**タイトル：**

**日本に於ける新型コロナウイルス・パンデミックの**

**抗体検査結果の比較と分析**

**レポート提出者：**

**児玉龍彦教授（東京大学 先端科学技術研究センター　名誉教授）**

**新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会**

レポート作成者（文責）： 兪　炳匡　（ユウ　ヘイキヨウ）

Byung-Kwang YOO, MD, MS, PhD

神奈川県立保健福祉大学　教授（医療経済学）

Email: bk.yoo-7jv@kuhs.ac.jp

**作成日：2020年7月15日**

**目的：**

これまで３つの機関が実施した、新型コロナウイルス・パンデミック（COVID-19）の抗体検査結果の比較を通じて、政策含意を提示する。これらの機関は厚生労働省、新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会（以下で協議会と略）とソフトバンクグループ株式会社（以下でソフトバンクと略）である。実施期間は2020年5月上旬から6月上旬。

**主たる分析結果と政策含意：**

1）　最も深刻な問題は、筆者（Byung-Kwang YOO）の知る限り、これらの検査結果の評価に統計学の専門家が関与してこなかったことである。専門家の分析が無ければ、抗体保有率（すなわち「過去の感染率」の近似値）の経時的変化、地域間の相違、感染リスクの高い職業グループの発見は不可能である。抗体保有率の比較は、常に統計学的に有意な差が認められるか否かを、統計手法を用いて判断すべきである。すなわち、95%信頼区間（以下で95％CIと略）を推定した上で比較する必要がある。

2)　筆者の統計分析によると、東京都の抗体陽性率（図表１）は以下の通り：厚生労働省（0.20%-0.30%、95%CIは0.06%から0.66%）、協議会（0.60%-0.80%、95%CIは0.12%から2.04%）、ソフトバンク（0.37%-0.70%、95%CIは0.27%から0.86%）。厚生労働省が実施した検査では2つの検査方式が用いられた。これらの2つの検査方式が同時に、他の２機関の抗体保有率に比べ、有意の差を示すことはなかった（p値＞0.05）。これらの2つの検査方式の間で、抗体保有率における有意の差を示すことはなかった。一般的解釈として、95%CIの範囲が重複していれば、「統計的有意差を認めない」と判断できる。統計的有意差を認めないとはいえ、過去の感染者数の95％CIの幅は、約8千人から約28万人になる（図表2）。この推定値である95％CIの幅を狭くする（つまり、より正確な推定を行う）ためには、検査数を増やす必要がある。

3)　厚生労働省が3都府県（東京都、大阪府と宮城県）で実施した全ての検査で、2つの検査方式が用いられた。筆者の統計分析によると、これらの2つの検査方式が同時に、3都府県間の抗体保有率の比較において、有意の差を示すことはなかった。この結果が正しいとすれば、これらの３都府県は、過去の感染率が同じと解釈される。筆者の解釈では、今回の抗体検査数が少なすぎると考えるのが妥当。過去の感染率が異なることを、統計的に示すために必要な「1回（1日）」の検査数は、東京都と大阪府（0.34%-0.54%、95%CIは0.16%から0.87%）の比較で30万人、東京都と宮城県（0.1%-0.23%、95%CIは0.02%から0.48%）の比較で４万人。

4)　過去のPCR検査が著しく抑制されていたことを、今回の検査結果に基づく筆者の分析が示唆している（図表３と６）。この分析は、3都府県ごとに、「抗体保有率に基づく推定感染率（分子）」と「PCR検査に基づく累積感染率（分母）」の比率を計算した（図表３と６）。この比率は最大（95%CIの上限値）で、東京都（54倍）、大阪府（44倍）、宮城県（120倍）にもなる。WHO(8 March 2020)によると、感染者の20%が入院治療が必要である。すなわち最悪の想定では、東京の入院治療の必要だった陽性患者の約10（54倍x20%）分の１だけがPCR検査を受けたと推定。PCR検査の感度70%と追加的に仮定すれば、東京都の入院治療の必要だった陽性患者の約7（=54倍x20%x70%）分の１だけが、PCR検査を受けて陽性結果を得られたと推定。同様に、入院治療の必要だった陽性患者の一部、大阪府で約6分の１（=44倍x20%x70%）、宮城県で約17分の１（=120倍x20%x70%）だけが、PCR検査を受けて陽性結果を得られたと推定される。今後、PCR検査機能・キャパシティ（ないし検査へのアクセス）の大幅な向上が必要とされる。

5）感染リスクの高い職業グループの発見に、ソフトバンクの抗体検査は有用である（図表７）。抗体陽性率に於いて、ソフトバンクの従業員（0.23%）に比べ、医療関係者（1.79%）は統計学的に有意に高かった（p値＜.0001）。また、ソフトバンクの従業員の職種としては、コールセンター（0.41%）が、店頭やオフィス（それぞれ0.04%と0.16%で有意差なし）に比べ有意に高かった（p値＜.0001）。更に、医療機関の地域差もあり、東京都（3.09%）がそれ以外の地域（1.41％）よりも有意に高かった（p値＜.001）。なお医療機関内の5つの職種（0.75%から2.03%）内では、有意な差は認めなかった。これら高い抗体陽性率を認めた職種・地域で、今後頻回なPCR検査等が望まれる。

――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――

**上記の分析結果の詳細な追加説明：**

１）3機関による抗体検査の概要

１－A)　厚生労働省の抗体保有調査概要より引用

出典：https://www.mhlw.go.jp/content/000640287.pdf

* 6月1日～7日にかけて、東京都・大阪府・宮城県において、各都府県により無作為抽出し、本調査への参加に同意をいただいた一般住民の方（東京都1,971名、大阪府2,970名、宮城県3,009名、計7,950名）を対象に抗体検査を実施しました。
* 本調査では、陽性の判定をより正確に行うため、２種の検査試薬の両方で陽性が確認されたものを「陽性」としています。

１－B)　 新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会の検査概要

出典：<https://www.ric.u-tokyo.ac.jp/topics/2020/ig-20200531v04.pdf>

* 東京都内の医療機関を受診した患者。COVID-19の症状ない。
* 5月1日と2日に500検体。5月 25日に別の患者グループから500検体。

１－C)　ソフトバンクの抗体検査

出典：<https://group.softbank/system/files/pdf/antibodytest.pdf>

* 日本全国のソフトバンク（社員・取引先；38,216件）と医療機関（5,850件）。
* 5月12日-6月8日に実施。詳細は図表７の脚注に含めた。

２）東京都の抗体陽性率（過去の感染率）と感染者数の推定

２－A)　厚生労働省の抗体保有率を推定するための「陽性の判定基準」は、統計学視点から、不適切。その結果、抗体保有率は明らかに過小評価されている。以下で説明するように、不適切な理由は少なくとも３つある。

不適切な理由の1つ目。2つの異なる検査機械（アボットとロシュの２つの検査メーカーの製品）を用いているため、これらの機械から得られる結果は「統計学的に独立事象」として扱う必要がある。「統計的に独立でない」例は、全く同じ検査機械を用い、検査技師Aが午前中に検査を行い、別の検査技師Bが同じ日の午後に検査を行い、これら2人の検査結果が異なる場合。今回の検査では、このような「独立でない理由」が不明。

不適切な理由の２つ目。この不適切な判定基準を用いると、統計学的に95%CIを推定することは理論上不可能。なお、本レポートの全ての統計分析は、特に説明の無い限り、二項分布に基づいて95%CIを推定した。

不適切な理由の３つ目。抗体保有率（が目的とする有病率）は、最も厳密には、偽陽性のケースを除き、偽陰性のケースを加える必要がある。以下の（２－B)でその方法を説明するが、筆者の計算（シミュレーション）結果は、非常に不安定。すなわち、結果の一部は、抗体保有率は、マイナスないし20%以上になり、妥当性に欠ける。この結果の不安定さの要因は、サンプル数の少なさと、抗体保有率の低さが主たるものと考えられる。従って、図表１－６の最下段に加えたシミュレーション結果は、参考までに加えたが、政策含意を導く対象にはならない。

更に、東京のみならず、3つの都府県全てにおいて、2つの検査方法アボットとロシュの検査結果（抗体保有率）に、統計学的有意差はなし。従って２つの検査結果を並列して、95%信頼区間（95%CI）を含めて判定・解釈すべき。すなわち、統計学的に正しい抗体保有率は、２つの検査結果の95%信頼区間内にあると判定・解釈すべき。

２－B)　アボットとロシュの2種の検査機械査を用いる、有病率の計算（シミュレーション）方法以下の通り。図表８にあるように、グループ１からグループ８までの、８つの結果が起こる。

　有病率の計算は、グループ１からグループ４の確率の総和である。我々が観察できる確率事象は、「グループ１とグループ５が混じった確率（２つの検査で共に陽性）」、「グループ２とグループ６が混じった確率（アボット陽性で、ロシュ陰性）」、「グループ３とグループ７が混じった確率（アボット陰性で、ロシュ陽性）」、）「グループ４とグループ８が混じった確率（２つの検査で共に陰性）」である。すなわち、上記の観察できる４つの確率から、それぞれ、グループ５、グループ６、グループ７、グループ８の確率を除く必要がある。

　アボットとロシュの検査機械の感度と特異度の値の不確実性を同時に扱うため、モンテカルロ（MC）シミュレーションを用いて、（抗体陽性率が目的とする）有病率を推定した。アボットとロシュの検査機械の感度と特異度の値は、以下の米国連邦機関FDAの値を用いた。MCシミュレーションで含んだ分布は全て、三角分布である。これらの分布の最頻値、最小値、最大値は、95%CIの中央点、95%CIの下限値、上限値を用いた。

**図表１　東京都の抗体保有率の比較**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 調査機関（対象者）と調査日付 | 公表データ | | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 検査数 | 陽性数 | 抗体保有率 | 抗体保有率の 95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **協議会\*1（外来受診患者）** |  |  |  |  |  |
| 5月1日と2日 | 500 | 3 | 0.60% | 0.12% | 1.74% |
| 5月 25日 | 500 | 4 | 0.80% | 0.22% | 2.04% |
| 5月1、2、25日 | 1,000 | 7 | 0.70% | 0.28% | 1.44% |
| （上2行の合計） |
| **ソフトバンク（社員・取引先・医療機関）** |  |  |  |  |  |
| （5月12日-6月8日） |
| （医療機関を除く） | 11,217 | 42 | 0.37% | 0.27% | 0.51% |
| （医療機関のみ） | 1,325 | 41 | 3.09% | 2.23% | 4.17% |
| Dr.Yooの追加計算（東京都を代表する加重平均計算\*2） | 12,542 | 88 | 0.70% | 0.56% | 0.86% |
| **政府（一般住民）** |  |  |  |  |  |
| 6月1日-7日 |
| 政府の判定 | 1,971 | 2 | 0.10% | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 1,971 | 4 | 0.20% | 0.06% | 0.52% |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 1,971 | 6 | 0.30% | 0.11% | 0.66% |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*3） | 1,971 | 2 | 0.11% | 0.10% | 0.12% |

\*1:新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会

\*2:総務省統計局：日本標準産業分類別就業者数（2018年）を基にした筆者の計算によると、日本全国の雇用者に占める医療・福祉の割合は11.9%。この割合を東京都に適用すると、加重平均後の抗体陽性率は0.70%(=11.9%\*3.09%+88.1%\*0.37%)

\*3:Monte Carloシミュレーション

**図表２　東京都の抗体保有者数の比較**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 調査機関（対象者）と調査日付 | 公表データ | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 抗体保有率 | 抗体保有者数 | 抗体保有者数の 95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **協議会\*1（外来受診患者）** |  |  |  |  |
| 5月1日と2日 | 0.60% | 83,997 | 17,347 | 244,064 |
| 5月 25日 | 0.80% | 111,997 | 30,574 | 284,970 |
| 5月1、2、25日 | 0.70% | 97,997 | 39,463 | 201,163 |
| （上2行の合計） |  |  |  |  |
| **ソフトバンク（社員・取引先・医療機関）** |  |  |  |  |
| （5月12日-6月8日） | 0.00% | 0 | 0 | 0 |
| （医療機関を除く） | 0.37% | 52,419 | 37,797 | 70,808 |
| （医療機関のみ） | 3.09% | N/A | N/A | N/A |
| Dr.Yooの追加計算（東京都を代表する加重平均計算\*2） | 0.70% | 97,731 | 78,833 | 120,920 |
| **政府（一般住民）** |  |  |  |  |
| 6月1日-7日 |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.10% | 14,206 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.20% | 28,411 | 7,745 | 72,628 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.30% | 42,616 | 15,650 | 92,593 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*3） | 0.11% | 15,040 | 13,718 | 16,282 |

\*1:新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会

\*2: 総務省統計局：日本標準産業分類別就業者数（2018年）を基にした筆者の計算によると、日本全国の雇用者に占める医療・福祉の割合は11.9%。この割合を東京都に適用すると、加重平均後の抗体陽性率は0.70%(=11.9%\*3.09%+88.1%\*0.37%)

\*3:Monte Carloシミュレーション

N/A: 適応対象外

**図表３　東京都の「抗体保有率に基づく推定感染率（分子）」と「PCR検査に基づく累積感染率（分母）\*4」の比率**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 調査機関（対象者）と調査日付 | 公表データ | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 抗体保有率 | 上記比率 | 上記比率の 95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **協議会\*1（外来受診患者）** |  |  |  |  |
| 5月1日と2日 | 0.60% | 16 | 3 | 46 |
| 5月 25日 | 0.80% | 21 | 6 | 54 |
| 5月1、2、25日 | 0.70% | 18 | 7 | 38 |
| （上2行の合計） |  |  |  |  |
| **ソフトバンク（社員・取引先・医療機関）** |  |  |  |  |
| （5月12日-6月8日） |  |  |  |  |
| （医療機関を除く） | 0.37% | 10 | 7 | 13 |
| （医療機関のみ） | 3.09% | N/A | N/A | N/A |
| Dr.Yooの追加計算（東京都を代表する加重平均計算\*2） | 0.70% | 18 | 15 | 23 |
| **政府（一般住民）** |  |  |  |  |
| 6月1日-7日 |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.10% | 3 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.20% | 5 | 1 | 14 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.30% | 8 | 3 | 17 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*3） | 0.11% | 3 | 3 | 3 |

\*1:新型コロナウィルス抗体検査機利⽤者協議会

\*2:総務省統計局：日本標準産業分類別就業者数（2018年）を基にした筆者の計算によると、日本全国の雇用者に占める医療・福祉の割合は11.9%。この割合を東京都に適用すると、加重平均後の抗体陽性率は0.70%(=11.9%\*3.09%+88.1%\*0.37%)

\*3:Monte Carloシミュレーション

\*4: 5/31時点で感染率は0.038%； 累積感染者数 は5,236人

N/A: 適応対象外

**図表４　大阪府と宮城県（一般住民）の抗体保有率の比較（6月1日-7日）**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 府県 | 公表データ | | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 検査数 | 陽性数 | 抗体保有率 | 抗体保有率の 95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **大阪府** |  |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 2,970 | 5 | 0.17% | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 2,970 | 16 | 0.54% | 0.31% | 0.87% |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 2,970 | 10 | 0.34% | 0.16% | 0.62% |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*1） | 2,970 | 5 | 0.18% | 0.17% | 0.20% |
| **宮城県** |  |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 3,009 | 1 | 0.03% | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 3,009 | 3 | 0.10% | 0.02% | 0.29% |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 3,009 | 7 | 0.23% | 0.09% | 0.48% |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*1） | 3,009 | 1 | 0.03% | 0.02% | 0.04% |

\*1:Monte Carloシミュレーション

**図表５　大阪府と宮城県（一般住民）の抗体保有者数の比較（6月1日-7日）**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 府県 | 公表データ | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 抗体保有率 | 抗体保有者数 | 抗体保有者数の95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **大阪府** |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.17% | 14,856 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.54% | 47,539 | 27,199 | 77,070 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.34% | 29,712 | 14,258 | 54,564 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*1） | 0.18% | 16,094 | 14,931 | 17,300 |
| **宮城県** |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.03% | 763 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.10% | 2,289 | 472 | 6,682 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.23% | 5,340 | 2,148 | 10,989 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*1） | 0.03% | 711 | 569 | 836 |

\*1:Monte Carloシミュレーション

**図表６　大阪府と宮城県の「抗体保有率に基づく推定感染率（分子）」と「PCR検査に基づく累積感染率（分母）\*1」の比率**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 府県 | 公表データ | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 抗体保有率 | 上記比率 | 上記比率の95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **大阪府** |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.17% | 8 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.54% | 27 | 15 | 44 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.34% | 17 | 8 | 31 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*2） | 0.18% | 9 | 8 | 10 |
| **宮城県** |  |  |  |  |
| 政府の判定 | 0.03% | 8 | 理論上不可能 | |
| Dr.Yooの追加計算  （アボット検査に基づく） | 0.10% | 25 | 5 | 73 |
| Dr.Yooの追加計算  （ロシュ検査に基づく） | 0.23% | 58 | 23 | 120 |
| Dr.Yooの追加計算（MCシミュレーションに基づく\*2） | 0.03% | 8 | 6 | 9 |

\*1: 5/31時点で大阪（感染率は0.02%； 累積感染者数 は1,783人）、宮城県 （感染率は0.004%； 累積感染者数 は88人）

\*2:Monte Carloシミュレーション

**図表７　ソフトバンク・取引先関連の抗体保有率の比較（6月1日-7日）**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 属性 | 公表データ | | | Dr. Yooの追加計算 | |
| 検査数 | 陽性数 | 抗体保有率 | 抗体保有率の95%信頼区間 | |
| 下限 | 上限 |
| **総数** | 44,066 | 191 | 0.43% | 0.37% | 0.50% |
| 医療従事者等 | 5,850 | 105 | 1.79% | 1.47% | 2.17% |
| ソフトバンク等\*1 | 38,216 | 86 | 0.23% | 0.18% | 0.27% |
|  |  |  |  |  |  |
| **職種別** |  |  |  |  |  |
| **総数\*2** | 36,983 | 54 | 0.15% | 0.11% | 0.19% |
| 店頭\*3 | 19,075 | 8 | 0.04% | 0.02% | 0.08% |
| オフィス\*4 | 10,832 | 17 | 0.16% | 0.09% | 0.25% |
| コールセンター | 7,076 | 29 | 0.41% | 0.27% | 0.59% |
| **医療機関等** |  |  |  |  |  |
| **地域別** |  |  |  |  |  |
| 東京都のみ | 1,325 | 41 | 3.09% | 2.23% | 4.17% |
| 東京都以外 | 4,525 | 64 | 1.41% | 1.09% | 1.80% |
| **職種別（医療機関内）\*5** |  |  |  |  |  |
| 受付・事務等 | 1,329 | 27 | 2.03% | 1.34% | 2.94% |
| 医師 | 695 | 13 | 1.87% | 1.00% | 3.18% |
| 看護師等 | 1,218 | 21 | 1.72% | 1.07% | 2.62% |
| 歯科助手 | 336 | 3 | 0.89% | 0.18% | 2.59% |
| 歯科医 | 402 | 3 | 0.75% | 0.15% | 2.17% |
| 参考）濃厚接触者等 | 17 | 2 | 11.76% | 1.46% | 36.44% |

\*1:ソフトバンクグループならびに取引先を中心とした企業の従業員及び医療機関の協力により取得した一般の方のデータを含む

\*1:一般の中には「接客業」など高リスクな方のデータを一部含む

\*1:医療従事者はINNOVITA及びOrient Gene、一般はOrient Gene及びINNOVITAを使用した数値

\*2:ソフトバンク株式会社、その他当社グループ企業（福岡ソフトバンクホークス関係者）ならびに取引先を中心とした企業の結果を含む

\*3:SBショップ、YMショップ、家電量販店の店頭スタッフ

\*4:オフィスは、社内業務、営業、技術などの従業員。早期にテレワークに移行し在宅勤務

\*5:検査数300件未満の属性は除外（濃厚接触者は参考値）

**図表8　アボットとロシュの2種の検査機械査を用いる、（抗体保有率が目的とする）有病率の計算（シミュレーション）方法**



**出典　https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance ）**

**Developer:** Abbott

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Antibody** | **Performance Measure** | **Estimate of Performance** | **95% Confidence Interval** |
| IgG | Sensitivity (PPA) | 100% (88/88) | (95.8%; 100%) |
| IgG | Specificity (NPA) | 99.6% (1066/1070) | (99.0%; 99.9%) |
| IgG | PPV at prevalence = 5% | 92.9% | (83.4%; 98.1%) |
| IgG | NPV at prevalence = 5% | 100% | (99.8%; 100%) |

**Developer:** Roche

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Antibody** | **Performance Measure** | **Estimate of Performance** | **95% Confidence Interval** |
| Pan-Ig | Sensitivity (PPA) | 100% (29/29) | (88.3%; 100%) |
| Pan-Ig | Specifcity (NPA) | 99.8% (5262/5272) | (99.7%; 99.9%) |
| Pan-Ig | PPV at prevalence = 5% | 96.5% | (93.9%; 98.1%) |
| Pan-Ig | NPV at prevalence = 5% | 100% | (99.4%; 100%) |