

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価
- 1歳児を対象として -

研究分担者：星 淑玲（筑波大学医学医療系保健医療政策学研究員）

研究協力者：大久保 一郎（筑波大学医学医療系保健医療政策学教授）

研究要旨

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。ムンプスウィルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10の2回接種のプログラム（以下2-dose programとする）の経済評価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。（2）社会全体の視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果から下記の結論が導かれた。1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

A. 研究目的

ムンプスウィルスは唾液腺の腫脹・圧痛、嚔下痛、発熱を主症状として発症し、髄膜炎、脳炎、難聴、肺炎、思春期以降の睾丸炎と卵巣炎などを合併する場合がある。頻度は少ないが永続的な障害となることもある。流行性耳下腺炎には特異的治療法がなく、その合併症の治療は対症療法となる。効果的に予防するにはワクチンが唯一の方法である[1]。多くの国ではその予防にMMR（麻疹・風疹・ムンプス）混合ワクチンを定期接種に導入し、これらの国でムンプスの発生件数は激減した[1、2]。定期接種を行っている国は2009年で約120か国、うち107か国は2回接種を実施している[1]。一方、我が国では1981年からムンプスワクチンの任意接種がで

きるようになり、MMR接種の行われた1988年から1993年迄の期間を除き、ムンプスワクチンの単独か任意接種が行われてきた[3]。ムンプスワクチンとしてUrabe-AM9株の無菌性髄膜炎によるMMRワクチンが使用中止された以来、再び任意接種となり、接種率は約30%と報告されている[4]。そのため、ムンプスの流行が毎年見られ、2001年～2007年の年間患者数は43万人～226万人と推定されている[3、4、5]。それとともに、ムンプス難聴症例の増加が報告されている[6]。その対策を講じるために、日本小児科学会は2012年に「おたふく風邪ワクチン早期定期接種化についての要望書」を、厚生労働省に提出した。ムンプスワクチン接種の定期化が期

待されていること[7]を踏まえ、本研究は1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10の2回接種のプログラム（以下2-dose programとする）の経済評価を行った。接種は生後12～18か月で1回目を、2回目を2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳、8歳、9歳、10歳、11歳のいずれの年に行うと仮定した。計11のプログラムはすべて現状（以下status quoとする）、すなわち定期接種化しない場合と比較した。各プログラムの接種率は、Status quoが30%[4]、1-dose programと2-dose programがそれぞれ76% [8]と仮定した。

効果の指標は「質調整生存年（Quality-adjusted life year、以下「QALY」とする）」を用いた。効率性の評価は（図1）の式を用いて求めた。

ムンプス関連疾患の予後マルコフ・モデルは図1に示す。モデルには不顕性感染、外来受診、髄膜炎、脳炎・脳症、難聴、その他の症状（膵臓炎、心筋炎、合併症なくムンプスの重症化を含む）による入院、脳炎・脳症による後遺症、睾丸炎・卵巣炎による入院（思春期以降に感染した場合）、死亡等のヘルスステータスを設定した。1マルコフ・サイクルは1年とした。モデルの時間枠は40年とし、40年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命まで生存できると仮定した[9]。後遺症が残る場合の平均余命は13.9年とした[10]。自然感染により終身免疫が獲得できると仮定した[1]。接種しなかった者に対する集団免疫効果は、高い接種率（88%～92%）が必要と報告されているため本モデルでは考慮しなかった[11]。

年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合は、永井ら[5]が推定した2000年～2007年の流行性耳下腺炎全国罹患数、国立感染症研究所が公表し

た同期間の流行性耳下腺炎の年齢群別割合[12]、および年齢階級別人口[13]、の三つのデータを用いて求めた（表1）。感染しても症状が現れない不顕性感染が全感染者の15～40%を占め、かつ年齢と共に不顕性感染の割合が低下すると報告されているため[1、14]、本研究は2歳以下児と20歳以上の者の不顕性感染者が全感染に占める割合をそれぞれ40%と15%にし、年齢階級の上昇とともにその割合が直線的に低下するように仮定し、推定した年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合とともに用いて年齢階級別不顕性感染の割合を求めた。顕性感染者の難聴発生割合（1000ケースに1人）は国内40施設で行われた前向き研究から引用した[15]。その他のムンプス関連疾患の割合は保坂らの3年間の全国調査で得られたそれぞれの患者数から求めた[16]。遷移確率、およびQALYを求めるための効用値（utility weight）等は表2に示す。

ワクチンの疾病罹患予防効果は海外の文献から引用した[11、17、18-21]。1回接種を69.9%、2回接種を80%とした。また、多くの研究は二次性ワクチン不全（接種経過年数に伴う免疫力の減少）を報告しているため、本研究はKonitoら[22]の研究結果、すなわち、20年でワクチン効果が75%を低下すると仮定し、モデルに組み入れた。

1回あたりの接種費用（技術料を含む）は6,951円とした[23]。モデルに定義された疾患に罹患した場合または後遺症になった場合、の医療費は菅原ら[24]、岩田ら[25]、山中ら[26]、Okuboら[27]、および医療給付実態調査[28]から引用した（表3）。

Care-giverの生産性損失は、接種や疾病罹患時の受診・看護や後遺症の介護のための休業時間に単位時間あたりの賃金を乗じて求めた。接種に伴う1回あたりのcare-giverの休業時間は、1回目（単独接種）は4時間、2回目（他の定期接種ワクチン同時接種）は0時間と仮定した。外来受診/入院に伴う1回/1日あたりのcare-giverの休業時間は4時間/8時間とした。後遺症が残る場合のcare-giverの生産性損失は1日あたり8時間とし、期間は子供が6歳まで

続くと仮定した（6歳以降は就学または施設などを利用すると仮定する）。1時間の賃金は5歳以下乳幼児を持つ女性の多くを占めると思われる25～39歳女性の平均賃金1,328円[29]とした。外来受診の回数および入院日数などの費用関連データは表2に示す。費用と効果の両方の割引率は3%を用いた[30]

モデルに組み入れた各種変数の不確実性を検証するために一元感度分析を行った。分析に用いた各変数の下限値と上限値は表2に示す。

本調査法は二次データを用いた研究であり、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上特別な審査は必要ではない。

C. 結果

表3に結果を示す。Status quoと比較した11の接種プログラム（1-dose programと10の2-dose program）の平均増分効果は0.00054 QALY（1-dose program）～0.00095 QALY（2回目接種年齢が3歳の2-dose program）であった。いずれの接種プログラムも追加的にQALYを獲得するとともに疾病治療のための医療費を減少させるが、1-dose programを除いて減少された医療費は接種費用を相殺できないため増分費用を要する。すなわち、支払者の視点では1-dose programはstatus quoに比べ、より少ない費用でより多くのQALYを獲得できる“gain more, cost less”の優位なプログラムであった。一方、2-dose programは全て“gain more, cost more”であり、ICER（1QALY獲得するための費用）は2,406,232円～6,133,399円であった。2-dose programのICERは2回目接種の年齢によって異なり、4歳、3歳、2歳、5歳、6-11歳の順で値が大きくなった。

社会的視点からの分析（すなわち、Care-giverの生産性費用を考慮した場合）では、1-dose programと2歳～7歳に2回目接種を行う6つの2-dose programで計7つのプログラムで“gain more, cost less”の結果が見られた。一方、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つの2-dose programは支払者の立場からの分析結果と同様、依然として“gain more, cost more”の結果であ

ったが、1QALYあたり獲得するための費用はそれぞれ対応する支払者の視点から得られた結果より小さかった（表3）。

図2は支払者の視点から分析した11の接種プログラムの一元感度分析の結果を示す。ICERに最も大きいインパクトを与える5の変数はプログラムによって異なるが、以下の7つの変数のうちの5つからなっている。すなわち、接種費用、髄膜炎治療にかかる医療費、後髄膜炎に発展する割合、流行性耳下腺炎の発病率、1回目接種のワクチン効果、2回目接種のワクチン効果、一側性難聴の効用値である。そのうち、接種費用は全てのプログラムで共通して最も大きな影響を与える変数であった。接種費用をベース・ケースの6,972円の50%になると全てのプログラムのICERが負の値になる。これはすなわち、いずれの接種プログラムにおいてもstatus quoに比べ、“gain more, cost less”となることを示す。分析によって得られた計726のICER（66変数×11プログラム）のうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose program（2回目接種時期>=7歳）における流行性耳下腺炎の発症率の下限値、2-dose program（2回目接種時期>=9歳）における1回目接種のワクチン効果の下限値、2-dose program（2回目接種時期>=7歳）における接種費用の上限値、及び2-dose program（2回目接種時期>=8歳）における一側性難聴の効用値の上限値の17の変数であった。

D. 考察

本研究は、1歳児を対象としたに計11のムンプスワクチン定期予防接種プログラム（1-dose programと2回目の接種時期が異なる10の2-dose program）の医療経済的分析を行った。Status quo、すなわち定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得

当たりの費用は620万円以下であった。(2) 社会全体の視点からの分析では、2歳~7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳~11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。

我が国ではShiroiwaらは医療介入のWillingness to pay (WTP) は1QALY当たり500万円と報告しているが[31]、公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWTPについての報告はない。米国のワクチン開発プライオリティ委員会 (Committee to Study Priority for Vaccine Development) は社会的立場からワクチンの開発および使用に対する経済評価を行い、またランク付けを行う際にはICERを用いて費用対効果分析を4つのレベルでおこなうことを提案している。1QALYあたり10,000~100,000ドル(約100万円~1,000万円)は“favourable”とされている[32]。これとは別に、WHOはGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの閾値(おおよそ¥1,100万/QALY)を示している[33]。これらの基準を用いれば、ムンプスワクチンは医療経済の見地から見て社会的に受容できると考えられるのみならず、支払者の視点では1-dose programが、社会的な視点ではそれに加え3-4歳に2回目接種を受ける2-dose programが費用節約的となることが示された。また、2013年に新たに定期接種となった7価肺炎球菌ワクチンの経済評価(1QALY獲得当たりの費用は約740万円)[10]に比べ、ムンプスワクチンの費用対効果ははるかに優れるである。

一元感度分析の結果では、計726のICERのうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose programにおける、接種費用の上限値(2回目接種時期:7~11歳)、流行性耳下腺炎の発症率の下限値(2回目接種時期:7~11歳)、1回目接種のワクチン効果の下限値(2回目接種時期:9~11歳)及び一側性難聴の効用値の上限値(2回目接種時期:8~11歳)の17の変数であった。そのうちの5つは接種費用の上限値によるものであった。定

期接種化されたワクチンの接種費用率が自由接種時のそれより高くなり、ワクチンの流通が拡大されるため、接種費用の上昇は考えられにくいであろう。その他の12のICERはいずれも12,500,000円/QALY以下であるため本研究の結果の安定性は憂慮されるものではないと考えられる。

E. 結論

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済的分析では、1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目接種を2歳~11歳のいずれの時期に接種を受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得当たりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳~5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

参考文献

- 1) WHO position paper on mumps virus vaccines. Weekly Epidemiological Record. No 7, 16 February 2007.
- 2) Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. JAMA 2000;284(20):2643-7.
- 3) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. J Infect Chemother 2013;19:787-98.
- 4) Infectious Agents Surveillance Report (IASR). Mumps 1993~2002. IASR 2003;24:103-4.
- 5) 永井正規、他. 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報及び全国年間患者数野推計. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業) 効果的感染症サーベラスの評価並びに改良に関する研究. 東京: 厚生労働省、2008:129-134.
- 6) Kawashima Y, Ihara K, Nakamura M, Nakashima T, Fukuda S, Kitamura K. Epidemiological study of mumps deafness

- in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005;32(2):125-8.
- 7) Sasaki T, Tsunoda K. Time to revisit mumps vaccination in Japan? *Lancet* 2009; 374(9702): 1722.
 - 8) 牟田広実、鷺海亨介、松田有紀．ワクチン接種費用と保護者の接種意思 - ヒブとムンプスワクチンの比較．*外来小児科*、2012;15(1):2-12．
 - 9) 厚生労働省．第21回生命．東京：大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課；2012．
 - 10) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine* 2012 ;30(22):3320-8.
 - 11) Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Gagné L, Gubbay J, Kristjanson E, et al. An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. *CMAJ* 2011;183(9): 1014-20.
 - 12) 感染症発生動向調査(IDWR)．2010;12(19):13-5．
 - 13) 総務省統計局．人口推計：統計局；2011．
 - 14) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, et al. Nakayama T. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007;25(14):2742-7.
 - 15) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H; Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):173-5.
 - 16) 保坂シゲリ、小森貴、保科清、他．ウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査．*日本小児科医師会会報*、2012;44:182-6．
 - 17) Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1458-67.
 - 18) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62(RR-04):1-34.
 - 19) Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One* 2012;7(8):e42867.
 - 20) Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccin. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):459-66.
 - 21) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
 - 22) Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis* 2012;206(10):1542-8.
 - 23) 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会．おたふくかぜワクチン作業チーム．おたふくかぜワクチン作業チーム報告書、2011．
 - 24) 菅原 民、他．ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析．*感染症学雑誌*、2007; 81(5):555-61.
 - 25) 岩田敏、石和田稔彦、坂田宏、坂野堯、佐藤吉壮、中野貴司、西 順一郎、春田恒和、星野直、神谷齊．肺炎球菌による小児髄膜

- | | |
|---|--|
| <p>炎・菌血症の疾病負担分析．小児科臨床、
2008;61(11)：2206-20.</p> <p>26) 山中昇、他．わが国における小児急性中耳
炎の疾病負担と 7 価肺炎球菌結合型ワク
チンの医療経済効果．小児感染免疫、
2009;21(1):37-48.</p> <p>27) Okubo S, Takahashi M, Kai I. How
Japanese parents of deaf children arrive
at decisions regarding pediatric cochlear
implantation surgery: a qualitative study.
Soc Sci Med. 2008; 66(12):2436-47.</p> <p>28) 厚生労働省．平成23年度医療給付実態調査．
2013年5月公表．</p> <p>29) 厚生労働省．賃金構造基本統計調査．東京：
厚生労働省、2010．</p> <p>30) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance
GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods
for economic evaluation of health care
programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford
University Press; 2004.</p> <p>31) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang
HC, Bae SC, Tsutani K. International
survey on willingness-to-pay (WTP) for
one additional QALY gained: what is the
threshold of cost effectiveness? Health
Econ 2010;19(4):422-37.</p> <p>32) Vaccines for the 21st Century. A TOOL
FOR DECISIONMAKING. Kathleen R.
Stratton, Jane S. Durch, and Robert S.
Lawrence, Editors. Committee to Study
Priorities for Vaccine Development,
Division of Health Promotion and Disease
Prevention, Institute of Medicine,
National Academy Press. Washington,
D.C.</p> <p>33) World Health Organization. WHO guide
for standardization of economic
evaluations of immunization programmes.
WHO Document Production Services:
Geneva,Switzerland.</p> | <p>F.研究発表</p> <p>1.論文発表
なし</p> <p>2.学会発表
なし</p> <p>G.知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1.特許取得
なし</p> <p>2.実用新案登録
なし</p> <p>3.その他
なし</p> |
|---|--|

(図1) 「質調整生存年 (Quality-adjusted life year、以下「QALY」とする)

$$ICER = \frac{Cost_{vaccination\ programme} - Cost_{status\ quo}}{Effect_{vaccination\ programme} - Effect_{status\ quo}}$$

ICER: incremental cost-effectiveness ratio (増分費用効果比)

Table 1. Estimation of incidences of symptomatic and asymptomatic cases

(1) Cases of symptomatic mumps estimated by Nagai et al.(2000-2007) [5]								
2000	1,170,000							
2001	2,260,000							
2002	1,089,000							
2003	515,000							
2004	821,000							
2005	1,356,000							
2006	1,186,000							
2007	431,000							
(2) Age distribution of symptomatic mumps cases reported by NIID [11]; %								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	5.0	22.3	36.2	20.7	8.1	5.4	0.5	1.8
2001	5.2	23.5	34.9	20.8	8.0	5.3	0.5	1.8
2002	5.1	23.0	34.9	20.3	8.7	5.7	0.6	1.7
2003	4.9	22.1	35.9	20.0	8.9	5.9	0.6	1.8
2004	5.1	24.0	36.4	19.8	7.9	4.7	0.5	1.7
2005	5.2	24.4	35.6	20.0	7.7	4.9	0.5	1.7
2006	5.0	22.6	35.0	20.3	9.1	5.7	0.5	1.8
2007	5.1	22.3	34.4	20.4	9.5	6.3	0.5	1.6
(3) Case of symptomatic mumps estimated from (1) and (2)								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	58,500	260,910	423,540	242,190	94,770	63,180	5,850	21,060
2001	117,520	531,100	788,740	470,080	180,800	119,780	11,300	40,680
2002	55,539	250,470	380,061	221,067	94,743	62,073	6,534	18,513
2003	25,235	113,815	184,885	103,000	45,835	30,385	3,090	9,270
2004	41,871	197,040	298,844	162,558	64,859	38,587	4,105	13,957
2005	70,512	330,864	482,736	271,200	104,412	66,444	6,780	23,052
2006	59,300	268,036	415,100	240,758	107,926	67,602	5,930	21,348
2007	21,981	96,113	148,264	87,924	40,945	27,153	2,155	6,896
(4) Populations [12]								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	2,342,000	2,385,000	2,393,000	2,401,000	2,425,000	6,559,000	7,502,000	35,172,000
2001	2,345,000	2,364,000	2,379,000	2,413,000	2,401,000	6,382,000	7,350,000	35,245,000
2002	2,339,000	2,338,000	2,390,000	2,391,000	2,400,000	6,245,000	7,194,000	35,195,000
2003	2,292,000	2,337,000	2,368,000	2,375,000	2,414,000	6,120,000	6,997,000	35,133,000
2004	2,241,000	2,328,000	2,335,000	2,382,000	2,388,000	6,060,000	6,762,000	34,960,000
2005	2,156,000	2,274,000	2,356,000	2,382,000	2,381,000	6,037,000	6,592,000	34,263,000
2006	2,138,000	2,213,000	2,320,000	2,366,000	2,390,000	6,008,000	6,424,000	34,243,000
2007	2,171,000	2,145,000	2,269,000	2,347,000	2,378,000	5,983,000	6,281,000	33,823,000
(5) Incidence of symptomatic mumps cases per 100,000 population (estimated from (3) and (4))								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	2499.2	11142.0	16598.5	9438.9	3829.0	962.1	83.0	55.7
(6) Incidence of asymptomatic mumps cases per 100,000 population*								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	1666.1	6384.8	8122.6	3909.1	1325.4	273.6	18.9	9.8
*The proportion of subclinical infection cases is assumed linearly decrease from 40% for age <2 to 15% for age 20 to <40 [1, 13].								

Table 2 Variables

Variable	Base-case	Value applied on one-way sensitivity analyses		Reference
		lower-limit	upper limit	
Vaccine uptake rate				
status quo	30.0%	0		[4]
Single-dose/Two-dose immunisation programme	76.0%	-	-	[8]
Annual incidence rates per 100,000 population				
symptomatic mumps case	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
symptomatic mumps	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
Proportion of revalent mumps diseases among symptomatic mumps cases				
hearing loss	0.10%	0.05%	0.15%	[14]
meningitis	2.23%	1.12%	3.35%	[15]
encephalitis	0.05%	0.02%	0.07%	[15]
orchitis (male, >=20 years old)	25.00%	12.50%	37.50%	[15]
Oophoritis (female, >=20 years old)	5.00%	2.50%	7.50%	[15]
other mumps-related hospitalization	1.52%	0.76%	2.27%	[15]
outpatient	66.11%	33.05%	99.16%	[15]
Proportion of encephalitis cases under 20 years old resulted in neurological sequelae	0.43%	0.21%	0.64%	[15]
Proportion of hearing loss cases resulted in bilateral hearing loss	2.00%	1.00%	3.00%	assumed
Vaccine effectiveness in reducing symptomatic cases				
first-dose	69.6%	54.0%	87.0%	[11, 17, 18-21]
second-dose	87.0%	69.6%	93.0%	[11, 17, 18-21]
waning of vaccine-derived immunity	75% in 20 years	50% in 20 years	-	[22]
Life expectancy of Japanese population at age 40	41.05 male; 47.17 female			[9]
Life expectancy of neurological sequelae at age 40	13.9	-	-	[10]
Utility weight				[10, 24]
Healthy,	1	-	-	
Hearing loss, unilateral	0.9	0.720	1	
Hearing loss, bilateral	0.8	0.640	0.9	
Neurological sequelae	0.57	0.456	0.684	
Curable encephalitis	0.9768	0.781	1	
Curable meningitis	0.9768	0.781	1	
Hospitalisation other than above diseases	0.99	0.792	-	
Death	0	-	-	
Cost				[23-27]
Cost per shot	¥6,972	¥3,486	¥10,458	
Treatment cost per case				
Meningitis/Encephalitis episode	¥852,642	¥426,321	¥1,278,963	
Unilateral hearing loss	¥79,422	¥39,711	¥119,133	
Bilateral hearing loss	¥4,000,000	¥2,000,000	¥6,000,000	
Orchitis	¥171,732	¥85,866	¥257,598	
Oophoritis	¥186,905	¥93,453	¥280,358	
Hospitalised due to other than the above complications	¥233,200	¥116,600	¥349,800	
outpatient	¥10,477	¥5,239	¥15,716	
Neurological sequelae (long-term treatment cost per case per year)	¥420,464	¥210,232	¥630,696	
Discount rate	3%	0%	5.0%	
Variables related to care-giver's productivity loss				
uptake vaccine	4 hrs, if uptake alone; zero, if covaccinated with other vaccine			
Meningitis/Encephalitis episode	22.7 days			
Unilateral hearing impairment	8 hrs per day until the child is admitted to special support education system			
Bilateral hearing impairment				
Neurological sequelae				
Orchitis	4.9 days			
Oophoritis	5.3 days			
other mumps-related hospitalisation	5 days			
outpatient	5 days (school days suspension)			
Average hourly wage of Japanese women labourers	¥1,328			

Table 3 Results of Base-case analysis

1. From payer's perspective						
Programme (age of 2nd dose)	cost or QALY per hild			Cost(¥)/QALY		
	vaccine cost	Diseases treatment costs	Total costs (+)	QALY	vs. status quo	vs. single-dose programme
status quo	2085	14786	16871	32	-	-
single-dose	5283	11405	16687	32	(338866)	-
2-dose (at 2yr)	10412	8910	19322	32	2593148	6553555
2-dose (at 3yr)	10262	8895	19158	32	2414073	6114187
2-dose (at 4yr)	10117	8994	19111	32	2406022	6247450
2-dose (at 5yr)	9977	9500	19477	32	3068695	9115444
2-dose (at 6yr)	9840	10126	19966	32	4137251	15993502
2-dose (at 7yr)	9707	10463	20169	32	4758752	23212131
2-dose (at 8yr)	9578	10855	20433	32	5653009	43050577
2-dose (at 9yr)	9453	10997	20450	32	5895956	58794520
2-dose (at 10yr)	9331	11105	20436	32	6052659	81500447
2-dose (at 11yr)	9213	11191	20404	32	6133399	112631581

2. From societal perspective									
	Productivity loss (vaccine)		(uptake Productivity loss (diseases treatment)		Cost(¥)/QALY				
					Total costs		compared with no programme		compared with 1-dose programme
	alone/alone	alone/co- vaccinated	alone/alone*	alone/co- vaccinated**	alone/alone	alone/co-vaccinated	alone/alone	alone/co-vaccinated	
no	1594	1594	21511	39976	39976				
single-dose	4037	4037	16919	37644	37644	(4294767)	(4294767)		
2-dose (at 2yr)	7957	4037	13018	40297	36377	339267	(3808394)	6598671 (3151426)	
2-dose (at 3yr)	7725	4037	12153	39035	35348	(993233)	(4887434)	3444226 (5684012)	
2-dose (at 4yr)	7500	4037	12871	39483	36020	(529750)	(4249234)	4739333 (4185512)	
2-dose (at 5yr)	7281	4037	13782	40540	37296	664600	(3156756)	9465045 (1137342)	
2-dose (at 6yr)	7069	4037	14657	41693	38660	2295144	(1758708)	19750371 4958757	
2-dose (at 7yr)	6864	4037	15560	42593	39766	3775950	(302532)	32991947 14149362	
2-dose (at 8yr)	6664	4037	15952	43049	40422	4877741	708774	62126849 31937776	
2-dose (at 9yr)	6469	4037	16355	43274	40842	5434029	1426838	87976783 49971083	
2-dose (at 10yr)	6,281	4,037	16,464	43,182	40,938	5,442,937	1,633,205	120,390,192 71,609,056	
2-dose (at 11yr)	6,098	4,037	16,575	43,077	41,017	5,384,608	1,806,570	164,654,331 102,201,308	

*Alone/alone: both first and second dose were taken alone, i.e., not simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

**Alone/co-vaccinated: first dose was taken alone, while second dose was simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

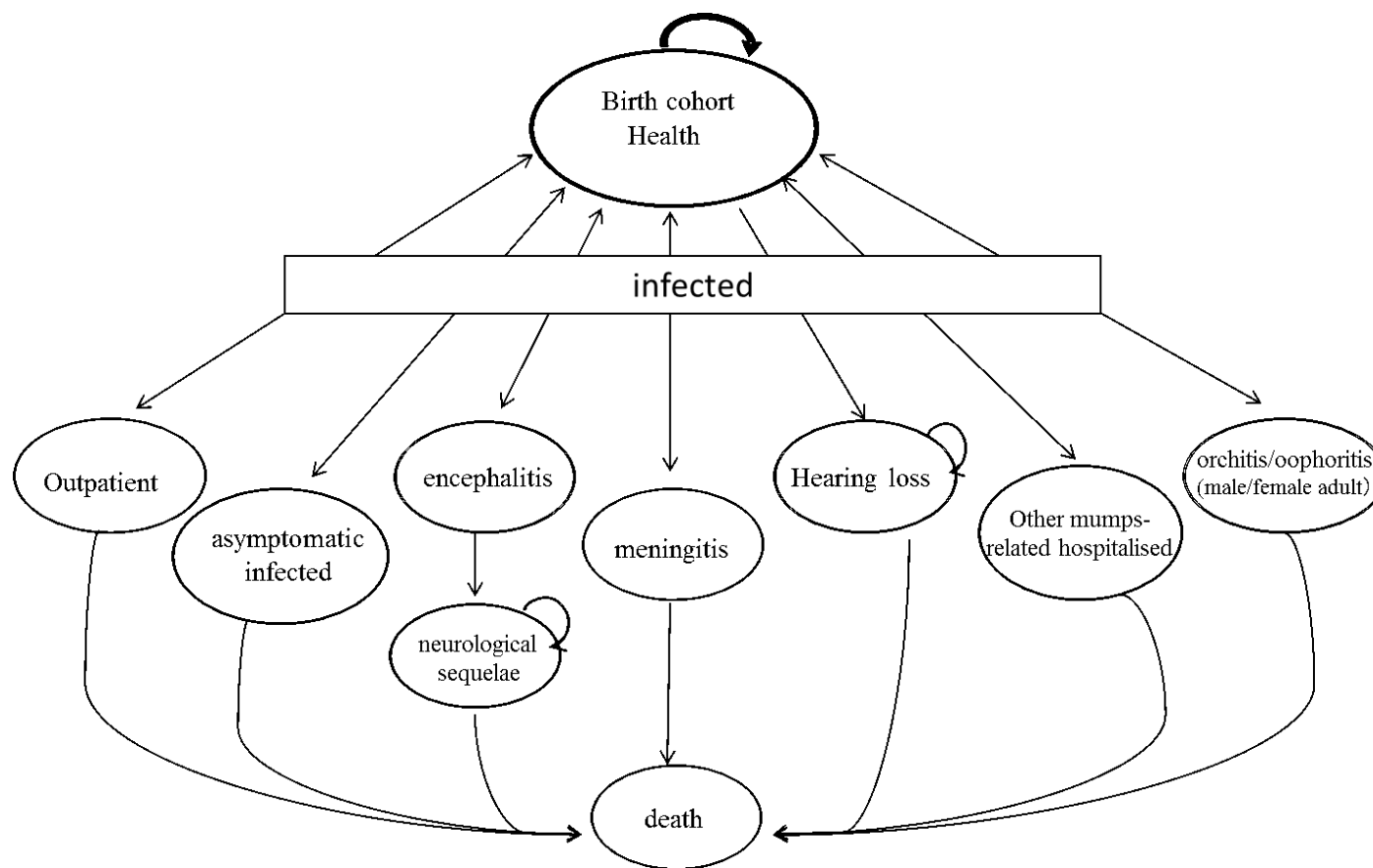
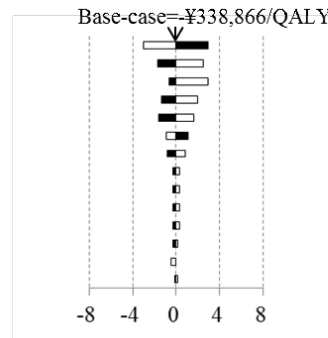


Figure 1. Markov model

Eleven mutually-exclusive health states were modeled: health, asymptomatic infected, symptomatic infected (outpatient), hospitalised due to meningitis, encephalitis, neurological sequelae due to encephalitis, hearing loss, other mumps-related hospitalisation (including pancreatitis, myocarditis, severe mumps without complication), hospitalised due to orchitis/oophoritis (male/female adult patient only), and death of or other than the related diseases.

(a) single-dose programme

- Costs per vaccine shot
- VE of 1st dose
- Incidence of symptomatic mumps cases
- Proportion of meningitis among symptomatic mumps cases
- Treatment costs of per meningitis case
- Incidence of asymptomatic mumps cases
- Treatment costs of per outpatient case
- Treatment costs of per encephalitis case
- Proportion of encephalitis among mumps cases
- Treatment costs of per hospitalised case
- Proportion of per other mumps-related hospitalisation among symptomatic mumps cases
- Utility weight of unilateral hearing loss
- Waning immunity of vaccine
- Utility weight of meningitis



(b) two-dose programmes

- Costs per vaccine shot
- Incidence of symptomatic mumps cases
- VE of 2nd dose
- Proportion of meningitis among symptomatic mumps cases
- Utility weight of unilateral hearing loss
- Treatment costs of per meningitis case
- Incidence of asymptomatic mumps cases
- Treatment costs of per outpatient case
- VE of 1st dose
- Proportion of hearing loss among mumps cases
- Utility weight of meningitis
- Proportion of encephalitis cases resulted in neurological sequelae
- Proportion of encephalitis among mumps cases
- Vaccine uptake rate of status quo

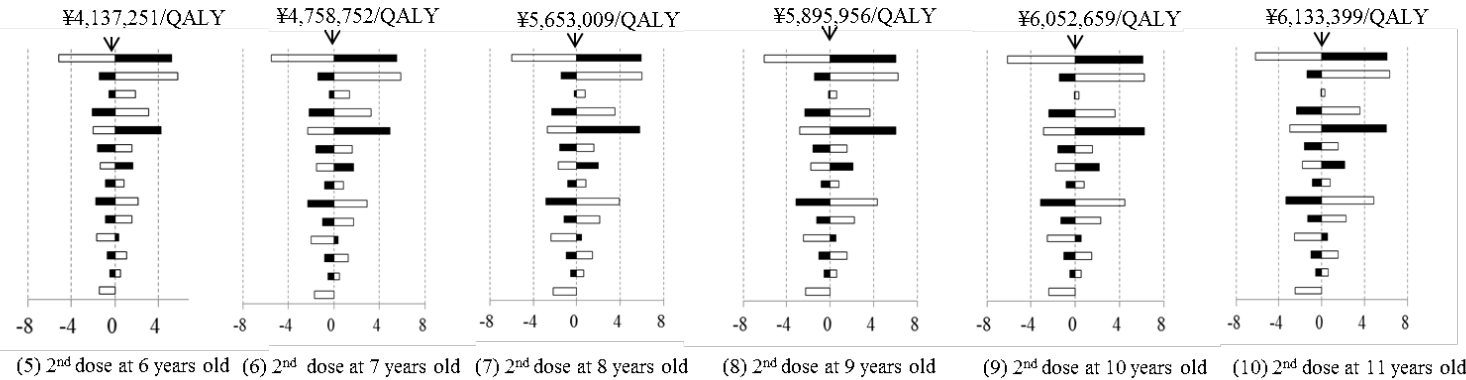
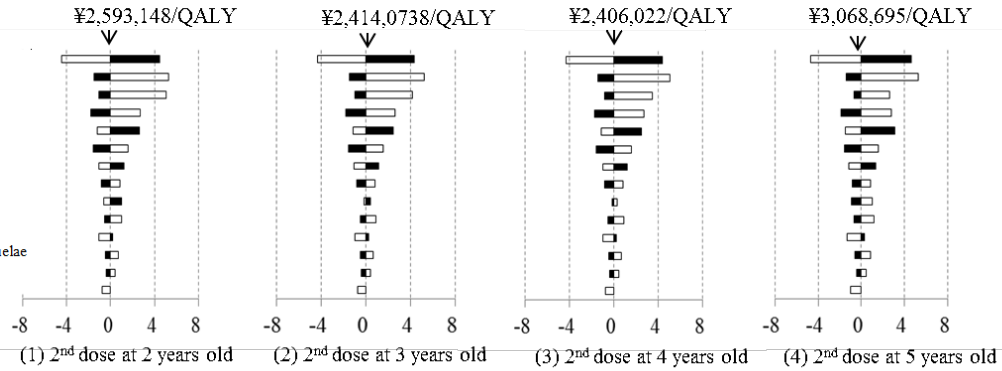


figure 2. Results of one-way sensitivity analysis

Variables were changed one at a time when performing one-way sensitivity analysis.