

< 훈련결과보고서 요약서 >

훈 련 자	박 성 관	직 급	보건연구관
소 속	식품의약품안전처		
훈 련 국	싱가포르	훈련기간	2017.7.23 ~ 9.22
훈련기관	Health Sciences Authority (싱가포르 보건과학청)	훈련구분	국외단기 개인훈련
훈련목적	식·의약품중 부정물질 분석기술체계 구축연구	보고서매수	103 매
내용요약	☐ 훈련의 목적 ○ 현 정부의 국정과제인 「부정·불량식품 척결」과 관련하여 지능화된 범죄 수법으로 불법혼입 성분의 다양화로 인해 분석의 난이도가 증가함에 따라 선제적 안전관리를 위해 분석역량 강화 및 신종 부정유해물질의 규명 시스템 조사 ○ 건강기능식품 등에 사용할 수 없는 발기부전치료제, 모유분비촉진제, 마약류 등 부정유해물질의 혼입 사례가 지속적으로 증가하고 있으며, 신종 부정·불량 식의약품 성분 및 유사물질도 매년 발견되고 있어 분석영역 확대를 통한 유통 차단 및 검사 강화를 위한 제외국의 최신 첨단분석법 습득 및 연구 동향 파악 ☐ 훈련의 필요성 ○ 식·의약품 위해사범 척결을 위해 우리처에서는 위해사범중앙조사단과 불량식품근절추진단을 운영하고 있으며, 이와 관련된 수사분석을 지원하기 위해 시험검사를 수행하고 있으나 최근 불법혼입 성분이 함유된 부정·불량 식·의약품 및 화장품 등 검체의 종류가 다양해지고 분석해야할 성분의 종류도 점차 증가하고 있으며 분석 난이도가 증가에 따른 분석법의 시료전처리, 분석장비의 적용한계 등 제한성이 나타나고 있음 ○ 따라서 분석기술능력 향상, 동시분석을 통한 효율화 및 제외국의 다양한 최신 분석법 조사연구와 습득을 통한 선진화를 통해 우리나라 식·의약품에 대한 부정유해물질 분석수준 향상 및 신속·정확한 분석결과 제공에 기여하고자 함		

내용요약	□ 훈련 내용 1. 싱가포르 보건과학청 ○ 싱가포르 보건과학청(HSA)은 국민 건강과 안전을 보호하기 위해 2001년 설립된 규제정부기관으로 의약품, 의료기기, 건강관련 제품에 대한 안전, 품질 등 관련 규제업무, 불법의약품 범죄수사 업무, 공공보건 규제 지원을 위한 과학적 시험분석업무, 식품·의약품 등 모니터링 및 수거검사 등을 수행하고 있음. ○ 특히 식·의약품중 부정유해물질에 대한 시험분석 및 안전에 대해 현재 활발한 연구 수행 및 높은 수준의 실적이 있으며, 국가차원에서 관심을 갖고 적극적 지원 및 관리체계가 구축되어 있음 ○ 조직은 이사회(HSA Board)를 두고 청장(Chief Executive Officer)의 정책 추진 및 운영을 위한 자문 역할을 하도록 하고 있으며, 크게 본부 지원부서(Corporate HQ)와 전문 과학부서(Professional Groups)로 나누어 총 4개의 Group으로 구성 2. 싱가포르의 식·의약품 관련 법령 ○ 의약품 안전관리 관련 법령은 크게 ‘Poisons Act’와 ‘Medicines Act’의 2가지로 양분할 수 있으며, 그 외 HSA 소관 법령으로 Medicines (Advertisement and Sale) Act, Sale of Drugs Act 및 Tobacco(Control of Advertisements and Sale) Act가 있음 ○ 최근 의약품의 위조(counterfeit), 불법성분의 고의적 첨가(adulterated) 및 불법거래(tamper)가 싱가포르내 사회적 문제로 대두됨에 따라 지난 2007년 ‘Medicines Act’와 ‘Poisons Act’를 통합한 ‘Health Products Act’를 제정하여 2016년부터 시행하고 있음 ○ 식품 관련 법령은 ‘Sale of Food Act’의 단일 법령으로 통합적으로 관리되고 있으며, 하위 규정으로 Food Regulation이 있고 이 규정에서 명시하지 않은 사항에 대해서는 Codex standard 또는 EU directive에 따르도록 하고 있음. 식품관련 법령과 규정에 관한 모든 제·개정 사항은 싱가포르 농식품수의청(AVA, Agri-Food and Veterinary Authority)에서 관할하고 있음
-------------	--

내용요약

3. 식·의약품중 부정유해물질 분석법

- 식·의약품중 부정유해물질 분석을 위해 스크리닝(screening)과 확인(confirmation), 비특정(Non-specific)과 특정(specific) component 분석의 2가지 전략이 있음
- 분석기기는 기본적으로 LC/DAD, GC/MS를 활용하여 부정유해물질의 확인과정을 거치고 있으나 최근에는 LC/MS/MS, LC/HRMS, LC/DAD/MS의 첨단분석기기를 대거 도입하여 정확성 및 정밀성을 향상시키고 있음
- 보건과학청(HSA) 식품, 의약품분야 각 실험실내에서 적용하는 모든 분석법에 대해서는 개별 분석법 별로 표준업무절차(Pharmaceutical and food safety laboratory manual : SOP) 자료를 작성하여 실험실내에 비치하고 분석시 이를 준수하도록 하고 있음
- 확립된 분석법은 대부분 기 발표된 학술저널 및 제외국의 공전, 가이드라인 시험법 등을 기관내 보유장비 및 실험실 여건에 맞게 수정하여 적용하고 있음
- 또한, 식·의약품 실험실에서 적용하는 모든 분석법에 대해서는 정부산하기관인 싱가포르 인증 위원회(Singapore Accreditation Council)의 실험실 인증 절차(Singapore laboratory accreditation scheme, SAC-SINGLAS)에 따라 ISO/IEC 17025 인증을 받아 국내 외적 신뢰성을 확보하고 기술적 논란의 위험성을 최소화하고 있음
 - 보건과학청의 경우 식품, 의약품, 화장품, 담배 등 4개 분야로 분류하여 분석법 인증을 받고 있음
- 각 분야별 분석법 운영
 - 일반의약품중 부정유해물질 분석은 457개 성분을 대상으로 하여 59개 분류로 목록화(별도로 부작용 반응에 따라 65개 분류도 활용)하고 In-house LC/DAD library 및 In-house GC/MS library를 구축하여 스크리닝 분석에 적용하고 있음. 스크리닝중 검출된 성분에 대해서는 LC/MS/MS 또는 HR/MS(Obitrap)으로 확인 및 정량시험을 수행함

내용요약	- 의약품중 신종 부정유해물질 유사체 분석은 LC/MS/MS를 이용하여 미리 준비한 각 표준품(analogue 포함)에 대한 library를 만들고 의뢰된 검체에 대한 스크리닝을 수행함. 기 제작된 library에 포함된 표준물질로 확인되지 않으나 보유시간(Retention time), fragment가 유사구조를 가진 compound가 발견되면 NMR 등을 이용해 최종 규명하고 있음 - 생약중 부정유해물질 분석성분은 총 32개 성분으로 동시분석을 수행하고 있으며, 주로 LC/MS/MS에 의한 분석법임 - 식품중 부정유해물질 분석의 경우, 보건과학청은 농식품수의청(Agri-Food and Veterinary Authority)의 분석지원을 주목적으로 하며 경찰청, 세관 등 타 정부기관의 검체 뿐만아니라 일반 회사 및 민원인의 의뢰 검체에 대해서도 분석을 수행하고 있음. 주요 분석대상은 가공식품이며 Mycotoxin, Phytotoxin, Authentication, Food Forensic(Illegal Substances), Food Contact Material, Food Additives, Food Contaminant 등 식품안전 전반에 대한 분석 및 시험법 개발 업무를 진행하고 있으며, 공인분석법은 별도로 규정하지 않고 AOAC, Codex, EU 등에서 발간하는 시험법을 우선적으로 준용함. 4. 부정유해물질 분석법에 대한 연구동향 ○ 의약품분야 연구방향은 최근 기관내 실험실 도입된 최신 분석장비(LC/HR-MS, LC/DAD/MS)를 이용하여 기존 장비(LC/DAD, GC/MS)한 스크리닝 분석법을 대체하고, 생약제품중의 독성물질 분석법(주로 천연식물중 alkaloids 성분) 개발을 주목적으로 수행하고 있음 - 또한 ISO/IEC 17025 인정을 위한 밸리데이션을 지속적으로 수행하고 있으며 향후에도 유사하게 연구가 수행될 계획임 ○ 식품안전분야 연구방향은 Mycotoxins의 스크리닝법 개선 및 모니터링, 식품 접촉 물질(기구 및 용기)의 안전확보, 오염물질 및 식품첨가물 스크리닝과 밸리데이션 등에 중점을 두고 수행되고 있음
-------------	--

내용요약	5. 실험실 운영시스템 ○ 보건과학청에 의뢰되는 의약품 시험분석 검체는 크게 Commercial premarket 검체와 Post market 검체 등 2가지로 분류되며, 개인, 보건과학청내 타부서(HPRG), 일반회사 실험실의 Cross-quality check, 기타(병원) 등으로 나뉘어 의뢰되고 있음 ○ 분석결과 회신의 경우, 분석자료는 기관내에 보관하고(시험일지) 최종분석결과(시험성적서)만 의뢰인에게 통보하고 있음 - 통상 시험일지는 8년간 보관하며, 부적합 판정인 경우에는 Health Products Regulation Group(HPRG)에 통보하여 행정 처분 등 사후관리에 적용함. 통상 시험분석결과 적합한 검체는 30일 보관후 폐기함 ○ 우리나라와 유사하게 모든 의뢰검체는 LIMS system(LISA, STARLIMS V.10)에 등록하고 labeling(2장 인쇄 - 한장은 검체에, 한장은 의뢰서류에 부착)하여 관리함
	☐ 제안사항 ○ 우리나라의 식·의약품이 싱가포르에 지속적으로 수입되고 교역량도 늘어나고 있는 추세에서 양국간에 법령과 규정의 운영방식에는 다소 차이가 있는 바, 상호 양국간의 국내외 사정에 따라 운영되는 법률에 대해 법령, 규정에 대한 시스템 차이를 잘 이해함으로써 향후 우리나라의 식·의약품이 싱가포르에 지속적으로 수입되고 교역량도 늘어나고 있는 추세에서 식품과 의약품에 대한 국제협력 또는 무역마찰시 잘 활용할 필요가 있음 특히, 보다 적극적이고 선제적이며 신속·정확한 시험분석을 위해 싱가포르 보건과학청과 우리 기관간의 식품·의약품에 대한 분석경험을 공유하고 기관별로 확보한 분석성분 데이터베이스 및 관련 정보를 주기적으로 교류하는 등 적극적으로 협력을 증진할 필요성이 있다고 판단됨

내용요약

- 연구인력, 비용, 시간 등을 고려한 절감 측면에서 볼 때, 의뢰 검체에 대해 매 분석시마다 Reference standard를 구매하여 분석에 적용하기 보다는 싱가포르 실험실과 같이 1차적으로 In-house library를 점진적으로 구축하여 적용한 스크리닝 시스템과 2차적으로 LC/MS/MS, HR/MS(Obitrap)를 적용한 확인 시스템(정성, 정량시험)을 하는 것이 효율적인 방법이 될 수 있다고 생각되며 향후 적극적으로 검토할 필요가 있음
- 신종 발기부전치료제 유사체 분석성분에 대해 우리나라는 82개 성분, 싱가포르는 70개 성분을 규명할 수 있는 능력을 보유하고 있으나 국가간 중복되는 성분, 단독으로 분석할 수 있는 성분에 차이가 있으므로 상호 미확보된 표준품에 대한 제조기술 교류 및 확립된 분석기술 협력을 통해 상호 보완적인 역할을 한다면 보다 효율적인 국가차원의 부정물질 관리 및 유통 차단이 가능할 것으로 생각됨

□ 기대효과

- 부정·불량 식·의약품에 대한 신속·정확한 분석결과 제공으로 사전 예방적 안전관리 및 마약, 의약품 등 신종 부정물질의 국내 유입·유통 차단 및 검사강화에 기여
- 부정·불량 식·의약품중 부정유해물질 분석영역 확대를 통한 사각지대 해소로 철저한 식의약품 안전관리 기여
- 부정유해물질 분석을 위한 효율적 실험실 운영 시스템 개선으로 검사결과의 신뢰성 제고
- 부정유해물질 분야에 대한 최신 정보 교환, 학술연구성과 교류 등 싱가포르와의 인적 네트워크 마련 및 전문성 강화

□ 활용계획

- 식·의약품중 부정유해물질 분석기술 습득 및 분석역량 제고를 통해 신속, 정확한 시험분석을 위한 분석기법 적용
- 부정유해물질 분석을 위한 실험실 운영 시스템 개선
- 싱가포르의 부정유해물질 분석법의 검토를 통해 우리나라 분석 매뉴얼 개정시 적극적 적용
- 싱가포르의 제도 및 조직 등 수집자료를 우리나라의 식·의약품중 부정유해물질 안전관리 방향 설정시 참고자료로 활용

식·의약품중 부정물질 분석기술체계
구축연구
(개인훈련)

2017 년 10 월

식품의약품안전처
박 성 관

차 례

<훈련결과보고서 요약서>	1
I. 서론	11
1. 국외훈련 개요	11
가. 개요	11
나. 훈련의 필요성	11
다. 훈련국 및 훈련기관 선정 사유	13
라. 훈련의 주요내용	14
마. 훈련 세부일정	15
2. 훈련기관 개요	17
II. 국외훈련 내용	18
1. 싱가포르 보건과학청 소개	18
가. 개요	18
나. 조직 및 기능	20
2. 식·의약품중 부정유해물질 안전관리 현황	24
가. 싱가포르의 식·의약품 관련 법령과 규정 및 기준	24
나. 싱가포르 보건과학청의 의약품 부정유해물질 관리 조직	37
3. 식·의약품중 부정유해물질 분석법	40
가. 싱가포르의 부정유해물질 분석법 운영	40
나. 부정유해물질 분석법 현황	41
다. 의약품중 부정유해물질 분석법	47
라. 의약품중 신종 부정유해물질 유사체 분석	57

다. 생약 중 부정유해물질 분석법	65
바. 식품중 부정유해물질 분석법	74
사. 부정유해물질 분석법에 대한 연구동향	81
4. 실험실 운영시스템	83
가. 시험분석 검체의 접수 및 결과보고서 회신 절차	83
나. 싱가포르 작업장 안전 및 보건법	86
다. 해외 의약품 정보 수집 및 자료 발간	87
 III. 결론	 90
1. 주요내용 요지 및 제안사항	90
가. 부정유해물질의 식의약품 관련 규정 및 조직 비교	90
나. 부정유해물질 식의약품 분석시스템	94
다. 싱가포르 보건과학청과 식품의약품안전평가원의 교류 활성화	100
2. 기대효과 및 활용계획	101
가. 기대효과	101
나. 활용계획	101
 IV. 수집자료 및 참고문헌	 102

국외훈련개요

1. 훈련국 : 싱가포르
2. 훈련기관명 : 싱가포르 보건과학청
(Singapore Health Sciences Authority)
3. 훈련분야 : 특수과학
4. 훈련기간 : 2017.07.23 ~ 2017.09.22

I. 서론

1. 국외훈련 개요

가. 개요

훈련국	훈련기관 및 훈련분야		훈련기간
싱가포르	훈련기관 (한글)	Health Sciences Authority (싱가포르 보건과학청)	2017.07.23 ~ 2017.09.22
	훈련분야	특수 과학	
	소재지	Singapore(市), Singapore(州)	

나. 훈련의 필요성

- 현재 식·의약품 위해사범 척결을 위해 우리처에서는 위해사범중앙조사단과 불량식품근절추진단을 운영하고 있으며, 동 조직들의 수사분석과 관련된 시험검사 업무를 담당하는 첨단분석팀은 연간 600여건의 의뢰된 검체를 분석하여 신속·정확한 결과를 제공하는 업무를 수행하고 있다. 최근 불법혼입 성분이 함유된 부정·불량 식·의약품 및 화장품 등 검체의 종류가 다양해지고 분석해야할 성분의 종류도 점차 증가하고 있으나 분석 난이도가 증가하고, 확립된 분석법의 시료전처리, 분석장비의 적용한계 등 제한성이 있어 이를 해결할 수 있는 분석기술능력 향상, 동시분석을 통한 효율화 및 제외국의 다양한 최신 분석법 조사연구와 습득을 통한 선진화를 통해 우리나라

식·의약품에 대한 부정유해물질 분석수준을 제고시켜 유통 차단 및 검사를 강화시킬 필요가 있다.

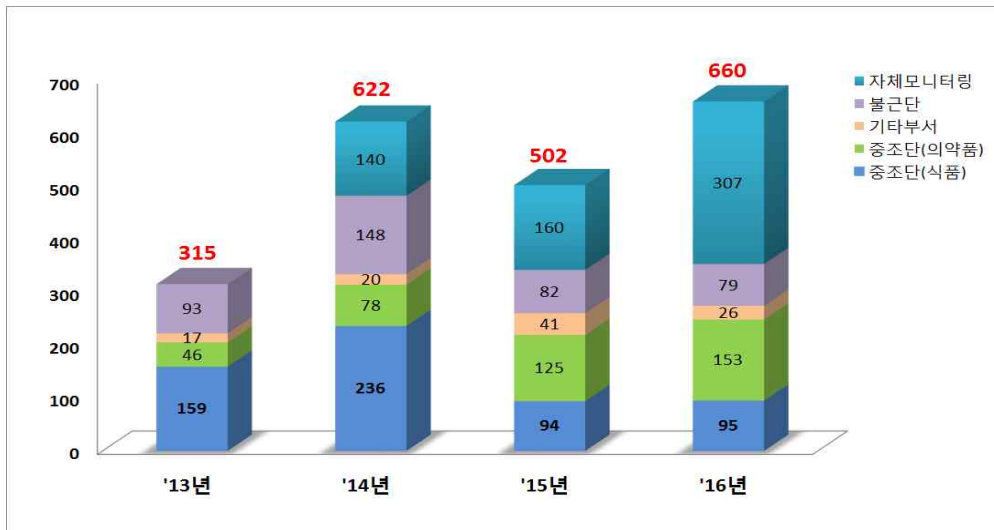


그림 1. '13~'16년 연간 의뢰검체 분석건수

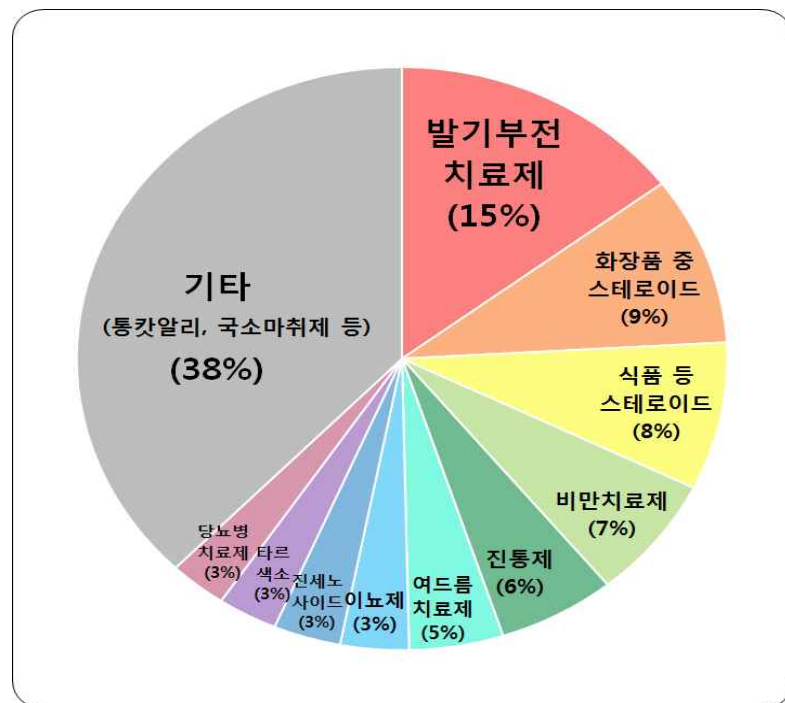


그림 2. '14~'16년 분석의뢰 항목별 현황

- 특히, 오리지널 의약품인 비아그라(주성분 : 타다라필) , 시알리스(주성분 : 실데나필), 시부트라민 등의 화학구조를 의도적으로 일부 변형하여 제조한 신종 부정물질 유사체를 불법적으로 식·의약품에 혼입함으로써 지능적으로 검사망을 피하고자 하는 시도가 증가하고 있다. 이러한 신종 부정물질 유사체를 규명한 연구결과 사례에 대해 미국, 홍콩, 싱가포르, 우리나라 등 여러 국가에서 경쟁적으로 발표하고 있고 이를 각국의 식·의약품 안전관리에 활용하고 있는 바, 특히 국가차원에서 지속적 관심을 갖고 체계적으로 지원하고 있으며 분석기술 수준이 높고 연구실적이 우수한 국가의 신종 부정물질 규명 체계를 파악하여 우수한 점을 국내 연구환경에 도입하여 적용할 필요성이 있다.

다. 훈련국 및 훈련기관 선정 사유

- 싱가포르는 말레이반도 끝에 위치하고 1년 내내 고온다습한 도시국가(646km²)로서 서울(627km²)보다 조금 더 큰 작은국가이지만 현재는 세계 금융의 중심지, 세계적인 무역항, 관광지 등으로 발전하였으며 1인당 국민소득 U\$56,000(2013) 수준의 선진국이다. 특히 19세기 이래 동남아시아의 대표적 중계자유 무역 중심지 역할을 하면서 제조·생산보다는 수입·유통이 활발하여 법과 규정, 검사 분야 시스템이 체계적으로 구축 및 관리되고 있다.
- 이와 함께 식·의약품의 안전관리를 위한 조직, 인력 및 분석시스템이 잘 갖추어져 있고 국제학술논문 등을 꾸준히 게재하는 등 활발한 대내외 활동을 통해 전문성을 인정받고 있어 동 훈련을 수행하기에 적합한 국가임. 최근 성과로 2017년 신종 발기부전치료제 유사물질인 "3,5-dimethylpiperazinyl dithiodesmethylcarbodenafil"을 세계 최초로 규명한 바 있다.

- 따라서, 부정불법 성분의 시험검사를 위한 분석기술 연구 및 효율적 실험실 선진화 방안 마련 등 본 과제의 훈련을 수행하는데 싱가포르 보건과학청(HSA)에서의 훈련이 적합하다고 판단하였다.
- ※ 싱가포르 보건과학청(HSA)과 식품의약품안전처는 의약품, 화장품 및 의료기기 안전에 관한 양해각서('10.06.05)를 체결한 바 있음.

라. 훈련의 주요내용

- 싱가포르의 식·의약품 안전관리 현황 조사
 - 싱가포르에서 운영하고 있는 부정유해물질의 안전관리를 위한 제도(기준, 법령 등), 조직 등 실태 조사
- 식·의약품중 부정유해물질 분석을 위한 싱가포르의 분석법 조사 및 실무 교육
 - 식·의약품중 의뢰검체, 부정유해물질 분석법 및 관련 현황 자료 조사
 - 주요 부정유해물질의 시료 전처리방법, 기기분석 및 결과보고 등 대상성분별 분석기술 훈련
 - 싱가포르의 미확립 부정유해물질 분석법 개발 연구동향 및 향후 추진계획 조사
- 식·의약품중 부정유해물질 분석기술 선진화 방안 연구
 - 우리나라와 싱가포르의 부정유해물질 분석법 차이 비교
 - 싱가포르에서 연구되어 있는 분석법 조사 및 국내 적용방안 제시
- 부정유해물질 분석을 위한 실험실 운영체계 조화 연구
 - 싱가포르의 시험분석을 위한 검체 의뢰부터 시험분석 및 최종 시험성적서 발송까지 실험실의 운영절차 파악
 - 우리나라에서 실제적 실험실 운영 관리를 위한 시스템 제안

마. 훈련 세부일정

일 정	훈련 내용	비 고
17.07.23. ~ 07.25.	출국 및 도착, 훈련준비	준비
17.07.26. ~ 08.04.	- 싱가포르 부정유해물질 안전관리 자료 조사 - 식·의약품법령 및 하위 규정, 조직 및 기능 등	자료 조사
17.08.07. ~ 08.25.	- 의약품 분야 부정유해물질에 대한 분석법 조사연구 - 주요 분석 대상검체 통계, 불법 혼입 의약품 성분현황, 운영되는 분석법 조사 - 분석법 연구 개발 동향 파악 - 부정유해물질 분석 실무 교육 - 발기부전치료제 등 불법의약품 주요 성분의 전처리, 기기분석기술 실습 - 생약중 독성 알카로이드물질의 전처리, 분석기술 실습	의약품 분야 분석법 연구 및 실무교육
17.08.28. ~ 09.08	- 식품 분야 불법성분, 유해물질에 대한 분석법 조사연구 - 주요 분석 대상검체 통계, 불법성분 및 유해물질 분석법 조사 - 분석법 연구 개발 동향 파악 - 부정유해물질 분석 실무 교육 - Mycotoxin, 오염물질 등 유해성분의 전처리, 기기분석기술 실습 - 식품중 허용외 첨가물의 전처리, 분석기술 실습 등	식품 분야 분석법 연구 및 실무교육

일 정	훈련 내용	비 고
17.09.11. ~ 09.15	- 부정유해물질 선진화 방안 마련 - 싱가포르와 우리나라의 부정유해물질 분석법 비교 - 국내 분석법의 시스템 개선방안 도출 - 부정유해물질 분석을 위한 실험실 운영시스템 조사 - 싱가포르 실험실내 분석수행 절차 파악 - 싱가포르와 국내 실험실간 운영체계 비교 분석	분석법 선진화 방안 및 실험실 운영시스템 조화 연구
17.09.18. ~ 09.20.	- 부정유해물질 분석법 연구 내용 및 결과 정리 - 연구결과 보고서 기초안 작성 - 추가적으로 연구가 필요한 부분 검토, 정리 - 한국과 싱가포르의 식·의약품 관련 법령과 분석법 현황 및 차이점 발표	보고서 작성
17.09.21. ~ 09.22.	귀국 준비 및 귀국	준비

2. 훈련기관 개요

명 칭	싱가포르 보건과학청 (Health Sciences Authority)	훈련기관 성 격	정부기관
소재지 (홈페이지)	11 Outram Road, Singapore 169078 (http://www.hsa.gov.sg)		
기관소개	• 싱가포르 보건과학청(Health Science Authority)은 국가 보건 및 안전성을 보호하고 증진시키는 주도 혁신 규제당국이라는 비전을 가지고 2001년 4월 1일 싱가포르 보건부 산하 규제정부기관으로 설립 - 주요업무는 의약품, 의료기기, 건강관련 제품에 대한 안전, 품질 등 관련 규제, 불법의약품 범죄수사, 공공보건 규제 지원을 위한 과학적 시험분석, 식품·의약품 등 모니터링 및 수거검사 등을 수행하고 있음 • 현재 한국, 중국, 말레이시아, 미국, 캐나다, 영국, 아일랜드, 스웨덴, 스위스, 네덜란드, 호주, 뉴질랜드, 브라질, 인터폴 등 세계 27개 기관과 MOU를 맺어 협력하고 있음 • 수혈의학, 의약품품질보증, 식품오염모니터링, 담배시험 및 연구 등 4개의 분야에서 WHO 공동연구기관으로 인정받고 있음		
조직	• 싱가포르 보건부(Ministry of Health) 산하기관으로 본부 지원부서(Corporate HQ)와 전문 과학부서(Professional Groups)로 구성 - Health products regulation group, Blood services group, applied sciences group, Corporate services group 등 ※ 응용과학부 산하 식품·의약품 분석실에서 시험분석 및 연구 수행		
교섭창구	Dr. Ge Xiaowei, Consultant Analytical Scientist Pharmaceutical Division, Applied Sciences Group Ms. Angela Li, Deputy Laboratory Director Food Safety Division, Applied Sciences Group		
	전화: 65-6213-0715	FAX: 65-6227-5341	E-mail: Ge_Xiao_Wei@hsa.gov.sg

Ⅱ. 국외훈련 내용

1. 싱가포르 보건과학청 소개

가. 개요

- 싱가포르 보건과학청(Health Sciences Authority)은 복지부(Ministry of Health)의 법정 규제정부기관으로서 자국 국민 건강과 안전을 보호하고 증진시키기 위해 5개 기관(Institute of Science and Forensic Medicine, National Pharmaceutical Administration, Centre for Drug Evaluation, Product Regulation Department, and Singapore Blood Transfusion Service)을 통합하여 2001년 4월 1일 설립되었으며, 의약품, 의료기기, 건강관련 제품에 대한 안전, 품질 등 관련 규제업무, 불법 식의약품 범죄수사 업무, 공공보건 규제 지원을 위한 과학적 시험분석업무, 식품·의약품 관련 모니터링 및 수거검사 등을 수행하고 있다.



그림 3. 싱가포르 보건과학청(Health Sciences Authority)



- 주소 : 11 Outram Road, Singapore 169078
- 교통 : MRT : Outram Park station by East West Line (EW) or North East Line (NE)

그림 4. 싱가포르 보건과학청(Health Sciences Authority) 소재지 및 약도

* Vision

- 국가 보건 및 안전을 보호하고 발전시키는 선도적인 혁신 기관
(To be the Leading innovative authority protecting and advancing National health and safety)

* Mission

- 보건 제품을 현명하게 규제(To wisely regulate health products)
- 법을 수행(To serve the administration of justice)
- 국가의 혈액 공급을 확보(To secure the nation's blood supply)
- 공중보건을 보호(To safeguard public health)

- 특히 식·의약품중 부정유해물질에 대한 분석기술 및 안전에 대해 현재 활발히 연구가 진행되고 있으며, 국가차원에서 관심을 갖고 적극적인 대내·외 지원 및 관리를 위한 체계가 효율적으로 구축되어 있다.

나. 조직 및 기능

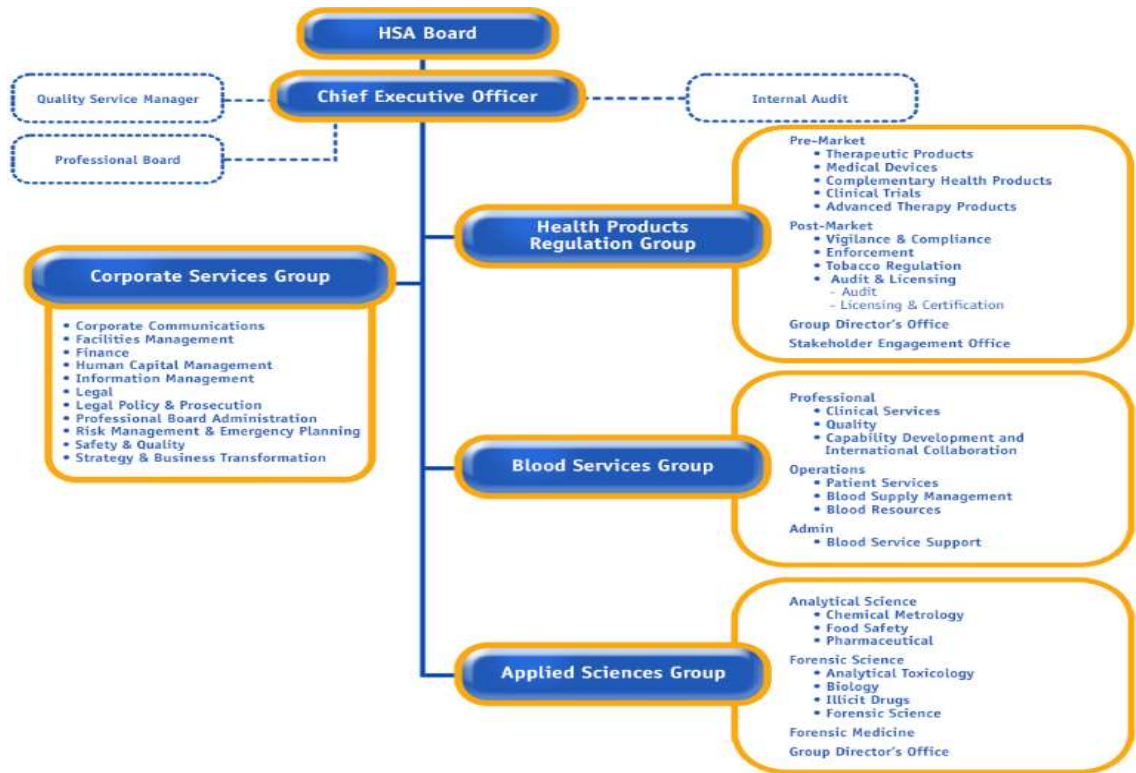


그림 5. 싱가포르 보건과학청(HSA) 조직도

- 싱가포르 보건과학청의 조직은 이사회(HSA Board)를 두고 청장(Chief Executive Officer)의 정책 추진 및 운영을 위한 자문 역할을 하도록 하고 있으며, 크게 본부 지원부서(Corporate HQ)와 전문 과학부서(Professional Groups)로 나누어 총 4개의 Group으로 구성되어 있다.
- 1) 이사회(HSA Board) : 보건부 장관(Minister of Health)에 의해 지명된 총 18명의 위원으로 구성되며, 임기는 2~3년으로 보건과학청의 전략적 운영 및 개선방향에 대한 논의 및 제안 역할을 수행 (2~3개월 주기로 개최)

< 3개 세부 위원회 >

- Board executive committee : 조직 운영에 필요한 인력, 예산의 적정성
 - Audit and risk committee : 내부재정 및 회계 사항, 중요한 조직 문제
 - Building development committee : 정부 정책에 부합하는 신규 프로젝트 및 발전방향 제시
- 2) 본부 지원부서(Corporate Service Group) : 조직내 부서간 협력, 시설 및 인력 운영, 예산집행, 위해 및 위기 관리 등 전반적 조직 관리업무 수행
- 3) 보건제품 규제그룹(Health Products Regulation Group) : 싱가포르 내 Medical Hub를 선도하고 Biomedical 센터 역할을 주 기능으로 하며, 의약품, 첨단치료법, 의료기기, 담배규제 및 보건관련 제품에 대한 안전, 품질 등 에 관한 규제업무 수행

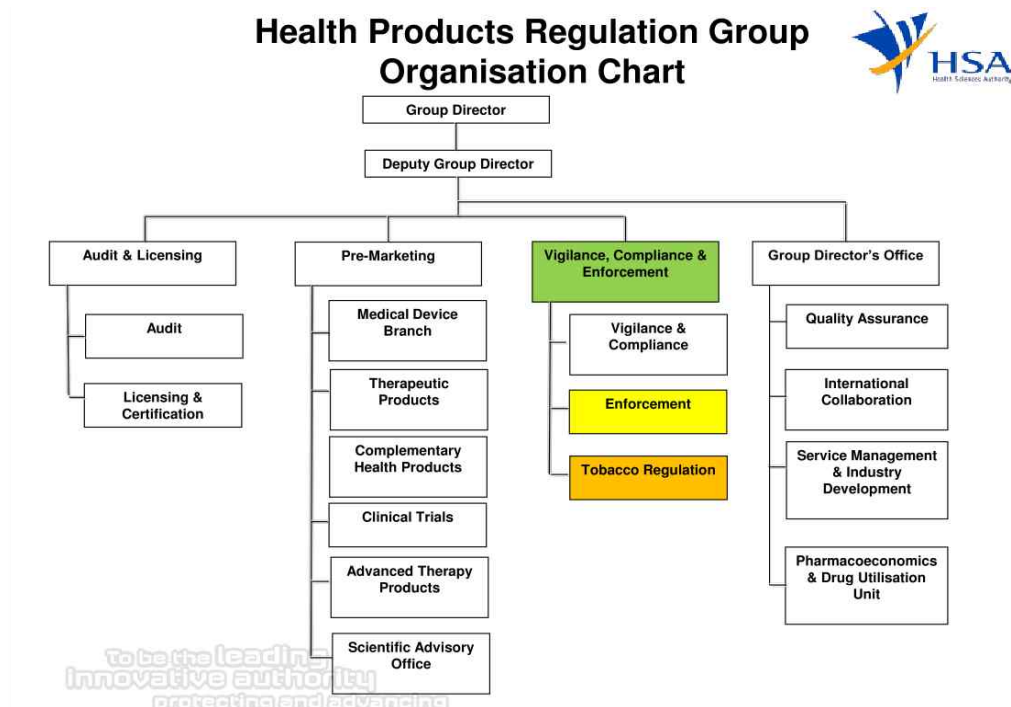


그림 6. Health Products Regulation Group의 조직도

- 4) 혈액공급 그룹(Blood Services Group) : 싱가포르 Healthcare system의 중심부로서 안전하고 적절한 혈액공급 확보와 수혈기기 제공, 임상서비스 제공에 관한 업무 수행
 - 5) 응용과학 그룹(Applied Sciences Group) : 수사과학, 의약품, 식품 등의 공중보건 업무수행을 지원하기 위한 전문적이고 과학적인 분석 업무 수행
- 담당분야는 일반의약품(western medicines, traditional and herbal medicines, health supplements, cosmetics and medical devices), 식품안전, 수사과학, 불법의약품, 분석독성 등이며, 특히 싱가포르 내 정부기관들, 건강보건관련 기관들과 일반회사의 분석서비스도 지원

※ 2015.1~2016.3 기준 분석통계

식 품 분야 : 의뢰시료건수 4,068건, 분석건수 37,938건

의약품 분야 : 의뢰시료건수 2,887건, 분석건수 14,812건

※ 예산 : 198,827천 싱가포르달러(1,670억원, 2016년 기준)

총 기관수입의 48%가 분석수수료

※ HSA 근무인원 : branch 포함 1,000여명 근무

- 보건과학청은 싱가포르 내 관련부처인 농축수산물과학청(AVA : Agri-Food & Veterinary Authority), 국립환경원(NEA : National Environmental Agency), 출입국관리청(ICA : Immigration and Checkpoint Authority - Parcel Post Section), 중앙마약국(CNB : Central Narcotic Bureau), 세관(Singapore Custom - 알콜 관련) 및 경찰청(Police Force - 가짜 식품 관련) 등과 상호 간에 유기적인 협력체계를 구축하고 있으며, 특히 국가적 식·의약품 사건사고 발생시에는 현장조사, 검사 및 병원에서의 환자 관리까지 조직적으로 상호 협력하여 하고 있다.

< Pharmaceutical Division >

- 부서장 : Ms. Low Min Youg
(Assistant Group Director, Analytical Science, ASG)
- Pharmaceutical division은 총 28명 근무
- 3개 실험실로 구성
 - a. Pharmaceutical Laboratory : western medicines, chinese proprietary medicines, Complementary Health Products(other traditional medicines와 health supplements) 분석
 - b. Cosmetics Laboratory : eye makeup, lipsticks, skin care products, hair care products and oral hygiene products 분석
(Health Products Act에서 규정하고 있는 금지 및 제한된 성분)
 - c. Cigarette Testing Laboratory : 담배제품류 분석
(Tar, Nicotine, Total Particulate Matter, Puff Number, Carbon Monoxide)

< Food Safety Division >

- 부서장 : Asst Prof. Chan Sheot Harn Joanne
- Food Safety Laboratory는 총 30명 근무
- 분석대상
 - a. Mycotoxin, Phytotoxin, Authentication
 - b. Food Forensic(Illegal Substances), Food Contact Material
 - c. Food Additives
 - d. Food Contaminant(Heavy Metal, MCPD, PCB 등)

2. 식·의약품중 부정유해물질 안전관리 현황

가. 싱가포르의 식·의약품 관련 법령과 규정 및 기준

- 싱가포르의 의약품 안전관리 관련 법령은 크게 'Poisons Act'와 'Medicines Act'의 2가지로 양분할 수 있으며, 그 외 HSA 소관 법령으로 Medicines (Advertisement and Sale) Act, Sale of Drugs Act 및 Tobacco(Control of Advertisements and Sale) Act가 있다.
- 최근 의약품의 위조(counterfeit), 불법성분의 고의적 첨가(adulterated) 및 불법거래(tamper)가 싱가포르내 사회적 문제로 대두됨에 따라 지난 2007년 'Medicines Act'와 'Poisons Act'를 통합한 'Health Products Act'를 제정하고 2016년부터 시행하고 있다.
 - 다만, 'Health Products Act'는 전체 법령이 모두 제정되지 않았으며 향후 plan에 따라 점차 확대해 나갈 예정이며, 현재는 과도기적 상황이라 기존의 'Poisons Act'와 'Medicines Act'와 일부 중복되는 내용이 있는 경우 가장 적절한 법을 우선적으로 적용하고 있다.
- 법령 위반여부에 대하여 식·의약품과 관련한 시험분석은 보건과학청의 응용과학 그룹(Applied Sciences Group - Food Safety & Pharmaceutical Lab.)와 공조하여 운영하고 있다.

1) Health Product Regulation

의약품의 일관성 있는 운영 및 관리를 위해 통합하여 제정한 법률로서 2007년부터 도입되기 시작하여 현재 의약품 관련 제품은[적용범위 : Therapeutic Products(이전에는 western pharmaceutical drugs), 화장품, 의료기기, 구강용 껌류] 본 법률의 적용을 받고 있다.(2016. 11. 1부터 시행, 다만 지속적인 세부 법률의 제·개정 작업이 수행되고 있음)

기존 법률과 변경된 주요 내용으로 통상 화학 또는 생물 의약품인 '의약품(Pharmaceutical products)'이 새로운 동 법률하에서는 '치료 제품(Therapeutic products)'이라는 개념으로 변경되어 규제되며, 향후에는 기존의 Medicines Act와 Poisons Act를 대체할 예정이다.

2016년 고시된 본 법률의 일부 제·개정 6개 고시는 다음과 같다.

a. Health Products Act (Amendment of First Schedule) Order

- "치료제품(Therapeutic Products)"의 정의 추가

* "치료제품(Therapeutic Products)"은 치료, 예방, 일시적 처방 또는 진단의 목적으로 사람에게 또는 사람에 의해 사용되는 목적의 물질을 말하며, 의료기기, 사람 또는 동물의 세포와 조직을 포함한 제품, 사람에 유전자를 통해 적용하는 물질, 혈액과 그 구성성분, 중국의 특허 의약품(Chinese proprietary medicine), 동종 요법 의학(homoeopathic medicine), 치료 유성분 또는 연고 (medicated oil or balm), 유사 의약품(quasi-medicinal product) 및 전통 의약품(traditional medicine)은 포함되지 않음.

b. Health Products (Therapeutic Products) Regulations

- 치료제품의 제조, 수입 및 공급을 위한 자격요구사항, 의무 및 승인사항, 등록이 요구되지 않은 제품의 규정 및 향후 6차례의 고시 일정 및 내용 명시(고시는 2017.09.05 이전)

c. Health Products (Clinical Trials) Regulations

- 치료제품의 임상시험 절차, 안전성, 보고 및 기록관리, 위법행위 시의 처분 등에 대해 명시

d. Health Products (Therapeutic Products as Clinical Research Materials) Regulations

- 임상연구 재료로서의 치료제품에 대한 제조, 수입 및 공급 등 관련 의무, 관리, 보고 사항 등 명시

e. Health Products (Advertisement of Therapeutic Products) Regulations

- 치료제품의 광고시 준수 및 제한 사항, 처방목적의 의약품 광고 금지 등 명시

f. Health Products (Licensing of Retail Pharmacies) Regulations

- 의약품의 소매 판매시 요구사항, 전화판매, 약국면허증 취득 및 취소 관련 사항 명시

2) Poisons Act

독성물질의 남용이나 불법적인 유출을 방지하기 위해 잠재적인 의약품 성분으로서의 판매, 수입, 소유를 규제하는 법령으로서 1939년에 제정되었다. 동 법령에는 1,800여개 독성물질 성분(Poisons)을 고시(listed)하고 동 성분이 검출된 의약품은 불법의약품으로 간주하는 법령으로 최근 1999년에 마지막으로 개정되고 이후 이력은 없는 상황이다. 싱가포르의 우리나라의 대한약전과 같은 별도의 고시로 운영되지 않고 동 법률에 모든 성분에 대한 사항이 포함되어 있다.

- 주요 세부내용은 독성물질의 정의, 공급자의 허가사항, 수입 및 판매금지, 소유권한, 제재사항 등에 대한 사항을 규정하고 있으며, 특히 1,800여개의 독성물질 목록을 고시하여 관리하고 있다.

3) Medicines Act

1977년 의약품 및 관련 제품(중국 고유 의약품, 전통 의약품 등)에 대한 모든 거래를 포괄적으로 관리하기 위하여 제정된 법률로서, 싱가포르의 의약품과 관련되어서는 가장 오래되었으며 1985년 개정을 마지막으로 최근 개정된 이력은 없다.

- 주요 세부내용은 의약품 및 관련 제품의 광고, 표시, 허가(수·출입의약품 포함), GMP 승인, 판매와 공급의 금지, 임상실험 등에 대한 사항을 규정하고 있다.

4) 지침과 규정(Guidelines and Regulations)

㉠ 의약품

Misuse of Drugs Regulation

Guidance on Therapeutic Product Registration in Singapore

Guidance For Retention of Therapeutic Product on the Product Register

Guidance for Application to Import a Therapeutic Product on Consignment Basis

㉡ 생약 및 건강기능제품

ASEAN Harmonization of Traditional Medicines and Health Supplements

Guidelines for Traditional Medicinal Materials

Guidance on Advertisements of Traditional Medicinal Materials.

㉢ 화장품

Agreement on the ASEAN Harmonised Cosmetic Regulatory Scheme

ASEAN Cosmetic Directive

ASEAN Guidelines on Limits of Contaminants for Cosmetic

위 법률에 따른 사전관리(Pre-market)의 주요 업무는 의약품과 관련한 자격허가 업무이며, 사후관리(Post-market)는 의약품 등 모니터링 및 수거·검사가 주요 업무

* 위조의약품의 판매와 관련하여서는 관련 법률에서 벌칙으로 벌금 10만 싱가포르 달러(한화 8천4백만원 상당) 또는 3년 이하의 징역으로 정하고 있음

- 싱가포르의 식품 관련 법령은 ‘Sale of Food Act’의 단일 법령으로 통합적으로 관리되고 있으며 하위 규정은 Food Regulation이 있고 이 규정에서 명시하지 않은 사항에 대해서는 Codex standard 또는 EU directive에 따르도록 하고 있다. 상기 법령과 규정에 관한 모든 제·개정 사항은 농식품수의청(AVA, Agri-Food and Veterinary Authority)에서 관할하고 있다.

*** AVA 소관 제·개정 법령(9개)**

Sale of Food Act

Agri-Food and Veterinary Authority Act

Animals and Birds Act

Control of Plants Act

Endangered Species (Import and Export) Act

Feeding Stuffs Act

Fisheries Act

Wholesome Meat and Fish Act

Wild Animals and Birds Act 및 각 그 하위 법령

1) 식품판매법(Sale of Food Act)

1973년 5월 1일에 제정된 식품판매법은 식품 전반에 대한 규정을 제공하고 있으며, 건강에 유해하거나 위험한 성분의 사용과 판매 방지 그리고 이에 대한 기준의 설정 및 식품의 건전성과 청결을 보장하기 위해 제정된 법률이다. 최근 개정은 2002년 12월 31일이 마지막 개정이다.

구성은 PART I ~ PART VII의 7개로 구성되어 있으며 세부내용은 아래와 같다.

< “식품판매법”의 구성 및 내용 >

PART I

PRELIMINARY(서문)

1. Short title

법령 용어 사용 명시

2. Interpretation(이해)

본 법령에서 사용되는 각 용어를 정의함

PART II

ADMINISTRATION AND ENFORCEMENT(관리 및 집행)

3. Administration of Act and appointment of authorised officers, etc.

(권한 부여 및 권한 관리 등)

장관(Director-General)이 담당 공무원의 권한 부여 및 법령의 관리를 위해 임명 및 권한 부여 할 수 있음

4. Power of authorised officers to enter, etc.(승인된 담당공무원의 권한)

담당 공무원의 식품에 대한 현장검사, 포장 및 판매를 위한 제품의 조사, 압류 및 부패식품의 폐기 등 권한

5. Power to call for information(정보요청 권한)

6. Power to demand and select and take or obtain samples

(시료를 요구, 선택 및 채취할 수 있는 권한)

7. Power to demand samples of milk or food in course of delivery under contract

(계약하에 운송과정중 우유 또는 식품의 시료를 요구하는 권한)

담당 공무원은 검사 또는 분석을 위해 시료를 채취할 수 있으며, 제조자 또는 판매자가 거절시에는 처벌받을 수 있음

8. Any person may have sample analysed

(시료 분석을 요구할 수 있는 자)

9. Procedure for taking sample(시료 채취 절차)

시료 채취후 즉시 3개로 분리하여 표시, 밀봉한 후 1개는 판매자 또는 제조자에게, 1개는 분석자에게, 나머지 1개는 보관하여야 함

10. Certificate of authorised analyst(공증된 분석자의 인증)

분석결과는 공증된 분석자에 의해 성적서가 발급될 수 있으며, 광고 등에 이용하면 처벌될 수 있음

PART III

SALE OF FOOD(식품의 판매)

11. Adulterated food(불량식품의 판매 금지)

12. Food containing prohibited substance

(금지된 물질을 함유한 식품의 판매금지)

13. Food containing substance in excess of permitted proportion

(사용기준을 초과하는 물질을 함유한 식품의 판매금지)

14. Food containing alcohol, etc.(알코올을 함유한 식품의 판매금지)

식품중 메탄올, 이소프로필알콜 등을 50ppm 이상 함유한 식품 대상

15. Food unfit for human consumption

(사람이 섭취하기 적합하지 않은 식품의 판매금지)

16. Labelling of food(식품의 표시)

17. False labelling, etc.(잘못된 표시)

잘못 표시하거나 오용, 기만 등의 목적으로 표시된 식품의 판매금지

18. Sale of food not of the quality, etc., demanded

구매자의 요구에 따라 성분 또는 양을 표시하지 않는 식품의 판매금지

19. Sale of food prepared under insanitary condition

(비위생적인 조건 하에서 조리된 식품 판매 금지)

20. Offences under this Part(처벌)

본 조항을 위반하는 경우 처벌받을 수 있음

PART IV

FOOD ESTABLISHMENTS(식품 시설)

21. Food establishments to be licensed
(허가받은 식품 시설)
22. Persons with infectious disease not to carry on business
(감염병이 있는 환자의 식품업 금지)
23. Cleanliness of vehicles, equipment, etc.
(식품 운반차량 및 시설의 오염방지를 위한 청결)
24. Offences under this Part, powers of arrest and notice to attend court
(처벌)

PART V

PRESUMPTIONS OF LAW(법률상의 추정)

25. Adulteration(불량식품)
불량식품으로 간주되는 경우를 상세히 명시
26. Liability of importer, packer or manufacturer
(수입 업자, 포장 업자 또는 제조업자의 책임)
27. Sale by agent or employee(대리점 또는 직원별 판매)
28. Presumptions as to sale for human consumption
(사람의 소비에 대한 판매여부 추정)

PART VI

LEGAL PROCEEDINGS(소송 절차)

29. Jurisdiction of court(재판 관할권)
30. Proceedings for offences(위법행위 소송절차)
31. No defence that purchaser bought for analysis
(분석을 위해 구매한 구매자의 변호 없음)
32. No defence that offence not wilfully committed
(고의로 저지른 위법행위의 변호 없음)
33. Reliance on written warranty a good defence

(훌륭한 변호의 서면 보장 의지)

34. Authorised analyst's certificate to be prima facie evidence

(채택된 증거가 되기 위한 공인 분석자의 승인)

35. Court may order independent analysis

(법원은 독립적 분석을 명령할 수 있음)

36. Non-disclosure of information(정보 비공개)

37. Recovery of fees and other expenses incidental to prosecution

(기소에 수반하는 수수료 및 기타 비용 회수)

38. Fees, etc., payable to Authority(정부에 지급해야할 수수료 등)

39. Appeal(항소)

PART VII

SUPPLEMENTARY PROVISIONS(부칙)

40. Sale of prohibited appliance(금지된 기기의 판매)

41. Obstruction of authorised officers and interference with official marks

(담당공무원의 업무방해 및 공식적인 개입)

42. Forfeiture of food or appliance upon conviction

(유죄선고시 식품 또는 기기의 몰수)

43. Notification of conviction(유죄 통보)

44. Service of summons, notice, etc.(소환, 통지 등)

45. Appeal to Minister against notice, order or decision

(통보, 명령 또는 관정에 불복하여 장관에 항소)

46. Licences(허가)

47. Notices, receipts, etc., may be given by authorised officer

(승인된 공무원에 의한 통지서, 영수증 등 제공)

48. Police officers and authorised officers may demand names and addresses in certain cases

(경찰관과 승인된 공무원이 특정 사건의 이름과 주소 요구 가능)

- 49. General penalties(일반적인 벌칙 규정)
- 50. Composition of offences(범죄의 구성)
- 51. Inaccuracies in documents(문서 내의 부정확한 정보)
- 52. Evidence(증거)
- 53. Forms(양식)
- 54. Amendment of Schedules(일정의 수정)
- 55. Exemption(면제)
- 56. Regulations(규정)

2) Food Regulation(식품 규정)

Sale of Food Act의 하위 규정(CHAPTER 283, SECTION 56(1))으로서 1998년 10월 1일에 제정되었으며 2005년도 개정판이 최종으로, 우리나라의 식품공전과 식품첨가물공전, 기구용기포장공전 등에 해당한다고 볼 수 있다.

구성은 PART I ~ PART V의 5개로 구성되어 있으며 세부내용은 아래와 같다.

< “식품 규정”의 구성 및 내용 >

PART I

PRELIMINARY(서문)

- 1. Citation(인용)
- 2. Definitions(정의)

PART II

ADMINISTRATION(행정사항)

- 3. Fees(수수료)
- 4. Analyst's certificates for perishable foods

(부패하기 쉬운 식품에 대한 분석자의 인증)

PART III

GENERAL PROVISIONS(총칙)

5. General requirements for labelling(표시에 대한 일반 요건)
6. Exemptions from regulation 5(규정 5.로부터의 면제사항)
7. Containers to be labelled(표시할 용기)
8. Hampers to be labelled(표시할 식품용 바구니)
- 8A. Nutrition information panel(영양 정보 패널)
9. Prohibition on false or misleading statements, etc., on labels
(표시에 대한 잘못된 사항, 오인할 수 있는 문구의 금지)
- 9A. Exceptions from prohibitions on claims on labels
(표시에 대한 청구 금지의 예외사항)
- 9B. Limitations on making particular statements or claims on labels
(표시할 때 특정문구 또는 클레임에 대한 제한사항)
10. Date marking(날짜 표시)
- 10A. Removal, etc., of date marking prohibited
(금지된 날짜 표시의 제거 등)
11. Claims as to presence of vitamins or minerals
(비타민 또는 미네랄의 포함시 클레임)
12. Misleading statements in advertisements
(광고시 오인될 수 있는 문구)
13. Food and appliances offered as prizes
(상으로 제공되는 식품 및 가전 제품)
14. Imported food to be registered(등록된 수입 식품)

FOOD ADDITIVES(식품첨가물)

식품첨가물의 사용목적별로 구분하여 정의하고 있으며, 사용목적별 사용가능 첨가물 및 각 첨가물의 사용기준을 같이 명시함

15. Food additives(식품첨가물) ~ 28. General purpose food additives
(일반적인 목적으로 사용되는 식품첨가물)

INCIDENTAL CONSTITUENTS IN FOOD(식품중 오염될 수 있는 성분)

식품에 우발적으로 오염될 수 있는 성분들을 명시하고 있으며 여기에는
잔류농약, 중금속, 항생제, 진균독, 멜라민 등 다양한 오염가능한 성분들
에 대해 명시함

29. Incidental constituents in food ~ 35. Microbiological contamination
(미생물학적 오염)

MINERAL HYDROCARBONS(미네랄 탄화수소들)

36. Use of mineral hydrocarbons(미네랄 탄화수소의 사용)

CONTAINERS FOR FOOD(식품에 사용되는 용기포장)

37. Containers for food

IRRADIATED FOOD(방사선 조사식품)

38. Irradiated food

PART IV

STANDARDS AND PARTICULAR LABELLING REQUIREMENTS FOR
FOOD(식품의 기준 및 특정 요구 표시사항)

아래 중분류한 식품 및 각각의 소분류 식품에 대한 정의, 제조방법, 보
관사항 및 규격기준 등에 대해 규정하고 있음

39. Flour or wheat flour ~ 260. Rice(쌀) 범위가 해당됨

< 중분류 및 소분류 >

Flour, bakery and cereal products(밀가루, 빵류와 곡류 제품들)

Aerating ingredient(풍화제)

Meat and meat products(육제품류)

Fish and fish products(생선제품류)

Edible fats and oils(식용지방 및 유지류)

Milk and milk products(우유 및 유제품)

Ice creamk, frozen confections and related products

(아이스크림, 냉동 과자 및 관련 제품)

Sauce, vinger and relishes(소스류, 식초 및 렐리시소스)

Sugar and sugar products(설탕 및 당류)

Tea, coffee and cocoa(다류, 커피 및 코코아)

Fruit juices and fruit cordials(과실주스 및 과실코디얼)

Jams(잼류)

Non-alcoholic drinks(비알콜성 음료류)

Alcoholic drinks(주류)

Salts(소금)

Spices and condiments(향신료 및 조미료)

Flavouring essences or extracts(향미 에센스 및 추출물)

Flavour enhancers(풍미 증진제)

Special purpose foods(특수용도식품)

Miscellaneous foods(기타 식품류)

Rice(쌀)

PART V

PENALTY(벌금)

261. Penalty

벌금에 관한 규정으로 위법 행위를 유죄로 인정하고 첫 번째 위반시는 1,000 싱가포르 달러 이내, 두 번째 위반시는 2,000 싱가포르 달러 이내의 벌금을 구형받을 수 있음

나. 싱가포르 보건과학청의 의약품 부정유해물질 관리 조직

○ 식·의약품 범죄 조사

- 식·의약품 관련 범죄수사는 건강제품 규제부서(Health Products Regulation Group)의 Pharmaceutical Crime Enforcement branch에서 담당하고 있으며, 대상은 의약품, 의약외품, 의료기기, 화장품, 담배 등으로 다음의 업무를 수행한다. 동 조직은 'Health Products Act'와 제정과 맞추어 설립되었다.

< 주요 업무 >

- 1) Investigation : 사이버(인터넷 등) 정보수집, 국경지역 물품반입 범죄, 불법 또는 불법의약품(adulteration, counterfeit) 관련 범죄, 합법적 의약품 중 기준 미달 의약품의 범죄수사 업무
- 2) Surveillance : 제품 수거 및 검사, 정보수집, 회수 등의 업무
- 3) Intelligence : 불법 제품의 스크리닝, 용의자 신상조사, 수사관련 데이터분석, 감사, 재정 등의 업무

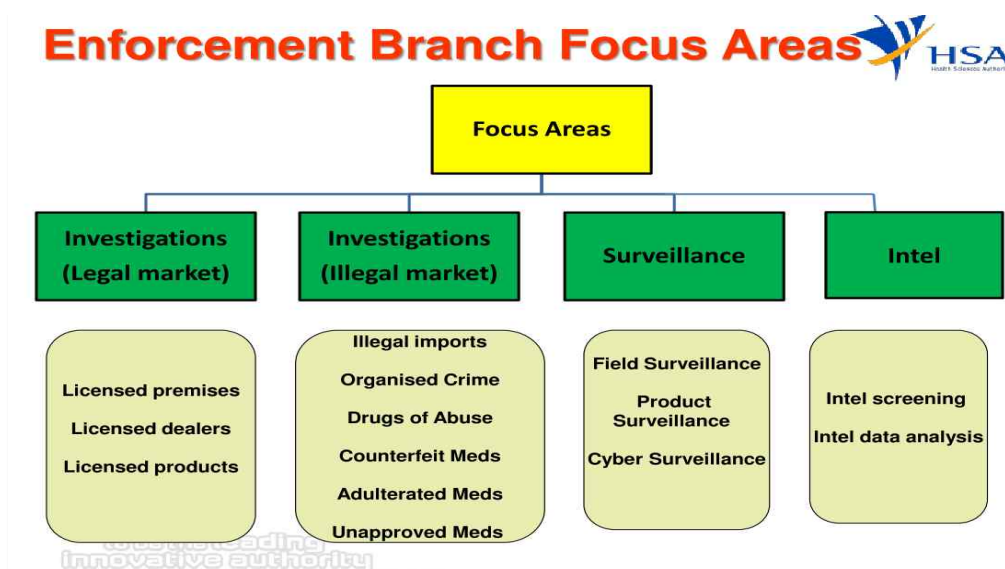


그림 7. 보건과학청내 Enforcement brach의 업무

- 상기와 같이 Enforcement branch는 식·의약품의 제조관리, 불량 및 저품질 식·의약품의 조기 검출과 회수를 수행하고 있다.
- 식·의약품중 부정유해물질의 과학적 분석

HSA 산하 응용과학 부서(Applied Science Group)에서 분석 및 시험법 개발 등의 업무를 수행하고 있으며, 동 부서의 주요 업무는 다음과 같다.

< 주요 업무 >

- ㉠ 화학계측, 식품안전분석, 의약품·화장품·담배분석, 포렌식 관련 의약품·생물·화학 분석 및 연구 업무 수행
 - ㉡ 화학계측실 : 숙련도프로그램관리 및 인증표준물질을 생산·제공
 - ㉢ 식품안전분석실 : 식품과 물 중 식품오염물질, 첨가물, 용기포장, 곰팡이독소, 항생제 등에 관한 분석
 - ㉣ 의약품·화장품·담배분석실 : Health Products Act, Medicines Act, Poison Act, Tobacco Act에 따른 대상성분 분석. 또한 각국의 약전 기준규격[미국 USP, 영국 BP, 일본 JP, 한국 KP(대한약전)]에 적합한지에 대해서도 의뢰 분석 수행
 - ㉤ 포렌식 분석실 : 포렌식 관련된 부검, DNA 분석, 화학분석 등
- 각 실험실의 분석 업무에 대하여서는 세계보건기구(WHO)와 협력 체계를 구성하고 있으며 지속적으로 성분별로 국제표준인증(ISO/IEC17025)을 획득하여 시험결과에 대한 신뢰도 향상에 노력하고 있다.
 - 특히, 의약품·화장품·담배분석실(Pharmaceutical Laboratory)은 HSA의 수사 및 규제와 관련한 제품의 시험검사를 중점적으로 실시하는 지원업무를 수행하고 있으며, 식품안전 분석실(Food Safety Laboratory)은 가공식품을 중심으로 농식품수의청(Agri-Food and Veterinary Authority)의 분석을 지원하는 업무를 수행하고 있다.

참고로, 농식품수의청은 산하에 관할하는 농식품에 대한 분석을 담당하는 11개의 센터가 있으며, 이중 수의공중보건시험실(Veterinary Public Health Laboratory, VPHL)에서 신선식품의 안전관리를 위한 분석과 모니터링을 수행하고 있다.

- * 농식품수의청(AVA) 산하 수의공중보건시험실(VPHL)의 분석항목
화학 오염물질과 식품첨가물, 잔류 의약품, 잔류농약
식중독균, 식품관련 기생충, 식품 독소, 식품과 사료의 영양성분
가짜식품, 유전자재조합 식품(GMO)

3. 식·의약품중 부정유해물질 분석법

가. 싱가포르의 부정유해물질 분석법 운영

○ 부정유해물질 스크리닝 프로토콜

- 식·의약품중 부정유해물질 분석을 위해 스크리닝(screening)과 확인(confirmation), 비특정(Non-specific)과 특정(specific) component 분석의 2가지 전략을 가지고 있다.
- 분석기기는 기본적으로 LC/DAD, GC/MS를 활용하여 부정유해물질의 확인과정을 거치고 있으나 최근에는 LC/MS/MS, LC/HRMS, LC/DAD/MS의 첨단분석기기를 대거 도입하여 정확성 및 정밀성을 높이고 있다.

1) GC/MS

휘발성물질 분석만이 가능하다는 한계가 있으나 Library를 활용할 수 있어 많은 시간 단축, 캐리어 가스를 통한 별도의 이동상 제조가 없어 조작이 간편하다. 다만 carry-over 우려가 있어 주의가 요구된다.

* HSA의 경우 In-house library 524개, Commercial library 500,000개를 검색 분석시 활용하고 있음

2) LC/DAD

주 파장으로 220nm, 254nm, 280nm에서 DAD wavelength를 측정하고 있으며, In-house library 1,006개, Commercial library 3,199개를 확보하여 활용하고 있다. 최근에는 HPLC보다는 컬럼내경이 5um에서 2.2um로 작아지고 2개이상의 resolution이 개선된 UPLC를 활용하여 분석하고 있다.

3) LC/MS/MS

보건과학청에서 보유한 장비는 5500 QTRAP(SCIEX)-tandem MS로

서 20, 35, 50eV 및 EPI scan mode(positive mode, negative mode)에서 분석하고 있다.

4) LC/HR-MS

LC-Oarbitrap Q Extime Plus MS system을 보유하고 확인 및 정량시험에 주로 적용하고 있다.

5) LC/DAD/MS

Agilent 6100 series Single Quadupole MS system을 보유하고 있으며, 최근 보급되고 있는 최신 장비로서 분자량(MW)와 스펙트럼(DAD) 결과를 동시에 얻을 수 있고 피크의 co-elution 문제를 해결할 수 있으며, 여러 과정을 한번에 적용할 수 있어 비용, 인력 면에서 매우 효율적으로 활용되고 있다. 향후 우리 기관에서도 분석장비 도입시 우선적으로 고려해 볼 필요가 있다.

○ Adulterants에 대한 Confirmation method

아래의 2가지 방법을 적용하고 있다.

1) 표준품을 spike하여 확인하는 방법

표준품을 시료에 직접 혼합하여 분석함으로써 동일 성분인지 확인한다.

2) chiral separation for chiral drug 방법

실제 현장 적용시는 분석성분, 검체종류 등에 따라 다양한 방법의 적용이 적절하므로 여러 방법을 혼용하여 적용하고 있음

나. 부정유해물질 분석법 현황

- 싱가포르 보건과학청(HSA) 식품, 의약품분야 각 실험실내에서 적용하는 모든 분석법에 대해 각 분석법 별로 표준업무절차(Pharmaceutical and food safety laboratory manual : SOP) 자료를

작성하여 실험실내에 비치하고 있다.

- 동 분석법은 대부분 기 발표된 학술저널 및 제외국의 공전, 가이드라인 시험법 등을 기관내 보유장비 및 실험실 여건에 맞게 수정하여 적용하고 있다. 다만, 식·의약품 실험실에서 적용하는 모든 분석법에 대해서는 정부산하기관인 싱가포르 인증 위원회(Singapore Accreditation Council)의 실험실 인증 절차(Singapore laboratory accreditation scheme, SAC-SINGLAS)에 따라 ISO/IEC 17025 인증을 받아 국내외적 신뢰성을 확보하고 기술적 논란의 위험성을 최소화하고 있다.

ACCREDITATION PROCESS

INTRODUCTION

Upon receiving the application, the SAC will assign suitably qualified assessors to assess the applicant's compliance with the respective international standards. Below are the international standards which applicants need to comply with, depending on the nature of the conformity assessment activities.

- a) ISO/IEC 17021-1 – Requirements for Bodies Providing Audit and Certification of Management Systems
- b) ISO/TS 22003, Food Safety Management Systems – Requirements for Bodies Providing Audit and Certification of Food Safety Management systems
- c) ISO/IEC 17065 – Requirements for Bodies Certifying Products, Processes and Services
- d) ISO/IEC 17024 – General Requirements for Bodies Operating Certification of Persons
- e) ISO/IEC 17025 – General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories
- f) ISO/IEC 17020 – General Criteria for the Operation of Various Types of Bodies Performing Inspection
- g) ISO/IEC 17043 – General Requirements for Proficiency Testing
- h) ISO 15189 – Medical Laboratories – Particular Requirements for Quality and Competence

The assessment consists of document review, assessment at the conformity assessment body's office and on-site witnessing or demonstration of auditing/testing/inspection activities.

Accreditation is recommended after the applicant has met the accreditation requirements. A certificate of accreditation is then awarded by the SAC for specific scopes. The flow of the accreditation process is shown in Figure 1.

ROUTINE ANNUAL SURVEILLANCE AND RE-ASSESSMENT

Routine annual surveillance is conducted after the award of accreditation to ensure continual compliance with accreditation requirements. Accreditation is valid for 4 years and a full re-assessment is required for the renewal of accreditation.

Figure 1: Accreditation Process

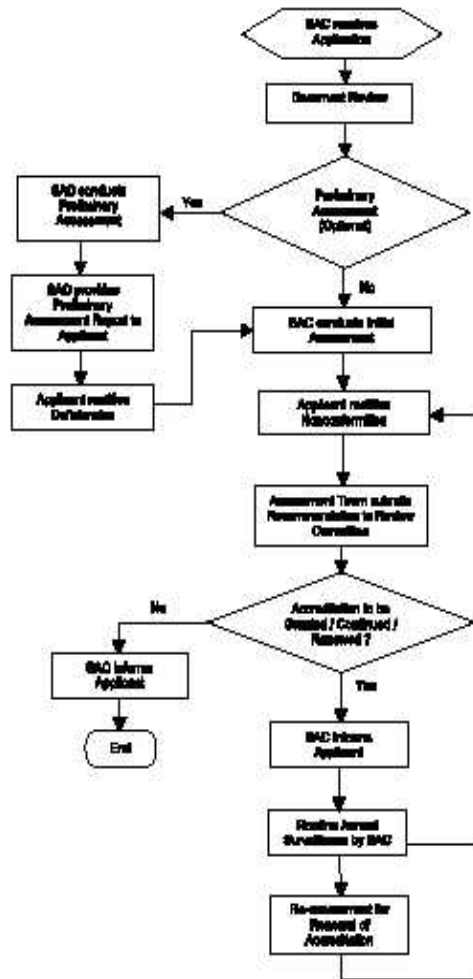


그림 8. 싱가포르 인증 위원회(Singapore Accreditation Council)의 실험실 인증 절차(SAC-SINGLAS)

* 출처 : Singapore Accreditation Council Directory 2016/17 (2017)

- 현재 싱가포르 실험실 인증절차(SAC-SINGLAS)에 따른 분석법 인증이 완료된 보건과학청의 분야별 부정유해물질 분석법 현황은 다음과 같다.

* 출처 : Health Sciences Authority 홈페이지

1) 의약품 분야

- Certificate No. : LA-2001-0210-A (part 2 of 4)
- 제목 : List of Common Adulterants and Test Methods for Chinese Proprietary Medicines
- 내용 : 사용목적, 성분목록 및 시험방법

Schedule		
Certificate No. : LA-2001-0210-A (Part 2 of 4)	Issue No. : 21	
Date : 24 July 2017	Page : 36 of 50	
LIST OF COMMON ADULTERANTS AND TEST METHODS FOR CHINESE PROPRIETARY MEDICINES		Annex 1
Effect Grouping	Most Possible Adulterants for CPM	Test Method
Analgesics	Aspirin Codeine Diclofenac Flurbiprofen Fenbufen Ibuprofen Indomethacin Ketoprofen Ketorolac Tromethamine Mefenamic Acid Morphine Naproxen Nimesulide Paracetamol Phenylbutazone Piroxicam Salicylamide Sulindac Tramadol	LC Screening GCMS Screening GCMS Screening LC Screening LC Screening GCMS Screening LC Screening LC Screening LC Screening GCMS Screening LC Screening GCMS Screening LC Screening GCMS Screening GCMS Screening LC Screening GCMS Screening LC Screening GCMS Screening
Androgenic Steroids	Danazol DHEA (Dehydroisoandrosterone) Fluoxymesterone Mesterolone Methandienone Methyltestosterone Nandrolone Oxandrolone Oxymetholone Stanozolol Testosterone and its esters Trenbolone	GCMS/LC Screening GCMS Screening GCMS Screening GCMS Screening GCMS Screening GCMS Screening GCMS Screening GCMS Screening LC Screening LC Screening GCMS Screening GCMS Screening

2) 화장품 분야

- Certificate No. : LA-2001-0210-A (part 4 of 4)
- 분류 : Cosmetic Products, Talcum Powder, Eye Make-Up and Skin Care Products, Cosmetic Products, Skin-care products, Toothpaste & Oral Hygiene Products, Hair Care Products, Nail Care Products
- 내용 : 분석 대상 물질 및 제품에 대한 성분 및 시험방법

SINGAPORE LABORATORY
ACCREDITATION SCHEME



Schedule

Cosmetic Laboratory
Pharmaceutical Division
Applied Sciences Group
Health Sciences Authority
11 Outram Road
Singapore 169078

Certificate No. : LA-2001-0210-A
(Part 4 of 4)
Issue No. : 17
Date : 24 July 2017
Page : 1 of 4

FIELD OF TESTING : Chemical and Biological Testing

MATERIALS / PRODUCTS TESTED	TESTS / PROPERTIES	STANDARD METHODS / TECHNIQUES / EQUIPMENT
A Cosmetic Products	1. Identification and Screening of Colourants* in Cosmetic Products	Thin Layer Chromatography (TLC) In-house method AM3
i. Eye Make-Up	*CI12075, CI45170, CI10020, CI11680, CI14600, CI14700, CI15620, CI16150, CI16155, CI18820, CI20470, CI45190, CI47000, CI13065, CI45170:1, CI45160, CI11855, CI61554, CI62015, CI15800, CI60700, CI42555, CI10316, CI59040, CI60730, CI61505	High Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detector (HPLC-DAD) In-house method AM4 & AM27
ii. Face Make-Up		
iii. Hair-Care Products		
iv. Lip Products		
v. Skin-Care Products		
	2. Identification and Determination of Retinoic Acid (Tretinoin) in Cosmetic Products	Thin Layer Chromatography (TLC) and High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Qualitative) ACM SIN01
	3. Determination of Heavy Metals (Arsenic, Cadmium, Lead, Thallium, Copper, Chromium and Neodymium) in Cosmetic Products	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICPMS) In-house method AM19
	4. Analysis of Para Red, Sudan I, Sudan II, Sudan III and Sudan IV in Cosmetic Products	High Performance Liquid Chromatography – Diode Array Detector (HPLC-DAD) In-house method AM20
	5. Determination of Mercury in Cosmetic Products	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICPMS) In-house method AM22

3) 식품안전 분야

- Certificate No. : LA-2001-0210-A (part 3 of 4)
- 67개 식품분류 : Alcohol liquor , Vinegar and Acetic Acid-Containing Food Products 등
- 내용 : 분석 대상 식품 및 성분, 분석기기와 시험방법

SINGAPORE LABORATORY
ACCREDITATION SCHEME



Schedule

Food Safety Laboratory
Food Safety Division
Applied Sciences Group
Health Sciences Authority
11 Outram Road
Singapore 169078

Certificate No. : LA-2001-0210-A
(Part 3 of 4)

Issue No. : 21

Date : 24 July 2017

Page : 1 of 19

FIELD OF TESTING : Chemical and Biological Testing

MATERIALS / PRODUCTS TESTED	TESTS / PROPERTIES	STANDARD METHODS / TECHNIQUES / EQUIPMENT
1 Alcohol Liquor	1. Ethanol	GC-FID In-house method FSL MSOP ALC-E01
	2. Acetaldehyde	Headspace GC-FID In-house method FSL MSOP ALC-A01
	3. Methanol	Headspace GC-FID In-house method FSL MSOP ALC-M02
2 Apple & Apple Products	1. Patulin	HPLC In-house method FSL MSOP CONT-P03
3 Baby Milk Bottle	2. Bisphenol A	LC-MS-MS In-house method FSL MSOP FPM-B06
	3. Plasticisers in Food & Food Packaging	GC-FID & GC-MS In-house method FSL MSOP FPM-P07
	• Diethyl phthalate • Di-isopropyl phthalate • Di-propyl phthalate • Di-butyl phthalate • Di-pentyl phthalate • Di-butyl sebacate • Tri-acetyl butyl citrate • Benzyl Butyl phthalate • Di-n-hexyl phthalate • Bis-2-ethylhexyl adipate • Di-cyclo hexyl phthalate • Di-heptyl phthalate • Bis-2-ethylhexyl phthalate • Di-octyl phthalate	

다. 의약품중 부정유해물질 분석법

□ 건강 제품중 부정 의약품 성분의 스크리닝

일반 의약품은 기본적으로 본 분석법을 통해 스크리닝을 수행하고 있으며, 스크리닝중 검출된 성분에 대해서만 별도로 LC/MS/MS 또는 HR/MS(Obitrap)으로 확인 및 정량시험을 수행한다. 모든 시험법은 SOP(standard operation procedure)를 작성하여 관리하고 있으며, 분기별로 분석조건, 컬럼, 시약 등을 업데이트하여 개정하고 있다.

* 본 분석법 확립을 위한 근거문헌

HPLC and GC-MS screening of Chinese proprietary medicine for undeclared therapeutic substances. J of Pharmaceutical and Biomedical analysis, 2001. (24) 983-992

○ 대상성분

- 총 457개 drugs(주로 undeclared pharmaceutical drug와 그 analogue)를 대상으로 하여 59개 분류로 목록화하고 있으며, 약효 (ADR : adverse drug reaction)에 따라 별도로 65개 grouping하여 필요시 ADR로 분석

예시) Analgesic 19 성분, Anti-inflammatory agent 32 성분

○ 부정유해성분 스크리닝을 위한 분석법 주요내용

1. Introduction

1.1 Scope

1.2 Screening tests for common adulterants

- 본 SOP에서 분석하기 어려운 대상성분인 경우는 BP(영국 약전), USP(미국 약전), EP(유럽 약전)에 따른 시험법을 사용가능하도록 명시

- 2017. 8월 현재 스크리닝을 위한 In-house LC/DAD library는 600여종의 drug substances, In-house GC/MS library는 300여종의 drug substances에 대해 구축되어 있음

2. GC/MS screening for western drug adulterants

2.1 시약

- GC용 Methanol 등

2.2 장치

- GC/MS 관련 시스템 등 관련 장비 및 실험 초자

2.3 시료 전처리

- 시료량, 용매, 초음파 파쇄 및 희석배수
- 시료 1g을 소수 4자리짜리 정밀히 취하여, methanol 10ml를 넣고 초음파로 분쇄하여 15분간 잘 섞음. 이후 0.45 μ m filter(PETT membrane filter)로 여과한 다음 methanol로 일정량으로 맞춘 다음 분석용 시료로 함

2.3.1 고형 및 액상시료 전처리

2.3.2 시럽시료

2.3.3 Cream 시료

2.4 GC/MS system과 분석조건 (GC-MSD)

- 칼럼 : RESTEX Rtx-5 sil MS capillary column 또는 이와 동등한 것
- 오븐온도 : 80~300 $^{\circ}$ C / 15 $^{\circ}$ C 승온, 최종 10min 유지
- Injector 온도 : 250 $^{\circ}$ C / splitless mode
- MSD 온도 : 280 $^{\circ}$ C
- MS source 온도 : 230 $^{\circ}$ C
- MS Quad 온도 : 150 $^{\circ}$ C
- Detector : Electron impact mode at 70eV

2.5 Test Procedure

- 모든 시료분석시 중간에 Blank를 1번씩 넣어 Sample 분석

또한 Wash method로서 5개 Sample마다 2개의 methanol blank sample을 넣어 분석

- 분석된 결과에 대해 In-house library 또는 기기제작사에서 제공하는 라이브러리를 적용하여 Sample 데이터와 비교함

2.6 Interpretation of Results

- match Qual > 40를 적용하여 검출여부를 판단함

3. HPLC/DAD screening for western drug adulterants

3.1 시약

- Methanol, Phosphoric acid, Acetonitrile 등

3.2 장치(Apparatus)

3.3 System suitability solution(SSS)

- 시스템 적합성과 IQC(Internal Quality Control) check를 위해 만들며, 통상 조제후 1개월 사용한 다음 폐기
- Caffeine, Acebutolol Hcl, Probenecid, Hydroxyprogesterone 17-a base 및 Mefenamic acid를 methanol에 녹여 사용

3.4 시료 조제

- 기본적으로 농도별로 조제하고 label 표시를 함

3.5 HPLC system과 Conditions

- 칼럼 : BDS Hypersil reversed phase C₁₈ (200mm×4.6mm×5 μ m)
- 이동상
 - A : 0.1% formic acid in MeOH, pH 3.2 $\pm$ 0.1 with H₃PO₄
 - B : ACN
- Injection volume : 15 μ l
- Detector wavelength : 220, 254, 280 nm
- Reference wavelength : 380 nm
- Oven temp : 30°C
- Library setting

- Match threshold : 900
- Time window left(%) : 20, Time window right(%) : 20

3.6 Test Procedure

- 시스템 안정을 위해 SSS를 3번 주입하여 확인
- Sample 주입시는 10개 이상인 경우 SSS를 1번씩 주입
- Sequence가 끝나면 컬럼 세척을 위해 Methanol blank 주입
- In-house library를 적용하여 library search
 - * vial 중 SSS는 최대 2일간만 사용함

3.7 Interpretation of Results

- library적용시 $\pm 2\text{min}$ 이내에 있어야 하고 match > 900이어야 함

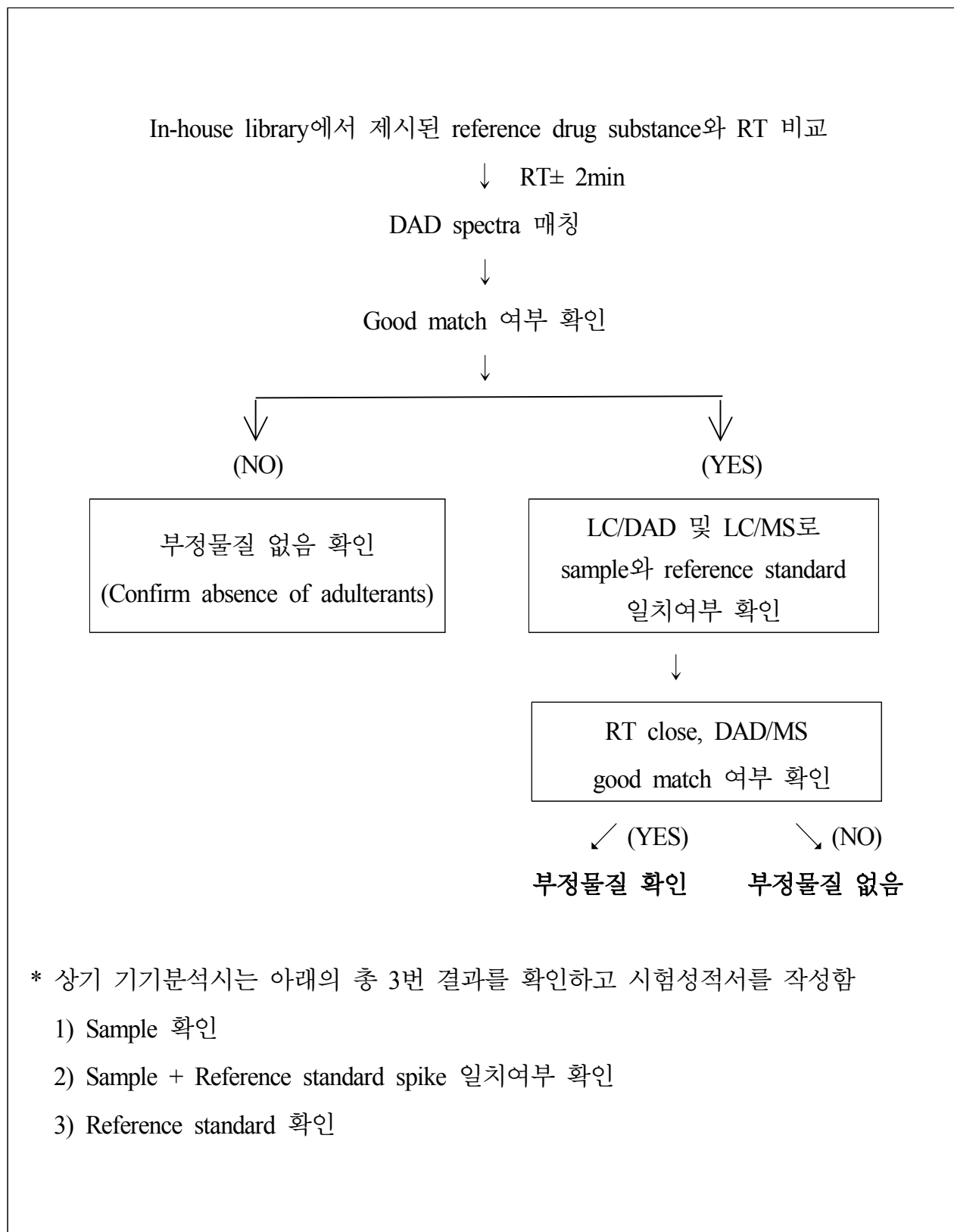


그림 9. 부정물질 검출을 위한 스크리닝 절차

< 분석대상 성분 목록 >

A. Common adulterants로서 분석대상 457개 성분 리스트

분석대상 부정유해물질(의약품성분) 59개 분류 및 성분수

1. Analgesic (19 성분)
2. Androgenic steroids (12 성분)
3. Anti-arrhythmics (17 성분)
4. Anti-asthmatics (25 성분)
5. Anti-biotics(Acne) (3 성분)
6. Anti-biotics(Internal use) (14 성분)
7. Anti-biotics(Tropical use) (3 성분)
8. Anti-clotting agents (5 성분)
9. Anti-comedone agents (1 성분)
10. Anti-depressants (13 성분)
11. Anti-diabetics (13 성분)
12. Anti-diarrhoeals (2 성분)
13. Anti-emetics (9 성분)
14. Anti-epileptics (6 성분)
15. Anti-fungals(Internal use) (6 성분)
16. Anti-fungals(Tropical use) (8 성분)
17. Anti-gout agents (3 성분)
18. Anthelminthics (4 성분)
19. Anti-histamins (20 성분)
20. Anti-hypertensives (31 성분)
21. Anti-inflammatory agents (32 성분)
22. Anti-muscarinics (3 성분)
23. Anti-protozoal/-malarial (8 성분)

24. Anti-psychotics (6 성분)
25. Anti-pyretics (4 성분)
26. Anti-spasmodics (7 성분)
27. Anti-tyroid agents (2 성분)
28. Anti-ulcer agents (3 성분)
29. Anti-virals (1 성분)
30. Appetite stimulants (1 성분)
31. Blood flow enhancers (2 성분)
32. cardiac inotropics (3 성분)
33. CNS stimulants and anorectis (14 성분)
34. Corticosteroids (18 성분)
35. Cough suppressants (5 성분)
36. Diuretics (14 성분)
37. DMARDS (2 성분)
38. Erectogenic agents (8 성분)
39. Estrogenic steroids (6 성분)
40. Expectorants (1 성분)
41. Growth Hormones (1 성분)
42. Hair growth promoters (2 성분)
43. Hormonal agents (2 성분)
44. Hypnotics/Sedatives/Anxiolytics (17 성분)
45. Laxatives and Purgatives (2 성분)
46. Lipid absorbtion inhibitors (1 성분)
47. Lipid regulating agents (8 성분)
48. Metabolism enhancers (2 성분)
49. Micturating agents (4 성분)
50. Mucolytics (3 성분)

- 51. Myometrial relaxants (1 성분)
- 52. Nasal decogestants (3 성분)
- 53. Nootropics (1 성분)
- 54. PPE-5 inhibitor analogues (31 성분)
- 55. Progestogenic steroids (14 성분)
- 56. Skeletal muscle relaxants (2 성분)
- 57. Thyroid agents (5 성분)
- 58. Tricyclic anti-depressants (3 성분)
- 59. Uterine agents (1성분)

B. Effect grouping and Indication and Claim에 따른 common adulterants 리스트

- 본 분류는 특정 목적에 따라 65개로 분류하였을 뿐 457개 성분은 동일함
 - 예) Obesity slimming weight loss, sexual function, Energy drinks
및 Enhance endurance 등

C. 457개 common adulterants에 대한 LOD 측정방법 및 결과

- 구성은 분류, 성분, 시험방법별 LOD를 명시하였으며, 25~2000ppm 수준임

D. LC/DAD와 GC/MS 스크리닝을 위한 Reference drug standard 리스트

○ 분석결과 통보기한

- ADR(adverse drug reaction) 의뢰의 경우는 긴급사항으로 분류하여 3일 이내, 일반의뢰(normal sample)의 경우 21일 이내 분석결과 통보 원칙으로 함

□ LC/MS and GC/MS에 의한 일반의약품(common drugs)의 확인

A. LC/MS 분석

- 주요 분석대상은 부적합 의심 검체 및 Health Products Regulation Group (HPRG)와 병원, 정부규제기관에서 의뢰된 검체
- 관련법령 : The poisons Act, The health products(Therapeutic products) regulation 2016
- 분석결과에 대한 주요 명시사항
본 분석결과는 법정에서 주요증거로 사용될 수 있음
(The test results can be used as evidence in court hearing)
- 특이사항 : 성분별 Instrument의 LOD와 method의 LOD를 별도로 구분하고 있으며 일반적으로 method의 LOD가 100배 높게 나타남
즉, Instrument의 LOD가 5ppm인 경우 method의 LOD는 500ppm로 명시하고 있음
- 분석절차
 - 1) Select method
 - 2) Injet solvent blank(Diluent) → Sample solution → Spiked sample solution(for negative sample) → Standard solution(100ppm) → Solvent blank(Diluent)
- Interpretation of results
 - 1) Sample solution과 Standard solution의 결과값 비교

2) 판단기준 : retention time($\pm 2.5\%$), mass spectrum의 일치여부

- * 보건과학청 pharmaceutical laboratory에서 보유하고 있는 Orbitrap 장비(HR-MS)에 대해서도 훈련시 소개되었으며, 주로 confirmation에 사용되고 Thermo LTQ XL 장비를 보유하고 있었고 별도의 실험실을 만들어 관리하고 있음. Orbitrap의 통상 LOD는 Instrument의 LOD는 5ppb, method의 LOD는 5ppm로 운영하고 있음.

B. GC/MS 분석

- 주요 분석대상은 부적합 의심 검체 및 Health Products Regulation Group (HPRG)와 병원, 정부규제기관에서 의뢰된 검체
- 관련법령 : The poisons Act, The health products(Therapeutic products) regulation 2016
- 분석결과에 대한 주요 명시사항
본 분석결과는 법정에서 주요증거로 사용될 수 있음
(The test results can be used as evidence in court hearing)
- GC/MS 분석시 injection 방법은 screening시는 splitless mode로, confirmation시는 split mode(5:1)로 수행
- 결과의 해석
 - 1) Sample solution과 Standard solution의 결과값 비교
 - 2) 판단기준 : retention time($\pm 0.5\%$), mass spectrum의 일치여부

라. 의약품중 신종 부정유해물질 유사체 분석

□ LC/MS/MS에 의한 유사체 분석

○ 분석절차

- LC/MS/MS를 이용하여 미리 준비한 각 표준품(analogue 포함)에 대한 library를 만들고 의뢰된 검체에 대한 스크리닝을 수행함. 기존 제작된 library에 포함된 표준물질로 확인되지 않으나 RT, fragment가 유사구조를 가진 compound가 발견되면 NMR 등을 이용해 최종 규명함
- 훈련중인 2017.8월 현재 698개 Common poisons를 27개 분류에 따라 library를 제작완료하였으며 의심되는 물질 및 신종 유사체로 확인된 성분에 대해 추가 data를 제작하여 Library를 업데이트하고 있음
- 동 분석의 경우 별도의 manual이나 SOP가 없이 실험자의 전문성에 따라 분석을 수행하고 있으나 병원 및 HPRG 등의 의뢰부서에서 사전에 많은 정보를 제공하고 있어 이를 근거로 미리 신종 부정물질을 확인하고 있음

○ 대상 표준품의 Library 제작 절차(3종 물질에 대한 현장 교육)

- 대상물질(3종)

1) Oxandrolone ($C_{19}H_{30}O_3$) : MW 307.227

2) Trenbolone acetate ($C_{20}H_{24}O_3$) : MW 313.180

3) Boldenone ($C_{19}H_{26}O_2$) : MW 287.201

각 물질의 농도 범위는 200ppb~1ppm 수준에서 표준품을 미리 메탄올에 녹여 제작하여 사용함

실제 분석시

- 분석기기 모델

Thermo Scientific Q Exactive plus (MS/MS)

DIONEX Ultimate 3000 (LC)

- * AB Sciex QTRAP 5500 model도 같이 활용
- * 본 실험에서 스크리닝으로 확인된 compound는 최종 확인을 위해 Thermo Scientific LTQ XL(Obitrap)으로 분석함



그림 10. LC/MS/MS 시스템



그림 11. QTRAP 5500 시스템

○ 분석과정

① 대상 물질의 분류

Main effect group에 따른 27개 분류

* 각 그룹별 분자량과 RT가 유사한 isomer는 standard를 묶어서 분석

② LC/MS/MS 분석

표준품을 MS, MS²로 나누어 기기에 주입하고 on-column separation함. 통상 1개 표준품당 약 30분 분석시간이 소요됨.

· 이동상 : A - 0.1% Formic acid in water

B - 0.1% Formic acid in ACN

A와 B 혼합액의 pH는 2.65로 조정

· Scan range - MS : 100~1,200 m/z

MS² : 70이상으로 하며, 본 실험에서는 70~395를 적용

* Calibration

5개의 standard 물질을 농도별로 제조하며(15 ppb 이하) direct infusion으로 측정

· scan의 경우 ms : 150~2,000 m/z

ms² : 70~1,000 m/z (5ppm 이하)

③ Build database

Chemical formula, polarity, collision energy 등을 분석하면서 설정

④ LOD determination

표준품을 농도별로 제조하여 높은 농도에서 낮은 농도로 주입하면서 검출여부를 확인함

⑤ Data Processing

기기에서 분석된 결과를 database program에 입력하고 향후 의뢰된 검체 분석시 적용함.

각 그룹별 분자량과 RT가 유사한 isomer는 모든 그룹에 다시 한

번 적용하여 신중 물질인지 확인하고 이후 해상도가 좋은 Orbitrap 분석(HR/MS)을 통해 2차 검증을 시도함

본 훈련에서는 MS1과 MS2로 나누어 data processing을 수행하고 library에 입력함

* 현재 구축되어 있는 library는 MS1은 244개, MS2는 298개가 있으며 지속적으로 추가되고 있음

- MS1

- 분자식(formula)를 입력 (제일 중요한 과정으로 잘못된 입력시 모든 결과 산출 불가)
- RT측정은 $\pm 0.5\%$ 이내
- 4~5개의 ion fragments를 선정 및 extracted select ion 입력 (Library searching을 위해 "Trace Finder"라는 프로그램 사용)

- MS2

- Library manager를 통해 직접 extracted select ion 입력
- MS1의 경우 library가 대부분 구축되어 있으나 MS2는 없으므로 표준품을 이용하여 직접 분석후 수동으로 library를 제작함

⑥ 검체 분석

- 시료의 성상에 따라 검체량 채취량은 다르지만 통상 시료 1g을 정밀히 달아 10ml의 MeOH에 녹여 분석하면서 최종 농도를 조정함.
- 검체의 분석결과를 구축된 library엔 적용시 프로그램에서 설정 (5ppm 이하) 및 RT(30sec 이하)를 체크하여 스크리닝을 시행함.
- 최종 결과는 library match를 % 단위로 확인하여 검출여부를 결정함
- * 상기 분석을 통해서도 검출이 어려운 미량 성분에 대해서는 HR/MS인 Orbitrap을 통해 분석함.

⑦ 검출한계(LOD) 측정

- 표준품을 낮은 농도부터 높은 농도 순(1, 2, 5, 10, 50 및 100 ppb

이상)으로 제작하여 fragment의 검출여부를 확인하고(MS1, MS2 모두 측정) LOD를 설정함.

- 본 기관에서는 point to point method(검출되는 가장 낮은 농도에 회석배수를 곱해 산출)와 linear calibration method를 사용하며 주로 point to point method를 적용하고 있음.

□ Unknown sample 분석사례 (2016)

○ 분석시료

- 제품 : 건강기능식품 (캡슐형)
1병당 40개 캡슐

○ 분석과정

- LC/DAD, GC/MS로 분석시 기관내 구축되어 있는 library (Androgenic steroids, erectrogenic agent 등 western drug adulterants)에서 검출되지 않음
- LC/MS/MS로 분석시 분자량(MW)은 491로 확인하고 기 분석결과와 비교할 때 Tadalafil의 analogue로 추정함
- 분자량(MW)이 491에 해당하는 Tadalafil의 analogue로 Dipropylaminopretadalafil($C_{28}H_{33}N_3O_5$)를 주목하고 해당 표준품을 구매함(TLC pharmaceutical standard Ltd, 순도 98.6%)
- 표준품은 a pair of chiral compounds로 형태로 Tadalafil N-Dipropyl Impurity와 Tadalafil Impurity 9의 2가지이었으며, 2가지 Chiral form을 다시 LC/DAD와 LC/MS로 분석하여 동일한 물질인지 확인함
RT는 9.1min, 15.8min, 24.6min대에서 검출되고 검체와 표준품이 일치한 결과를 나타냄
< HPLC 분석조건 >

- 칼럼 : Chiral AD-H (250mm×4.6mm×5 μ m)
- 이동상 : Isopropyl alcohol / n-Hexane(0.1% DEA) = 60/40
- 유속 : 0.6 ml/min
- Detector wavelength : 286 nm
- 최종 ¹H-NMR로 구조 분석을 수행하였고, 기 발표 논문과 일치하는 결과를 나타내어 동일 물질로 판정한 최종 결과를 보고함.
- * 관련 논문 : Identification of a new tadalafil analogue dipropylaminotadalafil in a dietary supplement. Food Additives and Contaminants : Part A, 33:6, 953~958, 2016

□ 신종 발기부전치료제 유사체 규명

- 현재까지 전세계적으로 발기부전치료제 유사체(PDE-5i : phosphodiesterase type 5 inhibitors)는 80개 성분이 규명되어 있으며 이중 40개 성분(50%)을 싱가포르와 한국이 세계최초로 규명하여 오고 있음
- 불법으로 사용된 이들 성분들은 주로 건강기능식품 제품에서 많이 발견되고 있으며, 우선 신종 부정유해물질 유사체의 스크리닝을 위해 HPLC-UV, LC/MS/MS, HR/MS(Obi-trap)가 많이 사용되고 있으며, 구조 분석 및 확인을 위해 Nuclear magnetic resonance (NMR)을 적용하고 있음.
- 지금까지 싱가포르에서 세계최초로 규명한 발기부전치료제 유사체 성분은 총 17개 성분이다.

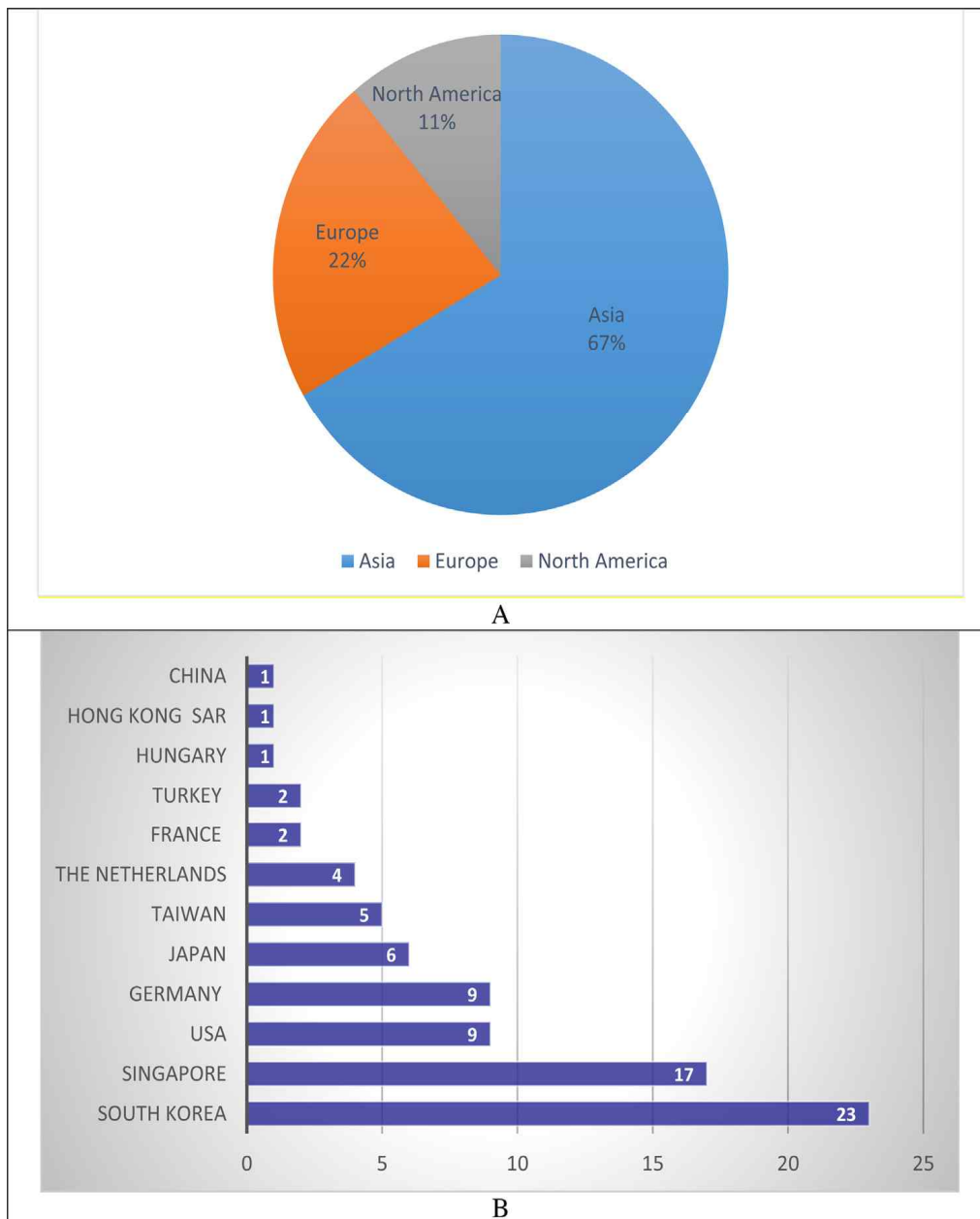


그림 12. 건강기능식품중 검출된 신종 발기부전치료제 유사체의 대륙별 분포 (A)
및 국가별 규명된 신종 발기부전치료제 유사체 수 (B)

* 출처 : J. Pharm. Biomed. Anal. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.031>) (2017)

표 1. 싱가포르의 세계 최초 발기부전치료제 유사체 규명현황

연도	성분명	제품형태	사용된 분석기술
2006	Aminotadalafil	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
	Hydroxyacetildenafil	Premixed bulk powder	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS,
2008	Thioquinapiperifil	Tablets, capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS LC-TOF-MS
	Thiosildenafil	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
	Thiohomosildenafil	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
	Benzamidenafil	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
	Acetil acid	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
2009	Hydroxythiohomosildenafil	Capsule	HPLC-UV, LC/MS/MS HR/MS, IR, NMR
2010	Interaction product of aminotadalafil and 5-hydroxymethylfurfural	Candies	HPLC-UV, LC/MS/MS LC-TOF-MS, IR, NMR
2011	Dithio-desmethylcarbodenafil	Tablets	HPLC-UV, LC-Obitrap XL FTMS, IR, NMR
2012	Propoxyphenyl aildenafil	Premixed bulk powder	HPLC-UV, LC-Obitrap XL FTMS
	Propoxyphenyl thioaildenafil	Premixed bulk powder	HPLC-UV, LC-Obitrap XL FTMS, IR, NMR
2013	Descarbonsildenafil	Functional coffee	UV, HPLC-UV, LC/MS/MS, LC-TOF-MS, IR, NMR
	Propoxyphenyl hydroxyhomosildenafil	Bulk powder	HPLC-UV, LC-Obitrap XL FTMS
2014	Propoxyphenyl isobutyl aildenafil	Premixed bulk powder	HPLC-UV, LC/MS/MS, LC- TOF-MS, XL FTMS, NMR
2016	Cyclopentyl nortadalafil	Capsule	HPLC-UV, LC-Obitrap XL FTMS, NMR
2017	3,5-dimethylpiperazinyl dithiodesmethylcarbodenafil	Capsule	HPLC-UV, Obitrap Exactive IR, NMR

마. 생약 중 부정유해물질 분석법

보건과학청의 생약중 부정유해물질 분석가능 성분은 총 32개으로 동시분석이 가능하며, 이 중 ephdra alkaloids, aconite alkaloids에 대한 분석 교육을 실시하였다.

< 생약중 부정유해물질 분석가능 성분 >

1. Aconitine 2. Mesaconitine 3. Hypaconitine
4. Aristolochic acids I 5. Aristolochic acids II 6. Artemisinin
7. Atropine 8. Berberine 9. Bufotenine 10. Colchicine
11. Demecolcine 12. Digitoxigenin 13. Digitoxin 14. Digoxigenin
15. Digoxin 16. Dopamine 17. Ephedrine 18. Pseudoephedrine
19. Levodopa 20. Lobelanidine 21. Lobeline 22. Methoxsalen
23. N,N-dimethyltryptamine 24. Physostigmine 25. Pilocarpine
26. Solanidine 27. Solasodine 28. Chaconine 29. Solanine
30. Strychnine 31. Tetrahydropalmatine 32. Yohimbine

* 출처 : J. of Pharma. and Biome^o. Analysis, 115, 169~173 (2015)

표 2. 싱가포르 보건과학청에서 2013~2014년 생약 제품중 검출한 독성물질(toxic natural substances) 목록

독성물질명	2013년	2014년	검출농도 범위
Aconitine	29	17	5ng/g ~ 3.6ug/g
Mesaconitine	32	27	5ng/g ~ 8.7ug/g
Hypaconitine	23	19	5ng/g ~ 48ug/g
Aristolochic acid I	0	2	0.7ng/g ~ 0.9ug/g
Ephedrine	69	50	5ng/g ~ 8.7mg/g
Pseudoephedrine	69	51	5ng/g ~ 3.9mg/g
Strychnine	1	0	20mg/g
Tetrahydropalmatine	1	2	50ng/g ~ 71mg/g
Yohimbine	3	10-	5ng/g ~ 1mg/g

□ LC-MSMS에 의한 생약 제품중 ephedra alkaloids 분석

마황(ephedra alkaloids)에 대한 분석은 지표물질로 에페드린 및 유사체 3종에 대해 LC-MS/MS(Q-trap 5500 : Liquid chromatography hybrid tandem mass spectrometry) 장비를 이용하여 분석을 수행함. Ephedra alkaloid는 기침과 이노 증상을 완화시키는 전통 중약으로 널리 사용되고 있다고 알려져 있으나 싱가포르 법령하에서는 0.1%(w/w)이상 Complementary health products(CHP)에 사용해서는 안되도록 규정하고 있음.

○ 대상성분

가공된 ma huang/ephedra plant 추출물과 dietary supplement중 ephedrine(E)과 pseudoephedrine(PE)에 대한 정성, 정량시험을 수행함. 이들의 stereoisomers는 MW 165.23으로 모두 같음.

○ 분석절차

① 장비

- LC-MSMS system : Applied Biosystems MDS Sciex 5500 QTRAP hybrid tandem mass spectrometer

② MRM (Multiple Reaction Monitoring) method

< HPLC 분석조건 >

- 칼럼 : Phenylhexyl (150mm×3.0mm ID×5 μ m)
- 이동상 : 5mM ammonium acetate, 3% ACN, 2% acetic acid, 95% H₂O
- 유속 : 0.5 ml/min
- 오븐 온도 : 40℃

MRM

Q1	Q3	CE	CXP
166.3	148.3	20.00	15.50
166.3	133.0	28.45	11.00
166.3	116.8	28.40	15.00
166.3	115.0	35.00	13.00
166.3	90.9	44.00	14.00

- IS로서 ephedrine-D₃ HCl의 ion pair Q1/Q3 = 169.3/151.1을 사 용함

Q1	Q3	CE	CXP
166.3	148.3	20.00	15.50

CUR : 15.00 PSI GS1 : 40.00 PSI
 CAD : Medium GS2 : 40.00 PSI
 IS : 5500.00V DP : 55.00
 TEM : 500℃ EP : 9.00

③ 표준품 제조

- Standard stock solution E와 PE의 농도 : 100ppm
2.5g±0.2mg의 E-HCl, PE-HCl를 정밀히 달아 메탄올로 녹여 25ml로 제조함
- Standard solution E와 PE의 농도 : 1ppm
Standard stock solution E와 PE 각 1ml를 취해 물로 희석하여 100ml로 제조함
- ④ Internal standard solution
 - Stock solution : 100ppm
ephedrine-D3 HCl (1mg/ml in MeOH) 1ml를 물로 희석하여 10ml로 제조함
 - Standard solution : 1ppm
Stock solution을 물로 100배 희석하여 제조함
- ⑤ Working standard solution
 - Standard solution을 물로 희석하여 E는 0~100ppb, PE는 0~50ppb로 제조함 (농도별로 7개 내외 제조)
- ⑥ 시료 전처리
 - 잘 혼합된 시료 0.5±0.05g을 정밀히 달아 50ml 플라스크에 넣고 메탄올 30ml를 가해 60분간 sonication 실시
 - 15분간 실온에서 시료를 냉각시키고 메탄올을 가해 top up
 - 이 액 15ml를 polypropylene conical tube로 옮기고 3000rpm, 5min간 원심분리
 - 상층액 40ul와 IS 100ul를 10ml 플라스크에 넣고 물로 희석(250배 희석)한 다음 0.45 μ m Nylon membrane filter로 여과(분석전 여액 1~2ml는 버림)
 - 별도로 동일한 방법으로 sample blank를 제조
- ⑦ 기기분석 절차

- Solvent blank 주입
- Standard solution 주입
- Sample blank 주입 (2회 이상)
- Solvent blank 주입

⑧ 결과 해석

- E와 PE의 reference standard의 Retention time 확인 ($\pm 0.5\text{min}$)
- 정량 : 검량선 작성후 E와 PE (166.3/148.3)의 ion pair로 측정
- 결과 확인 : 시료와 standard solution에서 얻은 4 ion pair ratio의 편차가 20% 이내, 직선성은 0.99 이상이어야 함
- 시료 농도가 E와 PE의 2ppb 이하인 경우, “Not detected”로 판정하고 E와 PE의 6ppb 이하인 경우 $E < 0.015\%(w/w)$, $PE < E < 0.015\%(w/w)$ 로 판정함

□ LC-MSMS에 의한 생약 제품중 Aconite alkaloids 분석

Aconite alkaloids에 대한 분석은 지표물질로 Aconitine(AC, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, MW : 645.7), Hypaconitine(HA, $C_{33}H_{45}NO_{10}$, MW : 615.7), Mesaconitine(MA, $C_{33}H_{45}NO_{11}$, MW : 631.7), Benzoylaconine(BA, $C_{32}H_{45}NO_{10}$, MW : 603.7), Benzoylhypaconine(BHA, $C_{31}H_{43}NO_9$, MW : 573.3) 및 Benzoylmesaconine(BMA, $C_{31}H_{43}NO_{10}$, MW : 589.3)에 대해 LC-MS/MS(Q-trap 5500 : Liquid chromatography hybrid tandem mass spectrometry) 장비를 이용하여 분석을 수행함.

Aconite alkaloids는 tetrodotoxin-sensitive sodium channel을 막는 잠재적 신경독소로서 특히 흡입, 피부접촉과 입으로 삼킨 경우 매우 독성이 강한 것으로 알려져 있음. 싱가포르 Poison Act Chapter 234 에서 독성물질로 규정하고 있음.

○ 대상성분

- 본 실험에서는 Herbal health products중 Aconitine(AC), Hypaconitine(HA), Mesaconitine(MA)에 대한 정성, 정량시험을 수행함

○ 분석절차

① SPE 용액 제조 및 장비

- SPE washing 용액 : 70ml 5% ammonium hydroxide 용액을 30ml 메탄올과 혼합하여 제조
- SPE elution 용액 : 5ml 5% ammonium hydroxide 용액을 95ml 메탄올과 혼합하여 제조
- SPE extraction 카트리지 : Oasis MCX SPE, 3ml, 60mg (Waters 또는 이와 동등한 것)
- LC-MSMS system : Applied Biosystems MDS Sciex 5500 QTRAP hybrid tandem mass spectrometer

② MRM (Multiple Reaction Monitoring) method

< HPLC 분석조건 >

- 칼럼 : C18 column (150mm×2.1mm ID×3 μ m)
- Injection volume : 5 μ l
- 이동상 : Methanol/1mM ammonium formate in 0.1% formic acid(45/55)
- 유속 : 0.2 ml/min
- 오븐 온도 : 40℃
- Retention time : 12min

MRM

ID	Q1	Q3	CE	CXP
AC-1	646.5	586.3	49	16
AC-2	646.5	368.3	57	30
AC-3	646.5	526.3	54	14
AC-4	646.5	554.4	54	15
HA-1	616.5	524.4	49	15
HA-2	616.5	338.2	54	30
HA-3	616.5	556.3	54	30
HA-4	616.5	464.3	56	45
MA-1	632.5	572.4	44	16
MA-2	632.5	354.0	57	33
MA-3	632.5	540.1	50	52
MA-4	632.5	512.1	47	18

CUR : 20 PSI

GS1 : 40 PSI

CAD : Medium

GS2 : 60 PSI

IS : 5000V

DP : 100

TEM : 500℃

EP : 100

③ 표준품 제조

- Mixed stock standard solution : 40ppm

제조후 3개월간 유효하며, 4℃ 이하에서 보관

- Mixed intermediate standard solution : 10ppm

- Working standard solution

Mixed intermediate standard solution(10ppm)을 희석하여 5, 10, 25, 50 및 100ppb로 제조함

④ 시료 전처리

A. 추출

- 잘 혼합된 시료 1.0±0.1g을 정밀히 달아 10% ammonium hydroxide 용액 1ml 및 diethyl ether 25ml를 가해 잘 섞음
- platform shaker로 1시간, 3,000rpm으로 흔들어 준 다음 실온에서 10분, 4,000rpm으로 원심분리
- diethyl ether층을 50ml 튜브로 옮기고 다시 platform shaker로 30분, 3,000rpm으로 흔들어 준 다음 실온에서 10분, 4,000rpm으로 원심분리
- diethyl ether를 solvent extractor를 사용하여 10l/min의 질소를 통과시켜 증발시키고 여기에 10ml diethyl ether를 가하여 platform shaker로 30분, 3,000rpm으로 흔들어 준 다음 실온에서 10분, 4,000rpm으로 원심분리하고 질소로 증발시킴
- 여기에 5ml 희석액을 넣고 잔류물을 용해시키기 위해 20분간 sonicate함
- 이 액을 0.45 μ m Nylon membrane filter로 여과 (분석전 여액 첫 3~5방울은 버림)

B. SPE 정제

- SPE 카트리지를 10ml 메탄올과 1ml 물을 통과시켜 활성화시킴
- 시료용액 4ml를 카트리지에 통과시킨 다음 0.1% 초산, 1ml 메탄올, 1ml 물과 1ml SPE washing 용액으로 세척

- 카트리지를 충분히 건조시킨 다음 2ml SPE elution 용액으로 시료를 용출 (속도는 10 min 이상으로 함)

* 용출이 안되는 경우는 질소로 용매를 증발시키고 5ml 희석액을 넣고 20분간 sonication한 다음 10ml로 한 다음 0.45 μ m Nylon membrane filter로 여과하여 분석에 사용

⑤ Spiked sample 전처리

- Spiked sample 용액 : 시료 1g에 Mixed intermediate standard 용액 25ul를 넣고 ④에 따라 전처리를 실시함

⑥ Sample blank 전처리

- 시료를 제외한 동일한 용액으로 ④에 따라 전처리를 실시함

⑦ 기기분석 절차

- Solvent blank 주입
- Mixed standard 용액 주입 (2회 이상)
- Solvent blank 주입
- Sample blank 주입
- Sample 용액 주입 (2회 이상) : 반드시 검량선 농도 범위이내
- Spiked sample 용액 주입
- Sample 용액의 peak area가 5ppb 이하인 경우 standard 용액 1ppb를 주입
- Standard 용액 5ppb (system check용) 주입
- Solvent blank 주입

⑧ 결과 해석

- Sample의 peak가 각 reference standard의 Retention time(± 0.5 min)과 일치하는 지 확인
- 정량 : 검량선 작성후 각각 AC(646.5/586.3), HA(616.5/524.4), MA(632.5/572.4)의 ion pair로 측정
- 결과 확인
 - Mixed standard 용액과 sample 용액에서 얻은 3개 ion pair

- ratio 및 peak area의 편차가 20% 이내
- 2회 반복하여 측정한 sample 용액의 peak area의 편차는 20% 이내
- 직선성이 0.99 이상
- Spiked sample 용액의 회수율이 75~120%의 범위이어야 함
- Sample 용액의 농도가 1ppb 이하인 경우, "Not detected (LOD:19ppb)"로 판정하고 5ppb 이하인 경우 "< 63ppb"로 판정

바. 식품중 부정유해물질 분석법

보건과학청은 농식품수의청(Agri-Food and Veterinary Authority)의 분석지원을 주목적으로 하며 경찰청, 세관 등 타 정부기관의 검체 뿐만 아니라 일반 회사 및 민원인의 의뢰 검체에 대해서도 분석을 수행하고 있다. 주요 분석대상은 가공식품이며 Mycotoxin, Phytotoxin, Authentification, Food Forensic(Illegal Substances), Food Contact Material, Food Additives, Food Contaminant 등 식품안전 전반에 대한 분석 및 시험법 개발 업무를 진행하고 있으며, 공인분석법은 별도로 규정하지 않고 AOAC, Codex, EU 등에서 발간하는 시험법을 우선적으로 준용하고 있다.

또한 각 학술저널에 발표된 논문을 기반으로 하여 현행 보유하고 있는 분석장비에 적합하게 시료전처리조건, 정제과정을 개선하고 분석기기조건을 설정하여 자체 실험실에 적합하게 운영할 수 있는 분석방법을 문서화하여 운영하고 있으며, 분석기기 제조사의 최신 분석장비를 도입 후 개발된 원리를 이용한 분석법을 적용하는 사례(Illegal food colors)도 있었다.

현재 싱가포르는 외국에서 대부분의 농산물, 가공식품을 수입하고 있으므로 주요 관심 분석분야는 Mycotoxin(alfatoxin, ergot alkaloids, trichothecenes, 3-nitropropionic, ochratoxin, zearalenone등) 및 Food Contaminant(중금속, PCB 등) 등이다.

- * 현재 싱가포르를 주변 ASEAN 10개국(싱가포르, 필리핀, 미얀마, 말레이시아, 라오스, 인도네시아, 캄보디아, 브루나이, 베트남, 태국)과 식품안전과 관련한 협력체계를 구축하고 주도적인 역할을 하고 있음

○ 분석대상 성분

- 식품오염물질(Food Contaminants), 진균독(Mycotoxins), 동물의약품성분(Veterinary Drugs), 식품첨가물(Food Additives), 오일분석(Oil Analysis), 기구 및 용기포장(Plastics/Foodware/Packaging), 주류(Alcohol), 식품진위판별(Authenticity of foods) 및 식품중 불법의약품, 독성물질(Drugs/Poisons)

<상세한 분석 항목>

a. 식품오염물질

Radioactivity : Cesium-134, 137 and Iodine -131

3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), Acetaldehyde, Acrylamide

Anatoxin A, Cyindrospermopsin, Dicyandiamide (DCD)

Ethyl carbamate, Formaldehyde, Hydrocyanic acid, Inorganic Arsenic

Malachite green & Leucomalachite green dyes

Melamine and Cyanuric acid, Metals (Al, As ~ Si, Sn, Sr, V, Zn)

Microcystins (RR, LR, LA, YR), Mineral hydrocarbon

PAHs including Benzo[a]pyrene, Perchlorate, Polychlorinated biphenyls

Polybrominated Diphenyl Ethers, Semicarbazide, Volatiles eg. Benzene

b. 진균독

Enniatins, Sterigmatocystin, Beauvericin, Ergot alkaloids

Aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and M2, Citrinin, Deoxynivalenol

Fumonisin B1 and B2, Moniliformin, Ochratoxin A, Patulin

Trichothecenes, Nitropropanol, Zearalenone

c. 동물용의약품

Chloramphenicol, Nitrofurantoin and metabolites, Oxytetracycline

Streptomycin, Thiamphenicol

d. 식품첨가물

Antioxidant (BHA, BHT, Gallates, TBHQ)

Artificial sweeteners (Acesulfame K, Alitame, Aspartame, Cyclamate, Neohesperidine, Neotame, Saccharin, Steviol glycosides, Sucralose)

Coumarin, Isosafrole and safrole, Non-permitted colours

Para Red and Sudan I, II, III, IV, Potassium bromate

Preservatives (Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl parabens, Benzoic acid, Sorbic acid, Sulphur dioxide, Salicylic acid, Sodium nitrate and nitrite, Propionic acid, Dehydroacetic acid), Synthetic organic colour, Melamine

e. 오일분석

Acid value, Cloud point, Cold test, Colour, Epoxidised oil, Erucic acid

Free fatty acid, Halphen test, Insoluble impurities, Iodine value

Kerosene and diesel, Kirschner value, Peroxide value

Polar compounds, Polenske value, Rancidity, Refractive index

Reichert value, Saponification value, Slip point, Titre, Trans fatty acid

Unsaponifiable matter

f. 기구 및 용기포장

Base Material, Bisphenol A, Epoxidised Soya Bean Oil (ESBO)

Leachable metals, Migration of styrene, Nonyl phenol

Overall migration, Plasticisers (Adipates, Phthalates, Dibutyl sebacate and Acetyl tributyl citrate), Styrene Monomer, Vinyl chloride monomer

g. 주류

Alcoholic strength, Butanol, Chloroform, Diethyl phthalate

Ethyl acetate, Iso-butanol, Iso-propanol, Methanol, Propanol

Tert-butanol

h. 식품 진위판별

Authenticity of saffron, Authenticity of rice vinegar

Authenticity of honey, Authenticity of wine

Authenticity of black moss, Authenticity of royal jelly

I. 품질 불량 확인

Histamine in fish, Peroxide value, Polar compounds in oil

Total volatile nitrogen in fish, Trimethylamine in fish

j. 식품중 불법의약품 및 독성물질

Common poisons screening, Hormones and steroids

Morphine, Naphthalene, Screening of “weight loss” beverages for Sibutramine and its analogues

Tetrahydrocannabinol, Cannabinol and Cannabidiol

**□ UPLC에 의한 곡류중 Aflatoxins B1, B2, G1 and G2 분석
(Immunoaffinity Column Chromatography)**

식품중 aflatoxin을 immunoaffinity column(이 컬럼에는 고상층에 monoclonal antibody가 gel suspension 되어있고 시료중의 aflatoxin B1, B2, G1과 G2가 흡착되게 됨)을 통해 추출한 다음 분리하여 검출함.

주요 분석과정은 Immunoaffinity column을 먼저 물로 세정하여 외부의 non-specific material을 제거하고 결합된 시료중 toxin을 메탄올로 추출한 다음 형광검출기(fluorescence detector)가 부착된 Liquid chromatograph로 각 표준품과 비교하여 aflatoxin B1, B2, G1과 G2를 측정함.

○ 분석대상시료 : 옥수수

○ 각 standard의 전처리 및 표준화

- UV spectrophotometer로 측정(330~370 nm)하고 6개월마다 제조함
- Standard의 농도는 25, 50, 100, 150, 250, 500, 1000ng/L로 조제함

○ 시료 전처리

- 시료 25g을 정밀히 달아 NaCl 5 및 추출용매(메탄올 또는 아세토니트릴) 100ml를 넣고 30분간 잘 흔들어 줌. 이후 여과(Watman 40)한 다음 필요시 원심분리하여 immunoaffinity column chromatography를 함

○ HPLC 분석조건

- 컬럼 : UPLC C₁₈ (100mm×2.1mm ID×1.7 μ m)
- 유속 : 0.4 ml/min
- Run time : 5 min
- 형광검출기 : excitation 365nm, emission 455nm
- Weak wash : 3/1/1 (ultrapure water/MeOH/ACN)
Strong wash : 5/1/1 (ACN/IPA/ultrapure water)

○ 결과 계산

각 aflatoxin B1, B2, G1과 G2의 표준품에 대한 검량곡선을 작성하여 계산함(ng/L)

단, 회수율은 75~125% 범위이내이어야 함.

본 실험에서의 Detection limit(LOD)는 0.05ppb(w/w), Quantitation limit(LOQ)는 0.15ppb(w/w)이었음.

- UFLC에 의한 식품중 Benzoic acid, Sorbic acid, Four parabens(methyl, ethyl, propyl and butyl) 및 Dehydroacetic acid의 동시분석

(Ultra Fast Liquid Chromatography)

식품중 benzoic acid, sorbic acid, 4종의 parabens과 dehydroacetic acid를 70% 에탄올-물 혼합액으로 추출한 다음 여과함.

여과물은 UV 검출기로 240nm(benzoic acid), 260nm(sorbic acid, 4종의 parabens) 및 272nm(dehydroacetic acid)에서 2.7um C18(100×3.00mm) 컬럼이 장착된 역상 UFLC로 분석을 실시함. 표준 검량곡선과 시료의 유지시간(retention time)과 면적(area)을 비교하여 정성 및 정량함.

- 적용시료 : 음료류, 농산물, 밀가루 제품(타피오카 전문, 밀가루, 패스트리, 조리식품), 소스류와 향신료류

* 본 훈련시는 토마토소스를 시료로 하여 분석함

- 정성한계(LOD)와 정량한계(LOQ)

- LOD : benzoic acid 20mg/kg, 그 외는 10mg/kg

- LOQ : benzoic acid 60mg/kg, 그 외는 30mg/kg

* 모든 분석시료의 회수율은 80~120% 이내이어야 함

- HPLC TANDEM MS에 의한 Neohesperidin

dihydrochalcone, alitame, neotame and sucralose의 분석

비영양성 즉 칼로리가 없는 감미료(sugar free, reduced-calori food)로 Neohesperidin dihydrochalcone, 알리탐, 네오탐, 수크랄로스, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 삭카린, 사이클라메이트, 스테비아, Thaumatin 등이 있으며 이 중 4종 인공감미료에 대하여 LC/MS/MS로 정성 및 정량함

- 적용시료 : 건조과실류와 채소류, 음료류
 - * 본 훈련시는 김치류를 시료로 하여 분석함
- standard의 전처리
 - Stock standard의 농도는 50 ug/ml, working standard 농도는 50ng/ml로 제조
- 시료 전처리
 - 액상시료 : 시료 1g을 정밀히 달아 4ml 물에 녹여 잘 섞음
 - 고형시료 : 시료 5g을 정밀히 달아 25ml 물을 넣어 5분, 6,000rpm으로 원심분리한후 정제
- 정제(Clean up)
 - Waters HLB 3cc 카트리지가 및 이와 동등한 것 사용
- 장비 : LC/MS/MS(API 4000), negative mode
HPLC(Agilent 1100)
 - 컬럼 : Zorbox XDBC-8 및 이와 동등한 것
- 정성한계(LOD)
 - LOD : 대상 인공감미료 모두 각각 30 ppb
단, 수크랄로스는 싱가포르의 Food regulation중 사용기준을 고려하여 보고서 기재시는 4,000ppb로 표시

사. 부정유해물질 분석법에 대한 연구동향

□ HSA의 의약품분야 최신 연구과제 및 방향 (2017년)

싱가포르의 의약품 분야 연구방향은 주로 최신에 도입된 분석장비(LC/HR-MS, LC/DAD/MS)를 이용하여 기존 장비(LC/DAD, GC/MS)한 스크리닝 분석법을 대체하고, 생약제품중의 독성물질 분석법(주로 천연식물중 alkaloids 성분) 개발 및 ISO/IEC 17025 인정을 위한 밸리데이션을 주목적으로 수행되고 있으며 향후에도 이와 유사한 방향으로 수행될 계획이다.

- ① LC/HR-MS에 의한 스크리닝 분석법 개발
- ② ADR 및 Seized samples 중 common toxic substance의 분석법 개발 (연간 10개 성분)
- ③ 생약제품중 Aristolochic acid I 및 II의 분석법 개발
- ④ 생약제품중 THP(tetrahydropalmatine)의 분석법 개발
- ⑤ LC/DAD/MS에 의한 스크리닝 분석법 개발
- ⑥ Microwave를 이용한 중금속 분석법 개선 (연간 4개 성분)
- ⑦ 잔류농약 성분에 대한 밸리데이션 (총 180개 성분)

□ HSA의 식품안전분야 최신 연구과제 및 방향 (2016~2015년)

싱가포르의 식품안전분야 연구방향은 Mycotoxins의 스크리닝법 개선 및 모니터링, 식품 접촉 물질(기구 및 용기)의 안전확보, 오염물질 및 식품첨가물 스크리닝과 밸리데이션 등에 중점을 두고 수행되고 있다.

- ① 가짜 식품 방지를 방안
- ② LC/MS/MS에 의한 통조림 식품의 비스페놀 A 및 그 유도체의 분석
- ③ 아시아 허브차중 피롤리딘 알칼로이드(Pyrrolizidine alkaloids)의 스크리닝
- ④ 농산물중 Mycotoxins(aflatoxins과 ochratoxins A)의 스크리닝
- ⑤ 식품 접촉 물질의 안전성 관리 방안 도출
- ⑥ 식품중 미지의 불법첨가물 모니터링

4. 실험실 운영시스템

가. 시험분석 검체의 접수 및 결과보고서 회신 절차

- 보건과학청에 의뢰되는 의약품 시험분석 검체는 크게 Commercial premarket 검체와 Post market 검체 등 2가지로 분류되고 있다.

1) Commercial premarket 의뢰검체

- 개인, 보건과학청내 타부서(HPRG), 일반회사 실험실의 Cross-quality check, 기타(병원) 등으로 나뉘어 의뢰되고 있으며, 각각의 목적에 따라 Common posions screening(Androgeric steroids, erectogenic agents 등 30여개 항목), Heavy metals(납, 비소, 수은, 구리, 카드뮴 등), 기타 등 3개의 큰 분류로 나뉘어 항목을 정해 일정 분석비용을 납부한다.
- 통상 항목당 SGD 100 내외의 비용이 소요되며, 중금속은 SGD 200~300, 독성시험의 경우 약 SGD 1,000의 의뢰비용을 제출하여야 한다. 특이한 사항은 개인뿐만아니라 정부기관끼리 의뢰하는 경우도 기관간 비용을 제출하여야 하는 점이 한국과 차이가 있다.
- 접수는 보건과학청내 1층 접수창구가 있으며, 회신의 경우 분석자료는 기관내에 보관하고(시험일지) 최종분석결과(시험성적서)만 의뢰인에게 통보한다. 일부 접수후에 표준품이 없는 사유 등으로 인해 시험불가로 취소하는 경우도 있다.
- 통상 시험일지는 8년간 보관하며, 부적합 판정인 경우에는 Health Products Regulation Group(HPRG)에 통보하여 사후처리에 활용한다. 적합검체는 30일 보관후 폐기한다.

ACK001(04)

Pharmaceutical Laboratory
Pharmaceutical Division
Applied Sciences Group
Health Sciences Authority
11 Outram Road Singapore 169078



SECTION A: REQUEST FOR TESTING SERVICE FROM PHARMACEUTICAL LABORATORY

NOTE:

- (i) This form must be completed and signed by an authorised person, and submitted to Pharmaceutical Laboratory together with the email/request form from the local regulatory authority stating the test(s) required for the sample(s).
- (ii) Pharmaceutical Laboratory may, after reviewing your answers, request for more information from you if necessary.
- (iii) Pharmaceutical Laboratory reserves the right to not agree to perform any testing service. Therefore, please do not send any sample to Pharmaceutical Laboratory until the Laboratory has confirmed its acceptance of your request for testing.
- (iv) In the event that Pharmaceutical Laboratory agrees to perform the test(s), the terms and conditions in Section B of this form will apply.

Test Request:

1. Please check the relevant boxes:

- ☐ Common Poisons Screening
- ☐ Heavy Metals (*Lead, Arsenic, Mercury, Copper, Cadmium) * *Delete when necessary*
- ☐ Others (Please specify: _____)

2. Product(s) Description (if different from label):

3. Has a sample of the product from the same manufacturing batch been tested by Pharmaceutical Laboratory before?

If your answer is "yes", please furnish the laboratory report number:

4. The test requested is for (please tick the appropriate boxes):

- ☐ Personal information
- ☐ Compliance with HPRG
- ☐ Cross-quality check
- ☐ Others, please specify _____

그림 13. 의약품 분석 신청서 양식

Health Sciences Authority
11 Outram Road Singapore 169078
Tel: 65 6213 0838 Fax: 65 6213 0749
Website: www.hsa.gov.sg



Case Number: _____

Date: _____

Name of Client / Company: _____

Dear Sir / Mdm

RE: ACKNOWLEDGEMENT OF SUBMISSION OF SAMPLE(S) FOR TESTING

1. Thank you for sending your sample(s) to HSA's Food Safety Division (FSD) for analysis.
2. We acknowledge the submission of your sample(s) for testing and the attached signed Submission Form. We will proceed to conduct the testing in accordance with the particulars and terms stated in the Submission Form.
3. If you need any clarification or information, please contact the following officers :-

Fatimah Bte Khalid : 6213 0806
Mr Gerald Chung : 6213 8971
Ms Li Fangyan : 6213 8922

Thank you.

Yours faithfully

Customer Service Officer
for and on behalf of
Food Safety Division
Applied Sciences Group
Health Sciences Authority

Approved by: Ms Angela Li
Approved date: 24 Nov 2016

Page 1 of 3
Effective date: 24 Nov 2016

그림 14. 식품 분석 신청서 양식

2) post-market 의뢰검체

- 주로 경찰 또는 검찰 등에서 의뢰되는 불법의심 검체(Seized sample)이며, 대부분 부적합 판정을 받는 경우가 많다. 접수는 관련부서(의약품, 식품)에서 직접 접수하고 처리한다.

3) 검체 등 실험실 관리

- 우리나라와 유사하게 모든 의뢰검체는 LIMS system(LISA, STARLIMS V.10)에 등록하고 labeling(2장 인쇄 - 한장은 검체에, 한장은 의뢰서류에 부착)하여 관리한다.
- 의약품의 경우 통상 실험자 1인당 월간 20여개의 검체를 처리하고 있으며, 의뢰검체당 통상 2~3주 분석시간 소요된다.
- 적합검체와 부적합 검체를 분리하여 관리하고 열쇠 등을 이용해 보안을 유지한다.
- 실험실내는 반드시 실험복 착용 및 고글을 끼고, 노란색 라인을 그려 준비없이 안쪽으로 들어가지 못하도록 규정하고 있다.
- 실험대는 분야별로 분리하여 교차오염이 없도록 관리하고 있다.
또한 폐기도 nonchlorinated waste와 chlorinated waste로 분리하여 실험자 안전관리에 신경을 쓰고 있다.
- 표준품 관리 : 보관조건 3도, 습도는 30%로 유지한다.
(첨부분서 2. 시험의뢰 요청서 서식 : 홈페이지에서 다운로드 가능)

나. 싱가포르 작업장 안전 및 보건법

○ HSA-WSH ACT(workplace safety and health act) : 2006.3.1 발효

- Laboratory Safety Awareness, Risk Management 등 실험실내 각종 사고에 대비하고 사고발생시 즉각적인 대응방법 등을 규정하고 있다.
- 연간 2회는 반드시 안전교육에 참여하여야 한다.

※ 출처 : spice.hsacorp.gov.sg

다. 해외 의약품 정보 수집 및 자료 발간

- HSA의 Health products Regulation Group에 속해 있는 vigilance and compliance branch는 국내외 불법 의약품 등 기관에서 담당하는 분야의 모든 안전정보 수집 및 관리를 담당하고 있다.

* 동 부서는 보건과학청 별관에 위치

- 주소 : 11 Biopolis Way #11-01 Helios Singapore 138667

전화 : (65) 6866-1111, 팩스 : (65) 6478-9069

Email : HSA_Productsafety@hsa.gov.sg

- 특히 해외 부정물질 사례 정보를 주기적으로 수집하여 싱가포르내 관련 법령과 주의사항, 해당 성분에 대한 정보를 홈페이지내 게재하여 제공하고 있다.

최근 2017.5.5일자로 홈페이지에 게재된 사례는 다음과 같다.



SINGAPORE, 5 MAY 2017

HSA UPDATES

"HSA UPDATES" addresses topics of current public interest, and is subject to change as more information becomes available.

HSA UPDATES NO 1/2017

HSA UPDATES ON FOREIGN ALERTS ISSUED ON ADULTERATED HEALTH PRODUCTS FOUND IN OTHER COUNTRIES

The Health Sciences Authority (HSA) would like to update the public on adulterated health products found by regulatory agencies overseas between January and March 2017. This information is provided to increase awareness on safety issues of health products reported overseas, which may impact our consumers. Please refer to Annex A and B of the pdf version for the list of adulterated health products and the possible side effects of the undeclared potent ingredients.

Local Situation

2 To-date, these products are not detected to be sold in Singapore. Nevertheless, there is a possibility that consumers may have purchased them over the Internet, or from overseas.

HSA's Advisory

- 3 Members of the public are advised to:
- Stop consuming the products if you have purchased or are consuming any of them, and consult a doctor if you are feeling unwell.
 - Avoid buying any of the products when abroad.
 - Be wary of products that promise quick and miraculous results or carry exaggerated claims like "100% safe", "no side effects" or "scientifically proven". Consumers should also be cautious of products that produce unexpected quick recovery of medical conditions. Consult your doctor or pharmacist if you need help for the management of your acute and chronic medical symptoms and conditions (e.g. diabetes, hypertension, eczema).
 - Exercise caution when purchasing health products online or from sources (either local or overseas) which you may not be familiar with, even if well-meaning friends or relatives have recommended them. You cannot be certain where and how these products were made. They may be illegal, counterfeit or substandard, and may contain undeclared ingredients which can harm your health. If buying health products online, we encourage you

to buy them from websites with an established retail presence in Singapore.

4 Additionally, members of the public are encouraged to visit www.healthdangers.sg to learn more about the dangers of buying health products from dubious sources.

5 Members of the public who come across the sale and supply of these adulterated products or other illegal products in Singapore may contact HSA's Enforcement Branch at Tel: 6866-3485 during office hours (Monday to Friday) or email: hsa_is@hsa.gov.sg.

**HEALTH SCIENCES AUTHORITY
SINGAPORE
5 MAY 2017**

▪ **About the Health Sciences Authority (HSA)**

The Health Sciences Authority (HSA) applies medical, pharmaceutical and scientific expertise through its three professional groups, Health Products Regulation, Blood Services and Applied Sciences, to protect and advance national health and safety. HSA is a multidisciplinary authority. It serves as the national regulator for health products, ensuring they are wisely regulated to meet standards of safety, quality and efficacy. As the national blood service, it is responsible for providing a safe and adequate blood supply. It also applies specialised scientific, forensic, investigative and analytical capabilities in serving the administration of justice. For more details, visit <http://www.hsa.gov.sg/>.

For more updates on public health and safety matters, follow us on Twitter at [www.twitter.com/HSAsg](https://twitter.com/HSAsg).

▪ **About HSA Updates**

The "HSA Updates" seeks to provide current information, in a consistent and accurate manner, on topics of public interest. For all issues of HSA Updates, please visit www.hsa.gov.sg click "News & Events", and select "HSA Updates".

Media representatives are welcome to send any queries to the Corporate Communications Department @ HSA.

그림 15. HSA의 해외 부정물질 정보 제공 사례(2017.05.05)

Ⅲ. 결론

1. 주요내용 요지 및 제안사항

가. 부정유해물질의 식의약품 관련 규정 및 조직 비교

- 싱가포르의 의약품분야에 관한 법령은 Health Products Act, Poisons Act 및 Medicines Act의 3가지에 모두 포함되고 있으며, 식품분야에 관한 법령은 Sale of Food Act의 단일법령으로 통합적으로 관리되고 있다. 특히 의약품의 부정유해물질 성분은 현재 Poisons Act에 명시되어 있다.

또한 하위 관련 규정은 의약품 분야는 법률상 별도로 명시되어 있지 않고 대부분 ASEAN directive 등의 가이드라인을 준용하고 있으며, 식품분야는 Food Regulation로 규정하고 있고 상세히 기술되지 않은 규격과 기준은 CODEX 기준을 따르도록 하고는 바, 이는 싱가포르가 작은 도시국가라는 점을 고려하여 위와 같이 운용하고 있는 것으로 설명될 수 있다.

- 우리나라의 경우 이와 대조적으로 의약품 분야는 약사법, 마약관리법, 화장품법 및 식의약품 등의 시험검사에 관한 법류, 식품 분야는 식품위생법, 건강기능식품법 등 각 분야별로 분류되어 제정되어 있으며, 하위 규정 및 고시도 상세히 만들어지고 연중 수시로 개정되고 있어 양국간에 법령과 규정의 운영방식에는 다소 차이가 있다.

상호 양국간의 국내외 사정에 따라 운영되는 법률에 대해 법령, 규정에 대한 시스템 차이를 잘 이해함으로서 향후 우리나라의 식·의약품이 싱가포르에 지속적으로 수입되고 교역량도 늘어나고 있는 추세에서 식품과 의약품에 대한 국제협력 또는 무역마찰시 잘 활용할 필요가 있다고 사료된다.

표 3. 싱가포르와 우리나라의 식·의약품관련 법률과 규정 비교

	Singapore	Korea
Drug Area	< Act > ○ Health Products Act (19 Aug. 2016) ○ Poisons Act ○ Medicines Act ○ Misuse of Drugs Act < Regulation > ○ ASEAN Harmonization of Traditional Medicines and Health Supplements ○ ASEAN Cosmetic Directive ○ Guidelines on the control of Cosmetic Products	< Act > ○ Pharmaceutical Affairs Act ○ Narcotics Control Act ○ Cosmetic Act ○ Testing and Inspection on Food and Drugs Act < Regulation > ○ Korea Pharmacopiea ○ Specification on Herbal medicines expect Korea Pharmacopiea ○ Safety standard on Cosmetics ○ Standard and Testing methods on Functional Cosmetics ○ Designation, Specification and Test method of Tar colors in Phamaceuticals
Food Area	< Act > ○ Sale of Food Act < Regulation > ○ Food Regulation	< Act > ○ Food Sanitation Act ○ Health Functional Food Act ○ Testing and Inspection on Food and Drugs Act < Regulation > ○ Food Code ○ Food Additives Code ○ Health Functional Food Code ○ Food Utensils, Containers and Packages Code

- 의약품 분야의 분석관련 싱가포르 조직은 주로 보건과학청이 담당하며, 식품 분야는 농식품수의청(AVA, Agri-Food and Veterinary Authority)에서 정책 및 법률을 담당하고 분석은 보건과학청이 담당하고 있다. 우리나라의 경우 식품의약품안전평가원과 6개 지방청에서 식품과 의약품에 대한 분석을 수행하고 있어 양 기관간 기능이 매우 유사하다.
- 싱가포르의 법령 및 규정 제·개정 기관, 심사기관 및 시험분석 수행기관의 분리 측면에서 우리나라 식품의약품안전처의 효율적 기능 운영 방안 모색에 비교 및 참고할 수 있을 것이다.

표 4. 싱가포르와 우리나라의 식·의약품관련 조직 비교

	Singapore	Korea
Drug Area	< HSA > ○ Pharmaceutical laboratory (Chemical Metrology)	< NIFDS > ○ Drug Research Division ○ Herbal Medicine Research Division ○ Cosmetics Research Division ○ Advanced Analysis Team (Illegal compounds)
Food Area	< HSA > ○ Food Safety laboratory (Chemical Metrology) < AVA(Agri-Food and Veterinary Authority) > ○ Laboratories Group Authority	< NIFDS > ○ Food Safety Risk Assessment Division (GMO analysis) ○ Pesticide and Veterinary Drug Residues Division ○ Food Contaminants Division (Heavy metals, Mycotoxins) ○ Food Additives and Packages Division ○ Nutritional and Functional Food Research Team ○ New Hazardous Substance Team ○ Advanced Analysis Team (Illegal compounds) < MFDS > ○ 6 regional KFDAs

* Agencies related to analysis on Food and Drug in Korea

- 6 regional KFDAs / Customs Laboratory and Scientific Service
- National Forensic Service / Supreme Prosecutor's Office
- 16 Institute of Health and Environment(each cities and province)

나. 부정유해물질 식의약품 분석시스템

- 싱가포르의 부정유해물질분석은 주로 기 분석한 In-house library를 구축하고 분석시 1차적으로 LC/DAD로 스크리닝한후 의심되는 성분에 한해 Reference standard material과 비교하여 LC/MS, GC/MS로 최종 정성, 정량하고 있다. 그러나 우리나라는 약효 분류에 따라 처음부터 대부분 Reference standard material을 적용하여 LC/DAD, GC/MS 등으로 정성시험을 하고 LC/MS/MS로 한번 더 정성, 정량분석을 하는 절차를 가지고 있어 스크리닝 및 정량 분석 시스템에 다소 차이가 있다.
- 향후 연구인력, 비용, 시간 등을 고려한 절감 측면에서 볼 때, 우리 분석실험실에서도 의뢰검체에 대해 매 분석시마다 Reference standard material을 구매하여 분석에 적용하기 보다는 싱가포르 실험실과 같이 1차적으로 In-house library를 점진적으로 구축하여 적용한 스크리닝 시스템과 2차적으로 LC/MS/MS 또는 HR/MS (Obitrap)를 활용한 확인 시스템(정성, 정량시험)을 구축하는 것이 효율적인 방법이 될 수 있다고 생각되며 향후 적극적으로 검토할 필요가 있다.

표 5. 싱가포르와 우리나라의 식·의약품관련 분석시스템

	Singapore (HSA)	Korea (NIFDS)
Procedure	Step 1. Screening Step 2. Confirmation	Simultaneous screening and confirmation (Not separated)
Instruments	< Screening > LC/DAD, GC/MS, LC/DAD/MS < Confirmation > LC/MSMS, LC/HRMS (Orbitrap)	LC/DAD, GC/MS, LC-Q-TOF-MS LC/MSMS, LC/HRMS (Orbitrap)
Analytical method	< Screening > Library matching (RT, DAD Spectra, Fragment Spectra) < Confirmation > Directly Reference standards matching	Directly Reference standards matching (RT, DAD Spectra, Fragment Spectra)
Scope	< GC/MS > In-house library : 524 Commercial Library : 500,000 < LC/DAD > In-house library : 1,006 Commercial Library : 3,199	Reference standards * In case of absence, we synthesize the standard (new analogues, narcotics, expensive drugs etc.)

- 또한 신종 부정물질 유사체 규명에 대해서는 최근 건강기능식품 등에 법적으로 사용이 불가능한 발기부전치료제, 비만치료제 등 의약품 성분과 유사한 화학구조를 가진 물질을 의도적으로 혼입한 사례가 증가함에 따라 이러한 신종 부정물질 유사체를 규명 및 검출하여 대내외에 발표하여 유통을 차단하고자 하는 연구를 각국에서 도전적으로 수행하여 오고 있으며 우리나라 뿐아니라 싱가포르도 매우 중점을 두고 있는 분야이다.(전세계 발기부전치료제 유사체 규명 결과의 약 50%를 우리나라와 싱가포르가 차지) 현재까지 신종 발기부전치료제 유사체 분석성분에 대해 우리나라는 82개 성분, 싱가포르는 70개 성분을 규명할 수 있는 능력을 보유하고 있으나 국가간 중복되는 성분, 단독으로 분석할 수 있는 성분에 차이가 있으므로 상호 미확보된 표준품에 대한 제조기술 교류 및 확립된 분석기술 협력을 통해 상호 보완적인 역할을 한다면 보다 효율적인 국가차원의 부정물질 관리 및 유통 차단이 가능할 것으로 생각된다.

표 6. 최근 3년간 세계 신종 발기부전치료제 유사물질 규명현황

년도	성분명	발표 국가	구분
2014	Propoxyphenyl isobutyl aildenafil	싱가포르	실데나필류
	Isonitrosoprodenafil	독일	
	Dithiodesethylcarbodenafil	독일	
	Norcrbodenafil	독일	
	Ditethylaminopretadalafil	중국	
2015	Homotadalafil	대한민국	타다라필류
	Bisprehomotadalafil	대한민국	
	2-Hydroxyethylnortadalafil	미국	
2016	N-Phenylpropenyltadalafil	대만	
	Cyclopentyltadalafil	대한민국, 싱가포르	
	<i>trans</i> -Cyclopentyltadalafil	대한민국	
	Bisprecyclopentyltadalafil	대한민국	
	Dipropylaminopretadalafil	대만	
	Biprenortadalafil	대한민국	
	Chloropropanoylpretadalafil	미국	
	Isopropylnortadalafil	대한민국	
	Desethylcarbodenafil	대만	
			실데나필류

표 7. 싱가포르와 우리나라의 신종 발기부전치료제 유사체 분석가능 성분

No.	Singapore (HSA)	Korea (NIFDS)
Total	70	82
1	Acetaminotadalafil	Acetaminotadalafil
2	Acetylwardenafil	Acetylwardenafil
3	Acetil-acid	Acetil acid
4	Aminotadalafil	Aminotadalafil
5	-	Apixaban
6	Avanafil	Avanafil
7	Benzylsildenafil	Benzylsildenafil
8	-	Bisprenortadalafil
9	Carbodenafil	Carbodenafil(=Fondenafil)
10	-	Chlorodenafil
11	-	Chloroimidazosagatriazinone/-5
12	Chloropretadalafil	Chloropretadalafil
13	-	Cinnamylidenafil
14	-	Cyclopentyltadalafil
15	Cyclopentynafil	Cyclopentynafil
16	Dapoxetine	Dapoxetine hydrochloride
17	Desmethylacetildenafil	Demethylhongdenafil
18	Desmethylpiperazinyl Sildenafil Sulfonic acid	Desmethylpiperazinylsildenafil sulfonic acid
19	Nortadalafil	Demethyltadalafil
20	Descabosildenafil	Descarbonsildenafil
21	Desmethyl carbodenafil	Desmethyl carbodenafil
22	-	Desulfovardenafil
23	-	Dichlorodenafil
24	Diethylaminopretadalafil	Diethylaminopretadalafil
25	-	Dimethylacetildenafil
26	Dimethylsildenafil	Dimethylsildenafil
27	-	Dimethylthiosildenafil
28	Dioxohongdenafil	Dioxohongdenafil
29	Dithio-desmethyl carbodenafil	Dithiodesmethylcarbodenafil
30	-	Dithiopropylcarbodenafil
31	-	epi-Aminotadalafil
32	Gendenafil	Gendenafil
33	Homosildenafil	Homosildenafil

34	-	Homotadalafil
35	Acetildenafil	Acetildenafil
36	Hydroxychlorodenafil	Hydroxychlorodenafil
37	Hydroxyhomosildenafil	Hydroxyhomosildenafil
38	Hydroxyacetildenafil	Hydroxyacetildenafil
39	2-Hydroxypropylnortadalafil	2-Hydroxypropylnortadalafil
40	Hydroxythiohomosildenafil	Hydroxythiohomosildenafil
41	Hydroxythio vardenafil	Hydroxythio vardenafil
42	Hydroxyvardenafil	Hydroxyvardenafil
43	-	Icariin
44	Imidazosagatriazinone	Imidazosagatriazinone
45	-	Isopropylnortadalafil
46	-	Lodenafilcarbonate
47	Propoxyphenyl Hydroxyhomosildenafil	Methylhydroxyhomosildenafil (=Propoxyphenyl hydroxyhomosildenafil)
48	-	Mirodenafil
49	-	Mutaprodenafil(=Nitroprodenafil)
50	Tadalafil N-Butyl	N-butyltadalafil
51	N-Desethylvardenafil	N-Desethylvardenafil
52	-	N-Desmethylacetildenafil
53	Desmethyilsildenafil	N-Desmethyilsildenafil
54	Nitrodenafil	Nitrodenafil
55	Norneosildenafil	Norneosildenafil
56	Norneo vardenafil	Norneovardenafil
57	N-Octyl-nortadanafil	Octylnortadalafil
58	Oxohongdenafil	Oxohongdenafil
59	-	Papaverine hydrochloride
60	Piperiacetildenafil	Piperidinohongdenafil
61	Propoxyphenyl sildenafil	Propoxyphenyl sildenafil
62	Propoxyphenyl thioaildenafil	Propoxyphenylthioaildenafil
63	Propoxyphenyl thiohomosildenafil	Propoxyphenyl thiohomosildenafil
64	Propoxyphenyl thiohydroxyhomosildenafil	Propoxyphenyl thiohydroxyhomosildenafil
65	Propoxyphenyl thiosildenafil	Propoxyphenyl thiosildenafil
66	Pseudovardenafil (=Piperidenafil)	Pseudovardenafil(=Piperidenafil)
67	-	Pyrazole N-desmethyilsildenafil
68	-	Sildenafil citrate salt
69	Sildenafil coupled	Sildenafil coupled

70	Isobutylsildenafil	Isobutylsildenafil
71	-	Tadalafil impurity A
72	-	Tadalafil impurity C (=Tadalafil, (6S, 12aR)-)
73	-	Tadalafil
74	Thiohomosildenafil	Thiohomosildenafil
75	-	Thioquinapiperifil
76	Thiosildenafil	Thiosildenafil
77	-	trans-Cyclopentyltadalafil
78	-	<i>trans-Tadalafil</i>
79	Udenafil	Udenafil
80	-	Vardenafil hydrochloride
81	Benzamildenafil(=Xanthoanthrafil)	Benzamildenafil(=Xanthoanthrafil)
82	-	Yohimbine
83	2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7propyl-3 H-mid azol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one	-
84	Cinammylildenafil	-
85	Depiperazinothiosildenafil	-
86	Desethylacetildenafil	-
87	Desethylvaridenafil	-
88	Dithio-desethyl carbodenafil	-
89	Flibanserin	-
90	O-desethyl sildenafil	-
91	Pyrazole N-Desmethyl Sildenafil	-
92	Sildenafil Amide	-
93	Sildenafil Amine HCl	-
94	Propoxyphenyl Aildenafil	-
95	Sildenafil chlorosulfony	-
96	Sildenafil Dimer	-
97	propoxyphenyl isobutyl aildenafil	-
98	Tadalafil N-Ethyl	-
99	Tadalafil related impurity 1 (N-cyclopentyl nortadalafil)	-
100	Thiodimethylsildenafil (Thiomethiosildenafil)	-

다. 싱가포르 보건과학청과 식품의약품안전평가원의 교류 활성화

- 보건과학청 산하 응용과학 부서(Applied Sciences Group) 식품의약품 분석실의 전반적인 시험분석 장비 및 시설, 인력수준은 우리처 식품의약품안전평가원 첨단분석팀 및 관련 부서과 크게 차이가 나지 않는 수준으로 판단된다.
- 싱가포르는 자국의 생산보다는 수입에 의존하는 국가로 다양한 제외국의 식·의약품에 대한 모니터링 시스템이 잘 갖추어져 있어 부정·불법 제품 및 성분에 대한 정보도 많이 보유하고 있는 바, 향후 보다 적극적이고 선제적이며 신속·정확한 시험분석을 위해서는 싱가포르 보건과학청과 우리 기관간의 식품·의약품에 대한 분석경험을 공유하고 기관별로 확보한 분석성분 데이터베이스 및 관련 정보를 주기적으로 교류하여 적극적으로 협력을 증진할 필요성이 있다.

2. 기대효과 및 활용계획

가. 기대효과

- 부정·불량 식·의약품에 대한 신속·정확한 분석결과 제공으로 사전 예방적 안전관리 및 마약, 의약품 등 신종 부정물질의 국내 유입·유통 차단 및 검사강화에 기여
- 부정·불량 식·의약품중 부정유해물질 분석영역 확대를 통한 사각지대 해소로 철저한 식의약품 안전관리 기여
- 부정유해물질 분석을 위한 효율적 실험실 운영 시스템 개선으로 검사결과의 신뢰성 제고
- 부정유해물질 분야에 대한 최신 정보 교환, 학술연구성과 교류 등 싱가포르와의 인적 네트워크 마련 및 전문성 강화

나. 활용계획

- 식·의약품중 부정유해물질 분석기술 습득 및 분석역량 제고를 통해 신속, 정확한 시험분석을 위한 분석기법 적용
- 부정유해물질 분석을 위한 실험실 운영 시스템 개선
- 싱가포르의 부정유해물질 분석법의 검토를 통해 우리나라 분석 매뉴얼 개정시 적극 반영
- 싱가포르의 제도 및 조직 등 수집자료를 우리나라의 식·의약품중 부정유해물질 안전관리 방향 설정시 참고자료로 활용

IV. 수집자료 및 참고문헌

- Progressive Health Sciences Authority Annual Report 2015/16 (2016)
- Health Products Act, Singapore (2016)
- Poisons Act, Singapore (2015)
- Medicines Act, Singapore (2016)
- Misuse of Drugs Act, Singapore (2017)
- Sale of Food Act, Singapore (2002)
- Food Regulations, Singapore (2005)
- Singapore Accreditation Council Directory 2016/17 (2017)
- 싱가포르 실험실 인증절차(SAC-SINGLAS)에 따른 분석법 인증 목록
- 의약품, 화장품, 식품안전 분야 (2017)
- Chee-Leong Kee., Xiaowei Ge, Véronique Gilard, Myriam Malet-Martino and Min-Yong Low : ReviewA review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors(PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements. J. Pharm. Biomed. Anal. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.031>) (2017)
- Michael J Walker, Declan P Naughton , Nawed Deshmukh and D Thorburn Burns : A Review of Methods for the Simultaneous Detection of Illegal Ingredients in Food Supplements. J. of Asso. Pub. Analysts, 44, 51~66 (2016)
- Yun Zeng, Yimin Xu, Chee-Leong Kee, Min-Yong Low and Xiaowei Ge : Analysis of 40 weight loss compounds adulterated in health supplements by liquid chromatography quadrupole linear ion trap mass spectrometry, Drug Test. Analysis(www.drugtestinganalysis.com) (2015)
- Yun Zeng, Yi-Ling Quek, Chee-Leong Kee, Min-Yong Low, Bosco C. Bloodworth and Xiaowei Ge : Analysis of 32 toxic natural substances in herbal products by liquidchromatography quadrupole linear ion trap mass

spectrometry. J. of Pharma. and Biome^ol. Analysis, 115, 169~173 (2015)

- Wai-Tong Tang, Sui-Kay Wong, Tin-Yau Law, Kwok-Chu Pang, Della Sin, and Yin-King Tam : Method for the Determination of Aconitum Alkaloids in Dietary Supplements and Raw Materials by Reversed-Phase Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection and Confirmation by Tandem Mass Spectrometry: Single-Laboratory Validation, J. AOAC Int. 89(6): 1496~1514 (2006)
- Katherine S. Robbins, Romina Shah, Shaun MacMahon, and Lowri S. de Jager : Development of a Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Sulfite in Food. J. Agric. Food Chem. 63, 5126~5132 (2015)
- Request Form : Testing service from Pharmaceutical Laboratory, Health Science Authority, Singapore
- Request Form : Testing service from Food Safety Laboratory, Health Science Authority, Singapore
- HSA Updates on Foreign Alerts Issued on Adulterated Health Products Found in Other Countries, No 1/2017 (2017)