임신부에서 약물의 안전사용을 위한 연구의 필요성

한정열¹ · 조금준² · 오정미³

단국대학교 의과대학 제일병원 산부인과¹
 고려대학교 의과대학 구로병원 산부인과², 서울대학교 약학대학³

Necessity of Research for Safe Drug use in Pregnant Women

Jung Yeol Han¹ · Geum Joon Cho² · Jung Mi Oh³

*Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
 Dankook University, College of Medicine, Seoul, Korea¹
 Department of Obstetrics and Gynecology,
 Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea²
 College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences,
 Seoul National University, Seoul, Korea³*

The thalidomide tragedy in the 1960s has resulted in a perpetuation of a certain perception amongst physicians and pregnant women that the use of medication during pregnancy is a potential teratogen. Consequently, physicians hesitate in prescribing medication to pregnant women. In addition, pregnant women often refuse medication despite therapeutic necessity because of this existing perception. Recently there have been frequent adverse pregnancy outcomes related to the recurrence of chronic diseases, such as hypertension and diabetes, following pregnancy in older women. And there are lots of unnecessary termination of pregnancy due to the of information of medication exposed to medication following over 50% of unintended pregnancy. In light of this, better dissemination of information regarding the safe usage of medication for pregnant women is required. This would not only be cost-effective in terms of medical expenditure, but also prove beneficial for the treatment of diseases. In addition, Korea needs to adapt to the increasing changes of the international information system regarding supporting the safe usage of medication during pregnancy. An example of this is shown by the recent changes to the labeling of medication by the United States Food and Drug Administration. The new labeling includes information on the risk of usage, rather than just an arbitrary alphabetic classification of B, C, D, or X. Furthermore, this information is limited in Korea because of the lack of research, which in turn is due to several limitations on ethics and methodology, as well as present regulations on the research of pregnant women. From this, we can learn that government support is critical for the establishment of research so that we can alter the perception that all medication is harmful to pregnant women.

Key Words: pregnancy, medication, teratogen

서 론

교신저자: 한정열, 서울시 중구 서애로1길 17
 단국의대 제일병원 산부인과학교실
 전화번호: 02-2000-7120, 팩스번호: 02-2278-4574
 E-mail: hanjungyeol055@gmail.com
 투고일자: 2017년 8월 28일, 심사일자: 2017년 9월 13일
 게재확정일자: 2017년 9월 15일

Copyright © 2017 by The Korean Society of Maternal and Child Health

1960년대 임신부들이 입덧 완화를 위해 복용했던 탈리도마이드(thalidomide)에 의해 1만 건 이상의 선천성 사지기형인 포코멜리아(phocomelia)가 발생한 사건이 있었다(Neil Var-gesson, 2015). 이 사건 이후 임신부들과 의료인들 그리고 약물을 규제하는 식품의약품안전처와 같은 규제기관의 임신 중

약물 사용에 대한 인식은 크게 바뀌었다.

임신부에게 약물을 처방하는 의료인들과 치료를 위해 약물을 사용해야 하는 임신부들은 약물은 잠재적 기형유발물질(potential teratogen)이라는 인식 때문에 치료가 필요한 경우조차도 처방하지 않고, 약물사용이 필요한 경우도 주저하고 있다. 예를 들면 우울증 등의 정신질환이 있는 경우에 환자들은 기형발생이 우려되어 임의로 약물을 중단해버린다. 결과는 우울증이 재발하고 더욱 악화되어 임신유지가 힘들거나 조산이나 저체중아를 출산하게 된다(Grigoriadis et al., 2013).

또한, 규제기관의 경우는 시판 전 기형 유발성 평가(teratogenicity test)를 더욱 강화하여 동물에서 기형 유발성 시험의 경우 설치류(rodent)와 비설치류(non-rodent)를 포함하는 최소 2종 이상에서 약물 시험을 의무화 하였다(Janer et al., 2008). 그리고 약물의 허가사항(label)에 임신부의 약물 사용 시 대부분 약물의 경우 태아의 기형 등 위해성 관련하여 안전성 미확립에 관하여 언급하고 있다. 따라서 임신 중 사용되는 약물의 경우 대부분 허가외 사용인 off label로 사용되고 있다(Herring et al., 2010).

또한, 미국, 유럽, 호주 등의 선진국에서는 임신부의 약물 사용을 안내하고 정보를 전달하기 위해 안전성 등급을 만들어 활용해 왔다. 대표적인 것이 미국 FDA의 A, B, C, D, X의 등급(Classification)이다. 하지만, 이들 약물 등급에 대한 알파벳 체계는 임신부 자체뿐만 아니라 태아까지 포함해야 되는 복잡성(complexity)을 아우를 수 없어서 오랜 시간 동안 개선되고 변화를 거듭해 왔다. 최근 미국에서는 2014년 12월에 임신부, 수유부 및 가임여성에 대한 안전 약물 사용에 대한 지침으로 FDA New Labeling을 발표하고 시행하고 있다(Blattner et al., 2016). 이는 기존의 FDA 등급(Classification)의 한계를 극복하기 위해 정보의 형식(format)을 기존의 등급(classification) 체계를 없애고 약물의 위해성과 안전성을 서술(narrative)하는 형식으로 바뀌었다.

한편, 국내에서는 임신부의 약물 사용에 대한 식품의약품안전처의 지침으로 임부금기 1, 2등급 체계를 가지고 있다(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, 2017). 이를 활용하여 건강보험심사평가원에서 2009년부터 임신부들의 약물사용을 모니터하고 안전한 약물 사용을 안내하기 위해 DUR (Drug Utilization Review) 서비스를 운영하고 있다.

하지만, 국내뿐만 아니라 국제적으로도 임신부의 약물 사용 안내에 대한 여러 체계가 있고 업데이트 해오고 있지만 임신부에게 제공되어야 할 약물 정보는 극히 제한되어 있다는 것이 큰

본적 문제이다.

임신부에게 약물의 안전성 평가는 윤리적, 방법론적 그리고 관련 연구에 대한 제도에 있어서도 여러 한계를 가지고 있다. 그럼에도 불구하고 임신부들의 약물사용은 불가피하고 지속적으로 증가되고 있다. 따라서 임신부 및 가임여성들의 안전한 약물 사용을 위한 연구는 필수적이다.

따라서 저자들은 임신부 및 가임여성들에서 안전한 약물 사용을 위한 연구의 필요성에 관하여 사회적, 기술적, 경제적 관점에서 기술하고자 한다.

본 론

1. 사회적 필요성

1) 임신부의 약물에 대한 지나친 두려움 발생

임신부의 약물이상반응의 대표적인 사건으로는 1960년대 서독에서 개발되어 입덧 치료약으로 국제적으로 광범위하게 사용된 탈리도마이드에 의한 사지기형인 포코멜리아(phocomelia) (Fig. 1) (Health and Lifestyle portal 2017)의 발생이었다. 현재까지 국제적으로 10,000명 이상의 희생자가 발생한 것으로 알려져 있다.

Fig. 1. Patient with phocomelia.

탈리도마이드는 동물실험으로 기형유발성(teratogenicity) 실험을 위해 사용된 rat에서 고용량에서도 기형이 발생되지 않은 것으로 알려져 있다. 하지만, 토끼에서 실험 시 인간에서와 유사한 기형이 발생하여 동물실험의 위음성(false negative) 실험결과의 대표적인 사례가 되었다. 이 사건 이후 동물을 이용한 기형발생실험은 최소 2종 이상에서 하도록 규정(regulation)이 바뀌었다. 이로 인해 임신부의 약물사용의 안전성 평가에 대한 불확실성은 더욱 커졌고 결과적으로 임신부의 약물사용에 대한 두려움이 확대되는 계기가 되었다(Ito et al., 2012).

2) 임신부의 약물에 대한 불신 확산으로 안전하고 유용한 약물 퇴출

탈리도마이드 사건이후 미국의 머렐라우사에서 개발한 입덧 약 벤덱틴(bendectin)은 입덧 완화에 효과적이었고 많은 연구를 통해서 안전하다고 알려졌고 북미 임신부의 25%까지 사용되어 누적 임신부가 3천 3백만 명에 달했다. 그럼에도 불구하고 오비이락으로 발생하는 선천성기형, 특히 사지기형(limb reduction deformity)으로 인해 잦은 소송과 배상으로 1983년 미국 시장에서 퇴출되었다. 이 약이 퇴출된 후 입덧으로 인한 입원이 많아지고 결과적으로 미국의 경우 1983~1987년 사이에 추가적 의료비용은 7천3백만 달러에 이르렀다(Neutel et al., 1995).

하지만, 이후 미국 FDA에서는 약물의 안전성 및 효과성을

재평가 후 다시 2013년 재승인 하여 Diclegis[®]로 시판되고 있다.

3) 임신부가 질병으로 약물치료가 필요함에도 주저하거나 거절

천식은 임신 중 45%정도가 악화되어 치료가 필요하다. 하지만, 제대로 치료 되지 않은 경우 저체중아와 조산의 위험이 증가 한다(Murphy, 2015).

그리고 당뇨병이 있는 경우 약물에 대한 정보 부족으로 치료하지 않아 당(glucose)이 조절되지 않으면 임신부에서 당뇨병 케톤산증(ketoacidosis)과 임신중독증의 위험을 증가시키고, 태아거대증(macrosomia)으로 회음부손상과 열상, 제왕절개술, 그리고 산후 출혈 같은 합병증이 증가될 수 있다. 또한, 태아에게서 신경관 결손증, 심혈관기형, 구개열, 사산, 거대아 관련 질환으로 상완 신경총 손상(brachial plexus injury), 그리고 신생아 고혈당증(hyperglycemia)이 유발 될 수 있다(Azar et al., 2013).

또한, 임신부가 갑상선기능저하증이 있을 때 치료되지 않은 경우 태어난 어린이에서 IQ와 집중력 그리고 언어능력의 저하를 일으키는 것으로 알려져 있다(Haddow et al., 1999).

4) 임신부의 약물 사용 증가

미국의 한 연구에 의하면 1976~1978년에 비해 2006~2008년 임신부 의약품 사용량은 68% 증가하였으며, 임신부

Fig. 2. Data compiled from 1976 to 2008 from medical centers in Boston and Philadelphia. Secular patterns of use of any medication at any time during pregnancy, and those restricted to the first trimester. Average number of medications and the proportion of women taking four or more medications (n=25,313).

94%가 최소 1개의 약물을 복용하는 것으로 나타났다(Fig. 2) (Mitchell et al., 2011).

특히, 임신부에서 급성 질환 약물(감염 등) 또는 비처방약물(OTC) 사용뿐 아니라 만성질환(우울증, 부갑상선부전증 등)에 대한 약물의 사용도 흔한 것으로 나타나 임신부에서 의약품 안전관리에 대한 중요성이 강조된다(Lupattelli et al., 2014).

한편, 국내건강보험심사평가원의 2014년 질병통계자료에서 임신부와 관련된 질병코드(O00-O99)에 대한 국내 전체 환자수를 분석한 결과, 임신부에 대한 감염증은 연간 약 10만 명에서 발생하였으며 고혈압도 약 6천명에서 발생하였다(Fig. 3) (Oh, 2015).

5) 약물 노출 후 기형발생에 대한 두려움으로 인공임신중절 선택

임신부가 약물에 노출되는 경우 매우 불안해하며 인공임신중절을 고려한다. 임신부는 약물 노출 후 태아기형에 대한 불안감은 매우 커서 탈리도마이드의 기형발생률인 30% 이상으로 심각하게 생각한다(Fig. 4) (Han et al., 2002).

한편, 보건복지부의 보고 자료에 의하면 임신 중 약물노출에 따른 인공임신중절을 선택하는 경우는 전체 인공임신중절의 12.6%로 추정하고 있다. 2004년에 전체 인공임신중절은 34만 건이었으며, 이들 중 연간 4만 건 정도가 약물노출에 의해 기형발생에 대한 불안감으로 인공임신중절을 선택하는 것으로 보고하고 있다(Kim et al., 2004).

Fig. 3. Frequent diseases that present during pregnancy.

Fig. 4. Perception of teratogenic risk of drugs used during pregnancy.

임신부의 약물 노출에 의한 인공임신중절의 레들에 관한 국내 임신부 대상 보고에 의하면 여드름 약 이소트레티노인에 노출된 임신부의 23.5%는 인공임신중절을 선택한 것으로 나타났다(Yook et al., 2012). 한국마더세이프전문상담센터(<http://www.mothersafe.or.kr>)에서 이소트레티노인 노출 임신부의 상담 건수는 매년 증가 추세에 있는 것으로 나타나고 있다 (Fig. 5).

2. 기술적 필요성

1980년부터 2000년 사이에 미국에서 승인된 약물의 90% 이상은 발달독성(developmental toxicity)으로 체중이상, 구조적기형, 기능과 신경행동이상, 사망에 관한 자료가 불충분한 것으로 밝혀져 있다(Lo et al., 2002).

규제기관에서 승인을 위한 동물실험은 어떤 약물이 발달독성을 유발할 것인지를 결정하는 중요한 연구수단이다. 하지만, 불행하게도 동물실험은 인간에서의 발달독성을 예측하는데 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다. 예를 들면, 인간에서 심각한 사지기형을 유발한 탈리도마이드는 동물실험에서 비록 극도의 고용량에서도 기형이 나타나지 않았다(Schardein, 2000).

인간에서 연구 자료가 부족하고, 동물실험의 한계는 약물의 안전에 관한 불확실성을 낳게 되고, 결과적으로 임신부들에게 약물치료는 비효율적(ineffective)으로 되고, 필요량 이하 치료(subtherapeutic), 또는 치료받지 못하고 이는 모체와 태아를 위험에 빠뜨리게 한다. 모체가 필요량 이하 치료나 치료되지 않음으로 인한 위험은 약물의 잠재적 위험보다 크다. 따라서 임신부에게 적절한 정보 제공을 위해서는 임신부가 포함된 임상시험이 매우 중요하다. 이렇게 함으로써 off label로 사용되는

약물을 줄이고 안전하게 임신부에게 처방할 수 있다. 하지만, 미국에서 2011~2013년까지 3년 동안 승인된 95개의 약물 중 단지 3개의 약물(clobazam, dimethyl fumarate, factor XIII concentrate human)만이 승인 당시 임신부에서 연구 자료가 있는 정도였다. 따라서 시판 후 연구(postmarketing studies)로서 임신부에서 Phase IV 임상 약물 시험을 통해 약물의 위험, 이익, 그리고 적정사용을 포함하는 추가적 정보를 얻기 위한 연구가 필요하다. 미국 FDA는 시판 후 연구를 위해 임신 노출 등록(Pregnancy Exposure Registries (PER))을 구축하고 있다. 이들 PER은 임신부를 위한 약물과 백신에 관한 정보의 허브이다. 하지만, PER이 데이터를 위한 자료원천(resource)으로 적극적으로 모아지고 있지만, 임신한 여성을 고려하는 약물정보는 찾기가 쉽지 않다(FDA, 2011). 실제로, FDA의 PER 구축에 대한 적극적 격려에도 불구하고 새롭게 승인된 약물의 85%는 PER을 가지고 있지 않다. 구축된 PER 중에서도 69%가 치료적 적응증의 카테고리 이었고, 약물 각각에 대한 것은 아니었다(Mazer-Amirshahi et al., 2014).

미국 NIH에서 제공하는 Clinical Trialsgov의 임신부 대상 의약품 임상시험 수행 현황 분석 결과, 연구가 종료되었거나 진행 중인 임신부 대상 임상시험은 총 777건으로 의약품 안전성·유효성 등의 평가를 위한 임상시험 대상 질환 중 감염증에 대한 임상시험이 154건으로 가장 많았으며, 임신중독증 및 합병증에 대한 임상시험도 117건으로 다빈도를 차지하였다(Fig. 6).

국외에서 수행되는 임신부 대상 임상시험은 임신부 다빈도 발생 질환인 감염 및 임신중독증/합병증에 대해 활발히 수행되고 있다. 이에 비해 국내 임신부 대상 임상시험은 국외의 약 1% 수준이며, 임신부의 다빈도 발생 질환 및 다빈도 노출 의약

Fig. 5. Trend of isotretinoin exposures during pregnancy.

Fig. 6. Diseases observed during a clinical trial involving pregnant women in the US.

품이 반영되지 않고 있다. 따라서 임신부의 질병 치료를 위한 관련 임상연구에의 임신부 참여가 필요하다(Oh, 2015).

또한, 국외에서는 1990년대 후반부터 의약품 성별차이 관련 연구를 지속적으로 수행하여 임신부·수유부를 포함한 여성의 임상시험을 확대하고 이에 대한 평가 강화를 위한 제도 및 방안을 마련하고 있다. 그러나 국내에는 임상시험 계획서에 임신부 대상 구체적인 제출 자료에 대한 언급 및 의약품 품목허가 신청 시 유효성 자료 제출에 대한 규정이 없는 실정이다. 임신부의 경우 의약품 안전성·유효성 제고를 위해 임상시험 등의 근거 자료에 기반한 신중한 의약품 평가가 이루어져야 하는 취약 집단이다. 미국, 유럽 등 선진외국에서는 임신부 대상 의약품 평가 기술 확보를 위해 관련 지침을 지속적으로 마련하고 있다. 반면 국내에는 임신부에서 의약품 안전관리체계가 미흡하다. 따라서 임상시험 활성화 및 의약품 안전성·유효성 평가 강화를 위한 제도, 규정 및 지침 마련을 위한 관련 연구가 필요하다.

3. 경제적 필요성

1) 임신부 대상 적정 약물 사용 및 약물이상반응 예방에 따른 보건의료비용 지출 절감 필요

비 임신부 뿐만 아니라 보다 취약한 임신부에서 약물이상반응은 환자건강에 심각한 위험요소로 작용하고 있을 뿐만 아니라 이로 인한 사회경제적 손실이 상당할 것으로 추정된다. Ernst 등(2001)에 따르면 2000년 한 해 동안 미국 내 1, 2차 의료기관의 외래환자를 기반으로 연구한 결과, 약물 부작용 관련 유병률과 사망률에 대해 소요된 직접비용은 1,774억 달러(약 195조 원)에 이르렀다. 이는 1995년 의약품문제 관련 비용(766억 달러)의 2배가 넘는 수치로, 부작용 및 사망관련 총 비용이 의약품 자체 총 비용을 넘어섰다(Ernst et al., 2001).

Jha 등(2001)에 따르면 영국 내 연간 약물유해반응 관련 입원에 대한 소요비용 466억 파운드(약 8,000억 원)로 추정된다(Jha et al., 2001).

2) 약물에 노출된 임신부들에게 적절한 정보를 제공함으로써 인공임신중절예방에 따른 경제적 효과 상당함

보건복지부 지원 사업인 마더세이프전문상담센터에서 2010~2014년까지 5년간 임신초기 약물에 노출된 임신부들 24,807례를 대상으로 약물의 안전성에 대한 온·오프라인 정보제공을 통한 인공임신중절예방에 따른 비용편익 효과는 비용 12억 2

천만 원, 효과로 약물 노출에 따른 임신부의 불안을 줄임으로써 인공임신중절예방에 따른 출산아의 생존에 의해 출생 시부터 80세까지의 생산유발 효과는 8조6천억 원에 이르는 것으로 나타났다(Han et al., 2015).

따라서 임신부가 노출되는 약물에 관한 태아의 안전성 및 위험성 연구는 임신부의 질병치료를 위한 안전약물사용 뿐만 아니라 계획되지 않은 임신으로 약물에 노출된 임신부의 불안을 줄이고 개인적으로 심신의 상처와 국가적으로 막대한 경제적 손실을 가져오는 인공임신중절을 예방하는데 기여하리라 기대한다.

결 론

탈리도마이드 사건 이후 임신부 및 가임여성에서 약물사용은 잠재적 기형유발물질(Potential teratogen)로 인식되어오고 있다. 의료인들은 치료가 필요한 경우조차도 처방을 주저하고 임신부들은 치료가 필요한 경우에도 적정치료를 거부하는 경우가 적지 않다. 결과적으로 임신 중 질병의 악화로 인하여 부정적인 임신결과를 가져올 수 있다. 또한, 계획되지 않은 임신이 50%가 넘는 상황에서 임신부들의 약물노출은 불가피하고, 임신부의 고령화로 인한 만성질환의 증가로 임신부의 약물사용이 증가되고 있다. 이로 인한 부작용으로 막대한 의료비용이 지출되고 있다. 또한, 국제적으로는 약물의 안전정보제공체계가 새롭게 바뀌는 상황에서 국내에서도 이들 약물체계의 변화에 발 빠른 대응이 필요하다. 그리고 근본적으로 임신부에서 윤리적, 방법론적 그리고 제도적 여러 제약으로 인해 연구가 부진한 상황에서 임신부 및 가임여성이 사용하는 약물의 안전성 확보를 위해 보다 활발한 연구가 가능하도록 연구기반의 구축과 전임상연구(preclinical test)로부터 임상 연구(clinical test)에 이르는 지침개발을 위한 정부기관의 지원이 필요하다.

감사의 글

본 연구는 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발비(16182MFDS448)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

Azar M, Lyons TJ. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol* 2013;38:339-49.

- Blattner CM, Danesh M, Safaee M, Murase JE. Understanding the new FDA pregnancy and lactation labeling rules. *Int J Womens Dermatol* 2016;2(1):5-7.
- Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001;41:192-9.
- FDA. Pregnancy exposure registries. Available online at: <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/women/shealthresearch/ucm251314.htm> 2011.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e321-41.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal. Thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
- Han JY, Park SY, Kim YM, Kim JW, Jung SH, Chung YC, et al. Evidence-based Teratogenic Risk Counseling in Pregnant Women Exposed to Medicine or Diagnostic Radiation During the First Trimester. *Kor J Obstet Gynecol* 2002; 45(1):133-8.
- Han JY, Choi JS, Ahn HK, Ahn HS, Song TB, Hong DS, et al. Cost-benefit Analysis of the Korean Mother Safe Counseling Center for Preventing Voluntary Pregnancy Terminations within a Period of 5 Years. *J Korean Soc Matern Child Health* 2015;19(2):289-95.
- Health and Life style portal. Phocomelia.[cited 2017 September 11] Avail from: URL: <http://healthosphere.com/phocomelia-definition-syndrome-causes-treatment-diagnosis/>.
- Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract* 2010;18(4):226-9.
- Ito T, Handa H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congen Anom* 2012;52:1-7.
- Janer G, Slob W, Hakkert BC, Vermeire T, Piersma AH. A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: what is the added value of the rabbit as an additional test species? *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50(2):206-17.
- Jha AK1, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:113-9.
- Kim HJ, Ahn HS, Kim SD, Park MI, Park CS, Lim JE, et al. National survey and prevention plan of Artificial Abortion Ministry of Health and Welfare 2004.
- Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Contra-indication of pregnant women. [cited 2017 August 7] Available from: URL: <http://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/useinfo/EgovDurInfoSerPn.do>.
- Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:465-73.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ open* 2014;4(2):e004365.
- Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:690.e1-11.
- Mitchell AA1, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51.e1-8.
- Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe (Sheff)*, 2015;11(4):258-67.
- Neutel CI1, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health* 1995; 86(1):66-70.
- Oh JM. Support Plans of Clinical Trials and Drug Review for Pediatrics, Geriatrics and Females. KFDA 2015.
- Schardein JL. Chemically induced birth defects, 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker 2000;100.
- Vargesson Neil. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105(2):140-56.
- Yook JH, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Lee SW, Kim MY, et al. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with isotretinoin. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(10):896-901.