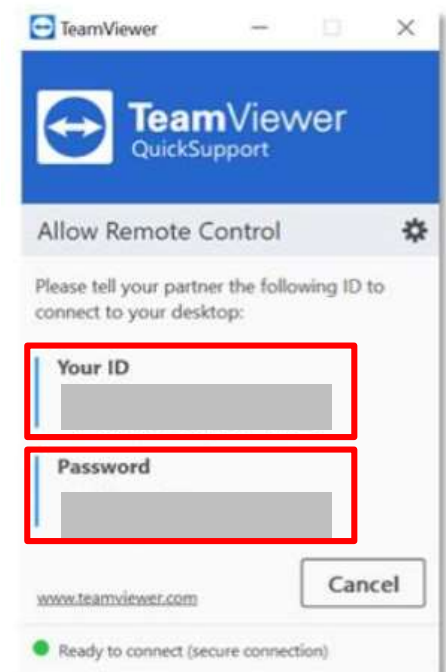
- デスクトップに保存したTeamViewer QuickSupportまたはTeamViewer Portableのアプリケーションをダブルクリックして起動する



- 装置固有の情報（Your IDとPassword）をイルミナスタッフに伝え、接続を開始する

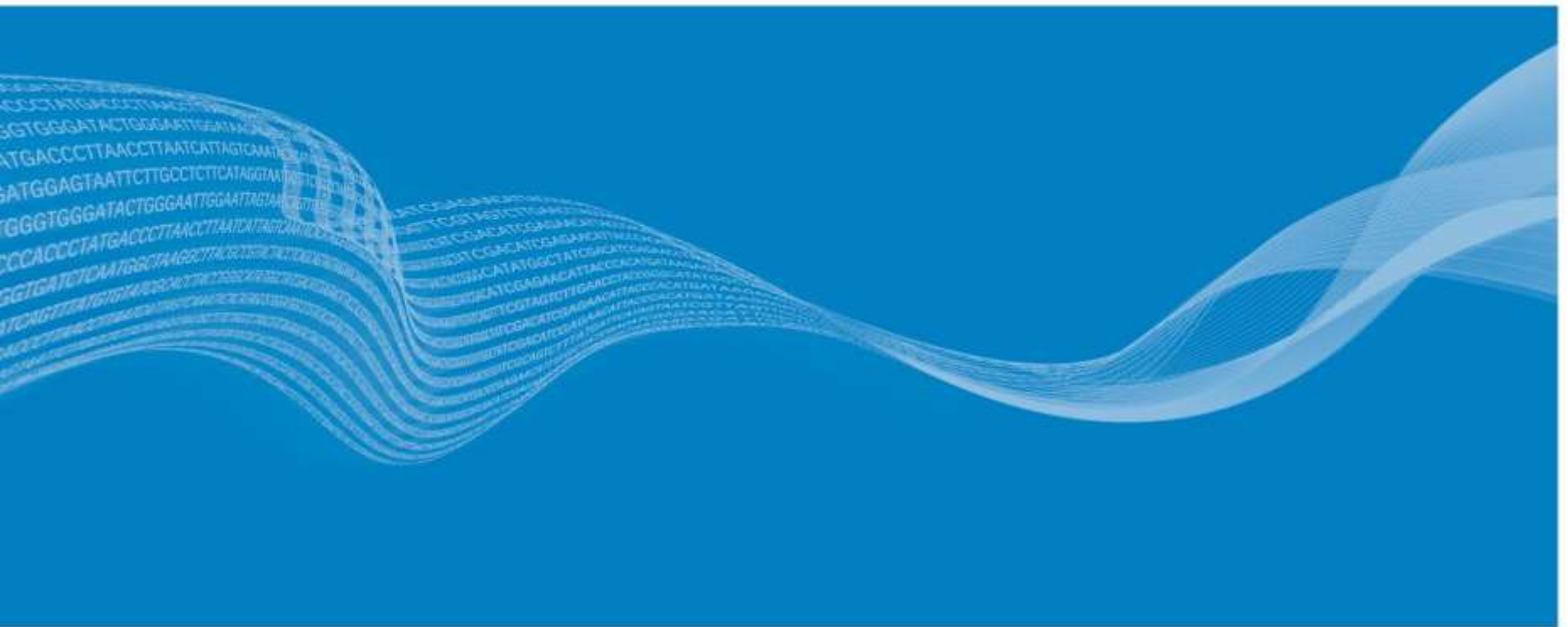
- イルミナスタッフはTeamViewerが起動中のみ装置にアクセスできる
- Passwordは起動時に毎回変わる
- TeamViewerを起動しなおした時には、再度接続する必要がある

TeamViewer起動時の画面

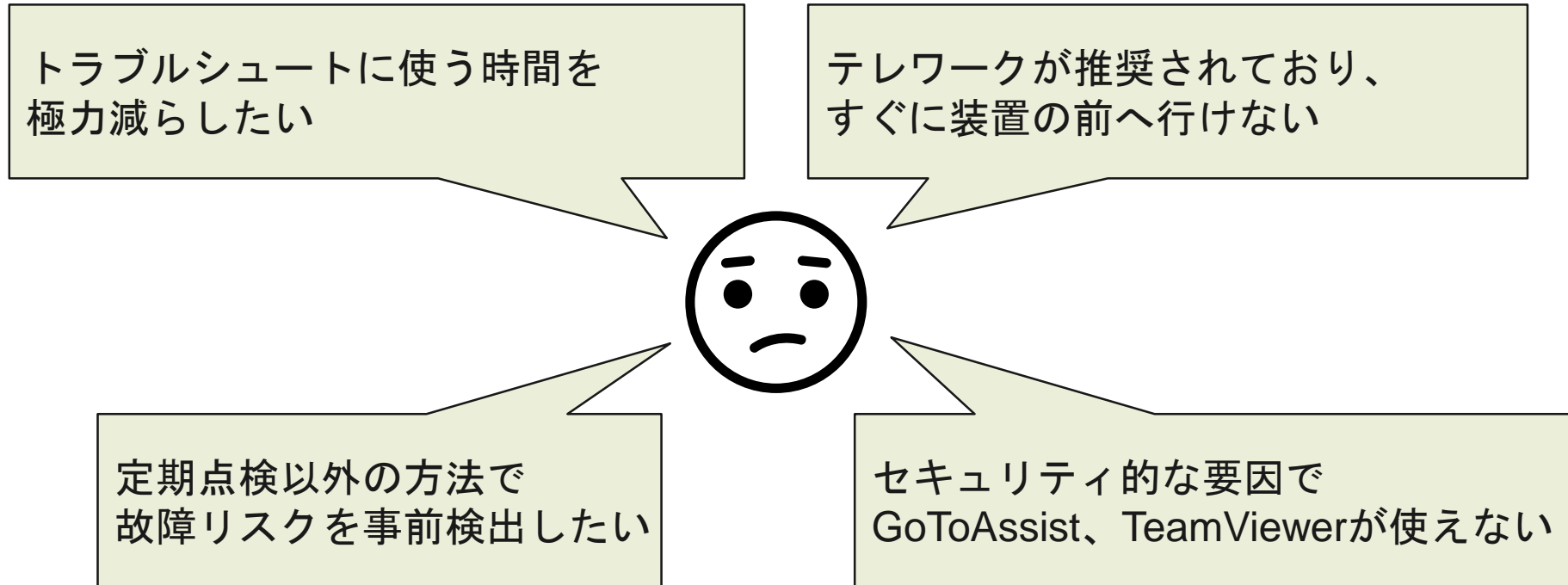


イルミナリモートサービス Illumina Proactive

- Illumina Proactiveの概要



Illumina Proactiveが推奨される場面



このような場合にはぜひ Illumina Proactiveをご検討ください

Illumina Proactiveとは

- 全てのイルミナ製シーケンサーに搭載されている無償の自動モニタリングサービス
 - 定期的に装置性能データを自動アップロード（詳細は後述）
 - 迅速なトラブルシュートと装置故障リスクの予測が可能
- 装置がインターネットに接続されていればサービスの有効化に特殊な設定は必要なし
 - 装置がインターネットに接続されていれば、チェックボックスにチェックをいれるだけ（詳細は後述）



ILLUMINA Proactiveにより送信される情報 (装置性能データとは?)

配列情報はモニターされず、イルミナからアクセスできません

	ランパフォーマンス	装置の設定情報	ランの設定情報
収集されるデータ	<ul style="list-style-type: none">Q-scoresエラーレート装置ログ	<ul style="list-style-type: none">装置シリアル番号ソフトウェアバージョン	<ul style="list-style-type: none">ラン設定条件試薬ロット番号解析の設定とログ
目的	障害のリスク予測、障害の検出、トラブルシューティング		

ご注意ください点

- 上記以外のデータが必要となった場合、手動でのデータ送信をお願いする場合がございます
- 装置によって回収されるログの種類が異なります
- ランセットアップ時に入力いただく Sample ID は送信されます

Illumina Proactiveで期待できる効果

- **トラブルシューートの効率化**

- データをお送りいただくステップが省略されることで、トラブルシューートにかかる時間が短縮
- お客様がすぐに装置の前に行けない状況でもトラブルシューートが開始可能

- **ダウンタイムの軽減**

- 装置の故障リスク自動検出機能により計画外のダウンタイムを軽減

Illumina Proactiveを活用いただくことで

時間・労力・試薬・サンプルの損失低減が期待されます

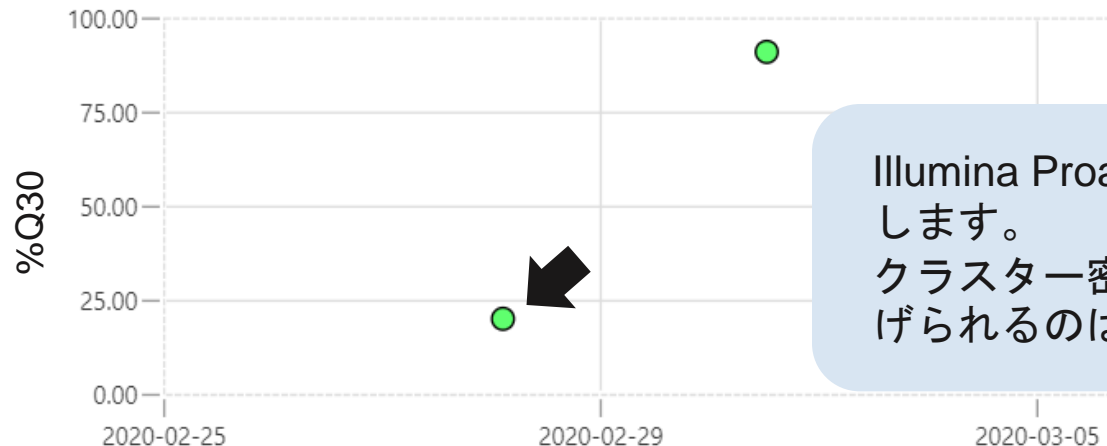
ILLUMINA Proactiveを利用するメリット実例

～複数ランの結果確認や比較編①～

- 時系列的にランをモニタリングできるため、イルミナが過去のランや最近の傾向を分析し、お客様へご案内できる
- 例) NextSeqのランでクオリティ値が低かった



クラスター密度が高かったことが原因と思うが、他に原因はないか？



ILLUMINA Proactive経由で結果を拝見します。
クラスター密度以外の原因として挙げられるのは、



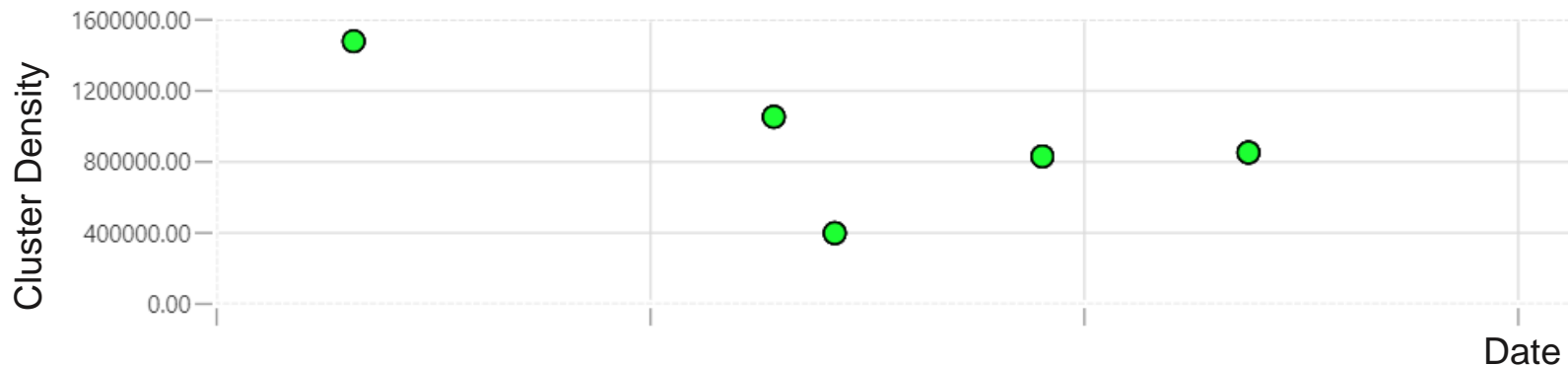
装置が別のラン中であつたり、お客様が装置から離れた場所においてもイルミナがデータを確認可能。

ILLUMINA Proactiveを利用するメリット実例 ～複数ランの結果確認や比較編②～

- 例) 最近、MiSeqでクラスター密度が低く、データ量が不足



クラスター密度が以前よりも下がってきている原因は？



各ランのデータを拝見すると、たしかにクラスター密度が低下している傾向がありますね。画像ファイルを拝見したところ、、、



お客様からイルミナへ、複数のランデータをお送りいただく必要はなし！
また、装置内にデータが残っていなくても、過去のランを確認可能。

illumina Proactiveを利用するメリット実例

～進行中のランをモニタリング編～

- 進行中のランのデータも共有されるため、イルミナがランの途中経過を確認し、トラブルシューティングに進むことが可能
- 例) 現在のランの進捗が心配



前回失敗したランの再ランを開始したが、イルミナでも確認してほしい



今回は期待されるクラスター密度が得られており、現在のところクオリティは、、、



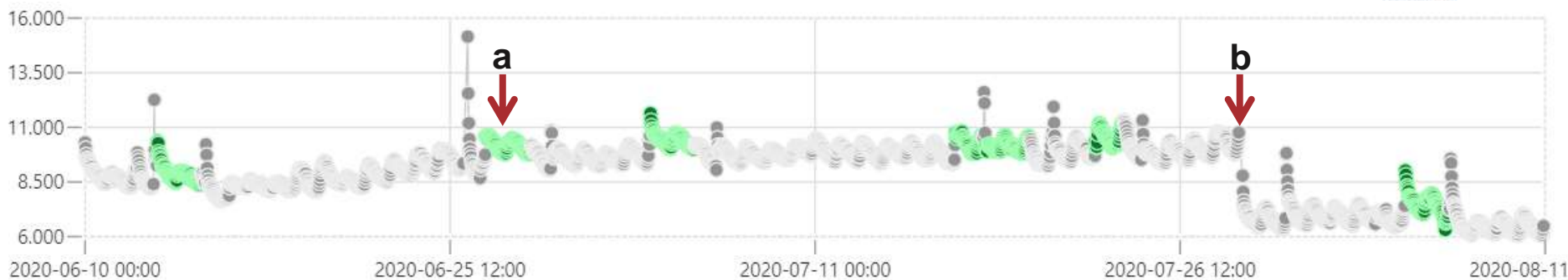
進行中のランでも、クラスター密度や%PF値などのパラメータを確認可能。

illumina Proactiveを利用するメリット実例

～アラート機能編①～

- 装置の故障リスク等が自動検出され、アラートがイルミナに送られることで、お客様へ予防的な修理をご提案できる
- 例) MiSeqの試薬庫内の温度
通常は4°Cほどに保たれているが9°C以上が続くと、イルミナにアラートが送信される

お客様、試薬庫のドアが開いたままであったり、室温が高くはありませんか？



- a. プロアクティブアラートをイルミナが受信し、お客様に状況をヒアリング
b. 装置の不具合と判断し、エンジニアがパーツを交換→庫内温度が正常に戻った

ILLUMINA Proactiveを利用するメリット実例

～アラート機能編②～

- 例) iSeq100のランでクラスターが検出されないエラーが発生



エラー : The software does not detect clusters and has ended the run.

iSeq Control Software上にエラーが表示されるが、イルミナにも同様のアラートが送信される

お客様、エラーのログや試薬の情報はIllumina Proactiveで拝見しました。ライブラリー情報とシステムチェックについて確認させていただきますか？



ライブラリー調製に使用したキットは〇〇〇です。システムチェックは、

お客様からお問い合わせをいただく前にイルミナがトラブルを確認し、速やかにトラブルシュートを開始することが可能になる。

プロアクティブアラートの例（2020年8月現在）

装置	構成品	不具合の状態	対応している Control Softwareの バージョン
iSeq	Consumables	クラスターが検出されなかった	全て
MiniSeq	Flowcell Holder	ヒーターの不良	全て
	Ebox Fan	ファンの動作不良	全て
MiSeq、 MiSeqDx	Optics	光学系パーツの動作不良	全て
	Reagent Chiller	試薬庫内の温度上昇	v3.1 以上
NextSeq、 NextSeqDx	Imaging Module	Intensityの低下	全て
NextSeq 1000/2000	Reagent Chiller	試薬庫内の温度上昇	全て

順次、アラートの機能がアップデートされていく予定です。

プロアクティブアラートの例（2020年8月現在）

装置	構成品	不具合の状態	対応している Control Softwareの バージョン
HiSeq X/3000/4000	Laser	パワーの低下や動作不良など	v3.3.76 以上
	Flowcell Holder	ヒーターの不良	v3.3.76 以上
	Reagent Chiller	試薬庫内の温度上昇	v3.3.76 以上
NovaSeq	Flowcell Holder	ヒーターの不良	全て
	Reagent Chiller	試薬庫内の温度上昇	全て
	Optics	光学系パーツの動作不良	全て
	System Thermal	ファンと冷却ポンプの不良	全て
	Pressure Sensor	Pressureの上昇（S1とS2フローセルでのみ検出）	v1.2以上
	Fluidics System	通常と異なるPressureやランのクオリティメトリクスの挙動	v1.2以上

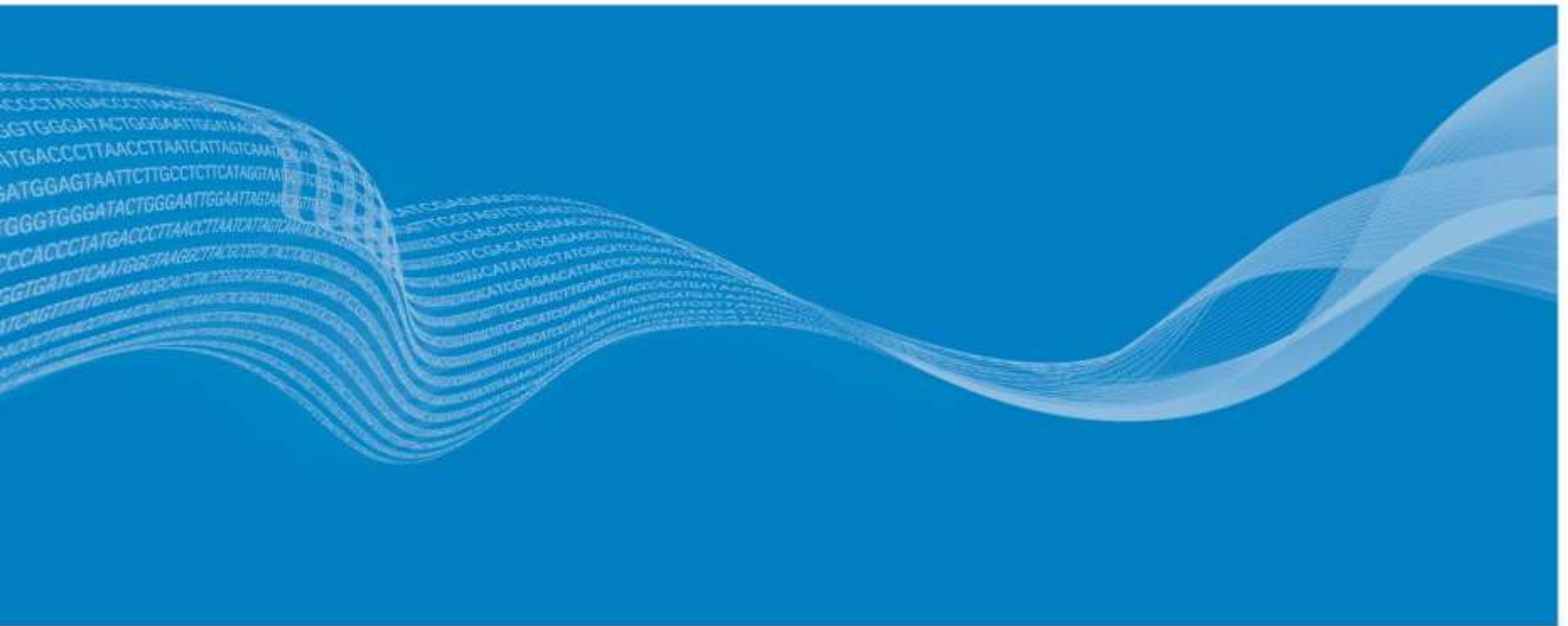
順次、アラートの機能がアップデートされていく予定です。

Illumina Proactiveのメリットまとめ

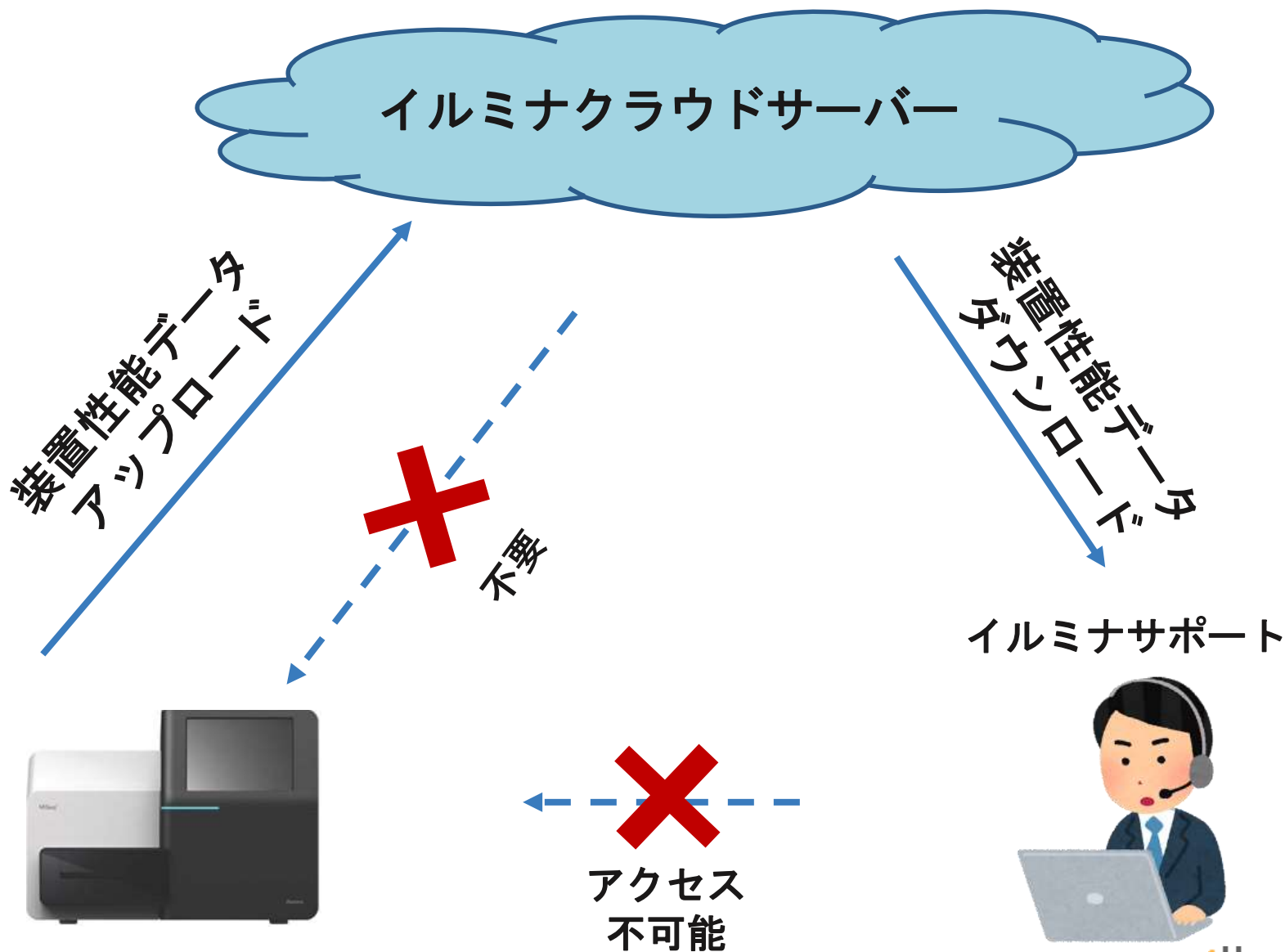
- **装置性能データを定期的に自動アップロード**
 - トラブル発生時にお客様にデータをお送りいただく負担を軽減
 - お客様がすぐに装置の前へ行けない状況でもすぐにトラブルシューートの開始が可能
- **複数ランの結果確認や比較**
- **進行中のランをモニタリング可能**
- **エラーや装置故障リスクのアラート機能**
 - エラーや装置故障リスクが検出されるとイルミナサポートチームに通知がくる
 - お客様からお問い合わせいただく前にトラブルシューートが開始可能になる場合がある
 - 装置故障リスクを自動検出し、予防的な修理等をプロアクティブにご提案できる可能性

イルミナリモートサービス Illumina Proactive

- Illumina Proactiveのセキュリティ



Illumina Proactiveの通信様式

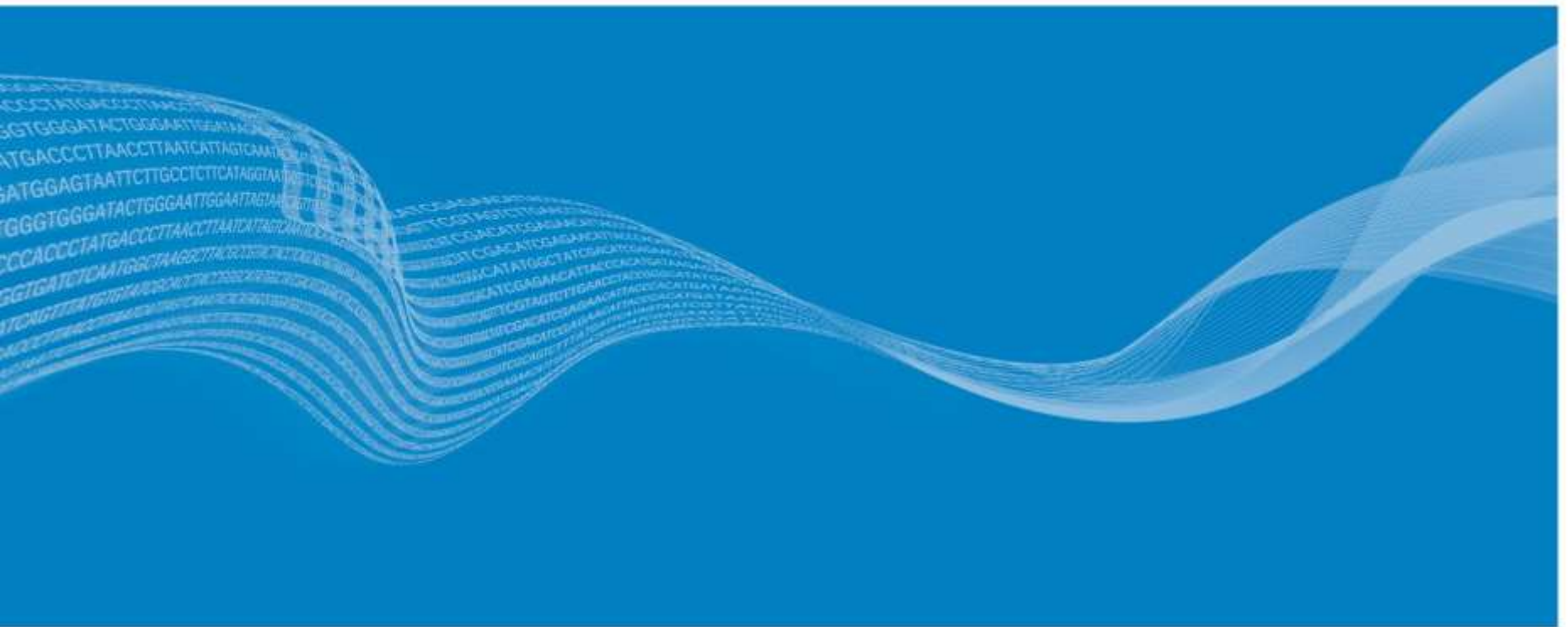


Illumina Proactiveのセキュリティについて

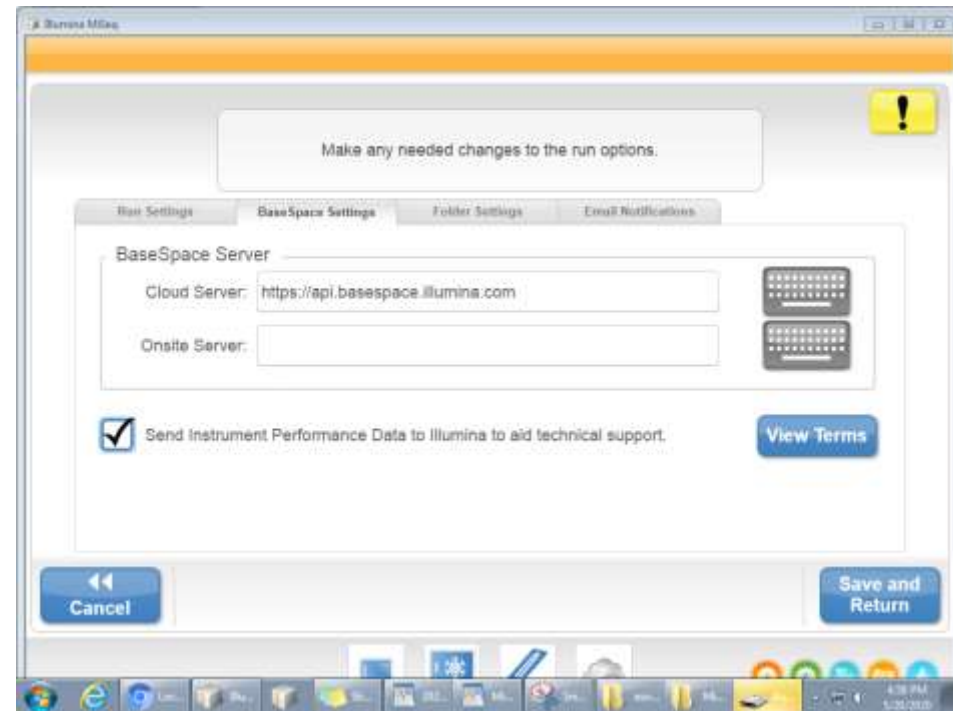
- イルミナから装置へ直接アクセスすることはできない
- イルミナクラウドサーバーはAWS上に構築
 - イルミナクラウドサーバー（データアップロード先）は高い安全性を持つAWS（Amazon Web Service）上に構築
- 安全な通信
 - 通信にはAPI（Application Programming Interface）が使用されており、データはTLS（Transport Layer Security）により暗号化
- 使用するポート
 - インバウンド（内向き）ポートは不要
 - データ送信には一般的なウェブブラウザ閲覧と同様のTCP Port 443, 80, 8080を使用

イルミナリモートサービス Illumina Proactive

- Illumina Proactiveを有効にする方法



(例) MiSeq (Control Software v3.1)での設定



- ホーム画面からRun Optionsを選択
- BaseSpace SettingsタブでSend Instrument Performance Data to Illuminaにチェックを入れる

※装置がインターネット接続なしの場合はチェックを入れないでください

各装置におけるIllumina Proactive設定資料

- 下記ウェブページから装置毎の設定資料をご覧いただけます

<https://jp.illumina.com/services/instrument-services-training/product-support-services/instrument-monitoring.html?langsel=/jp/>

ウェブページ

お使いの装置を接続する方法

装置とIllumina Proactiveとの接続にかかる時間はわずか数秒です。装置制御ソフトウェアを使い、ランの開始前に「Send Instrument Performance Data to Illumina（装置性能データをイルミナに送信）」の横にあるチェックボックスにチェックを入れるだけです。お使いの装置の設定を変更する方法の詳細については、以下の資料をご覧ください。

[iSeq 100 システム >](#)

[MiniSeq システム >](#)

[MiSeq システム >](#)

[NextSeq システム >](#)

[HiSeq システム >](#)

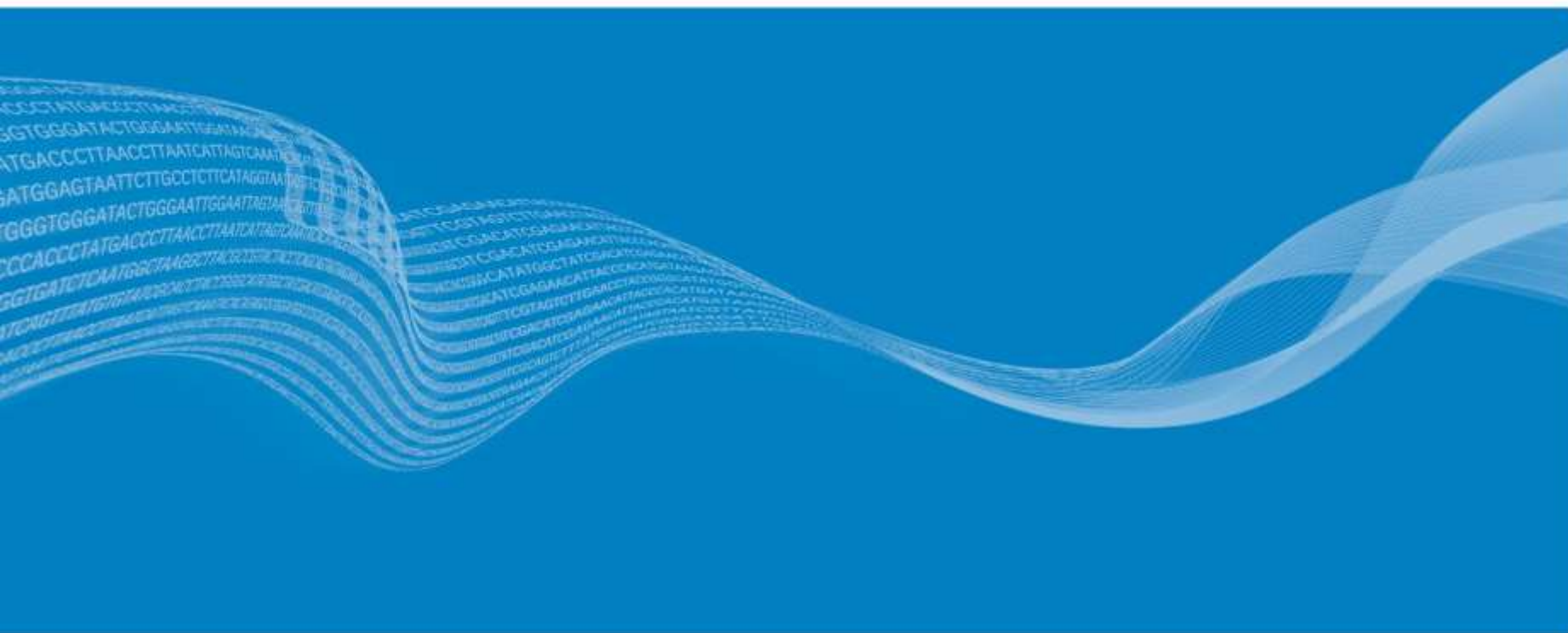
[NovaSeq 6000 システム >](#)

[iScan システム >](#)

(例) iSeq 100システムの資料



参考資料



ウェブページ・ドキュメント

- **Illumina Proactiveウェブページ**

<https://jp.illumina.com/services/instrument-services-training/product-support-services/instrument-monitoring.html>

- **Illumina Proactiveテクニカルノート**

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/technotes/illumina-proactive-technical-note-1000000052503-translations/illumina-proactive-technical-note-1000000052503-jpn.pdf>

ビデオ

- **Illumina Proactiveのご紹介**

<https://www.youtube.com/watch?v=Z1g-GLnfEH4&feature=youtu.be>

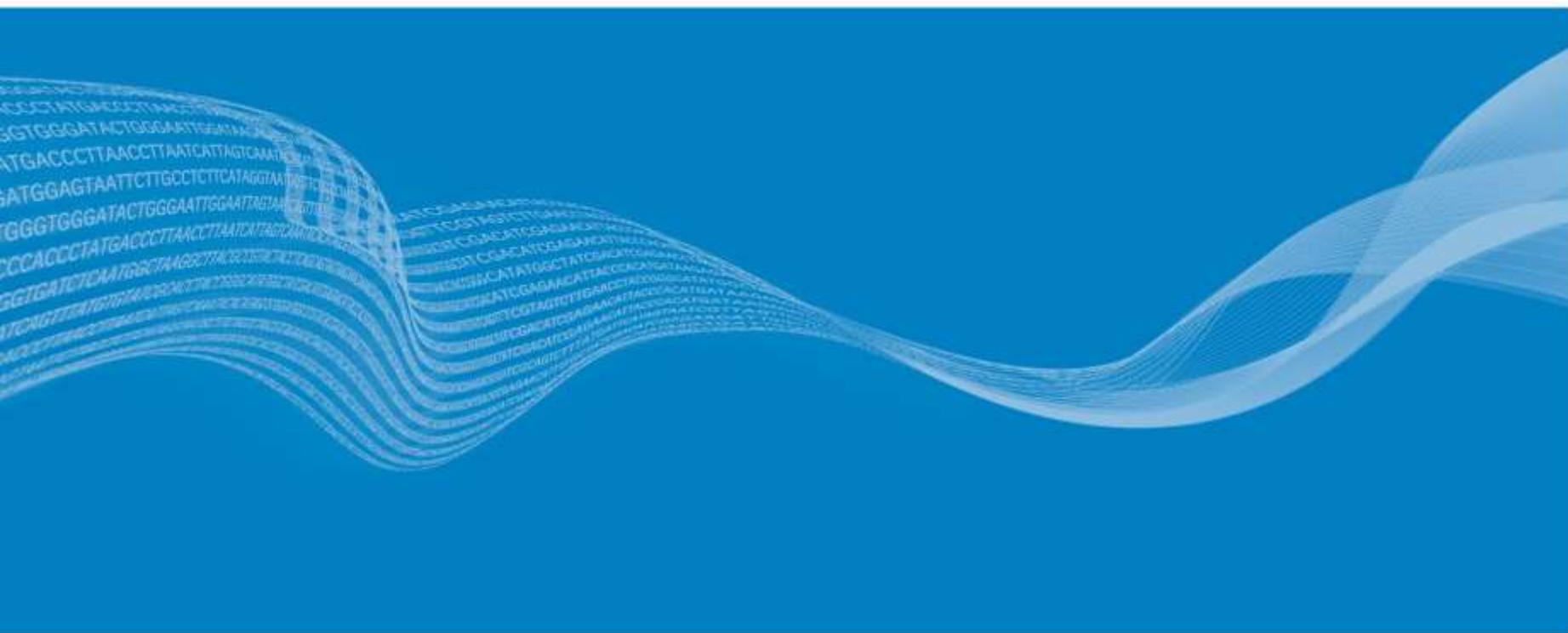
- **Illumina Proactiveの利点**

<https://www.youtube.com/watch?v=plBKMuoY69o&feature=youtu.be>

- **Illumina Proactive導入のためのIT要件**

<https://www.youtube.com/watch?v=FAv1lxbveBA&feature=youtu.be>

まとめ



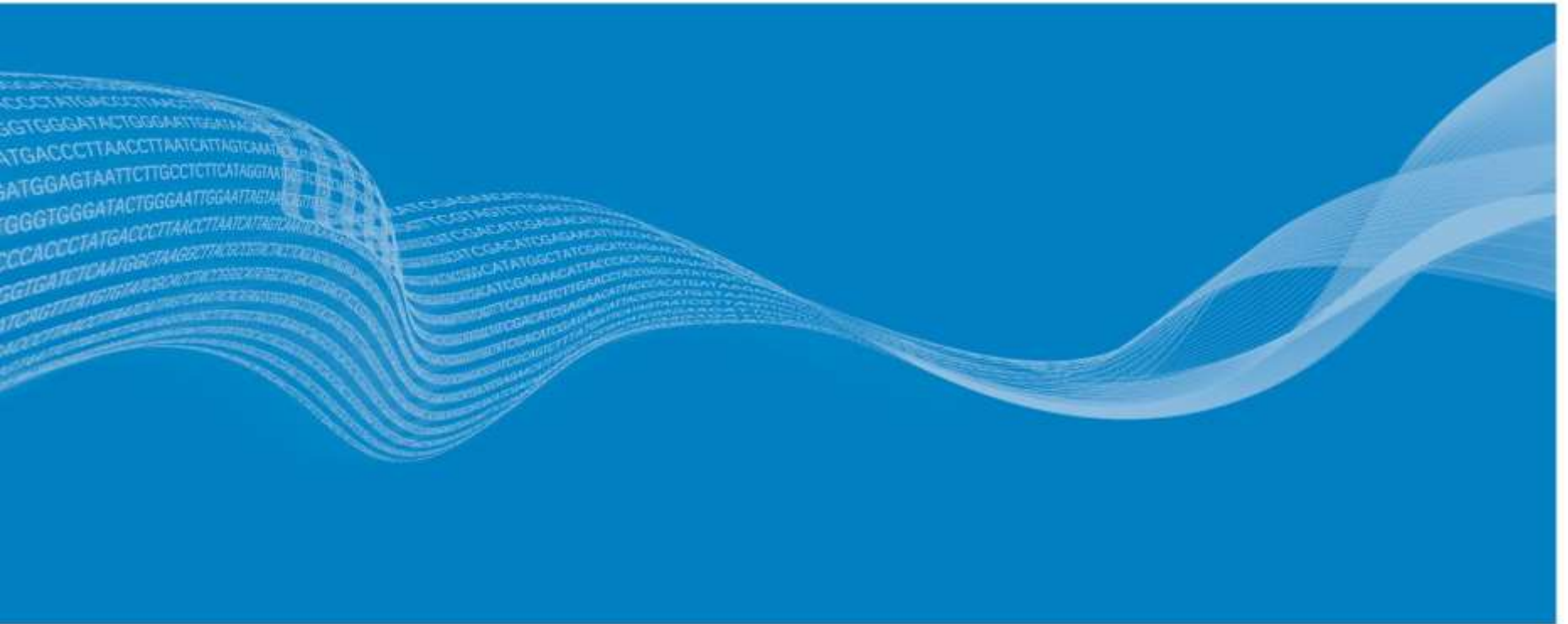
本セミナーのまとめ

- リモートサービスをご利用いただくことで、お客様の時間・労力等のご負担を軽減可能（要インターネット接続）

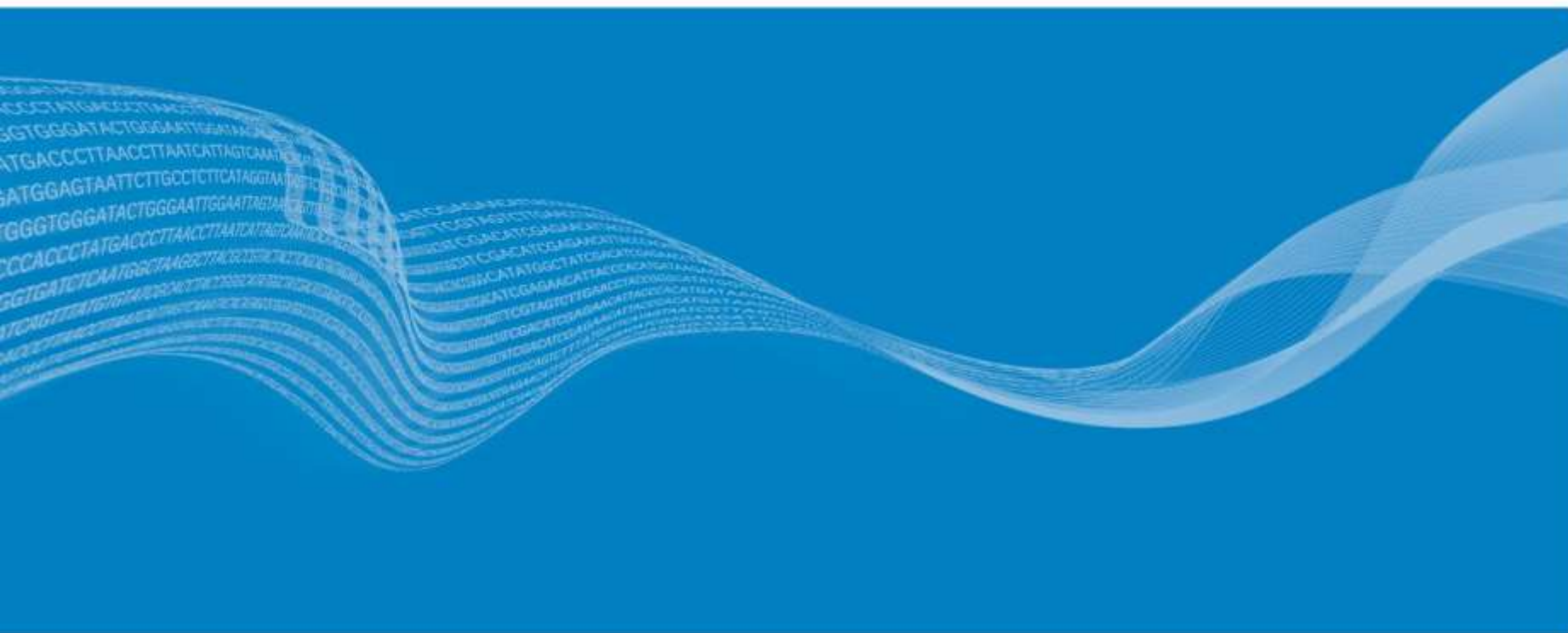
リモートサービスの種類と特徴

	GoToAssist TeamViewer	Illumina Proactive
接続の方法	毎回アプリケーションを起動し、必要情報を入力	コントロールソフトウェアから一度のみ設定
共有されるデータ	必要な全てのデータ	主要なデータ （回収できないファイル有）
共有のタイミング	必要時のみ	定期的に自動アップロード
装置の遠隔操作	可能	不可能
追加機能	装置ソフトウェアの不具合等にも迅速に対応可能	性能モニタリング （故障リスク自動検出）

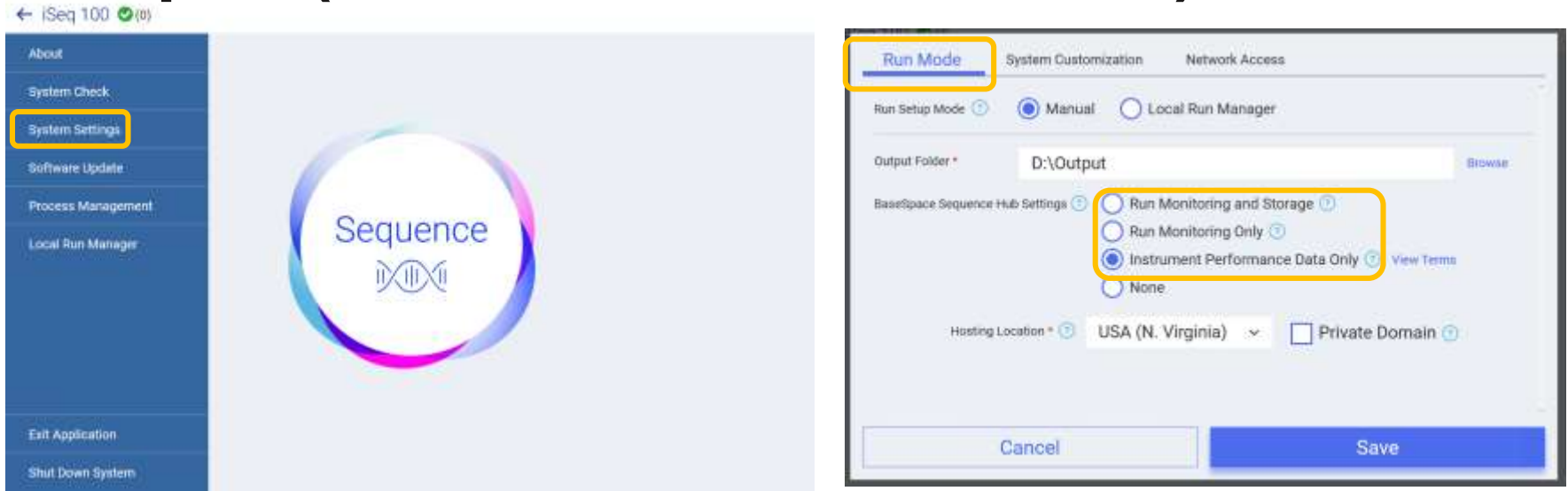
ご清聴ありがとうございました



Appendix



iSeq 100(Control Software v1.3以前)

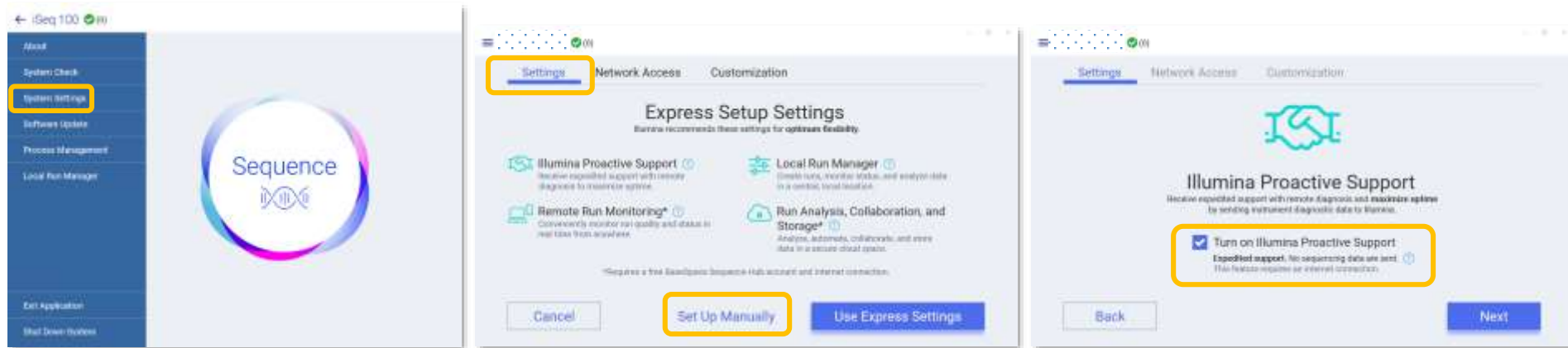


- ホーム画面から**System Settings**を選択
- **Run Mode**タブを選択
- **None**以外のいずれかをチェック

PDF資料リンク

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-iseq.pdf>

iSeq 100 (Control Software v1.4以降)

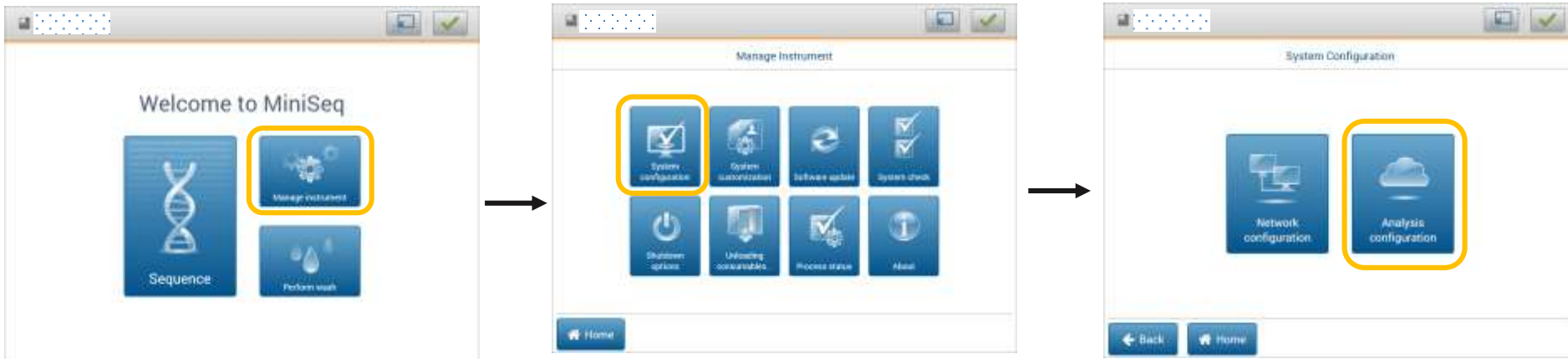


- ホーム画面から**System Settings**を選択
- **Settings**タブ→ **Set up Manually**を選択
- **Turn on Illumina Proactive Support**をチェック

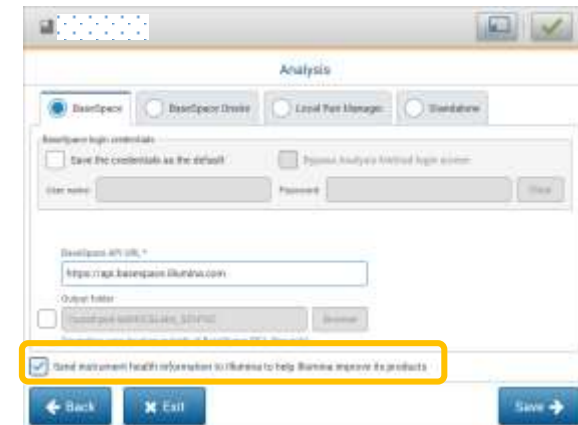
PDF資料リンク

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-iseq.pdf>

MiniSeq (Control Software v1.x)



- ホーム画面から**System configuration**を選択
- **System configuration**、**Analysis configuration**の順にクリック
- BaseSpaceタブで**Send Instrument Performance Data to Illumina**にチェックを入れる



PDF資料リンク

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-miniseq.pdf>

MiniSeq (Control Software v2.0)

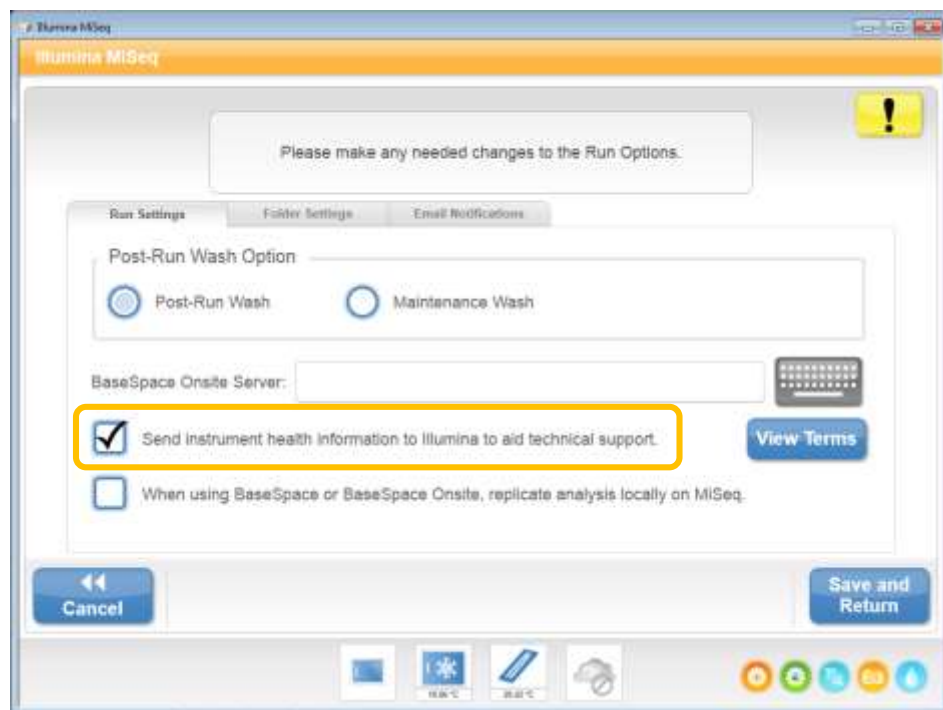


- ホーム画面から**System configuration**を選択
- **System Customization**をクリック
- **Send Instrument Performance Data to Illumina**にチェックを入れる

PDF資料リンク

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-miniseq.pdf>

MiSeq (Control Software v2.x)

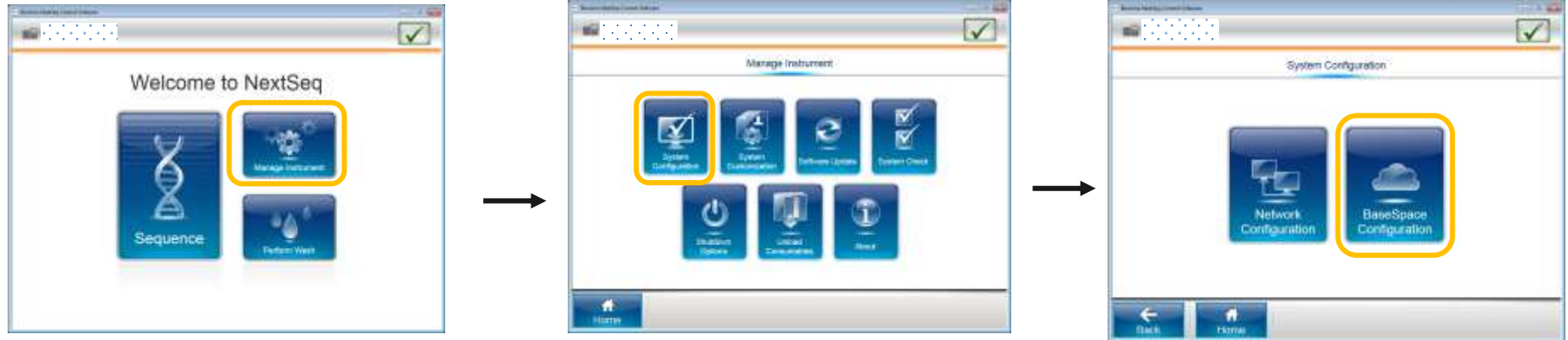


- ホーム画面からRun Optionsを選択
- Run SettingsタブでSend Instrument Performance Data to Illuminaにチェックを入れる

PDF資料

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-miseq.pdf>

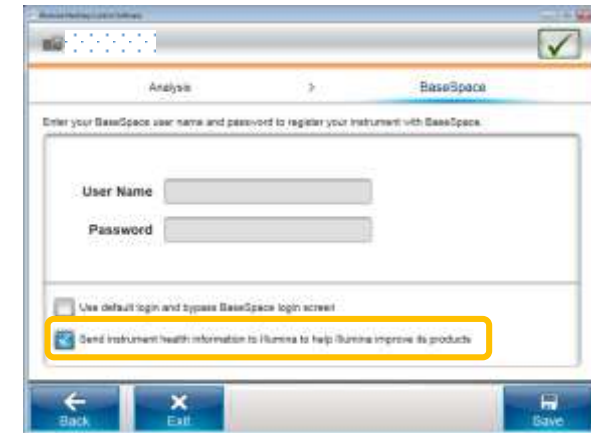
NextSeq 500/550 (Control Software v2.x)



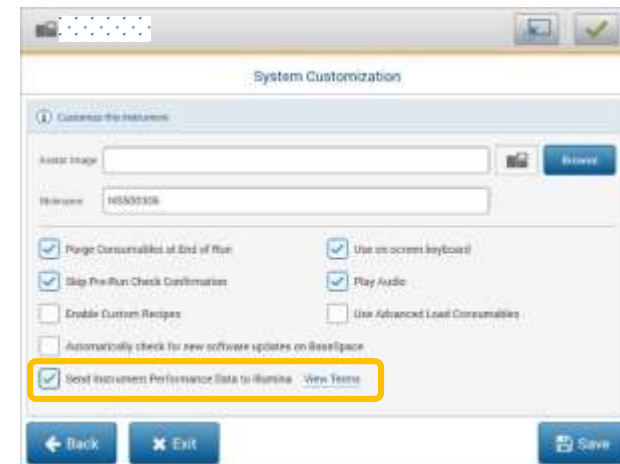
- ホーム画面から**Manage Instrument**を選択
- **System configuration**、**BaseSpace Configuration**の順にクリック
- BaseSpaceタブに移って**Send Instrument Performance Data to Illumina**にチェックを入れる

PDF資料

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-nextseq.pdf>



NextSeq 500/550 (Control Software v4.0)

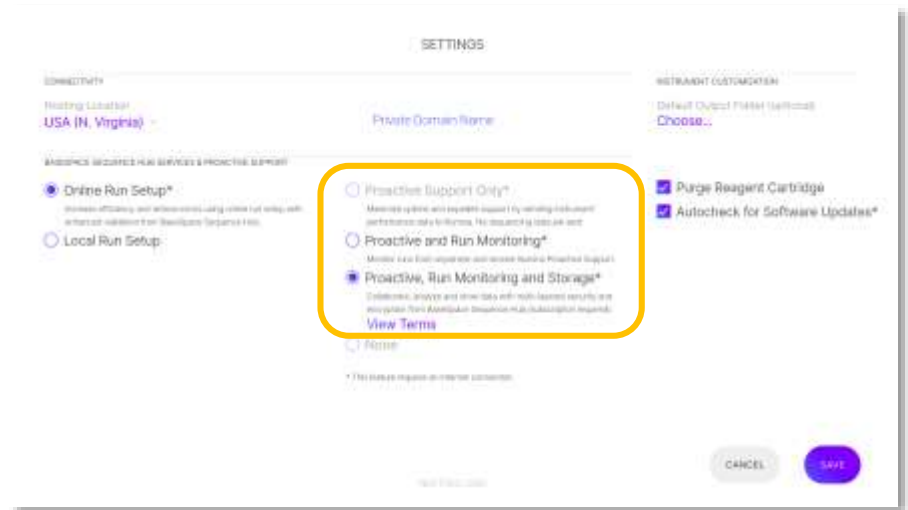
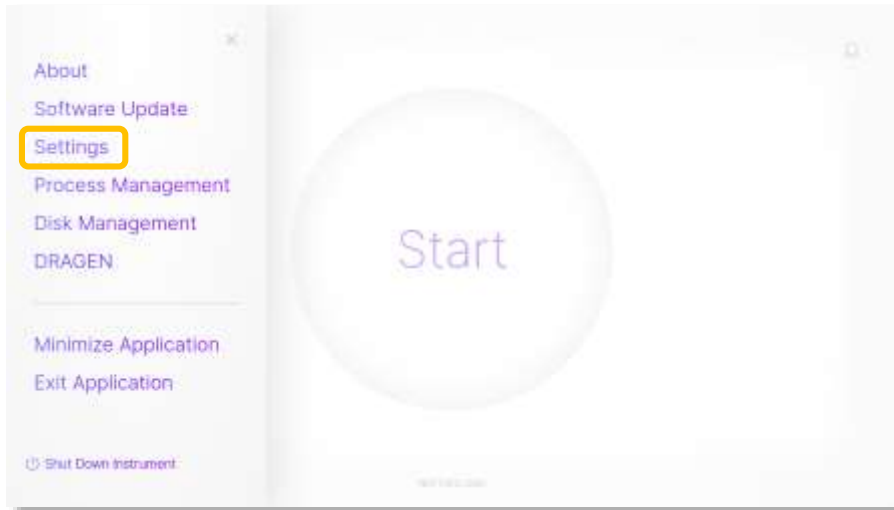


- ホーム画面からManage Instrumentを選択
- System Customizationをクリック
- Send Instrument Performance Data to Illuminaにチェックを入れる

PDF資料

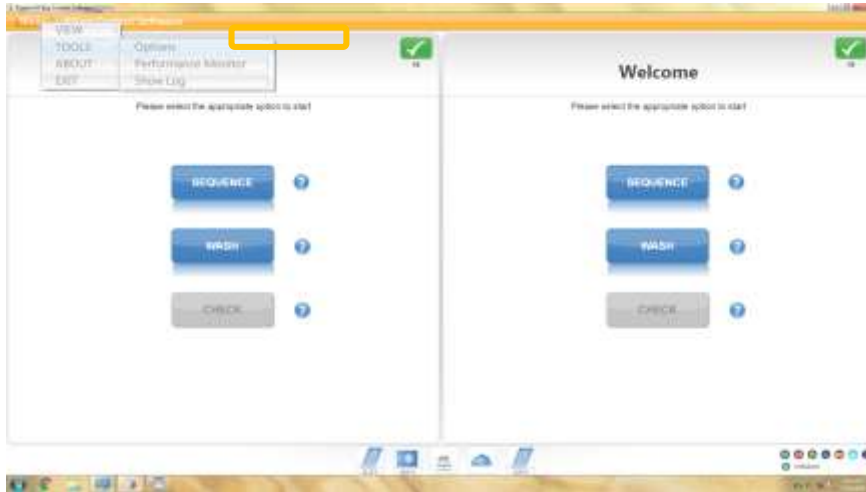
<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-nextseq.pdf>

NextSeq 2000



- ホーム画面からSettingsを選択
- Hosting Location 「USA (N. Virginia)」 を選択
- None以外のいずれかにチェックを入れる

HiSeq 2500, 3000/4000, X

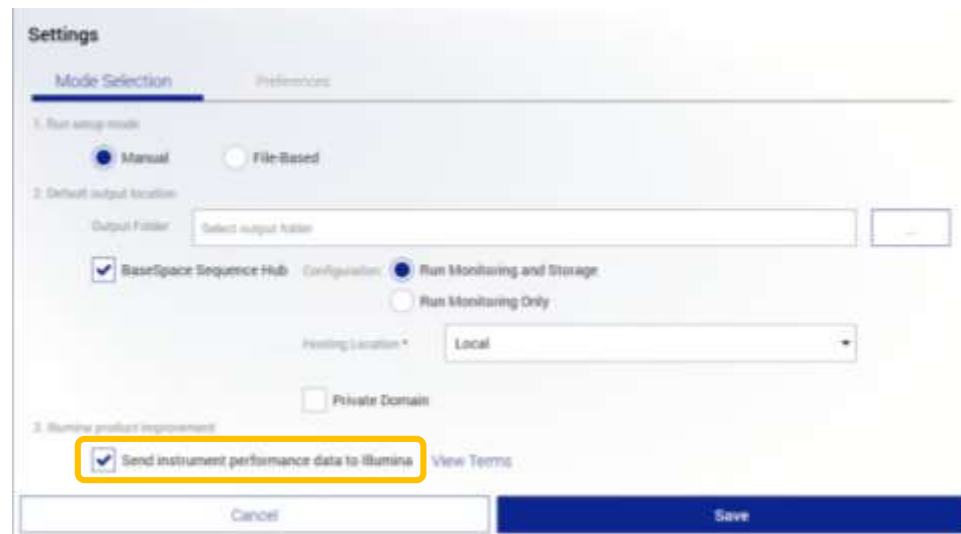


- Home画面からMenuボタンをクリックし、Tools > Optionsを選択
- Optionsウィンドウ内、Send Instrument Performance Data to Illuminaにチェックを入れ、OKで保存。

PDF資料

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-hiseq.pdf>

NovaSeq



- ホーム画面から**Settings**を選択
- **Mode Selection**タブで**Send Instrument Performance Data to Illumina**にチェックを入れる

PDF資料リンク

<https://jp.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/flyers/proactive-system-connectivity-guide-novaseq.pdf>