국내 임신부(난임 임신부 포함) 약물 등록 체계 구축을 위한 제언

성익선¹ · 윤혜진¹ · 정진훈¹ · 최준식¹ · 한정열¹ · 조금준² · 오정미³

단국대학교 의과대학 제일병원 산부인과¹, 고려대학교 산부인과², 서울대학교 약학대학 약학과³

Suggestion for Guidelines of Pregnancy Exposure Registry

Eui Sun Seong¹ · Hye Jin Youn¹ · Jin Hoon Chung¹ · June Seek Choi¹
 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*

About 40% of pregnant women are exposed to one or more kinds of medications including multivitamins during their early pregnancy period. And some of those medications are essential for the mother's health throughout full time of pregnancy. But most of clinical trial for the medicine cannot include the pregnant women because of its uncertain effect on fetus. In this circumstances, the medication can be researched by retrospective study through establishing pregnancy exposure registries. In this study, we aimed to make evidence of fetal safety and risk of many biopharmaceutical products that can help clinician & pregnant women. It is important to enroll the pregnant women who had medication exposure in her early pregnancy without any selective biases. And It should include enough population size and proper data. In addition, pregnancy outcome including the major & minor anomalies of fetus following the exposure of medications in pregnancy must be evaluated by regulated standard guideline. USA & European Union had already published the registry of pregnant women and it really helpful for safe pre-prescription in pregnant women. So It is strongly suggested that this registry will have a great influence on determining the safety and risk of many medications in Korean pregnant women.

Key Words: pregnancy, medications, registry

서 론

임신부들의 40% 이상은 종합비타민 외에도 한 가지 이상의 약물에 노출되는 것으로 알려져 있다(Andrade et al.,

2004). 또한, 일부 약물들은 임신 중 약물치료를 중단할 수 없는 실정이다. 하지만, 개발되는 약물의 임상적 시험에서 임신부를 포함하는 경우는 드물다. 현재 많은 약물들은 Human에서 임신 중 충분한 연구가 되어 있지 않거나 동물실험에서 태자에 부정적 이상소견이 나타나서 임신 중 금기이거나 경고의 대상이 되고 있다. 이렇게 임신부에서 약물의 안전에 대한 정보의 부족은 임신 중 발생하는 새로운 질병이나 만성질환으로 치료가 필요한 경우에도 약물치료를 주저하게 된다. 그리고 적지 않은 임신부들이 기형 발생에 대한 두려움으로 인공임신중절을 선택하게 된다.

교신저자: 한정열, 서울시 중구 서애로 1길 17
 단국대의 제일병원 산부인과

전화번호: 02-2000-7120, 팩스번호: 02-2278-4574

E-mail: hanjungyeol055@gmail.com

접수일자: 2018년 4월 25일, 심사일자: 2018년 6월 27일

게재확정일자: 2018년 7월 6일

Copyright © 2018 by The Korean Society of Maternal and Child Health

임신부 약물 등록체계는 등록시기부터 임신결과가 나온 후 일정기간까지 여성들을 추적 관찰하는 전향적 관찰 시스템이다. 이들 등록체계는 특별한 약물에 노출된 임신부의 상당 부분(예, 30~40%)에서 발생하는 부정적 영향, 즉 주요기형(major teratogenicity)을 발견하기 위한 목적으로 개발되었다(Aedpregnancyregistry.org, 2017).

임신부 등록 체계는 제약회사, 대학 또는 연구그룹에 의해서 구축될 수 있다. 이들은 국제적이거나 특정국가에서 구축될 수 있다. 그리고 하나의 특정약물, 하나의 특정분류의 약물 또는 특정질환에 초점을 맞출 수 있다. 특정 분류의 약물 또는 특정질환의 임신부 약물 등록체계는 항전간제 임신부 등록체계로 North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry가 대표적이라 할 수 있다(Correa et al., 2007)

유럽의약청(The European Medicines Agency, EMA)과 미국 식품의약국(U.S Food and Drug Administration, FDA)는 새롭게 발생하거나 만성질환 치료를 위해 임신 중 치료가 필요한 약물 또는 가임여성들에 의해서 자주 사용되어 임신 중 부적절하게 노출될 가능성이 높은 약물을 위해 임신부 등록체계를 구축하도록 제약회사에게 권장하고 있다(Cragan et al., 2009; Dolk et al., 2010).

이들 임신부 등록 체계 구축은 2015년부터 시행된 미국 FDA의 New Drug Labeling without categories의 시행으로 기존의 FDA의 임신부등급 A, B, C, D, X를 더 이상 사용하지 않게 되면서 더욱 강조되고 중요해지고 있다(Ema.europa.eu, 2005).

한편, 국내의 임신부의 경우 계획되지 않은 임신이 50%가 넘으며 35세 이상의 고령임신부가 상당부분을 차지하고 있어서 만성질환에 이환된 경우가 적지 않다. 결과적으로 부주의하게 임신 중 사용을 제한하고 있는 임부금기 1, 2등급에 해당하는 금기 또는 주의 약물 노출이 적지 않다. 또한 임신 중 질환을 치료하기 위해 불가피하게 허가 초과 외로 사용해야 되는 경우가 적지 않다(Ema.europa.eu, 2009) 하지만, 국내에 이들 약물들이 임신부에 사용되었을 때 태아에 미치는 영향을 평가할 수 있는 임신부 등록 체계는 부재한 상태이다.

국내 임신부(난임 임신부) 약물 등록 체계 구축을 위한 지침은 국내 임신부의 약물 노출과 관련하여 노출약물이 태아에 미치는 영향을 평가하여 임신부 및 임신부를 돌보는 의료인들에게 적정정보를 제공하고, 식품의약품안전처의 약물의 허가사항에 반영하기 위한 것이다.

본 연구에서는 이러한 지침을 개발하기 위하여 이미 20년

이전부터 시행되어온 북미, 유럽의 임신부 지침들을 참고하여 우리나라 실정에 맞도록 보완하였다(Fda.gov, 2002; Mitchell, 2003).

본 론

1. 임신부(난임 임신부 포함) 약물 등록 체계의 목적

임신부(난임 임신부) 등록 체계는 임신 중 약물들의 안전에 관한 임신부 및 의료인들에게 적정 인체 데이터를 제공하기 위함이며, 규제기관인 식품의약품안전처에서 약물의 허가사항에 반영하기 위함이다.

2. 임신부(난임 임신부) 약물 등록 체계 구축 수행기관

임신부 등록 체계 구축 수행기관은 대학, 정부기관, 기형유발물질정보센터, 위탁연구전문기관, 제약회사, 그리고 희귀 질환 환우회에 의해서 수행된다. 북미의 경우 대학에서 52.5%, 기형유발물질정보서비스(Organization of Teratology Information Services) 17.2%, 제약회사 14.1%, 국립보건원(National Institute of Health) 9.1%, 연구전문기관 4.0%, 그리고 희귀질환 환우회 3% 순이었다.

1) 임신부등록체계구축을 위한 적합기관 선택을 위한 문헌에 따른 조건

임신부등록체계에서 중요하게 고려되는 요소들은 임신부등록체계의 목적, 임신중 약물 노출의 예상되는 빈도, 비교군, 약물 노출군과 비교군의 차이를 낼 수 있는 표본수, 임신중 약물 노출에 관한 정보원(예, 의료인, 임신부), 선천성기형과 다른 중요 태아 이상의 포함 및 배제 기준, 확인을 위한 시기, 신결과의 정보를 얻을 수 있는 정보원(예, 엄마, 산전관리의료인, 영아의 의료인), 분석과 통계학적 플랜을 포함한 리스크 평가에 사용되는 방법, 독립적 데이터 모니터링의 중요성, 기관윤리위원회와 사전 동의, 등록체계구축의 종료의 기준 등이 포함된다.

또한, 국내의 경우 연구 우선 의약품의 임신부(난임 임신부) 등록체계 구축을 위해서 가장 중요한 국내 임신부들의 노출상황 파악과 적정 임신결과를 얻기 위한 등록(enrollment)이 잘 될 수 있게 하기 위해서는 임신부의 약물 노출을 알 수 있는 공적 기관으로 건강보험심사평가원, 한국의약품안전관리

원, 한국마더세이프전문상담센터, 그리고 각 의료기관(난임전문의료기관)의 의료인 그리고 당사자인 임신부의 효율적이면서도 자발적 참여 연결 체계구축이 필요하다. 또한, 이러한 임신부 등록 체계에서 등록 증대 전략, 데이터의 평가 및 보고를 총체적으로 담당하는 과학자문위원회를 두어야 한다.

과학자문위원회에는 모체태아의학 전문가, 임상 기형학전문가, 약물학 전문가, 역학 및 통계학 전문가, 소비자단체 대표, 식품의약품안전처 및 질병관리본부의 전문가들이 공동으로 참여하여 협업에 의해서 성과를 낼 수 있으리라 판단된다 (Fig. 1).

3. 임신부(난임 임신부) 약물 등록 체계 구축을 위한 연구 프로토콜

임신부(난임 임신부) 약물 등록 체계 구축은 임신 중 약물 사용의 안전성을 모니터링하기 위해 고안된 과학적으로 엄정한 연구이다. 임신부 약물 등록 체계 구축을 위해 역학적 원칙과 규제기관의 권위 있는 지침에 근거한 공식적인 서류상의 프로토콜을 필요로 한다. 프로토콜은 간략한 문헌 리뷰, 임신부 등록 체계 구축의 목적, 연구디자인, 자료의 출처를 포함한 모으는 과정, 환자 등록을 위한 포함 또는 배제의 기준, 등록과 보유를 위한 수행 지침, 적절한 임신결과(end point)의 정의, 분석에서 고려해야 되는 점들, 통계학적 계획, 규제와 윤리적 고려점, 보고와 발표 계획, 관리, 임신부 등록 체계 구축 종료의

기준을 포함해야 한다.

1) 임신부 등록(enrollment)

임신부 등록 체계는 임신 초기에 발생하는 문제를 평가할 수 있도록 임신결과를 알기 전 여성들을 등록해야 한다. 초음파 등의 산전검사를 통해서 임신결과를 안 후 등록하는 경우 기형 등의 문제 있는 임신부가 많이 등록되어 선택성 편견(selective bias)이 발생 할 수 있다.

2) 임신부 등록의 크기(size)

외부 대조군(external reference population)에서의 전체 주요기형발생률(major congenital malformations)의 3%와 임신부 등록 체계에서의 발생률과 비교하는 경우, 0.05 알파 에러(alpha error)에서 80%의 파워(power)를 가지고 2.2배의 상대 위험을 발견하기 위해 200명의 생존아가 필요하다. 하지만, 만약 특정 기형(예, 구개열)의 발생률을 비교하는 경우는 구개열의 경우 발생률이 0.1%여서 훨씬 더 많은 임신부의 등록이 필요하게 된다. 따라서, 대부분의 국제적 임신부 등록 체계의 경우 일차적으로 전체 주요 기형발생률을 대상으로 평가하고 있다. 그러나 국내에서 임신부(난임 임신부) 등록 체계 구축은 국내 임신부들의 노출 상황의 파악의 목적도 내포하고 있어서 임신부(난임 임신부)의 수를 제한할 필요는 없어 보인다.

3) 임신부 등록에서 구축하는 자료(data)

등록 참여 임신부들의 노력과 시간을 최소화하는 것이 참여자의 참가 의지와 질을 향상시킨다. 임신부 등록 체계에서 구축하는 인구학적, 질병, 약물 그리고 산과력이 포함된다. 자료는 여러 시점에서 모으게 되는데, 이때 다음의 자료들이 포함된다.

- (1) 등록 시기에 약물 노출, 모체의 특성, 산전검사, 그리고 다른 기본 자료
- (2) 임신 2기/ 3기에 임신상태와 노출의 간단한 업데이트
- (3) 임신 말기에 임신 동안 추가적 노출, 위험요인들, 임신 결과로 선천성기형, 출산 주수, 출생 체중, 그리고 주산기 합병증
- (4) 생존아의 경우 노출된 약물과 관련될 수 있는 선천성 기형, 기능적 발달장애 그리고 다른 결과를 포함하는 임신결과를 전형적으로 3, 6, 12개월에 추적하여 모은다.
- (5) 관심 있는 특정 결과에 관한 추가적 상세 자료가 필요

Fig. 1. Suggestion for Guidelines of pregnancy exposure registry.

한 경우에 모은다.

4) 노출(Exposure)의 평가

임신결과로 구조적 기형에 관심을 갖는다면 노출의 적정 시기는 임신 1기이다.

약물 노출의 경우 시작과 종료일, 용량, 빈도, 기간, 그리고 적응증, 일부 약물(간질약)은 다른 약과 병용이 기술되어야 한다.

5) 임신결과 평가

임신부 등록 체계는 임신결과를 정의하는 사전 기준을 정해야 한다.

일차적 결과로 주요 구조적 기형이 있다. 특정 시기에 특정 기형이 증가되었다면 기형 유발성을 보여주는 것이다. 일부 임신부 등록 체계는 특정 노출에 의한 구조적 차이를 포함하는 보다 광범위한 스펙트럼을 대표하는 결과로서 소(minor) 기형을 포함하기도 한다.

이차적 결과로는 태아성장장애, 조산, 자연유산 또는 사산, 그리고 인공임신중절을 포함한다. 일부 임신부 등록 체계는 장기적 결과로 출산 후 성장장애, 인지와 행동발달, 면역기능을 포함하기도 한다.

여기서 말하는 주요구조적 기형이란 의학적(medically)으로 성형적(cosmetically)으로 의미 있는 구조적 발달의 이상이 출산 시 있고 치료되지 않으면 지속되는 경우이다.

임신부 등록 체계에서는 흔히 미국 CDC Metropolitan Atlanta Congenital Defect Program에 의해서 개발된 구조적 기형의 포함과 제외를 위한 표준 코딩 시스템의 리스트(MACDP 6-Digit Code Defect List)를 적용 하고 있다 (Table 1).

6) 임신 결과(pregnancy outcome)의 분석

특정 기형 또는 기형의 양상은 민감한 임신시기에 노출에 따라 빈도가 증가될 수 있다. 하지만, 특정기형은 일반 임신부에서 매우 드문 발생으로 대략 1,000명의 출산아당 1명 정도이다. 임신부 등록 체계는 상대위험도가 크지 않으면 특정기형의 증가를 평가할 정도로 큰 샘플 사이즈나 통계학적 파워를 갖지 못한다. 따라서, 대부분의 임신부 등록 체계는 대조군(reference group)의 전체기형발생률과 임신부 등록 체계에서 전체기형발생률과 비교하게 된다. 하지만, 분석에서 전체기형의 비교를 주로 하지만, 특정기형의 증가의 가능성을 평가

하고 기술하는 것도 중요하다. 그리고 염색체이상과 관련된 기형을 포함하는 여부는 비교되는 대조군에 포함여부에 의해서 결정된다.

7) 대조군(Reference group)

임신부 등록 체계에서 중요 요소는 비교할 수 있는 대조군의 선택이다. 가장 타당한 내부 대조군(Internal reference group)은 아래의 내용이 충족되는 경우이다.

- 1) 결과 정의(예, minor anomalies 의 배제)
- 2) 결과 평가(예, 스크리닝의 강도, 임신중절의 빈도, 산전 진단 포함, 진단검사가능, 추적의 시작과 끝)
- 3) 대상군의 선택(예, 등록 시 임신주수)
- 4) 기본위험률(예, 위험요인의 분포)

하지만, 이러한 이상적인 대조군이 불가능할 때 외부대조군(external reference group)이 선택되어야 한다. 외부대조군은 일반적으로 더 크고, 특정 기형을 더 안정된 추정치를 제공한다. 반면, 내부 대조군은 특정기형의 평가하기에는 작고, 전체적 기형의 추정치를 제공한다. 표준 외부대조군(standard population)으로 CDC's Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program에서는 20주 이후 임신과 출산 후 1주 내 주요 선천성기형 발생률은 2.1%이다. 반면 1세에 추적 시는 2.6%인 것으로 알려져 있다. 또한, EUROCAT (European Network of Population-based Registries for the Epidemiologic Surveillance of Congenital Anomalies)에서는 주요 선천성기형 발생률은 2.0%이다.

8) 임신부(난임 임신부) 등록 체계 구축의 중단을 위한 기준

(1) 충분한 정보가 축적되어 임신부 등록 체계 구축의 과학적 목적이 충족되는 경우, (2) 낮은 노출률, 낮은 참여율(poor enrollment), 추적 실패율이 높아 받아들이기 어려운 수준으로 충분한 정보를 모을 수 있는 가능성이 작은 경우, (3) 환자-대조군연구 또는 대규모 건강관리 데이터베이스와 같은 다른 방법을 통해 적당한 정보를 얻을 수 있는 경우 등이 있다.

9) 식품의약품안전처에 보고

연구자들은 선천성기형을 포함한 모든 심각한 이상은 해당 약물의 제약회사에게 또는 직접 식품의약품안전처에 보고한다. 미국의 경우 MedWatch office (1-800-FDA-1088)에 보고한다. FDA에서 요구된 임신부 등록 체계를 수행하는 모든 회사들은 FDA에 대한 연례 등록상태의 보고서를 제출해

야한다.

등록 상태의 보고는 (1) 최근까지 등록된 임신부의 수, (2) 임신결과(생존아, 자연유산, 임신중절, 태아사망/사산)가 알려진 임신부의 수, (3) 추적 실패한 임신부의 수의 내용을 포함해야 한다.

10) 과학자문위원회(Scientific Advisory Board)

독립적인 과학 자문위원회가 등록의 과학적 수행과 분석을 감독해야 하며 이 위원회는 디자인과 등록의 구축에 참여와 자문할 수 있다. 또한, 데이터의 평가, 기형의 분류, 결과의 해석 등에 참여할 수 있음. 위원회의 역할과 책임이 프로토콜에 구

체화 되어야 한다. 자문위원회의 구성은 산과, 배아학(embryology), 기형학(teratology), 약학, 역학, 소아학, 임상유전학, 그리고 모든 관련 치료 영역의 전문가들, 치료되는 환자를 대표하는 소비자, CDC, NIH, 학회의 구성원들이 포함된다. 위원회의 역할은 임신부 등록 체계 자료의 평가, 공동의견(consensus statement), 임신부 등록 체계의 수정과 개선, 정보의 확산, 등록을 증대하기 위한 전략을 보조할 수 있다.

결 론

임신부 등록 체계 구축은 임신 중 약물 사용에 관한 인체 테

Table 1. Variables Included for Pregnancy Exposure Registry

Identification	Product Exposure	Pregnancy Outcome	Covariates
1. Study ID	1. Drug	1. Gender	1. Demographic variables
2. Date of registration	2. Any changes of dosage or route of administration	2. Delivery status:	- Age
3. Last menstruation period	3. Date of begin	- Livebirth	- Race
Expected date of confinement	4. Date of cessation	- Artificial abortion	- Occupation
4. Gestational age of registration	5. Indications of drug	- Spontaneous abortion	- Level of Education
5. Follow up date	6. Disease status(ex, type of seizure, epileptic episode during pregnancy)	- Fetal death in the latter part of pregnancy	- Pregestational weight & height
6. Last follow up date	7. Dosage	- Number of fetus (singleton, Multiple)	2. Obstetrical history:
7. Follow up status (Complete, follow up loss, cancel)	8. Route of administration	3. Fetal loss:	- Term delivery
8. Contact number	9. Frequency	- Date of termination	- Number of spontaneous abortion
9. Additional contac. number	10. Duration	- Reason of termination	- Numer of artificial reproductive technique
10. Obstetrician		4. Livebirth:	3. Family history of congenital anomaly(specific anomaly & relevance)
11. Pediatrician		- Date of birth	4. Body mass index
		- Bodyweight	5. Smoking
		- Height	6. Drinking
		- Head circumference	7. Use of prohibited drug
		- Gestational age of delivery	8. Underlying disease
		- Status of delivery (Ex, admission to ICU, Drug withdrawal symptom)	- Epilepsy
		5. Congenital anomaly:	- Depression
		- Specific congenital anomaly	- Other psychologic disorder
		- Date of diagnosis	- Hepatitis
		- Method of diagnosis	- Thyroid disorder
		- Date & Result of prenatal diagnosis	- Autoimmune disease
		6. Delivery result:	- Asthma
		-Route of delivery (vaginal/ cecarian section)	- Sexually transmitted disease (STD)
		- Preeclampsia	- Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
		- Preterm delivery	9. Combined use of teratogenic drug and folic acid
		- Gestational diabetes mellitus	

이터를 임신부 및 의료인들에게 제공하고, 식품의약품안전처에서 약물의 허가사항에 반영하도록 하기 위한 전향적 연구이다. 국제적으로 임신부 등록체계 구축에 관한 지침은 미국에서 2002년, 그리고 유럽에서 2005년 유사한 지침이 발표되었다. 현재 미국 FDA에서는 101개의 약물에 관한 임신부 등록체계를 구축 중에 있다. 임신부 등록 체계는 2015년 6월 이후 미국 FDA의 New Labeling without categories를 새롭게 승인되는 약물에 모두 적용하기 시작하면서 더욱 강조하고 중요하게 되었다.

국내에서도 임신부의 고령화가 가속되어 만성질환의 증가로 임신부들의 약물사용이 급속히 증가되고 약물의 안전성에 대한 정보의 필요성이 높아지고 있는 시점이며, 또한 저출산 극복을 위한 난임 여성들의 정부지원사업이 지속적으로 확대되면서 난임치료 후 임신된 임신부가 급속히 증가하고 있다. 난임 임신부의 특징은 난임의 원인이 되기도 하고 부정적 임신결과의 원인이기도 한 고령과 만성질환의 빈도가 매우 높다. 따라서, 이들 난임 임신부의 약물사용의 안전 정보에 대한 요구도 매우 증가하고 있다. 하지만 난임 임신부 약물사용 정부 보고의 의무화는 개인정보보호의 문제와 직결되어있어 그 정보의 관리와 보호에 특별한 노력을 기울임으로써 가능할 것 같다.

국내에서 효율적으로 임신부(난임 임신부)의 약물사용 및 노출정보를 파악할 수 있는 건강보험심사평가원, 한국의약품안전관리원, 한국마더세이프전문상담센터, 난임전문기관 등 관련기관과 임신부(난임 임신부) 및 의료인이 자발적이고 효율적으로 참여하고 관리할 수 있는 임신부(난임 임신부) 등록체계 구축기관과 이를 관리할 수 있는 모체태아의학전문가, 기형학전문가, 임상유전학전문가, 역학 및 약물학전문가들 그리고 정부기관의 전문가 참여를 통한 협력(collaboration)이 필요하다.

감사의 글

본 연구는 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발비(16

182MFDS448)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:398-407.
- Aedpregnancyregistry.org [internet]. U.S. : AED pregnancy registry 2017; c2017 [cited 2017]. Available from: <http://www.aedpregnancyregistry.org/U.S>.
- Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2007;79:65-86.
- Cragan JD, Gilboa SM. Including Prenatal Diagnoses in Birth Defects Monitoring: Experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2009;85:20-9.
- Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349-64.
- Ema.europa.eu [internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data.2005.; c2005 [cited 2005]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000325.jsp&mid=WC0b01ac058042b46.
- Ema.europa.eu [internet]. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy : need for post-authorisationdata. c2009 [cited 2009]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=.
- Fda.gov [internet]. Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries.c2002. [cited 2002]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>.
- Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - a new opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349(26):2556-9.