欧州 (EU) における公的な患者向け医薬品情報とユーザーテスト

山本美智子,^{*,a} 土肥弘久,^a 古川綾^b

Drug Information for Patients (Package Leaflets), and User Testing in EU

Michiko Yamamoto,^{*,a} Hirohisa Doi,^a and Aya Furukawa^b^aShowa Pharmaceutical University; 3-3165 Higashi-Tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan; and^bTAMA University of Medical Risk Management Center, 4-1-1 Hijirigaoka, Tama, Tokyo 206-0022, Japan.

(Received September 20, 2014)

Patients and consumers have desired high quality drug information in their pharmacotherapy, and are entitled to receive it. It is desirable that the information should be aimed at shared decision-making between patients and healthcare professionals about medications. The quality of drug information available to patients should also be assured. With an aim to improve the quality of “Drug Guide for Patients”, we investigated Patient Information Leaflets (PILs) which are approved by the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in the United Kingdom (UK) with regard to the criteria of development and user testing for assuring the quality of the PILs. In the European Union (EU), these are called Package Leaflets (PLs). PILs have been a legal requirement in the UK since 1999 for all medications. The user testing of PILs has been implemented as evidence since 2005 so that people can rely on the information provided in the leaflet. Execution of PILs which follow the guidance of the user testing, according to the guidance of this user testing, would reflect the views of patients. Here, we introduce the development process and implementation of user testing of PILs. In terms of readability, accessibility and understandability of drug information for patients, we need to discuss involving the public in decisions on how its quality should be assured and how it can be made easily be comprehensible for patients, in order to make effective use of “Drug Guide for Patients” in the future in Japan.

Key words—Drug Guide for Patients; user testing; patient information leaflet; package leaflet (PL); drug information for patient; risk communication

1. はじめに

国内における患者向けの医療用医薬品の情報として、厚生労働省から「患者向け医薬品ガイド」が提供されている。同ガイドは、平成 17 年 6 月 30 日厚生労働省医薬食品局長通知に基づき、患者等が医療用医薬品を正しく理解し重篤な副作用の早期発見等を促す目的で、添付文書の内容に準拠し、高校生程度の者が理解できるよう作成された患者向けの資料である。厚生労働省は平成 24 年 4 月に公表した「医薬品リスク管理計画指針」の中で、「患者向け医薬品ガイド」は通常のリスク最小化活動と位置付けた。しかし、薬剤師向けのアンケート調査¹⁾等の結果か

ら、現状では「患者向け医薬品ガイド」の認知度は半数以下に留まっており、内容についても改善が必要なのが明らかになった。

今回、「患者向け医薬品ガイド」の改善を目的に、公的な患者向け情報、特に英国における公的な患者向け情報やユーザーテストについて調査を行ったので紹介する。²⁻⁵⁾

2. 患者向け医薬品情報に必要なこと

患者向けの医薬品情報は、患者が医薬品を安全に服用し、医薬品から得られるベネフィットを最大化・リスクを最小化するために必要である。患者は薬物治療において質のよい医薬品情報を望んでおり、またそれを得る権利を併せ持っている。医療における患者と医療従事者の関係はパターンリズムからインフォームド・コンセント、さらには、shared decision making (必要な情報を共有した上での意思決定) へ変わってきている (Fig. 1)。服薬に関して言えば、患者が処方箋の指示に従って薬の服用

^a昭和薬科大学 (〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165) ^b多摩大学医療リスクマネジメントセンター (〒206-0022 東京都多摩市聖ヶ丘 4-1-1)

*e-mail: m-yamamoto@ac.shoyaku.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 134 年会シンポジウム S36 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Shared Decision Making and Concordance in Medication

を守るといったコンプライアンス (compliance) から、服薬を守るという意味では変わらないが参加や自律性を重んじたアドヒアランス (adherence), そして患者の考えを尊重した話し合いの後に患者と医療従事者が到達する合意としてコンコーダンス (concordance) という言葉が用いられる。いずれにしても、医師と患者が、パートナーシップに基づきお互いの専門性を尊重し意思決定のプロセスを重視することが求められる。そのような意思決定ができるような情報ソースとしての医薬品情報が患者にとって必須となる。

基本的な前提として、患者が医薬品を服用する意義と正しい服用方法を理解することは、コンプライアンスの向上、治療効果の向上に不可欠である。また、医薬品の副作用などのリスクの情報提供は公衆衛生に対する潜在的なインパクトを有するため、患者へのコミュニケーションには特に注意が求められる。

このようなことを考慮した医薬品情報を患者に提供するためには、その情報の質が担保されるしくみが必要となる。患者が必要な情報をすぐに見い出せること、患者が必要な行動を想起できることが明確となるように記載することが重要である。そのために、European Union (EU) では患者の意見や視点を反映したユーザーテストが取り入れられることになった。

3. EUにおける公的な患者向け医薬品情報

3-1. PIL/PLの成り立ち EUにおける公的な患者向け医薬品情報書として、package leaflets

(PLs) がある。なお、同様のものであるが、英国では patient information leaflets (PILs) と呼ばれている。

英国では、PILの作成は1999年からすべての医薬品に対して法的に要求されている。PILは、読み手にとって利用し易く理解し得る包括的な情報を盛り込むことと定められている。製薬企業が策定したPILは、医薬品の承認要件の1つとして必要なもので、規制当局のレビューを受ける。適切な情報が患者の decision-making をサポートするとの考えから、2005年 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) と Committee on Safety of Medicine (CSM) との共同で、患者向け情報作成の基本的な指針として “Always Read the Leaflet—Getting the best information with every medicine (ARTL)”⁶⁾ が策定された。

PILのレビュー等はMHRAのPatient Information Quality Unit (PIQU)⁷⁾という専門のユニットが担当し、スタッフは全員で5名である。MHRAは10の部局に分かれており、PIQUはその1つである医薬品監視及びリスクマネジメント部門 (Vigilance and Risk Management of Medicines; VRMM) の中にある。PIQUは、審査部門とも連携し承認から市販後までの一連の患者向け・一般向け情報に関与している。英国では、患者は医師から処方箋をもらい、それを薬局に持っていくと、医薬品は箱単位で提供される。箱毎にPILが梱包されており、その状態で患者に手渡されるので、かならず患者の手元にPILが届くしくみになっている。

3-2. PILの概要 PILは欧州指令より規定されている。PILに記載される項目は6項目である (Table 1)。また、PL/PILの特徴について Table 2 に記し、患者向け医薬品ガイドや米国 Food and Drug Administration (FDA) が承認している患者向け情報 (Medication Guides) の特徴も合わせて記載し

山本美智子

昭和薬科大学医療薬学教育センター長・教授。1975年熊本大学薬学部卒業。東京医科歯科大学大学院博士号取得。ドイツ Albert Ludwigs 大学、国立医薬品食品衛生研究所、独医薬品医療機器総合機構、鈴鹿医療科学大学薬学部を経て2013年より現職。医薬品の安全性評価、情報リテラシー、リスクコミュニケーションの研究に取り組む。

Table 1. Order and Content of the Information in Patient Information Leaflets

Identification of the medicine	The name, the active substance(s), the pharmaceutical form, strength of the product should be stated.
Therapeutic indications	The conditions for which the medicine is authorised must be listed. This section should include any benefit information considered appropriate.
Information necessary before taking the medicine	Situations where the medicine should not be used, any precautions, warnings, interactions with other medicines or foods, information for special groups of patients (pregnant or nursing mothers), and any effects the medicine may have on the patient's ability to drive.
Dosage	How to take or use the medicine including both the route and method of administration, how often it should be given, how long the course of treatment will last, what to do if a dose is missed and if relevant what to do in the event of an overdose and the risk of withdrawal effects.
Description of side effects	All the effects which may occur under normal use of the medicine and what action the patient should take if any of these occur. These should be listed by seriousness and then by frequency.
Additional information	This covers information on excipient details, a description of the product, registered pack sizes, storage conditions, name and address of the MAH and manufacturer.

Accordance with Article 59(1) of Council Directive 2001/83/EC

比較した。⁸⁾ PIL の作成に関し考慮すべき主要な点として、以下のことが挙げられている。⁹⁾

- 製品の安全な使用のために、患者向けにキーメッセージを作成すること。
- 医療者向けの添付文書に相当する Summaries of Product Characteristics (SPC) に準拠すること。
- 難解な用語や医学専門用語は使用しないこと。
- すべての情報は、lay language を用い、文章は短くすること。
- 副作用の表記に器官別分類の名称は用いない。
- 副作用は、患者がいつどのような行動をとるべきか理解できるよう重篤度で分類すること。
- デザイン、レイアウトを考慮すること。

PIL は Quality Review of Documents (QRD human product-information template version 8.3)¹⁰⁾ に準拠する必要がある。また、Quality criteria for PILs¹¹⁾ には PIL 作成に関する評価の指標が示され

ている。

4. PIL のユーザーテスト

4-1. ユーザーテストの経緯 PIL の作成前に、その医薬品にとって安全に使用するためのキーメッセージとして何が必要かを決めておく必要がある。このキーメッセージは PIL の冒頭に示されることが多く、読み手にとって注目すべき情報が何かを把握することが容易になる。安全性に関するキーメッセージを確定するには、ユーザーテストを用いて検証する。

PL の患者の理解度を診断するためのユーザーテストは、1990 年代初頭にオーストラリアで開発され、Slees らによる「有用性ガイドライン」に引き継がれた。¹²⁾ 1999 年、European Commission (EC) によって「読み易さに関するガイドライン」¹³⁾ の中でユーザーテストが推奨された。PL に関しては、欧州指令 2001/83/EC (のちに指令 2004/27/EC に変更) により患者に正しく理解される医薬品情報を提供するために、2005 年に PL のユーザーテストが義務づけられた。¹³⁾ 英国の医薬品の規制機関である MHRA も、同指令に基づき、PIL に対し同年にユーザーテストを義務付けた。MHRA は、PIL についてユーザーテストを義務付けるガイドライン (Guidance on the user testing of patient information leaflets)¹⁴⁾ を発行し、その中で 2005 年 7 月 1 日以降に発売される医薬品の PIL はユーザーテストを実施し、MHRA のレビューと承認を受けなければならないとした。また、2005 年 7 月 1 日以前に承認されている医薬品の PIL は、2008 年 7 月 1 日までにユーザーテストを実施し、更新することが求められた。これにより製薬企業は、ユーザーテストを実施するための手順を決め、テスト計画書、結果報告書、最終の PIL を MHRA に提出することとなった。ユーザーテストについて追加のアドバイスとして、Further Guidance¹⁵⁾ を発行した。この中で、質の高い情報は 2 つの要素 (情報のデザインとレイアウト、内容) に依存し、いずれも等しく重要で、PIL 作成過程で十分に考慮すべきと指摘している。

4-2. PIL 作成におけるユーザーテストの方針

ユーザーテストは、患者の安全性確保のために実施される PIL 作成におけるプロセスの 1 つである。PIL が多くの人にとって、安全な使用と正しい治療の決定につながるよう、そのエビデンスを提供する

Table 2. Comparison of Authorized Medicine Leaflets for Patients in Japan, EU and USA

Regulatory Agency	Japan (Ministry of Health, Labour and Welfare)	1. EU (European Medicines Agency; EMA), 2. UK (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; MHRA)	USA (Food and Drug Administration; FDA)
Name	Drug Guide for Patients	1. Package Leaflets (PLs) 2. Patient Information Leaflets (PILs)	Medication Guides
Objective	Encourage patients • to understand medicines properly • to detect adverse reactions early	• Help patients participate fully in concordant decision-making • Facilitate safe use of the medicine	Help patients avoid serious adverse events
Literacy skills	equivalent to 14 years old	equivalent to 11 years old	equivalent to 11 years old
Targeted medicines	1. Prescribed drugs with information calling for proper use by patients 2. Risk Management Plan (RMP) components	1. All medicines (since 1999) 2. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) components	1. When the Agency determines that: • certain information is necessary to prevent serious adverse effects • patient decision-making should be informed by information about a known serious side effect with a product, or • patient adherence to directions for the use of a product are essential to its effectiveness. 2. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) components
Provided mode	Web (PMDA*) only	1. Printed materials (package insert) 2. Web (EMA, MHRA, eMC)	1. Paper handouts 2. Web (FDA)
Description of Adverse reactions	Serious adverse reactions (Not required to describe occurrence frequency)	Serious side effects and Common side effects (listed by seriousness and then by frequency.)	Serious side effects and Common side effects (Not required to describe occurrence frequency)
Table of contents	No	Yes	No

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

ために行われるテストである。PIL 作成におけるユーザーテストの意義として以下のことが挙げられる。

- 医薬品について安全で正確な決断ができるように、多くの患者によって PIL が用いられるというエビデンスを提供すること。
- PIL 開発のプロセスの中心に患者を置くこと。
- 最も重要な情報は何かをテストの前に明白に決定する（例：用量、重大な副作用や警告など）。
- 当該医薬品のリーフレットに頼るような特別な対象患者に反映すること。
- 信頼のおけるエビデンスを提出すること（例えば、明白なプロトコルに対しテスト被験者から集められたデータであること）。
- テスト被験者が情報を見出し、適切に使うことができるというエビデンスを提出すること。

4-3. ユーザーテストの実施プロセス ユーザーテストが必要となる場合は、新規医薬品、Prescription Only Medicine (POM) から Pharmacy medicines (P) に切り替わるとき、特別に安全性に関する懸念事項がある場合、法的要件に変更があった場合などである。

ユーザーテストのガイドライン並びにユーザーテスト実施機関からのヒアリング結果より、そのプロセスを Fig. 2 に示した。

1) テスト用 PIL の準備

PIL を作成する製薬企業はユーザーテストに用いる PIL のドラフトを用意する。デザインやレイアウト並びに文章の表現などについて確認し、必要に応じて修正したものとする。

2) テスト形式

テストは、被験者とインタビュアーとの 1:1 の対面のインタビュー方式で行う。

Fig. 2. Process of Patient Information Leaflets (PILs) Development Leading to Approval

*1Marketing Authorization holders. *2Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

3) 被験者の特徴と条件

ガイドライン¹⁴⁾では、被験者について以下のように示している。当該医薬品を服用すると予想される集団を反映した、少なくとも 20 人で、その内訳は以下の通りである。

- ・ 医薬品を服用することがイメージできる広範な異なったタイプの人々。
- ・ もし対象医薬品が稀な疾患の適応であれば、その疾患の患者を含むことが望ましい。
- ・ 特別な年齢層（若い方、高齢者など）。
- ・ 仕事で文書を使用しない人々や文書の理解が難しいと判断される人々。
- ・ 除外となるのは、医師、薬剤師、看護師、その他の医療従事者、以前に当該医薬品を服用した患者や最近服用している患者。
- ・ リーフレットを読むのに慣れて被験者として適さなくなるのを回避するために、一度テストに参加した人は、次に参加するまでに 6 ヶ月以上はブランクをおく。被験者に関する情報は報告書に記載される。

資格と職業についても、様々な種類の人を組み合わせる。例えば、大卒者と非大卒者などである。但し、看護師、医師、薬剤師など日常的にリーフレットを読む機会がある人は除外する。

4) 被験者パネル

ユーザーテストの実施機関では、通常被験者候補

のパネルを有し、年齢、教育水準などに関して様々なバックグラウンドの人を集めている。診療所、母子教室、老人クラブなどを通して、地域住民に協力を呼びかけたり、又は新聞広告などで募った人々の名前、住所、年齢、資格、職業を記録して、データベース化している。

5) インタビュアーの要件

ガイドライン¹⁴⁾では、インタビューは優れたインタビュー能力、観察能力、聴取能力を持った経験豊富なインタビュアーにより実施するとされている。ヒアリングを行った実施機関では、インタビュアーに特別な資格を求めているが、テストの前に、社内研修を受講するシステムをとっていた。被験者の中には、自分自身の読解力をテストされていると錯覚をして緊張する人もいることを考慮し、落ち着いた雰囲気でも和やかな接し方ができることも要件とされている。

6) インタビュー内容

インタビュー内容としては、以下のことに留意する必要がある。

- ・ 医薬品の重大な安全性事項を適切にカバーすること。
- ・ 質問は最小に、通常 12-15 問で十分である。もし、重大な安全性事項が懸念される場合はそれ以上のこともある。
- ・ 一般的な事項及び医薬品に関連した特別な遵守事項をカバーすること。
一般的な事項とは、飲み忘れ、副作用が起きた場合の対処など。
- ・ 人々が最も不安に思う事項（副作用に関連する内容）を盛り込むこと。
- ・ そのままのフレーズでの答えではなく別のフレーズで答えるようにさせること。
- ・ リーフレットの順番ではなく、ランダムに質問が来るようにすること。

また、重篤な副作用に関する質問を避けるとそのテストは信頼性に欠けると指摘している。例えば、副作用に関する質問を 3 問行う場合は、続けて行わず、他のセクションの質問を間に挟む。これにより、「15 種の情報をすべて適切に見つけられた人は、他の情報も同じように見つけられるだろう」と想定している。また、ガイドラインでは求められていないが、これら QA 形式の質問のほか、最後に

Fig. 3. Flowchart of User Testing for Patient Information Leaflets (PILs)

In order for PIL to satisfy the criteria, (1) 90% of the participants (18 out of 20 people) need to identify relevant information on the PIL and (2) 90% (16 people) of those who identified the information also comprehend the content of the information.

全体の印象を被験者に確認することが多い。リーフレットは見易かったか、見出しは分かり易かったか、箇条書きの表記はどうだったかなど、デザインに関する主観的な意見を求める。

7) テストの実施

本テストに先だち、3-6人を対象としたパイロットテストを2回実施する。パイロットテストの目的は、大きな問題点を発見し、本テスト前に解決することであり、本テストに向けてPILのドラフトを修正する。その後、本テストを2回実施する。被験者10人で2回行い、合計20人の結果を集計する。ユーザーテストのフローチャートをFig. 3に示した。

インタビュアーは被験者に質問し、質問に対する回答を記録するとともに、被験者がどのようにPILを扱い、情報を探すかを観察し、被験者が迷ったり、混乱したりしていないかを記録する。必要な情報の記載箇所を指し示すことができるか、記載事項をおうむ返しにそのまま読むのではなく、自らの言葉に置き換えて説明できるかも確認する。ヒアリングを行った実施機関では、被験者には伝えずに各質問に時間制限を設けておき、制限時間(例えば2分)以上考えても答えが返って来ない場合は、「情報を見つけられなかった」と記録して、次の質問に移るというように行っていた。また、インフォームド・コンセントは“Confidentiality agreement and statement of understanding”という様式を用いて、被験者から承諾を得ていた。

8) 合格基準

テストの合格基準は、ガイドラインに定められている。各質問にはあらかじめ正解を準備し、被験者の90%が情報を見つけ出し、そのうち90%の人が正解できることを確認する。2ラウンドのテストの合計で20人中16人が正解であればテストは合格とみなされる。合格基準に至らない場合、再テストを行い、PILを修正しなければならない。この被験者の90%のうちの90%という基準は、Slessらの1997年の業績に負うところが大きい。¹⁶⁾ また、Always Read The Leafletもこれを支持している。⁶⁾

9) 報告書の作成

テスト終了後に、規制当局へ提出するための報告書が作成される。報告書には、医薬品名、製薬企業名、ユーザーテストの実施機関名、テスト用PIL、テスト計画書、テスト結果に基づきPILをどのように変更したかがわかる記録、テスト結果、最終のPILが包含される。

5. ユーザーテストに対するMHRAの評価

MHRAは最終的に提出されたPIL及びユーザーテストの報告書をもって、適正かどうか審査を行う。MHRAは、基本的には、ユーザーテスト自体には関与しない。PILについては、以下のような事項をチェックし評価する。

- PIL最終版のデザイン、レイアウト、フォントは適切か。
- 安全性に関するキーメッセージが適切に設定されているか。
- 情報を見つけ、その対応(行動)がとれるか。
- 専門用語が使われていないか、わかり易い言葉で書かれているか。

また、ユーザーテストの報告書については、下記のような観点から審査を行う。

- テストのプロセス(フローチャート)が妥当か。
- 特に安全性に関して質問は十分か。オープンクエスチョン形式が用いられているか。
- 結果はどうだったか(約8割の人が理解し、どのような対応が必要かを言えて合格)。
- 被験者のコメントを読み、それがPILに反映されているか。

なお、同じ成分で用法違いや同じ薬効グループの場合など、ユーザーテストのブリッジングが可能と

している。しかし、製薬会社が異なるとブリッジングは難しいので現実には少ない。

6. おわりに

英国では、すべての医薬品について PIL が用意されている。また、医療用医薬品と OTC 医薬品の情報説明書の 6 項目は全く同じである。医薬品に関する患者向け情報については、これまで様々な試みが行われ、フォーマットが改訂されてきた。グローバルな流れの中で、患者向け情報である PIL の重要性の認識や社会的責任の高まりから、すべての医薬品について作成されるに至った。PIL の記載項目など基本のフォーマットは決まっているが、会社それぞれのフォーマットを持っており、かなり自由度があるように思われた。そのフォーマットが、患者にとって読み易く理解し易いものでなかつ安全性を確保するのに役立つものかといったことをエビデンスとして示す検証プロセスがユーザーテストである。

このテストの導入には、かなりの年月を費やして業界や患者団体、アカデミアとの話し合いや交渉が持たれたようである。Raynor や Knapp らによる実証研究も行われ、それにより患者向け情報のあり方についてのエビデンスが構築され MHRA の方針に影響を与えているとも言える。¹⁷⁻²⁰⁾

既述したように英国では、患者は処方箋を医師からもらい、それを薬局に持っていくと医薬品は箱単位で提供される。したがって、箱毎に PIL が梱包されており、その状態で患者に手渡されるので、かならず患者の手元に PIL が届けられることになる。しかし、PIL がどの程度実際に活用されているかといった調査は行われていないようだ。

現在、患者向医薬品ガイドはすべての医薬品では作成されていない。しかし、患者向医薬品ガイドは、リスク管理計画においてリスク最小化活動の 1 つとして位置付けられており、新規医薬品については作成対象となるため、今後の充実が期待される。

患者の安全性確保のために、国内における患者向医薬品ガイドの利活用を進めるためには、その普及手段や方策を考えることも必要である。内容については、どのようなフォーマットが読み易く、理解し易いのかを、まずは、ユーザーテストの手法を参考にしながら検証していくことも 1 つの試みと言える。実際に、パイロットとして、ストラテラ®につ

いて患者向医薬品ガイドの既存版と試作版を用いてユーザーテストを試みたところ、情報の見つけ易さや理解のし易さなどが指標として有用であり、ユーザーの視点からの改善点や検討すべき点などが明らかになった。⁴⁾ ユーザーテストは、比較的簡便な情報評価方法として、患者向医薬品ガイドに用いることは可能であると考えられた。

各医薬品についてユーザーテストを行うことにより、どのような安全性メッセージをどのように表記することが適切かを検証し、患者の安全性の確保に向けたエビデンスを実証できる意義は大きいと考える。

謝辞 本調査に協力頂いた英国 MHRA の PIQU 担当の Jan MacDonald 氏及びユーザーテスト実施機関である Cambridge Regulatory Research の Karen James 氏、Alison McGuire 氏に感謝申し上げる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yamamoto M., Matsuda T., Suka M., Furukawa A., Igarashi T., Sugimori H., *Jpn. J. Soc. Pharm.*, **32**, 8-17 (2013).
- 2) Yamamoto M., Furukawa A., Health and Labour Sciences Research Grant, "Research on the risk communication regarding information for safety measures with public and healthcare professionals," Report of fiscal year Heisei 23, 34-73 2012.
- 3) Yamamoto M., Furukawa A., Health and Labour Sciences Research Grant, "Research on the risk communication regarding information for safety measures with public and healthcare professionals," Report of fiscal year Heisei 24, 48-61 2013.
- 4) Yamamoto M., Doi H., Health and Labour Sciences Research Grant, "Investigation research on the risk communication related adverse reactions policy with public and healthcare professionals: Examination of the effective communication technique of adverse reactions," Report of fiscal year Heisei 25, 36-64 2014.

- 5) Yamamoto M., Health and Labour Sciences Research Grant, "Investigation research on the risk communication related adverse reactions policy with public and healthcare professionals: Examination of the effective communication technique of adverse reactions," Report of fiscal year Heisei 25, 7–35 2014.
- 6) Committee on Safety of Medicines Working Group on Patient Information, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). "Always Read The Leaflet: Getting the best information with every medicine," 2005: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/publication/con2018041.pdf>, cited 1 August, 2014.
- 7) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Patient Information Quality Unit (PIQU) performance figures: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Labelspatientinformationleaflet-sandpackaging/PIQUperformancefigures/>, cited 1 August, 2014.
- 8) "Kanjamuke Iyakuhin Guide Sakusei no Tebiki," Iyaku publication center, Tokyo, 2008.
- 9) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Best Practice Guidance on Patient Information Leaflets (PIL Guidance): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con157151.pdf>, cited 1 August, 2014.
- 10) European Medicines Agency, "Quality Review of Documents human product-information template version 8.3," 2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp, cited 1 August, 2014.
- 11) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Quality criteria for PILs: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-insp/documents/websiteresources/con2032836.pdf>, cited 1 August, 2014.
- 12) Sless D., Wiseman R., "Writing about Medicines for People: Usability guidelines for consumer medicine information," 3rd ed., Communication Institute of Australia, Melbourne, 2006.
- 13) European Commission, A Guideline on the Readability of the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use, 1998: http://pharma.be/assets/files/854/854_128901376878944246.pdf, cited 1 August, 2014.
- 14) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Guidance on the user testing of patient information leaflets, 2005: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/publication/con1004417.pdf>, cited 1 August, 2014.
- 15) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Further guidance on designing patient information leaflets and how to achieve success in user testing, 2007: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con2030572.pdf>, cited 1 August, 2014.
- 16) Sless D., Wiseman R., "Writing about Medicines for People: Usability guidelines for consumer medicine information," 2nd ed., Communication Institute of Australia, Melbourne, 1997.
- 17) Raynor D. K., Knapp P., Silcock J., Parkinson B., Feeney K., *Patient Educ. Couns.*, **83**, 404–410 (2011).
- 18) Knapp P., Wanklyn P., Raynor D. K., Waxman R., *Int. J. Pharm. Pract.*, **18**, 362–369 (2010).
- 19) Raynor D. K., Bryant D., *BMJ Open*, **18**, e003185 (2013).
- 20) Raynor D. K., *Res. Social Adm. Pharm.*, **9**, 640–645 (2013).