

임부의 약물 노출 관련 등록지침 개발 연구

김수희^a · 노혜진^b · 지은희^b · 윤정현^d · 김경임^b · 신완균^{b,c} · 오정미^b

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b서울대학교 약학대학, ^c서울대학교 종합약학연구소, ^d부산대학교 약학대학
(2010년 5월 14일 접수 · 2010년 6월 17일 수정 · 2010년 6월 18일 승인)

Development of Drug Exposure Registries on Pregnant Women

Soohee Kim^a, Hyejin Noh^b, Eun-hee Ji^b, Jeong-Hyun Yoon^d, Kyung Im Kim^b,
Wan Gyoon Shin^{b,c}, and Jung Mi Oh^b

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

^bCollege of Pharmacy Seoul National University, Seoul, Korea

^cResearch Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

^dCollege of Pharmacy, Pusan National University, Pusan, 609-735, Korea

(Received May 14, 2010 · Revised June 17, 2010 · Accepted June 18, 2010)

Objectives: We developed a registry guidance to provide a standard for data collection, analysis and methodical management of information on the influence of drug exposure on pregnant women and fetus.

Methods: We surveyed guidances and regulations of clinical trials and the pharmaceutical affairs law, compared them with Pregnancy Exposure Registry of other countries and in addition, investigated related references. We found the flaws of the present registry and supplemented it based on better results from other countries.

Results: We developed a concrete and detailed report that included pregnancy drug exposure cases necessary for close monitoring, types and characteristics of data on pregnancy drug exposure, the requirements of registry data, and essential items needed to be researched.

Conclusions: Information on pregnancy drug exposure in Korea can be effectively collected by using this report which provides a comprehensive assess to drug's influence on pregnant women and fetus, and in addition, accurate information about safety and effectiveness of drug use in pregnant women and fetus can be obtained by sharing data globally and managing it synthetically and systematically.

□ Key words - registry guidance, pregnant women, drug exposure

의약품이 허가를 받고 시판되려면, 임상시험을 시행해야 하는데 대부분의 임상시험에서 임부는 제외되기 때문에, 이에 따라 약물의 시판 초기에는 임부에 대한 자료가 전무하다.¹⁾ 임부 및 태아에 관련한 안전성 자료에는 동물을 대상으로 한 전임상시험단계의 최기형성연구자료만 포함하기 때문에 사람에서 동일한 결과를 나타낼 것이라고 예측하기 어렵다.²⁾ Hydrocortisone의 경우, mice에 나타났던 clefts와 같은 거짓 양성반응이 나타날 수 있고, thalidomide의 경우처럼 거짓음성반응이 나타날 수도 있다.³⁾ 임신 사실을 모른 채 약물을 복용했거나, 임신 중 약물 치료가 필요한 경우, 이에 관

한 안전성 정보는 매우 제한적이고, 임부에게 적절한 약물의 선택과 용량 및 용법에 대한 근거 자료도 부족하다. 역사적으로 임신 중의 약물 복용 위험에 대한 정보는 대부분 자발적인 부작용 사례보고를 통해 이루어졌는데, 이는 선입견을 유발할 수 있어, 신뢰도가 높지 않다. 좀 더 체계적이고 효율적인 임부의 약물 노출 관련 보고 시스템을 통해 정보 관리가 이루어져야 한다.

약물이 임부와 태아에게 미칠 수 있는 영향에 대한 자료는 국내뿐만 아니라 전세계적으로 부족한 실정으로, 이에 대해 각 국가는 자료 수집에 대한 필요성을 인식하고, 이를 위해 노력 중이다. 체계적으로 관리된 자료를 바탕으로 약물 복용에 대한 안전성이 보장된다면, 임부는 약물치료를 지속할 수 있기 때문에, 임부의 약물복용의 안전성 평가에 대한 자료 관리 연구는 필수적이다. 본 연구에서는 국내에서 임부의 약물 노출 모니터링 제도로 시행되는 신약 등의 재심사

Correspondence to : 오정미

서울시 관악구 관악로599

서울대학교 약학대학 20-209

Tel: +82-2-880-7997, Fax: +82-2-882-9560

E-mail: jmoh@snu.ac.kr

기준 및 그 지침서에 대해 조사하여, 임부의 약물 노출 시 의약품이 임부 및 태아에 미칠 수 있는 부작용, 출산 결과 및 잠재적인 위험성 등에 대한 정보를 수집할 수 있는 적절한 모니터링 방법 및 평가에 필요한 필수 항목의 기준을 제시하고자 한다. 이러한 정보를 의료인에게 제공하여 임부를 치료함에 있어서, 적절한 약물 선택 및 용량 용법을 결정할 수 있도록 하고자 한다.

연구내용 및 방법

연구내용

본 연구에서는 약물노출이 임부 및 태아에게 미칠 수 있는 자료를 체계적으로 관리 및 등록에 필요한 필수 항목의 기준을 제시하는 등록지침자료로 활용할 수 있는 보고서의 형식 및 보고서 내 필수 조사항목을 다음과 같이 제시한다.

- 1) 보고서 형식
 - ① 전향적/후향적
 - ② 임신 기간 중 약물 노출의 시기
 - ③ 기타 위험 요인
 - ④ 수행된 검사 결과
- 2) 보고서 내 필수 조사 항목
 - ① 일반적인 정보
 - ② 산모에 관한 자료
 - ③ 아버지의 정보
 - ④ 신생아 정보
 - ⑤ 태아 정보

연구 방법

국내·외 지침서 및 연구자료 수집

국내의 경우, 임상시험 관련 약사법[일부개정 2005.7.29 법률 7635호, 시행일 2006.1.30]과 그 시행규칙[일부개정 2005.6.8 보건복지부령 317호], 의약품임상시험관리기준(제19999-67호), 의약품임상시험계획승인지침제정안(식품의약품안전청 고시 제2002-65호), 모자보건법 제2조 1항[일부개정 1999.2.8 법률 제5859호], 마약류관리에 관한법률[일부개정 2004.1.20 법률 제 07098호], 의약품등안전성정보관리규정(식품의약품안전청고시 제 2004-30호, '04.4.27), 식약청의 신약 등의 재심사 업무에 관련된 기준⁴⁾(식품의약품안전청고시 제 2004-21호) 및 그에 관련된 지침서⁵⁾(식품의약품안전청 의약품 안전국, 2004)를 수집하였다.⁶⁾

미국의 경우 FDA (U.S. Food and Drug Administration)⁷⁾에서 제시하고 있는 Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registry, Reviewer Guidance: Evaluation of Human Pregnancy Outcome Data, Guidance for industry: Pharmacokinetics in Pregnancy - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling등을 수집하여

분석하였다. 유럽의 경우 EMEA (European Medicines Agency)^{9),10)}에서 제공하는 Note for guidance on the exposure to medicinal products during pregnancy 등을 수집, 검토하였다. 각 지침서에 제시된 관련 문헌을 추가적으로 참고하였다. MAH (Medicinal Products for Human Use) 의 PSUR (Periodic Safety Update Report)¹¹⁾ 및 ICH (International Conference on Harmonisation) 관련 자료^{12), 13), 14), 15), 16), 17)}를 참고 하였다. 이 지침들은 임신과 관련된 증상 및 이상에 대한 의약품의 안전성과 효능을 평가하는데 필요한 자세한 항목들을 분석하였다. 임부의 약물 노출에 대한 임상 사례 및 그에 따른 태아독성에 관한 논문 또한 포함하여 분석하였다. 임부에 대한 약물 노출에 따른 보고 시스템 구축사업에 경험이 있는 제약회사(머크¹⁸⁾나 그락소 웰컴¹⁹⁾ 등)에 의해 발표된 자료들도 수집하여 분석하였다.

자료 분석 및 지침 개발

수집된 자료를 통해, 국내 및 해외에서 제정되었던 임부의 약물 노출 관련 자료들을 분석하였다. 수집된 자료는 본 연구와의 관련성, 연구 대상, 연구 목표와 그 활용방안의 차원에서 적합성을 판단한 후, 비교분석 하였고, 제약회사를 통해 수집된 자료는 그 근거가 적절한가를 판단하여 포함시켰다. 위와 같은 분석은 주로 임상 약학 전공자가 하였고, 다양한 관련 분야(약물학, 임상약학, 유전학, 발생학, 기형학, 산과학, 소아과학, 역학 등)의 전문가로부터 자문을 구하고, 반영하였다. 국내의 보고 시스템 중의 하나인 이상반응에 대한 보고 양식을 참고하고, 분석된 결과를 통합하여, 실제 적용 가능한 임부의 약물 노출 관련 등록보고지침을 개발하였다.

연구결과(Results)

임부의 약물 노출 관련 등록 시 약물이 임부 및 태아에게 미칠 수 있는 영향에 대하여 종합적으로 평가하는 항목을 포함하여 임부 약물 노출 보고서 형식을 다음과 같이 제시한다.

보고서 형식

- 1) 보고서 유형
 - 임부의 약물 노출에 대한 전향적 자료는 출생 전 조사(태아 초음파, 혈청 표시자 등)시점에서 선천성 기형이 발견되기 이전 또는 임신 결과를 알기 이전에 습득된 것을 의미한다.
 - 임부의 약물 노출에 대한 후향적 자료는 출생 전 조사에서 선천성 기형을 발견한 이후 또는 임신 결과 이후의 습득된 자료를 말한다.
 - 임신 기간 중 약물 노출의 정확한 날짜(초기 태아 초음파로 정확하게 계산된 주+일의 형식으로 표현)
 - 기타 위험 요인: 공존 질병, 병용 약물, 선천성 이상에 대

1. 일반적인 정보
 보고서 유형: 전향적 레 비전향적 레
 최초 보고 일자: ____/____/____
 정보의 출처: 임부 초기 진료 의사 산과 의사 소아과 의사 기타

	주소	전화번호	팩스번호	비고
보고자 신원				
산과 의사 신원				
산모의 분만 예정지				

Fig. 1. General Information in Drug Exposure Registry Data.

한 가족력 등

2) 수행된 조사 결과: 태아 초음파, 양수 천자, 검사실 검사 등 보고서 내 필수 조사 항목

2. 산모의 정보
 생년월일: ____/____/____ 환자 성명: _____
 주소: _____
 직업: _____ 최종학력: _____
 몸무게: _____ 키: _____

1) 산과내력
 과거 임신 횟수: _____
 만약 과거 임신 경험이 있으면, 다음 표를 작성하십시오.

회차	임신 결과	임신 주수	참조할 사항 자세히 기술
1			
2			
3			

*임신 결과: 생아출생, 유산, 낙태, 만기태아사망, 자궁외 임신, 이상임신(molar pregnant) 등
 과거 임신 합병증: _____
 과거 태아/신생아의 선천성 기형 여부: 예, 아니오
 만약 있다면 그 유형: _____
 미숙아(Subfertility) 출산 여부: _____

2) 산모의 병력
 위험 요인이 있으면 기재하십시오.
 고혈압 당뇨병 발작성 장애 갑상선 장애 천식 알레르기 질환
 심질환 우울증 또는 기타 정신과 질환 성병 간염
 AIDS(Viral load : _____, CD4 count : _____)
 기타 : _____

3) 현재 임신 관련 정보
 마지막 월경일(LMP): ____/____/____ 분만 예정일 : ____/____/____
 첫 보고된 시기의 임신령: ____주 + ____일(근거 : 초음파 LMP)

약물 노출 시기의 임신령: ____주 + ____일(근거 : 초음파 LMP)
 태아의 수: _____
 불임에 대한 치료(자세히 기재 요망) : _____
 약물 복용(처방약, 비처방약, 엽산 및 비타민 복합제 같은 임부용 영양 보충제 등)

약품명(성분명)	용량	투여경로	투여시작일	투여종료일	치료기간	적응증

기호용 약물 복용(담배, 알콜, 금기약물 등) 여부 : 예, 아니오
 만약 있다면, 임신 기간 중 복용을 지속하였습니까? 예, 아니오
 약물 복용량 : _____
 혈정학적 검사 여부 : 예, 아니오
 만약 있다면 아래 표를 작성하십시오.

검사 종류	결과	비고
풍진		
독소포자증		

임신 기간 중 합병증 여부: 예, 아니오
 만약 있다면 자세히 기재해주세요(날짜, 약물 부작용, 질병 경과 등).

 산전 진단 여부 : 예, 아니오
 만약 있다면 다음의 표를 작성해 주시오.

산전 검사 종류	날짜	결과	검사 이유	비고
초음파				
용모막 유모생검				
양수천자				
AFT 같은 혈청 표식자				

4) 분만 정보
 분만의 종류 : _____
 진통/분만 합병증(태아 고통, 양수 비정상 등) : _____
 비정상 태반 유무 : 예, 아니오

5) 가족력
 선천성 기형 및 정신 운동 지연 관련 가족력 유무 : 예, 아니오
 만약 있다면 모계, 부계와 관계하여 자세히 기재해 주세요.

Fig. 2. Information of Mother in Drug Exposure Registry Data.

보고서 내 필수 조사 항목은 다음을 포함한다.

(1) 일반적인 정보(표 1)

- 전향적/비 전향적 레; 처음 연락한 날짜; 정보의 출처 (예: 임신부, 초기 진료 의사, 산과 의사, 소아과 의사 등); 보고자의 신원; 산부인과 의사의 추가적인 신원(만약 보고자가

환자이거나 초기 진료 의사 일 경우)과 산모가 옮겨질 장소의 주소

(2) 산모에 관한 자료(표 2)

- 환자의 신원; 생일(또는 나이); 직업; 교육 수준;몸무게; 키

① 산과 내력

- 이전의 임신 횟수와 결과 (생아 출생, 유산, 낙태 수술, 후기 태아 사망, 자궁외임신, 임신 기간 중 이상 발생); 이전의 산모의 임신 합병증; 이전의 태아/신생아의 비정상과 유형; 미숙아(subfertility) 내력;

② 산모의 병력

- 환경적인 또는 직업적인 노출을 포함하는 유해한 임신 결과를 만들 수 있는 위험 요인

예: 고혈압, 당뇨병, 발작성 장애, 갑상선 장애, 천식, 알레르기 질환, 신질환, 우울증 또는 기타 정신과 질환, 성병, 간염, AIDS (viral load, CD4 count까지 명시), 기타

③ 현재 임신

- 마지막 월경일(LMP);첫 보고된 시기의 임신 나이(초음파 또는 LMP에 근거하였다면 명시);약물 노출 시기의 임신 나이, 초음파에 근거하여 임신 주+일로 명시하는 것이 바람직함.;분만 예정일;태아의 수;불임에 대한 치료(자세히);약물에 노출(처방약, 비처방약, 엽산 및 비타민 복합제 같은 임부용 영양 보충제) : 이름, 용량 & 투여경로, 최초사용일자/치료 종료일/치료기간, 적응증;기호용 약물(담배, 알콜, 금기약물) : 임신기간 중 복용 중단 했는지 여부와 복용량을 자세히 기술;혈청학적 검사 결과(풍진, 톡소포자충증 등);임신 기간 중의 합병증 및 그 날짜(약물 부작용까지 포함해서);임신 기간 중의 질병 경과 및 기타 합병증;산전의 진단(태아 초음파, AFT 같은 혈청 표식자, 융모막 융모생검, 양수 천자 등) : 날짜와 결과 자세하게

④ 분만

- 분만의 종류; 진통/분만 합병증(태아고통, 양수 비정상);

3. 아버지의 정보(필요시)

생년월일 : ___/___/___ 성명 : _____

직업 : _____

병력 유무 : 예, 아니오

만약 있다면 자세히 기재해 주세요.

의약품 복용 여부 : 예, 아니오

만약 있다면 자세히 기재해 주세요.

Fig. 3. Information of Father in Drug Exposure Registry Data.

비정상 태반

⑤ 가족력

- 선천성 기형, 정신운동지연의 가족력(모계/부계와 관계하여 자세히 기술); 부모 사이의 친족(정도를 자세히 기술)

(3) 아버지의 정보(필요 시)(표 3)

- 나이 또는 생년 월일; 직업; 병력(필요 시); 의약품 노출 정보

4. 신생아 정보

1) 초기
 정보 입수 일자 : ___/___/___
 정보의 출처 : 임부 초기 진료 의사 산과 의사 소아과 의사 기타 :
 출생일자 : ___/___/___ 성별 : 남 녀
 체중 : _____ 키 : _____ 머리둘레 : _____
 출생시 임신령 : ___주 + ___일(근거 : 초음파 LMP)
 출산의 결과 : 생아 출생 유산 만기 태아 사망 낙태 수술
 자궁외 임신 기타 : _____
 출생 시 진단된 기형 및 이상여부 : 예, 아니오
 만약 있다면 자세히 기재해 주세요.

출생 시 상태에 대해 기재해 주세요.
 (1 분 및 5 분에서의 아프기 점수, 소생술 필요 유무, 중환자실 입원 유무)

신생아의 질병 유무 : 예, 아니오
 만약 있다면 다음 표를 작성해 주세요.

질병 종류	입원여부	약물치료 여부 및 상황 자세히 기재 요망

신생아의 모유 수유 여부 : 예, 아니오

2) 추적 조사
 정보 입수 일자 : ___/___/___
 정보의 출처 : 임부 초기 진료 의사 산과 의사 소아과 의사 기타 :
 초기 보고 이후에 진단된 기형 및 이상 유무 : 예, 아니오
 만약 있다면 자세히 기재해 주세요.

발달정도평가 : _____
 유아의 질병 유무 : 예, 아니오
 만약 있다면 다음 표를 작성해 주세요.

질병 종류	입원여부	약물치료 여부 및 상황 자세히 기재 요망

신생아의 모유 수유 여부 : 예, 아니오

Fig. 4. Information of Infant in Drug Exposure Registry Data.

5. 태아 정보
 정보 입수 일자 : ____/____/____
 정보의 출처 : 임부 초기 진료 의사 산과 의사 소아과 의사 기타 : _____
 임신 종료의 이유 : _____
 임신 종료 시 임신령 : ____주 + ____일(근거 : 초음파 LMP)
 신체 검사(성별, 외형적 기형 등) 및 병리학적 검사 시행 여부 : 예, 아니오
 만약 있다면 자세히 기재해 주세요.

Fig. 5. Information of Fetus in Drug Exposure Registry Data.

(4) 신생아 정보(표 4)

① 초기

- 정보의 출처; 정보 입수 일자;출산의 결과 및 날짜(순산, 유산, 만기 태아 사망, 출산 종료, 자궁외 임신); 출생 일자; 출생 시 임신 주수;신생아의 성별;신생아의 신체 검사 결과(출생 시 몸무게, 키 및 머리 둘레 포함);출생 시 기형/이상 진단 유무;출생 시 상태(1분 및 5분에서의 아프가 점수, 소생술 필요 유무, 중환자실 입원 유무);미성숙 정도;신생아의 질병, 입원, 약물치료

② 추적 조사

- 정보의 출처와 일자; 초기 보고 이후의 기형/이상 유무; 발달 정도 평가;유아의 질병, 입원, 약물치료 및 모유수유

(5) 태아 정보(예정 종료(elective termination), 자연 유산, 만기 태아 사망일 경우)(표 5)

- 정보의 출처; 정보 입수 일자; 종료의 이유;종료 시 임신 주수;신체 검사(성별, 외형적 기형)와 병리학적 결과

(6) 임부 약물 노출 보고서

- 위의 항목을 모두 포함하는 임부 약물 노출 보고서를 본 연구에서 제시해 본다.

고찰(Discussion) 및 결론

국내에서 현재 시행되고 있는 신약 등의 재심사는 허가 시 제한된 임상시험 결과에 대해 안전성과 유효성에 관한 정보를 얻고자 광범위한 환자를 대상으로 새로운 이상반응 및 발생 상황, 안전성과 유효성에 영향을 미치는 요인을 조사·확인하여 허가사항에 반영함을 그 목적으로 하고 있다. 그러나 신약등의 재심사 과정의 보고서내 조사항목으로는 임부의 약물 노출에 대한 안전성을 효과적으로 평가하는데 한계가 있다. 즉, 임부의 약물 노출에 대한 보고에 대한 체계적인 양식이 아직 없는 실정이다. 따라서 FDA와 EMEA에서 지침서를 마련하여 통합적인 자료연계를 통해 약물 정보를 올바르게 수집 및 관리하고자 하는 노력에 발맞추어 국내에서도 이러한 시스템에 대한 연구가 진행되어야 한다. 본 연구에서 제시되었던 임부의 약물 노출 등록 보고서에는 환

자가 약물에 노출된 후 임신이 확인되었거나, 이상 임신 결과가 나왔거나, 선천성 기형이 발생하였을 때 안전성을 평가할 수 있는 유용한 조사항목을 포함하고 있다. 이러한 정보를 바탕으로 식약청은 약물의 안전성에 평가하는데 필요한 정보를 수집해야 한다. 본 연구의 결과인 등록 지침은 임부라는 사실을 알고 참여한다는 면에서 단순히 시판 후 조사 또는 자발적인 이상 반응 보고서와는 차별화되고, 아버지의 약물 복용이 정자를 통해 태아에게 미칠 수 있는 잠재적인 최기형성 독성 또한 고려하고 있다.

나아가 식약청은 전 세계적으로 이에 대한 정보를 공유하여 약물에 대한 안정성 및 유효성 정보를 광범위하게 구축해서 정보의 신뢰성을 높여야 한다. 또한 의료인은 정보를 정확하게 제공할 수 있는 주체자로서 이에 대한 필요성을 인식하고 사례 발생 시 즉각적으로 보고하여야 한다. 제약 회사 역시 이에 대한 책임감을 느끼고 수집된 자료를 바탕으로 의약품 라벨에 필수적으로 안전성에 관한 정보를 기재하여 의료진 및 환자에게 이에 대한 정보를 제공해야 한다. 본 연구에서 제시된 등록보고서를 이용하여 이러한 식약청, 의료진, 제약회사의 참여로 효과적이고 통합적인 자료 수집을 통해 올바른 의약품의 정보를 제공할 수 있게 될 것이다. 그러나 여기에서는 임부를 대상으로 시행할 수 있는 임상시험에 대한 구체적인 지침은 제공하지 않았다. 이는 다른 국가에서도 마찬가지이다. 임부 자체가 임상 시험 대상자에서 제외되어 있는 상황에서 만일 일어날 수 있는 영향을 우려하여 아직까지는 이에 대한 연구가 진행되고 있지 않는 게 현실이다. 앞으로 임부의 약물 동력학적 연구와 수집된 약물의 정보를 통해, 임부를 대상으로 하는 임상시험에 대한 구체적인 지침이 마련되도록 추가적인 연구가 있어야 할 것이다. 본 연구에서는 유용한 임부의 약물 노출 관련 보고서를 제시하였다. 이 연구에서는 약물이 임부 및 태아에게 미칠 수 있는 영향에 대한 통합적인 평가가 가능한 항목이 포함되어 있다. 신약등의 재심사 과정에서 임부의 약물 노출시, 이 보고서를 적극 활용하여 국내 발생하는 임부의 약물 노출에 대한 정보를 효과적으로 수집하고 또한, 전세계적으로 연계하여 자료를 공유하여 통합적이고 체계적으로 자료 관리를 통해 임부 및 태아에 대한 의약품의 안전성과 유효성에 대한 올바른 정보를 제공할 수 있기를 본 연구에서는 제안한다.

감사의 말씀

본 연구는 2005년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비지원(05072의안국162)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Guidance for Industry, Establishing Pregnancy Exposure

- Registries, U.S. Department of Health and Human Services, FDA/CDER/CEBR, August 2002.
2. Ward RM. Difficulties in the Study of Adverse Fetal and Neonatal Effects of Drug Therapy During Pregnancy. In: Seminars in Perinatology: proceedings of the NIH workshop to label drugs during pregnancy, 2001, 25(3): 191-5.
 3. 신약등의 재심사기준, 식품의약품안전청, 고시 제2004-21호
 4. 신약등의 재심사 업무 지침서, 식품의약품안전청 의약품안전국, 2004
 5. 식품의약품안전청. <http://www.kfda.go.kr/> 2005년 9월 6일 접속
 6. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/>. 2005년 8월 14일 접속
 7. Evaluation of Human Pregnancy Outcome Data, U.S. Department of Health and Human Services, FDA/CDER/CEBR, June 1999.
 8. European Medicines Agency, EMEA. <http://www.emea.eu.int/>. 2005년 8월 16일 접속
 9. Note for guidance on the exposure to medicinal products during pregnancy, London, 23 June 2004, EMEA/CHMP/1889/04/Consultation
 10. Vol. 9 of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Pharmacovigilance - Medicinal Products for Human Use).
 11. ICH E2E: Note for Guidance for Pharmacovigilance Planning (CPMP/ICH/5716/03, released for 6 month consultation in November 2003)
 12. ICH E2D: Note for Guidance on Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting(CPMP/ICH/3945/03, adopted in November 2003)
 13. ICH topic E1A : The Extent of Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions(CPMP/ICH/375/95, adopted in November 1994)
 14. ICH topic E2A: Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting(CPMP/ICH/377/95, adopted in November 1994)
 15. ICH topic E2C - Note for Guidance on Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs(CPMP/ICH/288/95, adopted in December 1996).
 16. ICH topic E2B(M): Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/387/95, adopted in November 2000).
 17. Shields KE, Wiholm BE, Hostelley LS, et al. Monitoring outcomes of pregnancy following drug exposure: a company-based pregnancy registry program. Drug Saf 2004; 27(6): 353-67.
 18. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1 Pt 1): 159-63.
 19. 약사법 일부개정 2005.7.29 법률 7635호.
 20. 약사법 시행규칙[일부개정 2005.6.8 보건복지부령 317호].
 21. 의약품임상시험관리기준(제 19999-67호), 식품의약품안전청, 고시 제 1999-67호.
 22. 의약품임상시험계획승인지침제정안, (식품의약품안전청, 고시 제 2002-65호).
 23. 모자보건법 제2조 1항[일부개정 1999.2.8 법률 제5859호].
 24. 마약류관리에관한법률[일부개정 2004.1.20 법률 제07098호].
 25. 의약품등안전성정보관리규정, (식품의약품안전청고시, 제 2004-30호).
 26. Mastroianni AC, Faden RR, Federman DD. Risks to Reproduction and Offspring, In: Women and Health Research, Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies. Washington, DC: Natl Acad Sci Press, 1994: 175-202.