リスク・ベネフィットコミュニケーション：海外の動向と今後の展望

山本美智子

Risk/Benefit Communication: International Developments and Prospects for the Future

Michiko Yamamoto

Department of Drug Informatics, Center for Education & Research on Clinical Pharmacy, Showa Pharmaceutical University; 3-3165 Higashi-Tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan.

(Received August 4, 2017)

While expectations for the benefits of pharmaceuticals are high, the occurrence of health damage from adverse drug reactions remains a problem. One of the reasons for this seems to be insufficient risk communication among stakeholders. Healthcare professionals (HCPs), relevant agencies, and pharmaceutical companies have responsibilities to communicate useful information on the risks/benefits of the pharmaceuticals they provide in addition to basic policies and services. Four years have passed since the risk management plan system was introduced in Japan. Although relevant materials for patients and HCPs are offered, it is still difficult to determine whether they are being utilized effectively. The provision of drug information to patients is necessary to allow them to take medicine safely, while maximizing the benefits and minimizing the risks associated with pharmacotherapy. By incorporating survey results on patients' level of understanding of drug risks/benefits, a system to provide information emphasizing the perspectives of patients has been promoted in Europe and North America. In the study of safety issues on a scientific basis, risk communication will become an increasingly important subject. This is a field to which pharmacologists and pharmacists can contribute during this symposium. This paper introduces research activities on risk communication that have been carried out in Japan as well as internationally.

Key words—risk/benefit communication; usability; understandability; readability; user testing; communication index

1. はじめに

医薬品のベネフィットの期待が大きい一方で、副作用による健康被害も後を絶たない。要因の1つとして、リスク・ベネフィットに関するコミュニケーションが十分に行われていないことが考えられる。医療従事者、組織や企業は、提供する医薬品のリスク・ベネフィット及びポリシーやサービスに関する有用な情報を提供する責任がある。

しかし、Fischhoffらによると、ヒューリスティックな決定ルールとして、人が一度に扱える情報量はわずかであり、一度に考えることができる心理学的上限値は 7 ± 2 項目程度であるとしている。¹⁾情報の送り手は、自分の考えが一般常識と考えてしまう傾向があり、説明不足の傾向にある。また、送り手は

受け手が送り手の意図をくみとってくれると過剰に期待する傾向にあることも指摘している。

リスク管理計画がスタートして早4年、それに関連した医療従事者及び患者向け資料も提供されているが、まだ十分に活用されているとは言い難い。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の最大化とリスクの最小化のために必要である。また、患者向けの情報提供文書では、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ような明確な説明が求められる。

欧米では患者関与による理解度調査を取り入れた上で、患者の視点を重視した情報提供のエビデンスに基づいた取り組みが推進されている。わが国のリスクコミュニケーション研究は、残念ながら欧米各国に比べまだ十分とは言えない状況である。今回、米国を中心とした海外の医薬品に関するリスクコミュニケーション状況を概説する。

昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター医薬品情報部門 (〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165)
e-mail: m-yamamoto@ac.shoyaku.ac.jp

本総説は、日本薬学会第137年会シンポジウム S29 で発表した内容を中心に記述したものである。

2. リスク・ベネフィットコミュニケーションについて

2-1. 科学コミュニケーションの経緯と背景

リスクコミュニケーションに大きく関係している要因に、科学技術の発達がある。そのため、一般の人と専門家の間での科学に対する理解のギャップは広がっていった。一般市民の多くに科学リテラシーが不足しているという危機感が生まれ、このことは両者間で様々な軋轢を生むことになった。一般の人に対する科学の理解の改善に向け、1980年代頃から啓発活動が展開されるようになり、このような活動は、The public understanding of science (PUS) と呼ばれた。英国王立協会は、1985年に Public Understanding of Science と題する報告書を出し、人々の科学に対する理解の必要性和改善のための施策を提案した。²⁾ また、90年代後半からは、一般の人は専門家の考え方を受け入れるべきであるという public acceptance (PA) という考え方も出てきた。1997年には、経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) が Promoting Public Understanding of Science and Technology を発表し、それは2001年に更新されている。³⁾ この報告書には次のような記載がある。「PUSは、科学や技術に関する最新の知識を得ることが目的ではなく、情報を批判的に読み取り、さらには公衆に対し意思決定へ影響を与える営みとして捉えられるべきである」。このような情報を提供した上での意思決定 (Informed Decision) に至ることが、コミュニケーションの原点であると考えられる。特に、医療の場においては、患者・医療従事者が必要な情報を共有したうえでの意思決定 (シェアード・ディシジョン・メイキング: Shared Decision Making) が求められる。⁴⁾ 患者・医療従事者の双方が、パートナーシップに基づきお互いの専門性を尊重したうえで、意思決定のために話し合うプロセスが重要である。また、シェアード・ディシジョン・メイキングやコンコダンス (Concordance) の権利のみではなくそれに加え、近年では、国民も努力し責任を負うという責務の共有 (Shared Responsibility) という考え方も重要視されている。この現れとして、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第一条の六にも国民の役割として、次の記載がある。「国民は、医

薬品等を適正に使用するとともに、これらの有効性及び安全性に関する知識と理解を深めるよう努めなければならない」。このように、今後は医療従事者と患者・専門家と国民間で Shared Decision Making とともに、Shared Responsibility の考え方が注目され普及していくと考えられる。

2-2. リスクコミュニケーションの発達

近年、よく用いられるようになった言葉として、市民の意識、参加、対話があり、コミュニケーションのあり方が、消費者・患者における理解、参加から関与 (engagement) へと転換してきている。

リスクコミュニケーションの発達のプロセスを見ていこう。大きく分けて次の3つのステップが考えられる。まず、第一のステップでは「データの開示」である。ここでは、データは開示されるが、専門的な内容のままでよく理解されない状況である。これは一方向の提供であり、相互作用的なファクターはない。第二のステップでは、「情報の提供」を積極的に行うようになるが、教育、宣伝、解説、説得手法に関心が置かれ、都合のよい点を強調する場合もみられる。第三のステップでは、「共通ベースと意見交換」に至り、情報の提供者と消費者・患者などの利用者が情報を共有し、お互いに意思疎通を図り相手の意見を聞き討議するとされる。この段階に至り、情報内容に留まらず、コミュニケーションのあり方を重視するといったことが挙げられる。この第三段階に到達して、初めてリスクコミュニケーションに求められているレベルに達したと考えられる。^{5,6)}

2-3. リスクコミュニケーションとは

リスクコミュニケーションは、リスク評価の内容などに関して、最終的には関係者間で情報や意見をお互いに交換し、合意形成を図ろうとするものである。リスクについて、それが一体「どんなリスクなのか」、「どの程度のリスクなのか」、「それにどう対応するのか」について社会に伝えることが必須である。

医薬品の場合、リスクの定義は、WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) によると「ある事象が発生する確率 (The probability of developing an outcome)」をいう。⁷⁾ ただし、リスクは一般的にはネガティブなアウトカムに常に言及される訳ではなく、また、ハーム (害) の対比として、アウトカムの重篤度に係わるものではない。リスクコミュニ

ケーションの定義は、「一般的にはリスクに関する情報を専門家に留めず、一般公衆を含む利害関係者間において共有し、消費者が健康や安全性等のリスクに関し独立した判断ができるように意図されたコミュニケーション」とされている。⁸⁾ また、WHO UMC から、1997 年に、医薬品の安全性監視における効果的なコミュニケーションに向けたエリス宣言 (Erice Declaration) が出され、その規範理念として次のことが提示された。⁹⁾

- リスクとベネフィットを評価し理解するためにすべてのエビデンスは利用されるよう公開すること。

- 目的を達成するための関係者間のコミュニケーションを阻害するものを認識し、克服すること。さらに、社会に向けたリスクコミュニケーションと個別の患者のためのリスクコミュニケーション、これら 2 つのレベルのリスクコミュニケーションを達成することが求められた。

リスクコミュニケーションの目的は、まず第一に、安全性情報の伝達、そして利害関係者の意見交換、さらに相互理解の促進、最終的に責務の共有がある。リスク・ベネフィットコミュニケーションを行う上での基本方針として、以下のことが挙げられる。

- 情報の透明化
- 情報の共有化・双方向性
- エビデンスに基づいた情報の提供
- 患者参画

まず、情報提供において、その公開性や透明性が担保されることが前提となる。それは、エビデンスに基づいた情報でかつ費用対効果の情報も望まれる。また、情報の共有化は、利害関係者間で行われるべきで、患者の積極的な関与も求められる。

3. 米国におけるリスクコミュニケーションの取り組み

米国の医療に関するリスクコミュニケーションについて、2 つの大きな流れから見ていくことができる。1 つは、医薬品の安全性問題に端を発した Food and Drug Administration (FDA) の改革である。もう 1 つは英語の平易言語運動である。この 2 つの流れにより、科学的な視点によりリスクコミュニケーションを分析し、より戦略的なリスクコミュニケーションの取り組みになっていると思われる。

3-1. FDA 改革におけるリスクコミュニケーション 米国では、cyclooxygenase (COX)-2 阻害剤である rofecoxib (Vioxx[®]) による心血管系の副作用が問題となり、同医薬品は 2004 年に販売中止となった。その他、抗うつ薬 parecoxib (Paxil[®])、経口糖尿病薬 rosiglitazone (Avandia[®]) などによる被害も重なり、FDA は、国民の健康を本当に守ることができるのかといった安全性に関する重い課題が突き付けられた。FDA の要請を受けて、米国医学研究所 (Institute of Medicine; IOM) は医薬品の安全性に関し FDA の改革策を提言し、2007 年に「FDA 改革法」が成立した。2009 年には、FDA's Strategic Plan for Risk Communication (リスクコミュニケーション戦略計画) が公表された。⁶⁾ この文書では、科学、能力及び政策の 3 つの主要な領域を定めており、国内外の利害関係者と協力して行い、リスクコミュニケーションの作成、普及及び規制を改善するものである。概略を以下に示すように、リスクコミュニケーションの科学的な対策や検証に重きを置いていると言える。^{10,11)}

1) 効果的なリスクコミュニケーションを支援する科学の強化

科学戦略として

- リスクコミュニケーションの知識と実行に関する主要領域における隔たり、及び隔たりを埋めるための作業を決定する。

- FDA のリスクコミュニケーションの効果と関連活動を評価し、他の利害関係者の活動を監視する。

- 調査・評価を通じて得られた知識を実用化に向けて解釈し、統合する。

2) 効果的なリスクコミュニケーションの作成、普及及び監視のための FDA の能力拡大

能力戦略として

- コミュニケーションメッセージ及び活動の開発を合理化し、効果的に連携する。

- クライシスコミュニケーションのための計画を立案する。

- 評価を含めたコミュニケーション研究及びテスト実施プロセスを効率化する。

- 草案の作成、検討、テスト実施、わかり易いメッセージの作成に係わる職員の役割と責任を明確化する。

- 意思決定及び行動科学の専門性を備えた職員を増員し、その職員をコミュニケーションの企画立案及びメッセージの作成に関与させる。

- 様々な利害関係者とコミュニケーションを行うための基本的な仕組みとして、FDA のウェブサイトとウェブツールの実効性を改善する。

- 政府組織及び非政府組織との提携の強化を通して、双方向のコミュニケーションを推進する。

3) リスク・ベネフィットのコミュニケーションに関する FDA 政策の最適化

政策戦略として

- FDA のコミュニケーションが一貫性を持ち理解され易い方針を立てる。

- 新たなリスク発生情報をいつ、どのような方法で提供するかについて一貫性のある基準を決定する。

- 規制製品に関する有効なコミュニケーションの推進に向け、パートナーと協働するための政策を再評価し最適化する。

- 公衆の健康に与える影響が大きい領域における FDA コミュニケーション政策を評価し改善する。

2011 年には、FDA リスクコミュニケーション諮問委員会のメンバーより、Communicationg Risks and Benefits: An Evidence-Based User's Guide (FDA リスク&ベネフィット・コミュニケーションエビデンスに基づく健康・医療に関する指針) が公表され、エビデンスに基づく提言がなされた。¹²⁾ 2012 年には、ガイダンスとして、Drug Safety Information-FDA's Communication to the Public (医薬品の安全性情報—公衆へ向けた FDA のコミュニケーション) が出され、国民が医療において医療従事者と患者が治療の決定を行う際に医薬品の最新の安全性情報が利用可能とすることを目指した。つまり、医薬品の安全性問題を契機に、FDA は実効性のあるリスクコミュニケーション対策を取ってきている。このように、医薬品の安全性の課題に対するリスクコミュニケーションの重要性からその対策や取り組みが行われてきた。

3-2. 米国における平易な言語運動 リスクコミュニケーションを語る上で、米国における平易な言語運動は、行政機関の文書等にとって重要な位置づけとなる。1970 年代のニクソン大統領政権時代に、連邦官報を一般市民にもわかるような平易な英

語で記載するよう政令が出されたことに端を発する。その後、クリントン大統領は、平易な言語を使って政府と国民との間のコミュニケーションを円滑にするため、連邦政府機関に対し、1998 年に、大統領覚書 (Presidential Memorandum)¹³⁾ を発令した。2010 年に、オバマ大統領は、The Plain Writing Act of 2010 (平易記載法 2010 年) に署名した。¹⁴⁾ これは、連邦政府機関に対し、国民に直接係わる内容の情報や通知は、平易言語を用いて国民が理解できる簡潔で明瞭なものにすることを義務付ける法律である。平易記載法の制定後、今日に至るまで、多くの行政機関では、国民と明瞭なコミュニケーションを図ることを戦略の一部と位置付けている。

平易な言語による文書は、その対象となる読者によって要求される内容は異なるが、一般的には、以下の点などを考慮に入れるように指示されている。

- 論理的に整理されており、読み易いデザインである。一文を短くする。

- 専門用語は最小限に抑え、日常使用される言葉、語彙を使用する。

- 能動態を使用する。

米国のいくつかの公的機関から患者向け資料の有用性向上のための指針が出されている。例えば、National Cancer Institute (NCI) からは Making Health Communication Programs Work (Pink Book),¹⁵⁾ National Institutes of Health (NIH) からは Clear Communication Clear & Simple,¹⁶⁾ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) からは Clear Communication Index (CCI)¹⁷⁾ が出されている。

CCI は平易記載法に準じ、National Action Plan to Improve Health Literacy 及び CDC Action Plan to Improve Health Literacy に記載されているゴールの達成を支援するものとしている。また、対象者や目的などを考慮し、患者向け資料の評価をスコア化しており、使用が簡便である。小学 6 年生の読解レベルでのキーメッセージの作成を推奨している。CCI は 4 つのパート (コア、行動の推奨、数値、リスク)、20 の項目からなり、Yes/No で答える形式になっている。これらの項目は Federal Plain Language Guidelines を踏襲しており、9 割以上該当した場合を適合と評価する (Table 1)。CDC では適合にな

Table 1. CDC Clear Communication Index Score Sheet

Questions		Score (Yes=1, No=0)
Part A: Core The items in this section (1–11) apply to all materials.		
Main Message and Call to Action	1 Does the material contain one main message statement?	
	2 Is the main message at the top, beginning, or front of the material?	
	3 Is the main message emphasized with visual cues?	
	4 Does the material contain at least one visual that conveys or supports the main message?	
	5 Does the material include one or more calls to action for the primary audience?	
Language	6 Do both the main message and the call to action use the active voice?	
	7 Does the material always use words the primary audience uses?	
Information Design	8 Does the material use bulleted or numbered lists?	
	9 Is the material organized in chunks with headings?	
	10 Is the most important information the primary audience needs summarized in the first paragraph or section?	
State of the Science	11 Does the material explain what authoritative sources, such as subject matter experts and agency spokespersons, know and don't know about the topic?	
Part A score		Total __/11
Part B: Behavioral Recommendations		
	12 Does the material include one or more behavioral recommendations for the primary audience?	
	13 Does the material explain why the behavioral recommendation(s) is important to the primary audience?	
	14 Does the behavioral recommendation(s) include specific directions about how to perform the behavior?	
Part B score		Total __/3
Part C: Numbers		
	15 Does the material always present numbers the primary audience uses?	
	16 Does the material always explain what the numbers mean?	
	17 Does the audience have to conduct mathematical calculations?	
Part C score		Total __/3
Part D: Risk		
	18 Does the material explain the nature of the risk?	
	19 Does the material address both the risks and benefits of the recommended behaviors?	
	20 If the material uses numeric probability to describe risk, is the probability also explained with words or a visual?	
Part D score		Total __/3

The Index has a total of 20 items in 4 parts. These 20 items are presented as questions.

- Questions 1–11 in Part A apply to all materials.
- Questions 12–20 in Parts B, C, and D may not apply to all materials.
- Choose one answer for each item you score (yes or no).
- Only score a point when all instances of an item in the material meet the criteria.

<https://www.cdc.gov/ccindex/pdf/full-index-score-sheet.pdf>

るまで作成し直して公表する。その評価の手助けとなる Clear Communication Index User Guide も用意されている。作成する際に、クイックチェックとして、対象者について以下のことをまず検討するよう促している。

- (1) 意図する対象者を特定したか？
- (2) 対象者に関してリサーチを実施したか？
- (3) 行動目標とキーメッセージを特定したか？
- (4) 対象者に確実に届くために、資材がどのように構成され配布されるかを決定したか？
- (5) 意図した対象者での資材のプレテスト及びフィードバックに基づく見直しのための時間や資源を設定したか？

4. リスクコミュニケーションを効果的に行うために

リスクコミュニケーションツールの有用性 (Usability) を科学的に評価する上で、重要視されているのは次の3項目である。

- 理解度 (Understandability)
- 入手し易さ (Accessibility)
- 可読性 (Readability)

この3項目はコミュニケーション資材について、消費者・患者が、その内容を理解できるのか、必要な情報をすぐに見つけ出すことができるのか、また、その情報が読み易いかといったことである。この資材内容の理解度や入手し易さを計る方法に、ユーザーテストがある。その他、文章の読み易さを計る可読性の指標も、コミュニケーション資材の評価に用いられる。

4-1. ユーザーテスト ユーザーテストは、情報資材の有用性を客観的に評価する上で、小冊子やリーフレットからウェブ情報に至るまで消費者の健康情報の改善に用いられる。ユーザーテストは実際の生活にできるだけ近い状況で実施されることが望ましい。情報資材について、特定の箇所を見い出すために質問を設定し、参加者がそれを速やかに見い出すことができたか、それを理解できているかを観察する。ユーザーテストのもう1つの大きな目的として、患者の安全性確保があり、重要な安全性メッセージをいかに組み入れるかといったことも検証される。European Union (EU) では、患者向けの医薬品添付文書 (Package Leaflet; PL) は医薬品の承認要件の1つであるが、その際、一般の人や患者を

Table 2. The New Dale-Chall Formula and Drug Information Leaflets for Patients

Adjusted Score	Corresponding Grade Level (USA)	Reference: Corresponding Grade Level (Japan) ^a	Official Drug Information Leaflets for Patients
4.9 or lower	Grade 4 and lower	Grade 4 and lower	
5.0–5.9	Grade 5 and 6	Grades 5 and 6	Medication Guides, ^b Package Leaflets ^c
6.0–6.9	Grade 7 and 8	Grade 1–2 in Junior high school	
7.0–7.9	Grade 9 and 10	Grade 3 in Junior high school, grade 1 in high school	
8.0–8.9	Grade 11 and 12	Grades 2 and 3 in high school	Drug Guides for Patients ^d
9.0–9.9	Grade 13 and 15 (College)	College	
10 and above	Grade 16 and higher (College Graduate)	College Graduate	

^a The school year in Japan is showed for a reference. ^b Medication Guides are paper handouts that come with many prescription medicines. The guides address issues that are specific to particular drugs and drug classes, and they contain FDA-approved information that can help patients avoid serious adverse events. ^c Package leaflet provides users with information about the medicinal product and its correct use. The package leaflets processed as part of the EU centralised marketing authorisation procedure are published by the European Medicines Agency. ^d Drug Guides for Patients are primarily used to help patients understand prescription drugs and to help with early detection of serious side effects. Drug Guides for Patients are developed by pharmaceutical companies and published by Ministry of Health, Labour and Welfare.

対象としたユーザーテストの実施が要求される。ユーザーテストに求めるものとして、次のことが挙げられる。

- 信頼におけるエビデンスを示す。
- キーとなる安全性メッセージを確定する。
- このようなメッセージをきちんと見つけられる。
- 情報を見つけ、適切に行動できる。

ユーザーテスト実施の詳細については、薬学雑誌に掲載されているのでそちらを参照されたい。¹⁸⁾ また、患者向け添付文書である「患者向医薬品ガイド¹⁹⁾」を用いて、筆者らが国内で初めて実施したユーザーテストの結果においても、情報の理解度や入手し易さを評価する上で有用であることが判明した。²⁰⁾

4-2. 可読性 (Readability) 可読性は文章の

読み易さのことで、文章そのものの表現や用字・用語を整理統一することで読み易くすることが可能である。可読性が良好であるためには、①正確に速く読めること、②理解し易いこと、③疲労を感じないこと、が挙げられる。日本語には可読性の指標は整備されていないが、英語では、多音節の語数を数える Simplified Measure of Gobbledygook (SMOG)、そのほか、音節数に文の長さを加えたパラメータを用いる Fry Readability Scale, Flesch-Kincaid Reading Grade Level, Dale-Chall readability formula などがある。²¹⁾ Dale-Chall readability formula は、第4学年以上の教材を評価する指標で、そのグレードを Table 2 に示す。Dale-Chall readability formula は英語でのスケールであるが、日本での学年を参考のため付記した。情報資料のスコアが 5.0-5.9 の第5-6 学年相当レベルが望ましいとされているが、実際にはスコアが 6.0-6.9 の第9-10 学年相当レベルの資料が一般には多い。公的な患者向け医薬品情報である米国の Medication Guides 及び EU の Package Leaflets は第5-6 学年相当レベルとしているのに対し、国内の患者向け医薬品ガイドは高校生レベルの理解力を求めている。

なお、readability のほか、視覚的な読み易さに関するレジビリティ (legibility) というのがあり、これにより書体や字詰や行間の工夫で読み易くなる。

5. 最後に

リスク・ベネフィットコミュニケーションの推進に向けての課題は多いが、リスクコミュニケーションの有用性を科学的に検証することは、今後ますます重要になってくると思われる。

現在、「患者及び医療関係者に向けた医薬品等のリスク最小化情報の伝達方法に関する研究」班では、患者向けコミュニケーションツールのリスク最小化に向けた情報の評価や普及にフォーカスを当て、研究を推進している。今年度中に、患者・消費者に向けたリスク情報資料などの作成に関する指針や患者向け添付文書情報である「患者向け医薬品ガイド」の可読性指針、患者向け医薬品ガイドの理解度調査 (ユーザーテスト) のプロトコル案、「患者向け医薬品ガイド」の提供の改善に向けた情報システムを策定し提案する予定である。

今後、医療関係者・患者間での “Shared Decision Making” また “Shared Responsibility” に向け

たリスク・ベネフィットコミュニケーションの環境整備が進むことを期待したい。

謝辞 本シンポジウムの一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「患者及び医療関係者に向けた医薬品等のリスク最小化情報の伝達方法に関する研究」(研究代表者 山本美智子) の助成を受けて行われたものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Fischhoff B., Kadvany J., “Risk: A Very Short Introduction,” Oxford University Press, Oxford, 2011.
- 2) The Royal Society, “The Public Understanding of Science, Report of a Royal Society *ad hoc* Group endorsed by the Council of the Royal Society,” 1985: https://royalsociety.org/~media/Royal_Society_Content/policy/publications/1985/10700.pdf, cited 31 July, 2017.
- 3) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Public Understanding of Science and Technology, 2001: <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/publicunderstandingofscienceandtechnology.htm>, cited 31 July, 2017.
- 4) Elwyn G., Edwards A., Thompson R., “Shared Decision Making in Health Care: Achieving Evidence-Based Patient Choice,” 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, 2016.
- 5) Yamamoto M., Nakaoka S., Nakayama T., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **13**, 79-94 (2008).
- 6) Yamamoto M., Horiki W., Sugimori H., Nakayama T., *Jpn. J. Pharmacoepidemiol.*, **15**, 11-21 (2010).
- 7) WHO Uppsala Monitoring Center Glossary of pharmacovigilance terms: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>, cited 31 July, 2017.
- 8) Morgan M. G., Fischhoff B., Bostrom A., Atman C. J., “Risk Communication: A Mental

- Models Approach,” Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- 9) Effective Communications in Pharmacovigilance—Erice Declaration: <http://who-umc.org/graphics/24752.pdf>, cited 31 July, 2017.
 - 10) U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA’s Strategic Plan for Risk Communication, Fall 2009: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM183683.pdf>, cited 31 July, 2017.
 - 11) U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA’s Strategic Plan for Risk Communication, Fall 2009, Japanese Version: <http://www.jspe.jp/publication/img/2010-07-fda.pdf>, Japanese Society for Pharmacoepidemiology Web, cited 31 July, 2017.
 - 12) U.S. Food and Drug Administration (FDA), “Communicating Risks and Benefits: An Evidence-Based User’s Guide,” <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM268069.pdf>, cited 31 July, 2017.
 - 13) President Clinton’s memorandum on Plain Language in Government Writing Memorandum for the heads of executive departments and agencies, 1998: <http://www.plainlanguage.gov/whatisPL/govmandates/memo.cfm>, cited 31 July, 2017.
 - 14) Plain Writing Act of 2010: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CRPT-111hrpt432/pdf/CRPT-111hrpt432.pdf>, cited 31 July, 2017.
 - 15) National Cancer Institute (NCI): “Making Health Communication Programs Work (Pink Book)” : <http://www.cancer.gov/publications/health-communication>, cited 31 July, 2017.
 - 16) National Institutes of Health (NIH), Clear Communication, Clear & Simple: <https://www.nih.gov/institutes-nih/nih-office-director/office-communications-public-liaison/clear-communication/clear-simple>, cited 31 July, 2017.
 - 17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Clear Communication Index (CCI): <http://www.cdc.gov/ccindex>, cited 31 July, 2017.
 - 18) Yamamoto M., Doi H., Furukawa A., *Yakugaku Zasshi*, **135**, 277–284 (2015).
 - 19) Yamamoto M., Matsuda T., Suka M., Furukawa A., Igarashi T., Sugimori H., *Jpn. J. Soc. Pharm.*, **32**, 8–17 (2013).
 - 20) Yamamoto M., Doi H., Yamamoto K., Watanabe K., Sato T., Suka M., Nakayama T., Sugimori H., *Drug Healthc. Patient Saf.*, **9**, 39–63 (2017).
 - 21) Dale–Chall readability formula: <http://www.readabilityformulas.com/new-dale-chall-readability-formula.php>, cited 31 July, 2017.