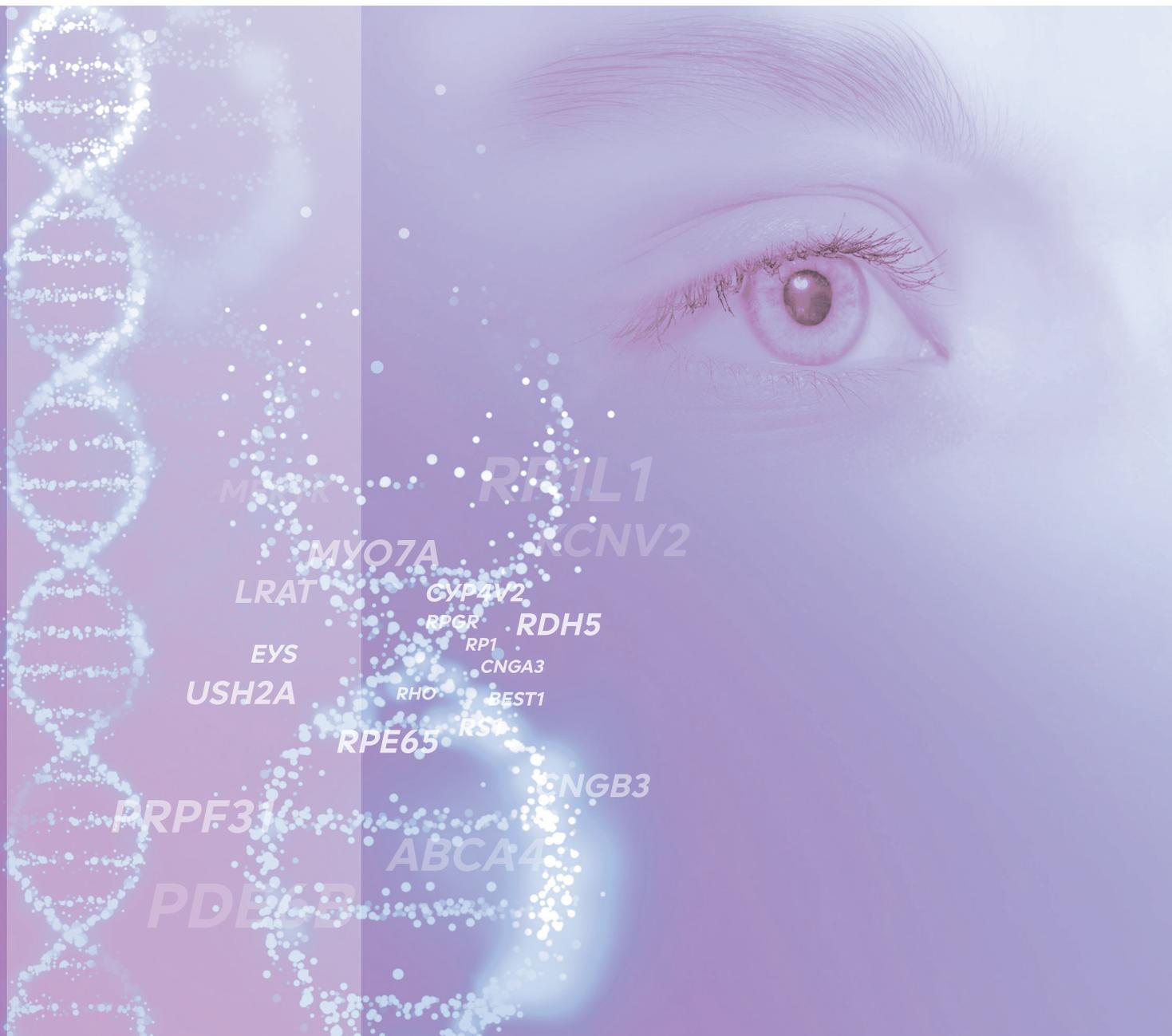


生殖細胞系列遺伝子変異解析セット(疾患原因遺伝子検査用)

PrismGuide™ IRDパネル システム



生殖細胞系列遺伝子変異解析セット(疾患原因遺伝子検査用)

PrismGuide™ IRDパネル システム

【使用目的又は効果】

本品は、遺伝性網膜ジストロフィと診断された患者又は疑われる患者の疾患原因遺伝子の情報を取得する。

【使用目的または効果に関連する使用上の注意】

本品による疾患原因遺伝子の情報に基づく診断や治療方針、ロービジョンケア等の決定においては、遺伝性網膜ジストロフィに精通した医師が、最新の医学知見に基づき、自覚症状、臨床症状及び他の関連する検査結果とあわせて、総合的に判断すること。

【承認条件】

遺伝性網膜ジストロフィに関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び運用指針を遵守した上で、遺伝性網膜ジストロフィパネル検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。

承認番号:30500BZX00129000

承認月日:令和5年5月31日

CONTENTS

PrismGuide™ IRDパネル システムによる ゲノムプロファイリング検査	4
PrismGuide™ IRDパネル システム 構成品 (コンビネーション医療機器)	5
PrismGuide™ IRDパネル システムと 組み合わせて使用する医療機器	5
PrismGuide™ IRDパネル システムの検出遺伝子	5
PrismGuide™ IRDパネル システムの対象疾患	6
PrismGuide™ IRDパネル システムの特徴	6
臨床研究試験	7
検査の流れ	8
提出検体情報	9
PrismGuide™ NET	10
解析結果レポート	11
関連資料・Webサイト	23

PrismGuide™ IRDパネル システムによる ゲノムプロファイリング検査

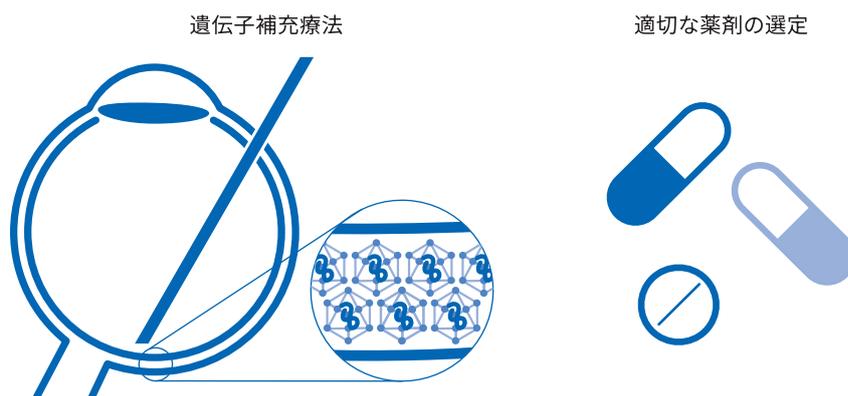
PrismGuide™ IRDパネル システムは遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited Retinal Dystrophy, IRD) の診断を受けた患者もしくは疑いのある患者に対し、IRD関連遺伝子を網羅的に解析して原因遺伝子を特定することで、遺伝子補充療法や適切なロービジョンケアなど、早期の個別化治療と患者ケアへ繋げることを目的としています。

個人に合わせた的確な遺伝カウンセリング、治療計画、 ロービジョンケア計画のための情報提供

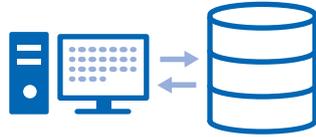
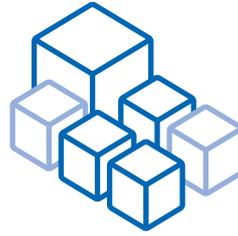
【個々に合った遺伝カウンセリング・ロービジョンケア計画】



【個別化医療の実現】

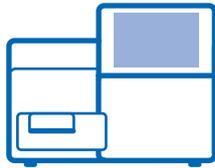


PrismGuide™ IRDパネル システム 構成品 (コンビネーション医療機器)

PrismGuide™
IRDパネル 解析プログラムPrismGuide™
IRDパネル キット

PrismGuide™ IRDパネル システムと組み合わせて使用する医療機器

MiSeq™Dx システム



*MiSeq™Dx システムは本品の構成には含まれません。
 一般的名称：遺伝子解析装置
 医療機器製造販売届出番号：13B1X10303000002
 製造販売元：イルミナ株式会社

PrismGuide™ IRDパネル システムの検出遺伝子

検出遺伝子 (82遺伝子)					
ABCA4	CNGA1	GUCA1A	NRL	PRPH2	RPGR
ADGRV1	CNGA3	GUCY2D	NYX	RBP3	RPGRIP1
AIPL1	CNGB1	IDH3B	PCARE	RDH12	RS1
BEST1	CNGB3	IMPDH1	PDE6A	RDH5	SAG
C8orf37	CRB1	IMPG2	PDE6B	RGR	SEMA4A
CA4	CRX	IQCB1	PDE6C	RGS9BP	SNRNP200
CACNA1F	CYP4V2	KCNV2	PDE6G	RHO	SPATA7
CDH23	DHDDS	KLHL7	POC1B	RLBP1	TOPORS
CDHR1	DRAM2	LRAT	PRCD	ROM1	TTC8
CEP290	EYS	MAK	PROM1	RP1	TULP1
CERKL	FAM161A	MERTK	PRPF3	RP1L1	USH2A
CFAP410	FSCN2	MYO7A	PRPF31	RP2	ZNF513
CHM	GNAT2	NMNAT1	PRPF6	RP9	
CLRN1	GRK1	NR2E3	PRPF8	RPE65	

PrismGuide™ IRDパネル システムの対象疾患

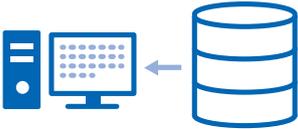
本システムが対象とする疾患		
遺伝性網膜ジストロフィ (IRD)	網膜色素変性	網膜色素変性症 (指定難病 告示番号90) 1. 網膜色素変性症 2. 杆体ジストロフィ 3. 杆体錐体ジストロフィ 4. その他 バルデー・ビードル症候群 (小児慢性特定疾病 告示番号90)
	黄斑ジストロフィ	アッシャー症候群 (指定難病 告示番号303) 黄斑ジストロフィ (指定難病 告示番号301) 1. 卵黄状黄斑ジストロフィ (ベスト病) 2. Stargardt病 3. オカルト黄斑ジストロフィ 4. 錐体ジストロフィ、錐体桿体ジストロフィ 5. X連鎖性若年網膜分離症
非遺伝的要因由来の疾患と想定されるものの遺伝学的検査を実施しなければ確定できない患者 (鑑別診断)		

PrismGuide™ IRDパネル システムの特徴

病的バリエーションの評価

① PrismGuide™ IRDパネル 解析プログラム

塩基配列情報のみで評価 (18基準)



HGMD等のDB



出力ファイル
・サマリーレポート
・シーケンシングレポート

ACMGに準拠した
生殖細胞系列病的バリエーション評価方法

② エキスパートパネル

家系情報や臨床情報を必要とする残りの10基準を含めたACMGガイドラインの全28基準を評価



学会ガイドライン:
「網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」に基づく

本製品の解析プログラムには病的バリエーションを評価する機能が含まれており、検出されたバリエーションは、本解析プログラムが参照するデータベースと照合され、ACMGガイドライン・基準に基づく病原性評価が行われます。病原性評価には検出された個々の変異に対し病原性に関する28の基準が使用されますが、そのうち病原性に関する10の基準、及び良性に関する8の基準に関する該当性の評価がなされた後、5つの分類 (Pathogenic, Likely Pathogenic, Benign, Likely Benign, Uncertain Significance) に基づき病原性を判定しています。本製品の解析プログラムは28基準のうち18基準を塩基配列情報のみで評価します。

病原性判定に際し、家系情報や臨床情報を必要とする残りの10基準を含めたACMGガイドラインの全28基準による病原性の評価は、複数の専門医等から構成される医療施設のエキスパートパネルで行います。

臨床研究試験

「遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断」100症例の解析結果

本システムによる原因遺伝子同定、及び臨床所見に基づき診断された遺伝性網膜ジストロフィー患者由来の100例を対象に、本システムを用いて生殖細胞系列バリエーションの検出及び病的バリエーション情報を取得後、医療機関でのエキスパートパネルによる原因遺伝子同定率（主要評価項目）を確認しました。この臨床研究試験は先進医療B（遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断）として神戸市立神戸アイセンター病院と国立病院機構東京医療センターで実施されたものです。

主要評価項目	
エキスパートパネルによる原因遺伝子同定割合	41.0% ^{*1} (41 / 100)
副次評価項目	
シーケンス成功割合	100% (100 / 100)
候補原因遺伝子（バリエーション）同定割合	55.0% (55 / 100)
原因遺伝子同定患者のうち、本品で判定された病原性バリエーションを有する遺伝子が原因遺伝子であった患者	41.0% (41 / 100)
原因遺伝子同定患者のうち、本品で判定された病原性バリエーションを有する遺伝子とエキスパートパネルを経て確定された原因遺伝子が一致した患者	92.7% (38 / 41)
原因遺伝子同定患者のうち、本品で判定された非病原性バリエーション（VUS含む）を有する遺伝子が原因遺伝子であった患者 ^{*2}	7.3% (3 / 41)
アクションラブル率	
①全適格解析例を分母とし、遺伝形式情報に基づく遺伝カウンセリングができるようになった割合	41.0% (41 / 100)
②合併症精査を提案できた割合	4.0% (4 / 100)
解析前の遺伝カウンセリングの満足度	96.0% (97 / 101) ^{*3}
解析後の遺伝カウンセリングの満足度	97.0% (97 / 100)

*1 先行研究（エキスパートパネルを経た原因遺伝子同定率：約30%～50%）と同程度でした。Maeda A, et al. Development of a molecular diagnostic test for Retinitis Pigmentosa in the Japanese population. Jpn. J. Ophthalmol. 62, 451-457 (2018).

*2 シーケンシングレポート（全ての遺伝子変異の検出結果が記載）に、臨床的意義不明のバリエーション（Variant of uncertain significance: VUS）として報告されていました。

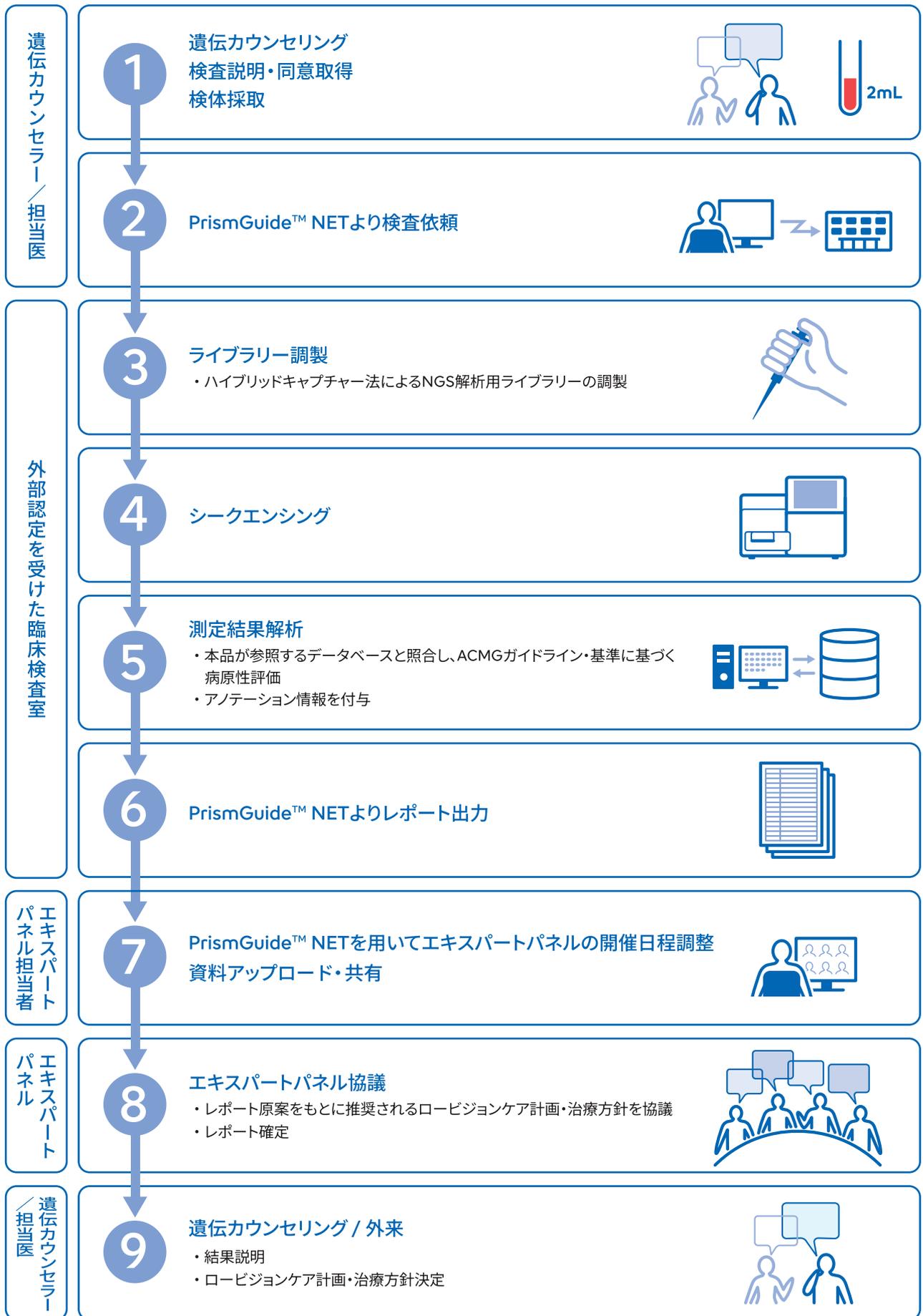
*3 遺伝カウンセリングを受けて解析に進まないという決断をされた方1名を含みます。

原因遺伝子が同定された41例中、38例（92.7%）は、本システムが判定した病的バリエーション（Pathogenic, 又はLikely pathogenic）を有する遺伝子でした。一方、3例（7.3%）は、本システムによりVUS（Variant of uncertain significance）として判定されたバリエーションを有する遺伝子であり、医療機関が保有する臨床情報や家系情報に基づくエキスパートパネルでの総合判定の結果、原因遺伝子として同定されました。

本結果より、本システムから得られた情報が、遺伝性網膜ジストロフィーの原因遺伝子同定の補助として寄与すること、ならびに医療機関のエキスパートパネルにおいて、本システムからの結果に加え、臨床情報や家系情報に基づき病原性有無に係る総合判定を行う運用が妥当であることが示されました。

なお、原因遺伝子が同定できた41名全員が、正確な遺伝形式に基づく遺伝カウンセリングの実施ができました。

検査の流れ



提出検体情報

本検査は血液(全血)を用います。

ご用意いただく血液について

EDTA*採血管を用いて、血液2mL以上を採取してください。

*成分の指定はありません(Na、Kどちらも使用可能)



採血後の取り扱い

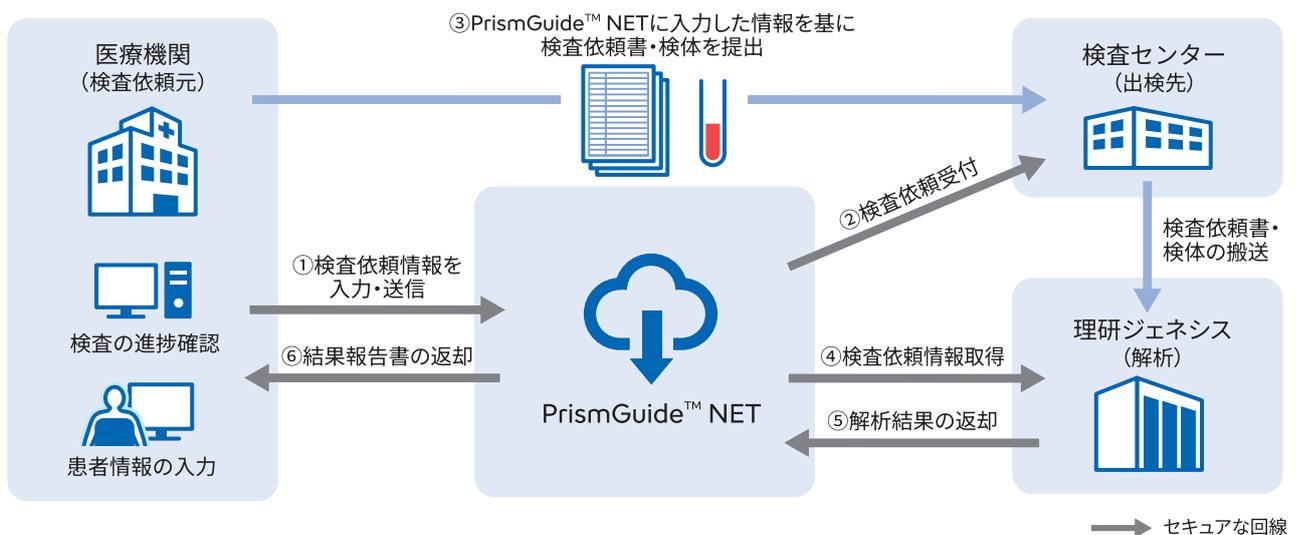
採血後は直ちに十分な転倒混和を行い、各種の検体取扱いガイドライン(例:検体品質管理マニュアル:日本臨床検査標準協議会作成、等)に記載の条件に基づいて、適切に取り扱ってください。

採血後4°Cで保管された全血検体は30日間、30°Cで保管された全血検体は7日間まで検査に使用できることを確認しています。

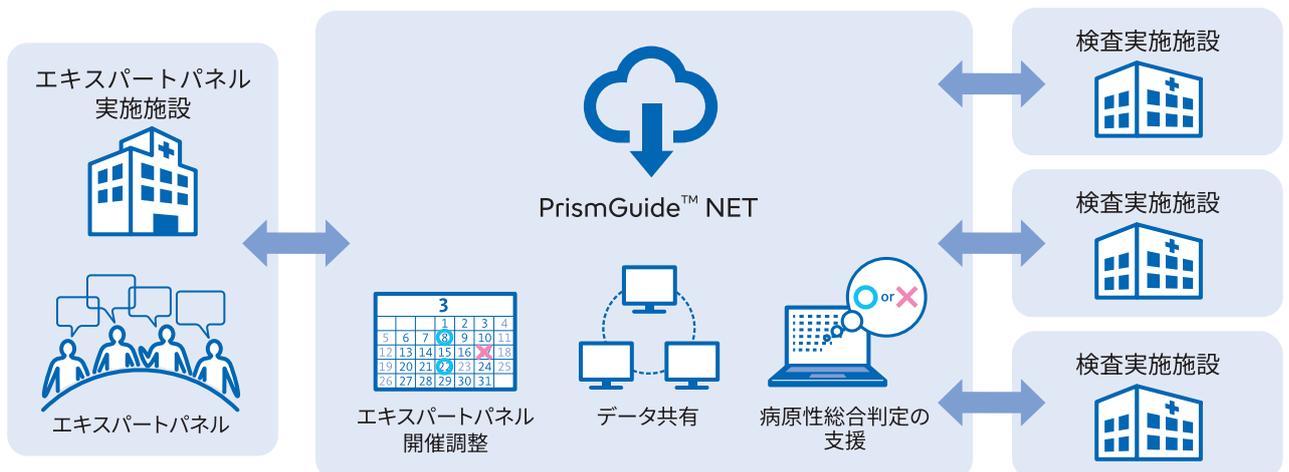
PrismGuide™ NETは検査依頼から結果返却、エキスパートパネル支援等を行うシステムです。

検査依頼情報の登録	エキスパートパネル支援
医療機関から検査センターへオーダー登録	<ul style="list-style-type: none"> ● エキスパートパネルの開催調整 <ul style="list-style-type: none"> ・開催日時、対象症例、参加施設の調整など ● データ共有 <ul style="list-style-type: none"> ・エキスパートパネル参加施設間の共有 ・エキスパートパネル結果登録 ● 病原性総合判定の支援 <ul style="list-style-type: none"> ・解析プログラムが出力した患者データに加え、患者情報やカテゴリー分類を考慮して、ACMGガイドラインに従った病原性判定の支援
患者情報の入力、保持、出力	
<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床情報・表現型の入力 ● 家系図の入力 	
解析結果の返却	
<ul style="list-style-type: none"> ● PrismGuide™ IRDパネル システムの解析結果を返却 ● サマリーレポート原案 <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子変異検出結果のサマリー ・患者データのみに基づくACMGカテゴリー分類を含む ● シークエンシングレポート <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子変異検出結果等の詳細情報 ・品質評価指標に関する付随・参考情報 	

【検査依頼情報の登録や患者情報入力、解析結果返却】



【エキスパートパネル支援機能】



解析結果レポート

No.	出力ファイル	内容
1	サマリーレポート	解析により得られた結果サマリー サマリーレポートには、解析プログラムで病的 (PathogenicとLikely pathogenic) と判断されたバリエントが報告されます。
2	シーケンシングレポート	解析プログラムが検出した全てのバリエントと、解析により得られた付随・参考情報および品質評価指標に関する付随・参考情報

参照データベース

本システムは下記3種類のデータベースを参照します。

遺伝子変異データベース	①臨床的変異データベース
	②遺伝子定義データベース
	③SNPデータベース

①臨床的変異データベース

臨床的変異データベースはヒトの遺伝子変異について臨床的・生物学的意義が登録されているデータベースであり、検出された遺伝子変異が臨床的・生物学的に意味があり、サマリーレポートに出力すべきかを選択するために使用される。臨床的変異データベースとして、以下の4つのデータベースを使用する。

【使用データベース】

1. ClinVar
2. HGMD® Professional^{※1}
3. PublicP/PublicB^{※2}
4. カスタムバリエントリスト^{※2}

※1 HGMD® is a registered trademark of Cardiff University

※2 PublicP/PublicBおよびカスタムバリエントリスト (自社データベース)、その他は公開データベース

②遺伝子定義データベース

遺伝子定義データベースとはヒトゲノムリファレンス配列に存在する遺伝子の位置 (転写領域・コーディング領域・転写方向) について定義しているデータベースとし、検出された遺伝子変異の遺伝子における機能部位 (エクソン、イントロン、スプライシング) や変異種別 (missense、nonsense、frame shift、in-frame、silent)、エクソン番号、HGVS表記によるアミノ酸変化・塩基変化を求めるために使用する。遺伝子定義データベースとして、以下の3つのデータベースを使用している。

【使用データベース】

1. RefSeq
2. PFAM
3. Repeat Masker database

③SNPデータベース

SNPデータベースとはヒトの遺伝する変異の内容と集団における頻度 (アレル頻度) について登録されているデータベースで、検出された遺伝子変異が集団内で一般的であるかを知るために使用する。遺伝性網膜ジストロフィに関連しない変異を特定するためのものであるため、最低でも1,000人以上の集団に対して体系的に調査された公開データベースを使用する必要がある。SNPデータベースとして、以下の4つのデータベースを使用している。

【使用データベース】

1. 1,000ゲノム
2. gnomAD
3. dbSNP
4. GEM-J WGA

サマリーレポート例

31 Jul 2023 v1
posi_con

PrismGuide IRD Panel Summary Report (Prioritized Variants)

- ① **QC Status: Pass**
- ② Order ID: posi_con
- ③ **Sample Information**

Clinical Sample ID	posi_con
--------------------	----------
- ④ **SNV/Indel Information**

#	Gene Name	Inheritance Pattern	Mutant Allele Frequency		Mutation Content		Consequence	
			Frequency (Read)	Zygosity	HGVSc	HGVSp	ACMG Classification	ACMG labels
1	ABCA4	Recessive	53.29% (721/1353)	Heterozygous	c.5318C>T	p.Ala1773Val	Pathogenic	PS1,PS3,PM2,PP2,PP3
2	ABCA4	Recessive	53.70% (610/1136)	Heterozygous	c.1760+2T>G	-	Pathogenic	PVS1,PS3,PM2,PP3,PP5
3	RPE65	Recessive, Dominant	53.73% (663/1234)	Heterozygous	c.1154C>T	p.Thr385Met	Pathogenic	PS1,PS3,PM2,PP2,PP3,BP4
4	RPGR	X-linked	98.68% (149/151)	Hemizygous	c.2838_2839del	p.Glu947GlyfsTer131	Pathogenic	PVS1,PS3,PM2
5	CEP290	Recessive	24.35% (158/649)	Heterozygous	c.2991+1655A>G	-	Likely pathogenic	PS3,PM2
- ⑤ **SNV/Indel Report:**
 1. ABCA4のAla1773Valはヘテロであり、潜在(劣性)の病的変異である。
 2. ABCA4のc.1760+2T>Gはヘテロであり、潜在(劣性)の病的変異である。
 3. RPE65のThr385Metはヘテロであり、潜在(劣性)または顕性(優性)の病的変異である。
 4. RPGRのGlu947GlyfsTer131はホモであり、X-linkedの病的変異である。
 5. CEP290のc.2991+1655A>Gはヘテロであり、潜在(劣性)の病的変異の可能性がある。
- ⑥ SNV/Indel Notes:
- ⑦ Sample Notes:
- ⑧ Report Date: Confirmation Sign:

- ⑨ **Databases/Software Used**

Database/Software	Version Used
PFAM	2022-05-15
Ensembl VEP cache 1000 Genomes	phase3
Ensembl VEP cache SIFT	sift5.2.2
Benign Variants from PMID:31213501	v1.0.0
Ensembl VEP cache dbSNP	154
Ensembl VEP cache RefSeq	110
freebayes	1.3.2-38-g71a3e1c-dirty
Custom Variant List	v1.0.0
GEMJ	v1.0.0
multiqc	1.8
ClinVar	2023-01-09
Human gene annotation	2022-10-04
fastp	0.20.0
vep	108.2
dbcsNV	2015-04-13
Ensembl VEP cache assembly	GRCh38.p13
samtools	1.9
Ensembl VEP cache	2022-10-07
Repeat Masker database	2022-10-19
BLOSUM62	108
bwa	0.7.17-r1188
Pathogenic Variants from PMID:31213501	v1.0.0

- ⑩ **Appendix 1. Targeted Genes**

Gene Symbol	Transcript	Protein	HGNC ID
ABCA4	NM_000350.3	NP_000341.2	34
ADGRV1	NM_032119.4	NP_115495.3	17416
AIP1L1	NM_014336.5	NP_055151.3	359
BEST1	NM_004183.4	NP_004174.1	12703
C8orf37	NM_177965.4	NP_808880.1	27232
CA4	NM_000717.5	NP_000708.1	1375
CACNA1F	NM_005183.4	NP_005174.2	1393
CDH23	NM_022124.6	NP_071407.4	13733
CDHR1	NM_033100.4	NP_149091.1	14550
CEP290	NM_025114.4	NP_079390.3	29021
CERKL	NM_001030311.3	NP_001025482.1	21699
CFAP410	NM_004928.3	NP_004919.1	1260
		NP_000381.1	1940

サマリーレポートの概要

ファイル名: PrioritizedVariantsReport.pdf

内 容: 解析結果をまとめたレポートです。以下の項目が表示されます。

見出し	項目名	内 容
①QC判定結果	QC Status	QCの判定結果
②オーダー情報	Order ID	解析時のオーダーID
③サンプル情報	Clinical Sample ID	臨床サンプルID
④SNV/InDel情報	Gene Name	遺伝子名
	Inheritance Pattern	遺伝パターン
	Frequency (Read)	アレル頻度
	Zygoty	対象の遺伝子座における接合型です。 同一の対立遺伝子の場合は“Homozygous”、異なる対立遺伝子の場合は“Heterozygous”と出力されます。
	HGVSc	CDS変化※1
	HGVSp	アミノ酸変化※1
	ACMG Classification	ACMG分類
⑤SNV/InDel レポート	SNV/InDel Reports	④に記載された判定結果を変異毎にまとめた内容が、以下の形式で出力されます。(形式) [遺伝子名]の[アミノ酸変化]は[ホモ/ヘテロ]であり、[遺伝パターン]の[ACMG分類]です。
⑥SNV/InDel ノート	SNV/InDel Notes	バイオインフォマティクスが目視確認を行った結果として、GUI上で変異ごとにコメントを入力できます。入力したコメントがバリエーションごとに出力されます。
⑦サンプルノート	Sample Notes	GUI上のサンプル確認画面で、サンプルについてコメントすべき内容があった場合にコメントを入力できます。
⑧レポート日、署名記載欄	Report Date	レポート日を手書きで記載する欄です。
	Confirmation Sign	レポート作成者の署名を手書きで記載する欄です。

※1 CDS変化、アミノ酸変化、物理位置の記法はHuman Genome Variation Society (HGVS) に従う。

データベース/ソフトウェア

見出し	項目名	内 容
⑨データベース、ソフトウェア情報	Database/Software Used	使用しているデータベースの名前と、バージョンが記載されています。

遺伝子情報

見出し	項目名	内 容
⑩ 遺伝子情報	Target Genes	遺伝子名と、転写ID、タンパクID、HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) IDが記載されます。

シーケンシングレポート例 1/4

31 Jul 2023 v1	posi_con
PrismGuide IRD Panel Sequencing Report	
①	Order ID: posi_con
②	Sample Information
	Clinical Sample ID: posi_con
	Customer-provided Sample Sex: Male
③	Sequencing Analysis Information
	Panel: PrismGuide IRD Panel
	Reagent: PrismGuide IRD Panel reagent kit
	Analysis Execution Date: 31 Jul 2023 14:25:25
	On Target Reads (%): 73.86
	On And Near Target Reads (%): 82.55
	Off Target Reads (%): 17.45
	Mapped Reads (%): 99.37
	Duplicated Reads (%): 6.33
	Reads Mapping Quality 0 (%): 3.53
	Average Quality: 36.5
	Average Insert Size: 195.1
	Insert size std: 55.3
	Mean Target Coverage: 588.33
	Targets Not Covered: 4
	Evenness: 83.83
	Uniformity: 1.573
	Derivative Log Ratio Score for PrismGuide IRD Panel System: 0.133
	Pipeline-calculated Sample Sex: Male
	Low Coverage (>=100x): 98.89
	Medium Coverage: 65.27
	High Coverage: 2.14
④	Data Analysis Information
	Analysis Protocol: IRD Protocol v1
	Pipeline Version: IRD Pipeline v2.4.3
	Enable CNV Calling: Yes
	Import SNV Results: Yes
	CNV Calling Mode: Yes
	Flanking Region (bp): 10
	Allele Balance Priors Off: Yes
	Minimum Alt Count: 5
	Minimum Base Quality: 20
	Minimum Total Read Count: 20
	Minimum Mapping Quality: 30
	Max Read Mismatch Fraction: 0.04
	Threshold for Targets Not Covered: 1
	Germline Minimum Alt Fraction: 0.2
	Germline Segmentation p-value Threshold: 0.01
	Genetic aberration selection criteria (SNV, InDel): Default SNV Filter
	Genetic aberration selection criteria (CNV): Default CNV Filter
	Analysis Program Version: 0.3.20

シーケンシングレポートの概要

ファイル名: SequencingReport.pdf

内容: 解析プログラムが検出した全てのバリエーションと解析により得られた付随・参考情報および品質評価指標に関する付随・参考情報

見出し	項目名	内容
①オーダー情報	Order ID	オーダー時に登録したオーダーID
②サンプル情報	Clinical Sample ID	オーダー時に登録した臨床サンプルID
	Customer-provided Sample Sex	オーダー時に登録した患者の性別
③解析データに関する情報	Panel	パネル名 (PrismGuide IRD Panel)
	Reagent	試薬名 (PrismGuide IRD Panel reagent kit)
	Analysis Execution Date	解析実行日 (日付 月 年 時間)
	On Target Reads (%)	パネルで定義されたすべての領域でオーバーラップしているフィルター処理されたリードの割合
	On And Near Target Reads (%)	パネルで定義されたすべての領域で両方向に250bp重複しているフィルター処理されたリードの割合
	Off Target Reads (%)	パネルで定義されたOn TargetまたはNear Target領域とオーバーラップしていないフィルター処理されたリードの割合
	Mapped Reads (%)	リファレンスゲノムにマッピングされたリード全体のパーセンテージ
	Duplicated Reads (%)	全体のリード数に対する重複リードの割合
	Reads Mapping Quality 0 (%)	マッピング品質が0に等しいリードの合計の割合
	Average Quality	全てのリードのPhredスコアの平均
	Average Insert Size	ペアおよびマップされた読み取りの平均絶対テンプレート長
	Insert size std	平均テンプレート長分布の標準偏差
	Mean Target Coverage	ターゲット領域内の塩基の合計をこれらの領域の全長で割ったもの
	Targets Not Covered	1を下回るカバレッジを持つパネルのターゲット領域の数
	Evenness	パネルのターゲット領域に正しく分散されているベースの割合
	Uniformity	ターゲットベースの80%が平均カバレッジを達成するために必要な倍数
	Derivative Log Ratio Score for PrismGuide IRD Panel System	Derivative Log Ratioのスコア スコアが高いサンプルで検出されたCNVは信頼性が低いことが示唆されます。
	Pipeline-calculated Sample Sex	性染色体の標的領域のカバレッジに基づいて予測された性別
	Low Coverage ($\geq 100x$)	カバレッジが100以上のベースの割合
	Medium Coverage	カバレッジが500以上のベースの割合
High Coverage	カバレッジが1,000以上のベースの割合	
④解析条件に関する情報	Analysis Protocol	解析プロトコル
	Pipeline Version	パイプラインバージョン
	Enable CNV Calling	CNV検出
	Import SNV Results	SNV結果のインポート
	Flanking Region (bp)	ターゲット領域に隣接した、変異検出可能な領域 (bp)
	Allele Balance Priors Off	アレルバランスによるフィルター
	Minimum Alt Count	最小検出変異リード
	Minimum Base Quality	最小検出塩基クオリティ
	Minimum Total Read Count	最小検出合計リード数
	Minimum Mapping Quality	最小検出マッピングクオリティ
	Max Read Mismatch Fraction	最大リードミスマッチ
	Threshold for Targets Not Covered	Target Not Covered の閾値
	Germline Minimum Alt Fraction	変異をカバーする領域の最小割合
	Germline Segmentation p-value Threshold	p値の閾値
	Genetic aberration selection criteria (SNV, InDel)	遺伝子変異の選択基準
	Genetic aberration selection criteria (CNV)	CNVの選択基準
	Analysis Program Version	解析プログラムバージョン

シーケンシングレポート例 2/4

5 SNV/Indel Information

1	Variant (HGVS)	NM_000350.3:c.5318C>T
	Gene Symbol	ABCA4
	Variant Type	SNV
	Location	1:94014685-94014685
	Exon Numbers	38/50
	Ref	G
	Alt	A
	Frequency (Read)	0.53289 (721/1353)
	Zygosity	Heterozygous
	Amino Acid Change (HGVS)	NP_000341.2:p.Ala1773Val
	User Classification	Pathogenic
	ACMG Classification	Pathogenic
	ACMG Labels	PS1(ClinVar,HGMD,Custom Variant List),PS3(HGMD,ClinVar),PM2(gnomAD),PP2(ClinVar),PP3(SIFT)
	Inheritance Pattern	Recessive
	Variant Function	missense_variant
	Allele frequency in gnomAD - whole population	7.557E-5
	Allele frequency in gnomAD - East Asian	5.437E-5

6 CNV Information (as Reference)

1	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 1q31.3(195134497_197328497)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	1:195134497-197328497
	Copy Number	1
	Log Ratio	-0.617
	Genes	CRB1 (exons 1-2/12)
	User Classification	Unclassified
2	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 2q13q13(111996876_111997026)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	2:111996876-111997026
	Copy Number	1
	Log Ratio	-1.055
	Genes	MERTK (intronic)
	User Classification	Unclassified
3	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 4p15.32p15.32(15979817_15979967)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	4:15979817-15979967
	Copy Number	1
	Log Ratio	-1.425
	Genes	PROM1 (exon 25/28)
	User Classification	Unclassified
4	Variant (ISCN)	seq[GRCh38] 5q14.3q14.3(90724940_90725233)x1
	Variant Type	Deletion
	Location	5:90724940-90725233

⑤ 遺伝子変異 (SNV/InDel) に関する情報 検出された遺伝子変異ごとに、以下の情報が記載されます。	Variant (HGVS)	HGVS表記
	Gene Symbol	遺伝子名
	Variant Type	変異のタイプ
	Location	変異の位置
	Ref	リファレンス配列
	Alt	検出された変異の配列
	Frequency (Read)	頻度 (リード)
	Zygoty	(対象の遺伝子座における) 接合型 同一の対立遺伝子の場合はHomozygous、異なる対立遺伝子の場合はHeterozygousが表示されます。
	Amino Acid Change (HGVS)	アミノ酸変化
	User Classification	ユーザー判定
		GUI上で変異の分類を変更したい場合は、変異毎に手動で分類を変更できます。手動で変更した判定が出力されます。変更しない場合は、ACMG判定と同じ判定が表示されます。
	ACMG Classification	ACMG判定
	ACMG Labels	ACMG基準
	Inheritance Pattern	遺伝パターン
	Variant Function	バリエーション機能
	Allele frequency in gnomAD-whole population	gnomADのアレル頻度 (全体)
	Allele frequency in gnomAD-East Asian	gnomADのアレル頻度 (東アジア)
	1000 Genomes Minor Allele	1,000ゲノムのマイナーアレル
	1000 Genomes Minor Allele Frequency	1,000ゲノムマイナーアレル頻度
	SIFT Prediction	SIFTによる評価
	dbSNP ID	dbSNP ID
	ClinVar ID	ClinVar ID
	ClinVar Pathogenicity	ClinVarの分類
HGMD	HGMDのID	
GEM-J WGA Allele Frequency	GEM Japan Whole Genome Aggregation (GEM-J WGA) パネルの日本人コホートのアレル頻度	
Report Inclusion	サマリーレポート報告対象か否かの情報	
⑥ コピー数異常に関する情報 (参考)	Variant (ISCN)	ISCN表記法による変異詳細
	Variant Type	変異形式
	Location	バリエーション位置
	Copy Number	コピー数
	Log Ratio	ログ比
	Genes	遺伝子名
	User Classification	ユーザによる分類

シーケンシングレポート例 3/4

7 Appendix 1: Disease Category Referred From RetNet

Gene	Associated Diseases
ABCA4	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Macular degeneration, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
ADGRV1	Usher syndrome, autosomal recessive
AIP1	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal dominant; Leber congenital amaurosis, autosomal recessive
BEST1	Macular degeneration, autosomal dominant; Retinitis pigmentosa, autosomal dominant; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal dominant; Other retinopathy, autosomal recessive
C8orf37	Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive; Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CA4	Retinitis pigmentosa, autosomal dominant
CACNA1F	Cone or cone-rod dystrophy, X-linked; Congenital stationary night blindness, X-linked; Other retinopathy, X-linked
CDH23	Deafness alone or syndromic, autosomal recessive; Usher syndrome, autosomal recessive
CDHR1	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive
CEP290	Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive; Leber congenital amaurosis, autosomal recessive; Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal recessive
CERKL	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CFAP410	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive
CHM	Other retinopathy, X-linked
CLRN1	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Usher syndrome, autosomal recessive
CNGA1	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CNGA3	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal recessive
CNGB1	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
CNGB3	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal recessive
CRB1	Leber congenital amaurosis, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal dominant
CRX	Cone or cone-rod dystrophy, autosomal dominant; Leber congenital amaurosis, autosomal dominant; Leber congenital amaurosis, autosomal recessive; Retinitis pigmentosa, autosomal dominant
CYP4V2	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive; Other retinopathy, autosomal recessive
DHDDS	Retinitis pigmentosa, autosomal recessive
DRAM2	Macular degeneration, autosomal recessive

8 Appendix 2: Criteria for classifying pathogenic and benign variants based on ACMG guidelines

Very strong evidence of pathogenicity	
PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon) in a gene where loss of function (LOF) is a known mechanism of disease. SOURCE=VEP Impact
Strong evidence of pathogenicity	
PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change. SOURCE=ClinVar, HGMD, Custom Variant List
PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product. SOURCE=ClinVar, HGMD
Moderate evidence of pathogenicity	
PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain without benign variation. SOURCE=ClinVar, PFAM
PM2	Absent from controls if dominant or with a frequency $\leq 0.5\%$ if recessive in gnomAD database. SOURCE=gnomAD Allele Frequency
PM4	Protein length changes due to in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants. SOURCE=VEP consequence, Repeat Masker
PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic and has been seen before. SOURCE=ClinVar, HGMD, Custom Variant List
Supporting evidence of pathogenicity	
PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and where missense variants are a common mechanism of disease. SOURCE=ClinVar
PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.). SOURCE=SIFT, BLOSUM62, dbcsSNV, GERP
PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation. SOURCE=ClinVar, HGMD, Pathogenic Variants from PMID:31213501
Stand-Alone evidence of benign impact	
BA1	Allele frequency is above 5% in gnomAD database. SOURCE=gnomAD Allele Frequency
Strong evidence of benign impact	
BS1	Allele frequency is greater than 0.5% for disorder. SOURCE=gnomAD Allele Frequency
BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing. SOURCE=ClinVar
Supporting evidence of benign impact	
BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease. SOURCE=ClinVar
BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function. SOURCE=VEP consequence, Repeat Masker, PFAM
BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.). SOURCE=SIFT, BLOSUM62, dbcsSNV, GERP
BP6	Reputable source recently reports variant as benign but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation. SOURCE=ClinVar, Custom Variant List, Benign Variants from PMID:31213501

9 Appendix 3: Rules for combining criteria to classify variants based on ACMG guidelines

- Pathogenic
 1. 1 Very Strong (PVS1) AND
 1. ≥ 1 Strong (PS1,PS3) OR
 2. ≥ 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR
 3. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) and 1 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR
 4. ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5)
 2. ≥ 2 Strong (PS1,PS3) OR
 3. 1 Strong (PS1,PS3) AND
 1. ≥ 3 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR
 2. 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR
 3. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 3 Supporting (PP2,PP3,PP5)
- Likely Pathogenic
 1. 1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR
 2. 1 Strong (PS1,PS3) AND 1-2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR
 3. 1 Strong (PS1,PS3) AND ≥ 2 (PP2,PP3,PP5) OR
 4. ≥ 3 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) OR
 5. 2 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) AND ≥ 2 Supporting (PP2,PP3,PP5) OR
 6. 1 Moderate (PM1,PM2,PM4,PM5) and ≥ 3 Supporting (PP2,PP3,PP5)
- Benign
 1. 1 Stand-Alone (BA1) OR
 2. ≥ 2 Strong (BS2,BS3)
- Likely Benign
 1. 1 Strong (BS1, BS3) AND 1 Supporting (BP1,BP3,BP4,BP6,BP7) OR
 2. ≥ 2 Supporting (BP1,BP3,BP4,BP6,BP7)
- Uncertain Significance
 1. Variants that do not meet the above criteria
 2. Conflicting classification labels (eg Likely Pathogenic, Likely Benign) which are listed

見出し	項目名	内 容
⑦各遺伝子と関連する眼関連疾患の情報	Gene/ Associated Diseases	本プログラムで対象とする遺伝子と関連する眼関連の疾患の一覧です。遺伝形式(劣性、優性)の情報も記載されます。
⑧ACMGガイドラインに基づく変異基準の分類基準の情報	Criteria	ACMGガイドラインの判定基準と、プログラム内で使用しているデータベースが記載されます。
⑨ACMGガイドラインに基づく分類を組み合わせた病原性判定基準の情報	rules	判定基準のルールが示されます。ルールの詳細は技術解説書内のシーケンシングレポートへの出力基準の欄に記載しています。

シーケンシングレポート例 4/4

10 Appendix 4: Databases/Software Used

Database/Software	Version Used
PFAM	2022-05-15
Ensembl VEP cache 1000 Genomes	phase3
Ensembl VEP cache SIFT	sift5.2.2
Benign Variants from PMID:31213501	v1.0.0
Ensembl VEP cache dbSNP	154
Ensembl VEP cache RefSeq	110
freebayes	1.3.2-38-g71a3e1c-dirty
Custom Variant List	v1.0.0
GEMJ	v1.0.0
multiqc	1.8
ClinVar	2023-01-09
Human gene annotation	2022-10-04
fastp	0.20.0
vep	108.2
dbcsNV	2015-04-13
Ensembl VEP cache assembly	GRCh38.p13
samtools	1.9
Ensembl VEP cache	2022-10-07
Repeat Masker database	2022-10-19
BLOSUM62	108
bwa	0.7.17-r1188
Pathogenic Variants from PMID:31213501	v1.0.0
ogtkit	0.8.6
CNV references	v2.0.0
HGMD	v2022.3
sambamba	0.7.1
bedtools	2.29.2
Ensembl VEP cache gnomADe	r2.1.1
GERP	v1.0.0
Human genome reference	2014-01-11
vt	0.5
Ensembl VEP cache GENCODE	GENCODE_42

11 Appendix 5: Targeted Genes

Gene Symbol	Transcript	Protein	HGNC ID
ABCA4	NM_000350.3	NP_000341.2	34
ADGRV1	NM_032119.4	NP_115495.3	17416
AIP1L1	NM_014336.5	NP_055151.3	359
BEST1	NM_004183.4	NP_004174.1	12703
C8orf37	NM_177965.4	NP_808880.1	27232
CA4	NM_000717.5	NP_000708.1	1375
CACNA1F	NM_005183.4	NP_005174.2	1393
CDH23	NM_022124.6	NP_071407.4	13733
CDHR1	NM_033100.4	NP_149091.1	14550
CEP290	NM_025114.4	NP_079390.3	29021
CERKL	NM_001030311.3	NP_001025482.1	21699
CFAP410	NM_004928.3	NP_004919.1	1260
CHM	NM_000390.4	NP_000381.1	1940
CLRN1	NM_174878.3	NP_777367.1	12605
CNGA1	NM_000087.5	NP_000078.3	2148
CNGA3	NM_001298.3	NP_001289.1	2150
CNGB1	NM_001297.5	NP_001288.3	2151
CNGB3	NM_019098.5	NP_061971.3	2153
CRB1	NM_201253.3	NP_957705.1	2343

12 Appendix 6: QC Metrics

Name	Definition
Mapped Reads (%)	The percentage of total reads that are aligned to the reference genome
Duplicated Reads (%)	The percentage of total reads that are marked duplicated
Mean Target Coverage	The mean target coverage is defined as the sum of base counts (coverage) within the targeted regions of the panel divided by the total length of these regions. All base counts are calculated from filtered, mapped and de-duplicated reads
Low Coverage (>=100x)	The percentage of bases that have a coverage above or equal to 100
Medium Coverage	The percentage of bases that have a coverage above or equal to 500
High Coverage	The percentage of bases that have a coverage above or equal to 1000
Evenness	The evenness score represents the fraction of whole-sequencing throughput that is correctly distributed over the targeted regions of the panel
Average Quality	The average base Phred quality score of all reads
Average Insert Size	The average absolute template length for paired and mapped reads

13 Appendix 7: QC Thresholds

QC情報の記載:詳しくは解析に関する情報※1を参照

Name	Pass
Mapped Reads (%)*	>=95.0
Mean Target Coverage	>=240.0
Low Coverage (>=100x)	>=95.0
Evenness	>=75.0
Targets Not Covered*	<=30.0
On Target Reads (%)	>=60.0

見出し	項目名	内容
⑩使用しているデータベースとソフトウェアの情報	Database,Software/ Version Used	使用しているデータベース・ソフトウェアの名称とバージョン情報が記載されます。
⑪対象遺伝子の情報	Target Genes	対象遺伝子とその転写ID、タンパクID、HGNC IDが記載されます。
⑫QC 項目の定義	Name/Definition	QC項目とその定義が記載されます。*
⑬QC 閾値の情報	Name/Pass	QC項目名と合格基準の値が記載されます。

※QC項目の定義情報一覧

項目名	定義
Mapped Reads (%)	リファレンスゲノムにマッピングされたリード全体のパーセンテージ
Duplicated Reads (%)	全体のリード数に対する重複リードの割合
Mean Target Coverage	ターゲット領域内の塩基の合計をこれらの領域の全長で割ったもの
Low Coverage (>=100x)	カバレッジが100以上のベースの割合
Medium Coverage	カバレッジが500以上のベースの割合
High Coverage	カバレッジが1,000以上のベースの割合
Evenness	パネルのターゲット領域に正しく分散されているベースの割合
Average Quality	全てのリードのPhredスコアの平均
Average Insert Size	ペアおよびマップされた読み取りの平均絶対テンプレート長
Insert Size std	平均テンプレート長分布の標準偏差
Reads Mapping Quality 0 (%)	マッピング品質が0に等しいリードの合計の割合
Targets Not Covered	1を下回るカバレッジを持つパネルのターゲット領域の数
On Target Reads (%)	パネルで定義されたすべての領域でオーバーラップしているフィルター処理されたリードの割合
On And Near Target Reads (%)	パネルで定義されたすべての領域で両方向に250bp重複しているフィルター処理されたリードの割合
Off Target Reads (%)	パネルで定義されたOn TargetまたはNear Target領域とオーバーラップしていないフィルター処理されたリードの割合
Uniformity	ターゲットベースの80%が平均カバレッジを達成するために必要な倍数
Pipeline-Calculated Sample Sex	性染色体の標的領域のカバレッジに基づいて予測された性別
Customer-Provided Sex	顧客が提供した性別
Derivative Log Ratio Score for IRD System	Derivative Log Ratioのスコア スコアが高いサンプルで検出されたCNVは信頼性が低いことを示唆されます。

弊社Webサイトのご案内

PrismGuide™ IRDパネル システムを正しくご理解、ご使用いただくため、製品紹介サイトをご用意しております。本サイトでは、本品に関する情報、診療サポート資材(患者さんおよびご家族の方説明用冊子等)の情報をご案内しております。

医療関係者向けサイト

<https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/AY273548/index.html>

スマートフォンからもご覧いただけます。



弊社HPにて以下のコンテンツのダウンロードが可能です。

- カタログ
- レポート活用ガイド
- 患者さんおよびご家族の方向け小冊子など



PrismGuide™ IRDパネル システムのお問合せは

シスメックス株式会社 PrismGuide™ IRDパネル システム 専用窓口

 **0120-056-034**

受付時間：月曜日～金曜日 9:30～17:00 (祝日・お盆・年末年始・その他休日は除く)

お問い合わせフォーム：https://www.sysmex.co.jp/contact/ivd_gene/index.html



製造販売元

シスメックス株式会社

(お問い合わせ先)

支店 仙台 022-722-1710 北関東 048-600-3888 東京 03-5434-8550 名古屋 052-957-3821
大阪 06-6341-6601 広島 082-248-9070 福岡 092-687-5380

営業所 札幌 011-700-1090 盛岡 019-654-3331 長野 0263-31-8180 新潟 025-243-6266
千葉 043-297-2701 横浜 045-640-5710 静岡 054-287-1707 金沢 076-221-9363
京都 075-255-1871 神戸 078-251-5331 高松 087-823-5801 岡山 086-224-2605
鹿児島 099-222-2788

www.sysmex.co.jp



注：活動及びサイトの適用範囲は規格により異なります。
詳細は www.tuv.com の ID 0910589004 を参照。

Note: Scopes of sites and activities vary depending on the standard.
For details, refer to the ID 0910589004 at www.tuv.com

*外観、仕様については改良のため予告なしに変更することがあります。

2504SV
LSPPrIRDSOD