

Praktisk vejledning

Anvendelse og indberetning af (Q)SAR'er

Version 3.1 – juli 2016

ABC

Version	Ændringer	Dato
Version 1.0	Første udgave	Marts 2010
Version 2.0	Struktur- og indholdsmæssig revidering af den praktiske vejledning. Opdateringen består i følgende: <ul style="list-style-type: none"> • Rettelse af afbrudte link i dokumentet. • Forbedring af tekst i IUCLID-skærbilleder for større klarhed. • Afsnit 2 "Sådan kommer du i gang med (Q)SAR'er" omhandler tilgangen til værktøjer, der er blevet udviklet i forbindelse med forsknings- og udviklingsprojekter. 	December 2012
Version 3.0	Struktur- og indholdsmæssig revidering af den praktiske vejledning. Opdateringen består i følgende: <ul style="list-style-type: none"> • Opdatering af oplysninger i afsnit 2 og 3. • Tilføjelse af et afsnit (afsnit 4) med praktiske eksempler på, hvordan man vurderer pålideligheden af QSAR-forudsigelser med nogle QSAR-programmer. • Tilføjelse af et bilag (bilag 1) med eksempler (en ikke-udtømmende liste) på (Q)SAR-programmer, der er tilgængelige for hver af de krævede effektparametre i henhold til REACH. 	Marts 2016
Version 3.1	Revidering af afsnit 3.4 for at imødegå ændringerne indført med IUCLID 6.	Juli 2016

Praktisk vejledning om anvendelse og indberetning af (Q)SAR'er

Reference: ECHA-16-B-09-DA
Kat. Nummer: ED-AE-16-105-DA-N
ISBN: 978-92-9495-215-8
ISSN: 1831-6557
DOI: 10.2823/76055
Offentliggørelse: Juli 2016
Sprog: DA

© Det Europæiske Kemikalieagentur, 2016
 Forside © Det Europæiske Kemikalieagentur

Spørgsmål eller bemærkninger i forbindelse med dette dokument bedes fremsendt ved brug af kontaktformularen (med angivelse af reference og udstedelsesdato). Kontaktformularen findes på websiden "Kontakt – ECHA" på adressen:
<http://echa.europa.eu/da/contact/>

Ansvarsfraskrivelse: Dette er en oversættelse til arbejdsbrug af et dokument, som oprindeligt blev offentliggjort på engelsk. Det originale dokument findes på ECHA's hjemmeside.

Det Europæiske Kemikalieagentur

Postadresse: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
 Besøgsadresse: Annankatu 18, Helsinki, Finland

Indhold

1. INDLEDNING	4
2. SÅDAN KOMMER DU I GANG MED (Q)SAR'ER	5
2.1 Definitioner.....	5
2.2 Karakterisering af stoffer.....	5
2.3 Forsøgsresultater.....	5
2.4 Betingelser for anvendelse af (Q)SAR-resultater.....	6
2.5 Strategi for anvendelse af (Q)SAR-resultater.....	6
3. SÅDAN KONTROLLERES EN QSAR-FORUDSIGELSE	7
3.1 Er (Q)SAR-modellen valid?.....	7
3.2 Hører stoffet under (Q)SAR-modellens anvendelsesområde?.....	8
3.3 Er forudsigelsen tilstrækkelig til klassificering, mærkning og/eller risikovurdering?.....	9
3.4 Hvordan indberetter jeg en (Q)SAR-forudsigelse i IUCLID?.....	11
4. PRAKTISKE EKSEMPLER	15
4.1 Log Kow (EPI Suite).....	15
4.2 Umiddelbar bionedbrydelighed (VEGA).....	18
4.3 Korttidstoksicitet for fisk (ECOSAR).....	21
4.4 Akut toksicitet for rotter (T.E.S.T.).....	27
BILAG 1. QSAR-MODELLER RELATERET TIL REACH EFFEKTPARAMETRE	31
BILAG 2. YDERLIGERE VEJLEDNINGSDOKUMENTER OG LINK	38

1. Indledning

REACH foreskriver i bilag XI, at den generelle analyseordning kan tilpasses ved brug af ikke-forsøgsmetoder såsom (kvantitative) struktur-aktivitetsrelationer [(Q)SAR'er], hvis visse betingelser er opfyldt.

Denne praktiske vejledning udvider kapitlet om tilgængelige (Q)SAR'er i den praktiske vejledning om anvendelse af alternativer til dyreforsøg med henblik på opfyldelse af oplysningskravene ved REACH-registrering.

Den giver et overblik over nogle vigtige aspekter, der skal overvejes ved forudsigelse af egenskaber for stoffer ved hjælp af (Q)SAR-modeller som defineret i REACH-forordningen – aspekter som ECHA også tager i betragtning under vurderingen af (Q)SAR-resultater. Denne praktiske vejledning giver også nyttige eksempler på gode forudsigelsespraksisser baseret på bredt anvendte og frit tilgængelige (Q)SAR-softwareprogrammer.

Afsnit 2 i dette dokument giver generel information om (Q)SAR'er og deres anvendelse.

Afsnit 3 forklarer de forudsætninger, der skal være opfyldt for at kunne anvende (Q)SAR-forudsigelser i henhold til REACH. Registranter rådes til i særdeleshed at medtage disse betragtninger i deres registreringsdossierer.

Afsnit 4 giver praktiske eksempler baseret på frit tilgængelige og bredt anvendte (Q)SAR-programmer.

Bilag 1 giver eksempler (en ikke-udtømmende liste) på (Q)SAR-programmer, der er tilgængelige for hver af de krævede effektparametre i henhold til REACH.

Bilag 2 angiver links til andre vejledningsdokumenter og værktøjer til yderligere indblik i brugen af QSAR'er.

2. Sådan kommer du i gang med (Q)SAR'er

2.1 Definitioner

Modeller for struktur-aktivitetsrelationer (SAR) og kvantitative struktur-aktivitetsrelationer - kollektivt benævnt (Q)SAR'er - er teoretiske modeller, der kan bruges til kvantitativt eller kvalitativt at forudsige forbindelsers fysisk-kemiske og biologiske egenskaber (f.eks. en (øko)toksikologisk effektparameter) og skæbne i miljøet ud fra kendskabet til deres kemiske struktur.

En SAR er en kvalitativ relation, der sætter en (under)struktur i forhold til tilstedeværelsen eller fraværet af en given egenskab eller aktivitet.

En QSAR er en matematisk model, der angiver relationen mellem en eller flere kvantitative parametre, som er udledt af den kemiske struktur, og en kvantitativ måling af en egenskab eller aktivitet.

I dette dokument vil det kemikalie, for hvilket en effektparameter beregnes af en (Q)SAR-model, blive benævnt som målkemikaliet. I andre kilder kan dette målkemikalie også være benævnt som et "query compound" (søgestof) eller en "input structure" (inputstruktur).

2.2 Karakterisering af stoffer

Den kemiske struktur skal være veldefineret i henhold til [Vejledning om identifikation og benævnelse af stoffer i REACH](#). For stoffer med flere bestanddele skal karakteriseringen omfatte hver enkelt bestanddel. Sammensætningen af de veldefinerede stoffer skal også dække kendte urenheder (og eventuelle tilsætningsstoffer).

Stoffer med ukendt eller variabel sammensætning, komplekse reaktionsprodukter eller biologiske materialer (UVCB-stoffer) kræver en ekspertvurdering for at afgøre, om der kan fastlægges repræsentative strukturer for stoffet. Stabile omdannelsesprodukter skal også identificeres. Sædvanligvis kræves en passende strukturel gengivelse af kemikaliet (SMILES, mol-fil osv.).

2.3 Forsøgsresultater

Generelt hvis der foreligger pålidelige og tilstrækkelige eksperimentelle (målte) resultater, skal disse have forrang over beregnede værdier i risikovurderingen og i klassificeringen og mærkningen af stoffet.

Derfor er det vigtigt først at indsamle alle tilgængelige oplysninger om et stof, før en (Q)SAR-model anvendes til forudsigelse af en specifik egenskab ved stoffet. Der findes mange informationskilder, der kan benyttes til dette formål, og disse er yderligere beskrevet i [Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering - kapitel R.3: Indsamling af oplysninger](#).

Bemærk, at disse kilder inkluderer OECD's [QSAR-værktøjskasse](#), en af de største samlinger af offentligt tilgængelige data, som også giver detaljerede oplysninger om, hvordan disse bør anvendes.

I tillæg hertil vil de fleste (Q)SAR-softwareprogrammer angive, om deres træningssæt¹ indeholder forsøgsresultater for målkemikaliet. I så fald skal brugeren prioritere disse eksisterende forsøgsdata over forudsigelsesdata, hvis der er tilstrækkelig indikation for, at de pågældende forsøgsdata er af god kvalitet.

2.4 Betingelser for anvendelse af (Q)SAR-resultater

Flere (Q)SAR-modeller er blevet integreret i softwareprogrammer, der er lette at anvende. Dog er det nødvendigt med en god forståelse af og erfaring med (Q)SAR'er for at kontrollere deres pålidelighed og tilstrækkelighed.

(Q)SAR-resultater kan benyttes som alternativ til forsøg, når forudsætningerne i REACH bilag XI, punkt 1.3, er opfyldt:

- (i) Der skal anvendes en (Q)SAR-model, hvis den videnskabelige validitet er blevet bekræftet.
- (ii) Stoffet skal høre under (Q)SAR-modellens anvendelsesdomæne.
- (iii) Forudsigelsen skal passe til det lovmæssige formål.
- (iv) Oplysningerne skal være veldokumenterede.

Registreringsdossieret skal indeholde en vurdering af de tre første af disse punkter, hvis stoffets egenskaber forudsiges ved hjælp af (Q)SAR-modeller.

Afsnit 3 i denne praktiske vejledning giver detaljerede oplysninger om, hvordan denne vurdering skal udføres.

2.5 Strategi for anvendelse af (Q)SAR-resultater

Generelt **anbefales det at benytte (Q)SAR-resultater som led i en evidensvægttilgang (WoE)** eller som understøttende information. For eksempel kan (Q)SAR-forudsigelser understøtte resultater fra forsøg, der ikke er blevet udført i henhold til god laboratoriepraksis (GLP) eller i henhold til anerkendte retningslinjer, hvis disse forudsigelser bekræfter forsøgsresultaterne. En samling af flere forudsigelser med ukendt kvalitetsniveau kan ikke udgøre en selvstændig tilpasning.

Når (Q)SAR'er anvendes, **anbefales det at køre alle (Q)SAR-modeller**, der er tilgængelige for registranten, for den pågældende effektparameter, specielt hvis modellerne er uafhængige af hinanden (f.eks. hvis algoritmerne er baseret på forskellige deskriptorer, strukturelle advarsler eller træningssæt). Overensstemmelse blandt forudsigelser genereret fra uafhængige og videnskabeligt valide (Q)SAR-modeller øger pålideligheden af forudsigelserne.

Forudsigelser der kun opfylder nogle betingelser angivet i REACH bilag XI, punkt 1.3, skal ikke tages i betragtning. Hvis det skønnes, at der er fordele ved at angive disse forudsigelser, skal dette begrundes. Hvis de resterende (valide og tilstrækkelige) forudsigelser viser små kvantitative forskelle, skal det mest konservative resultat vælges til betragtningen. Hvis de resterende forudsigelser viser signifikante kvantitative forskelle, skal registranten beslutte om disse forskelle kan påvirke risikovurderingen (til påvisning af sikker anvendelse) og/eller klassificeringen og mærkningen.

¹ Datasæt anvendt til at bygge (Q)SAR-modellen.

Hvis (Q)SAR-forudsigelsen er et kvantitativt resultat, bør man huske på, at **jo tættere resultatet befinder sig på den lovbestemte grænseværdi, jo mere præcis skal forudsigelsen være**. For eksempel, hvis en (Q)SAR-model forudsiger en LC₅₀ (i fisk efter 96 timer) på 1,2 mg/l skal denne forudsigelsesværdi være fuldt pålidelig for at sikre, at den faktiske LC₅₀ for stoffet ikke ligger under den lovbestemte grænseværdi i CLP på 1 mg/l. Omvendt kan det ske, at hvis alle (Q)SAR-resultater (og selv det værste tilfælde/overkonservative tilfælde) ikke ligger over den lovbestemte grænseværdi, kan dette understøtte en udeladelse af en undersøgelse baseret på forsøg.

3. Sådan kontrolleres en QSAR-forudsigelse

3.1 Er (Q)SAR-modellen valid?

Som angivet i bilag XI, punkt 1.3, til REACH, er validiteten af (Q)SAR-modellen den første betingelse, der skal være opfyldt for at kunne benytte et (Q)SAR-resultat. For at kontrollere dette, følger ECHA OECD's principper for validering af (Q)SAR-modeller². Herunder angives de fem principper, der kræver at en (Q)SAR-model skal være associeret med:

1. **En defineret effektparameter:** Modellen skal forudsige den samme effektparameter, som ville være blevet målt for at opfylde kravene i REACH bilag VII til X. For eksempel vil forudsigelser fra en model, der forudsiger generel "mutagenitet" ikke kunne accepteres som sådan. Modellen skal forudsige resultatet af et specifikt forsøg, såsom "positivt", "negativt" eller "tvetydigt" i en bakteriel tilbage mutations test (f.eks. en Ames-test som krævet i REACH bilag VII, punkt 8.4.1). Et andet eksempel på en effektparameter, der er for bred, er en global forudsigelse af det "laveste niveau for observerede negative effekter (LOAEL) ved gentagen dosis" fra et træningssæt indeholdende LOAEL-data baseret på forskellige virkemåder, målorganer, dyrearter eller testprotokoller. Dette princip er relateret til princippet om forudsigelsernes tilstrækkelighed beskrevet senere i dokumentet.
2. **En utvetydig algoritme:** Modellens underliggende algoritme skal være tilgængelig for at sikre gennemskueligheden og reproducerbarheden af beregningen. Forudsigelser fra en model med en algoritme, der ikke er tilgængelig (for ECHA) til at kontrollere dens funktion og til at reproducere forudsigelserne, kan normalt ikke accepteres. I særdeleshed er specielle foranstaltninger nødvendige, når uigennemskelige og vanskeligt reproducerbare metoder er blevet anvendt til opstilling af (Q)SAR-modellen (f.eks. kunstige neurale netværk med mange strukturelle deskriptorer).
3. **Et defineret anvendelsesdomæne:** Anvendelsesdomænet (AD) og modellens begrænsninger skal beskrives for at muliggøre vurderingen af anvendelsesdomænet for den specifikke forudsigelse (se afsnit 3.2 i dette dokument). De mest almindelige metoder til beskrivelse af anvendelsesdomænet er at tage området for de individuelle deskriptorer i betragtning og kontrollere tilstedeværelsen af strukturelle fragmenter i træningssættet. Forudsigelser fra en model uden oplysninger om anvendelsesdomænet kan ikke accepteres.
4. **Passende mål for tilpasningsgrad, robusthed og forudsigelighed:** Dette princip udtrykker et behov for statistisk validering af modellen. Statistik på intern validering (tilpasningsgrad og robusthed) og ekstern validering (forudsigelighed) skal være

² [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2)

tilgængelig. For eksempel, for regressionsmodeller kan statistikker for regressionsmodellen angives ved hjælp af korrelationskoefficienten (R^2), den krydsvaliderede (f.eks. fra en udelad-én-procedure) korrelationskoefficient (Q^2) og modellens standardafvigelse (s). Det kan bemærkes, at en R^2 under 0,7, en Q^2 under 0,5 eller en s over 0,3 bør advare (Q)SAR-brugeren om (Q)SAR-modellens potentielt lave ydedygtighed. Den eksterne validering bør være udført ved hjælp af forudsigelser på forbindelser fra et eksternt sæt, dvs. et sæt der ikke er blevet anvendt til opstilling af modellen. Statistik på den eksterne validering er nyttig til vurdering af forudsigelsernes usikkerhed.

5. **Om muligt en mekanistisk fortolkning:** Betragtninger om årsagssammenhængen mellem deskriptorerne anvendt i modellen og den forudsagte effektparameter øger tilliden til forudsigelsernes pålidelighed, f.eks. kan en SAR-model, der forudsiger hudsensibilisering, være baseret på strukturelle advarsler. Hvis der fremsættes betragtninger om, hvordan strukturelle advarsler er associeret med hudsensibilisering (f.eks. at de omslutter elektrofile grupper, der er i stand til at binde proteiner), da vil forudsigelsens pålidelighed stige på grund af muligheden for at tolke resultatet fra modellen.

Generelt anbefales det at vedlægge en reference til en veldokumenteret model eller til en indberetningsmodel (QMRF) for (Q)SAR-modellen til registreringsdossieret. Se *Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, kapitel R.6: (Q)SAR'er og gruppering af kemikalier (R.6.1.9.1)* for yderligere oplysninger om QMRF. [JRC's database over \(Q\)SAR-modeller](#) (QMRF-fortegnelse) er ment som en kilde til oplysninger om (Q)SAR-modeller indsendt til JRC til peer-gennemgang.

Der findes ingen formel godkendelsesordning for (Q)SAR-modeller i henhold til REACH. Validitet, anvendelighed og tilstrækkelighed af (Q)SAR-modeller vurderes individuelt med forudsigelsen, der er blevet genereret for målkemikaliet.

BEMÆRK: En valid (Q)SAR-model giver ikke nødvendigvis en valid forudsigelse. Det er nødvendigt at vurdere, om stoffet ligger inden for (Q)SAR-modellens anvendelsesområde, at resultaterne er tilstrækkelige med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering, og at der fremlægges tilstrækkelig og pålidelig dokumentation for den anvendte metode.

3.2 Hører stoffet under (Q)SAR-modellens anvendelsesområde?

Det er vigtigt at undersøge, om målstoffet falder ind under anvendelsesområdet (AD) for modellen. AD-konceptet blev introduceret for at vurdere sandsynligheden af, at et kemikalie hører ind under (Q)SAR-træningssættet. Forudsigelser uden for anvendelsesdomænet er normalt ikke pålidelige og deres anvendelse er svær at retfærdiggøre. En praktisk tilgang til vurdering af, om stoffet falder ind under anvendelsesdomænet, er at kontrollere de følgende elementer:

1. **Deskriptor-domæne:** Som angivet i det foregående afsnit kan modellens anvendelsesområde være baseret på intervallerne for deskriptorerne for de kemiske stoffer, der findes i træningssættene (f.eks. molekylvægt, log Kow ...). Derfor, hvis disse områder er blevet beskrevet, bør brugerne af (Q)SAR-modellen kontrollere om målkemikaliet falder ind under disse områder. Det forventes at deskriptorerne følger de normale fordelinger, og at eventuelle signifikante afvigelser forklares og begrundes. Grupperinger eller andre anomalier i datafordelingen (vedrørende en eller begge af de afhængige og uafhængige variabler) kan invalidere modellen og forudsigelsen.

- 2. Strukturelt fragment-domæne:** Brugere af (Q)SAR-modeller skal kontrollere, om (under-)strukturer (f.eks. funktionelle grupper eller betydningsfulde fragmenter) i deres målstof er repræsenteret i træningssættet. I tillæg hertil skal (Q)SAR-brugere også kontrollere, om deres målstof har flere tilfælde af et givet fragment end det maksimale antal for alle forbindelser i træningssættet (f.eks. hvis målkemikaliet har tre hydroxylgrupper og forbindelserne i træningssættet ikke har mere end to hydroxylgrupper, kan målkemikaliet betragtes som liggende uden for anvendelsesdomænet).
- 3. Mekanistiske og metaboliske domæner, hvis muligt:** Undersøgelse af disse punkter er komplekst, men meget værdifuldt til understøttelse af forudsigelsens pålidelighed. En tilgang kunne være at anvende OECD's QSAR-værktøjskasse. I dette værktøj kan "profileringsmetoderne" angive om stoffet viser relevante aktivitsmekanismer, der ikke er dækket af (Q)SAR-modellen (dvs. ikke er dækket af dens algoritme/mekanistiske domæne), mens "Metabolisme/Transformationer" – der også er tilgængeligt i modulet "Profiling" i QSAR-værktøjsskassen – kan angive metabolitter/nedbrydningsprodukter, der skal tages i betragtning. Signifikante potentielle forskelle i absorption, fordeling, metabolisme og eliminering mellem målkemikaliet og kemikalierne i træningssættet kan også invalidere forudsigelsen fra en ellers valid model. Disse betragtninger falder ikke eksplicit ind under værktøjernes anvendelsesformål og skal vurderes særskilt fra modellen.
- 4. Analogier i træningssættet:** Hvis der findes tætte strukturelle analogier i træningssættet for modellen, vil dette øge pålideligheden af forudsigelsen. Derfor, hvis træningssættet er tilgængeligt, og softwaren ikke gør dette automatisk, bør brugeren søge efter tætte analogier enten manuelt (for små sæt) eller med it-værktøjer, der indeholder strukturelle søgefunktioner.
- 5. Nøjagtighed af modelforudsigelser for analogier:** Hvis der findes flere stoffer, der ligner målstoffet, hvor forsøgsresultaterne for den relevante effektparameter er kendt (f.eks. analogier i træningssæt, i valideringssæt eller fra anden kilde), kan modellen køres til at forudsige disse analogier og sammenligne forudsigelserne med forsøgsresultaterne (for at se hvor nøjagtig modellen er for disse lignende stoffer).
- 6. Betragtninger for specifikke stoffer:** For det første, og som nævnt i afsnit 2.2, skal der tages særligt hensyn til UVCB-stoffer, stoffer med flere bestanddele, additiver, urenheder, metabolitter og nedbrydningsprodukter. For det andet er de fleste (Q)SAR-modeller udviklet til organiske stoffer og tager ikke hensyn til de specifikke egenskaber for nogle typer stoffer, såsom ioniserbare stoffer (f.eks. salte, svage syrer og baser), stoffer med stor molekylvægt (f.eks. polymerer), potentielt hydrolyserbare stoffer (f.eks. estere, karbamater), overfladeaktive stoffer (f.eks. carbonhydrider med hydrofil hovedgruppe) og isomerer (f.eks. stereoisomerer, tautomerer).

3.3 Er forudsigelsen tilstrækkelig til klassificering, mærkning og/eller risikovurdering?

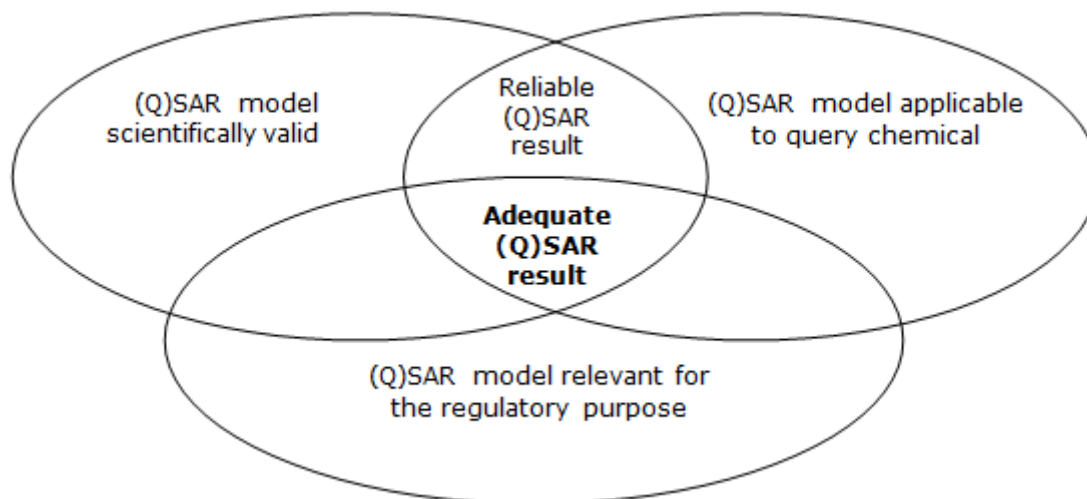
For at en (Q)SAR-forudsigelse er tilstrækkelig skal den ikke kun være pålidelig (dvs. stamme fra en valid (Q)SAR-model og ligge inden for dennes anvendelsesdomæne), men også være relevant for en regulatorisk afgørelse.

I hvilken grad forudsigelsen er tilstrækkelig til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering, afhænger stærkt af de pågældende effektparametre. Yderligere oplysninger kan være påkrævet for at vurdere, om forudsigelsen er tilstrækkelig til brug ved en regulatorisk afgørelse.

Derfor skal validiteten (Er de fem OECD-principper for en models videnskabelige validitet opfyldt?), anvendeligheden (Kan der forventes pålidelige forudsigelser, hvis modellen

anvendes til målstoffet?) og relevansen (Har man frembragt de oplysninger, der er nødvendige for risikovurderingen og/eller klassificering og mærkning?) vurderes for hver enkelt forudsigtelse.

Figur 1: Kriterier til identifikation af en tilstrækkelig (Q)SAR-model



(Q)SAR model scientifically valid

Reliable (Q)SAR result

Adequate (Q)SAR result

(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose

(Q)SAR model applicable to query chemical

(Q)SAR-model videnskabeligt valid

Pålideligt (Q)SAR-resultat

Tilstrækkeligt (Q)SAR-resultat

(Q)SAR-model relevant for det regulatoriske formål

(Q)SAR-model anvendelig til undersøgelse af stoffet

Klassificering og mærkning og risikovurdering er baseret på veldefinerede krav i henseende til forsøg (og effektparametre), grænseværdier og usikkerhedsanalyse.

Derfor skal resultater fra (Q)SAR-modeller svare til resultaterne opnået fra de krævede forsøg.

Nogle eksempler på utilstrækkelighed er angivet i det følgende:

- Der findes endnu ingen (Q)SAR-modeller, der er i stand til at dække kompleksiteten af effektparametre på højere niveau fuldt ud (f.eks. toksicitet fra gentagen dosis eller reproduktionstoksicitet). Indtil nu kan anvendelsen af (Q)SAR'er som enkeltstående information for disse effektparametre ikke godkendes. For eksempel vil toksicitetsforsøg med gentagen dosis give mange datapunkter for effekter i specifikke vævstyper (specifik målorgantoksicitet), og det er ikke kun niveauet for ingen observerede negative effekter (NOAEL) der har betydning. Resultater for effekter er nødvendige for at udløse yderligere forsøg såsom reproduktionstoksicitet eller klassificering for specifik målorgantoksicitet ved enkelt eksponering/gentagen eksponering (STOT SE/RE).
- Hvis et kvantitativt resultat er nødvendigt (f.eks. til udledning af en DNEL-værdi eller til klassificering) og modellen kun giver kvalitative forudsigelser (f.eks. et positivt eller negativt resultat), så er modellen sandsynligvis ikke anvendelig til formålet.
- Usikkerhed forbundet med forudsigelser, der ligger tæt på de lovbestemte grænseværdier, skal undersøges grundigt. For eksempel, hvis den forventede LD50 for oral rotte ikke ligger over grænseværdien for klassificering, men hvis

standardafvigelsen for modellen og/eller afvigelsen på estimatet er større end denne forskel, så er forudsigelsen sandsynligvis ikke tilstrækkelig.

- Som krævet for en bakteriel tilbage mutationstest (Ames-test) skal trænings sættet for (Q)SAR-modellen omfatte forsøgsresultater, der dækker de fem bakteriestammer med og uden metabolisk aktivering (S9). Disse oplysninger skal inkluderes i dokumentationen for modellen og ideelt også i forudsigelsesrapporten.
- (Q)SAR-modeller for toksicitet i fisk, hvor forsøgsresultater for kemikalierne i trænings sættet er blevet udført i henhold til OECD's prøvevejledning 204 (14-dages forsøg), kan ikke benyttes til at forudsige langtidstoksicitet i fisk, da testens varighed er for kort.
- (Q)SAR-modeller, der forudsiger halveringstider for bionedbrydning af en forbindelse, kan ikke anvendes som en enkeltstående erstatning for en simuleringstest, da de ikke dækker behovet for at identificere nedbrydningsprodukterne (krav i REACH bilag IX, punkt 9.2.3).

3.4 Hvordan indberetter jeg en (Q)SAR-forudsigelse i IUCLID?

Som nævnt tidligere i punkterne 2.4, 3.1, 3.2 og 3.3, skal de følgende oplysninger indberettes i IUCLID:

- oplysninger om (Q)SAR-modellens validitet
- bekræftelse af, at stoffet hører under (Q)SAR-modellens anvendelsesområde
- en vurdering af resultaternes tilstrækkelighed til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering.

Oplysninger om disse tre punkter skal udfyldes i henhold til (Q)SAR-modellens indberetningsmodel (QMRF) og (Q)SAR-forudsigelsens indberetningsmodel (QPRF).

Disse modeller finder du i henholdsvis kapitel R.6.1.9.1 og R.6.1.10.1 i [Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering](#).

QMRF leveres normalt af modeludvikleren, mens QPRF er specifik for forudsigelsen og derfor skal udarbejdes af registranten ved hjælp af oplysningerne i software rapporten og i manualen.

Effektparameterundersøgelsen for en (Q)SAR-forudsigelse skal indberettes i IUCLID som beskrevet i det følgende.

Blokken "Administrative data"

- Feltet "Type of information" angiver "(Q)SAR".
- Angiv i feltet "Adequacy of study", om den beregnede værdi anvendes som primær undersøgelse, som understøttende undersøgelse eller som led i en evidensvægttilgang (WoE).
- I feltet "Reliability" angives en pålidelighedsscore, der normalt højst er 2 for (Q)SAR-forudsigelser.

Administrative data ^

Endpoint

partition coefficient ... Remarks ...

Type of information

(Q)SAR ... Other ... Remarks ...

Adequacy of study

weight of evidence ...

Robust study summary

Used for classification


Used for SDS

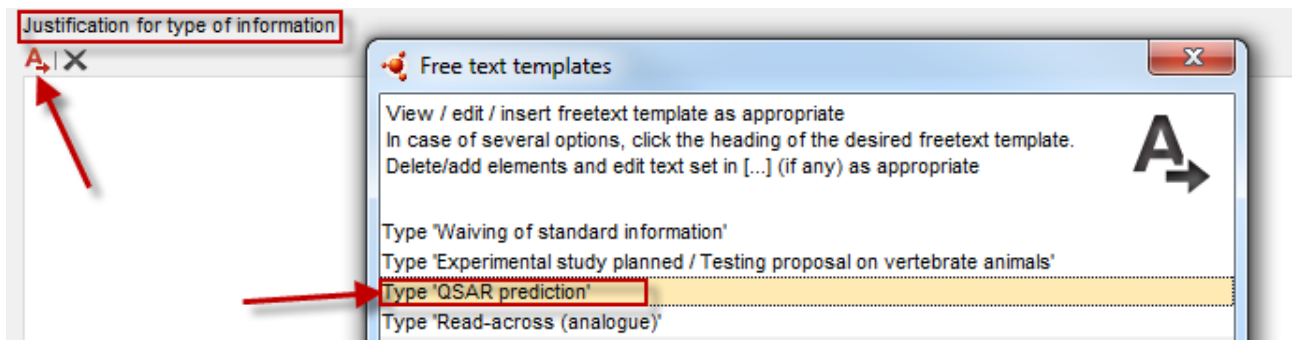
Study period

...

Reliability

2 (reliable with restrictions) ... Other ...

- Feltet "Justification for type of information" kan anvendes til at indberette oplysninger, der svarer til dem, der er angivet i QMRF og QPRF. En fritteksts-kabelon er tilgængelig som hjælp til udfyldelse af dette felt ved at klikke på knappen  og vælge "Type 'QSAR prediction'".



- Ellers er det muligt at anvende feltet "Attached justification" til at vedhæfte QMRF og QPRF.

Attached justification

Attached justification	Reason / purpose
QPRF_constituent1.docx	(Q)SAR prediction reporting (QPRF)
QMRF_modelX.docx / 24.	(Q)SAR model reporting (QMRF)

Blokken "Data source"

- Feltet "Title" anvendes til at angive programmets navn og version og/eller titlen på offentliggørelsen. Feltet "Year" skal indeholde året for softwareprogrammets frigivelse eller for (Q)SAR-modellens offentliggørelse. I tillæg hertil skal "Bibliographic source" give oplysninger om (Q)SAR-modellen.
- I feltet "Data access" skal du angive oplysninger om modellens tilgængelighed.

Data source ^

Reference										
Title	Author	Reference type	Year	Bibliographic source	Testing labo...	Report no.	Compan...	Company s...	Report d...	Remarks
EPI Suite Version 4.11			2012	KOWWIN - Meylan and Howard (19...						

Data access

data published ... Other ... Remarks ...

Blokken "Materials and methods"

Feltet "Guideline" (i tabellen "Test guideline") eller feltet "Principles of method if other than guideline" skal udfyldes.

- I feltet "Guideline" kan brugeren vælge "other guideline" og indtaste tekst i feltet ved siden af. Denne tekst kan for eksempel referere til REACH-vejledningen om QSAR'er, kapitel R.6, eller til prøvevejledningerne, der er blevet anvendt til at generere data til træningssættet.
- Alternativt kan brugeren give yderligere oplysninger/referencer til (Q)SAR-modellen i feltet "Principles of method other than guideline".

Materials and methods ^

Test guideline

Qualifier	Guideline	Version / remarks	Deviations
	other: REACH Guidance on QSARs R.6		

Principles of method if other than guideline

Meylan, W.M and P.H Howard. 1995. Atom/fragment contribution method for estimating ocanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92 ...

Blokken "Test materials"

- Feltet "Test material information" skal indeholde et link til stoffet, hvortil forudsigelsen blev lavet.
- SMILES-påtegningen skal indberettes i feltet "Specific details on test material used for the study".

Test material ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

SMILES: CCC(C)C=CC ...

BEMÆRK: Det registrerede stof kan indeholde mere end en bestanddel og/eller urenhed. I så fald kan det være hensigtsmæssigt, for hver bestanddel/urenhed, at oprette en separat post til effektparametre og en indberetningsmodel for (Q)SAR-forudsigelsen (QPRF), så hvert kemikalie kan behandles for sig (dette anbefales, hvis bestanddelene har forskellige egenskaber og derfor kræver brug af forskellige modeller, vurderinger osv.).

Blokken "Results and discussion"

- Resultatet af (Q)SAR-forudsigelsen skal indberettes i de strukturerede resultatfelter. Dette gør det muligt for brugeren at overføre oplysninger automatisk fra disse resultatfelter til kemikaliesikkerhedsrapporten (CSR), når rapport-generatoren i IUCLID anvendes. For blokken "Results and discussions" bestemmer effektparameteren, hvilke felter du skal udfylde.

Derfor anbefaler vi, at du konsulterer vejledningen "Sådan udarbejder du registrerings- og PPORD-dossierer" for oplysninger om, hvordan resultatfelterne skal udfyldes.

Results and discussion ^

Partition coefficient

Key result	Type	Partition coefficient	Temp.	pH	Remarks on result
<input type="checkbox"/>	log Pow	3.49			other: / QSAR predicted value

+ Add... Edit... Delete Move up Move down

Details on results

Any other information on results incl. tables ^

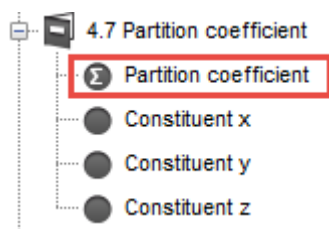
Normal Default font A^v B I U [List icons]

KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49

- Hvis det ikke er muligt at udfylde alle de strukturelle resultatfelter, der er nødvendige for at bestå kontrollen for teknisk fuldstændighed, kan felterne "Remarks" (i tabellens højre side) eller feltet "Any other information on results incl. tables" benyttes i stedet for.

Sammenfatning af effektparameterundersøgelse

Hvis der er mere end én post for effektparameterundersøgelse, rådes du desuden til at udarbejde en sammenfatning af effektparameterundersøgelserne og give din samlede vurdering af den pågældende effektparameter. Derved kan du automatisk overføre disse oplysninger til kemikaliesikkerhedsrapporten (CSR), når du anvender rapport-generatoren i IUCLID.



4. Praktiske eksempler

Dette afsnit beskriver, hvordan man vurderer pålideligheden af QSAR-forudsigelser. Vurderingen afhænger af den anvendte software og effektparameteren. Eksemplerne i dette afsnit er baseret på computerprogrammer, der finder bred anvendelse, og som er frit tilgængelige. Det faktum, at disse programmer anvendes i eksemplerne, betyder ikke, at ECHA har godkendt dem.

Normalt er brugen af QSAR'er forbeholdt eksperter. Formålet med disse praktiske eksempler er at give mindre erfarne brugere mulighed for at anvende og tolke QSAR'er for nogle effektparametre (som vist i de følgende eksempler).

Programmerne, der er anvendt i eksemplerne, kan forudsige flere effektparametre. Dog er kun én effektparameter pr. program (svarende til ét krav i henhold til REACH) blevet anvendt i hvert eksempel. I de fleste tilfælde vil forudsigelser for forskellige effektparametre fra det samme program blive rapporteret (og vurderet) på samme måde.

De fire effektparametre i de følgende eksempler er log Kow, umiddelbar bionedbrydelighed, korttidstoksicitet i fisk og akut toksicitet i pattedyr. Disse effektparametre er blevet udvalgt som typiske eksempler for kravene i REACH bilag VII eller VIII til fysisk-kemiske egenskaber, skæbne i miljø, økotoksikologisk og toksikologisk information.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Indledning

Fordelingskoefficient n-octanol/vand er et krav i henhold til REACH for alle stoffer og blandinger, der produceres eller importeres i mængder på over et ton/år (REACH bilag VII). Den udtrykkes normalt som en logaritmisk værdi kaldet log Kow eller log P.

Der findes mange QSAR-modeller til forudsigelse af log Kow. KOWWIN – som er en del af EPI Suite – er et af de mest anvendte programmer. KOWWIN anvender en "fragment-konstant"-metode til at forudsige Kow. Fragment-konstant-metoder opdeler den kemiske struktur i mindre strukturelle fragmenter (atomer eller større funktionelle grupper). Hvert enkelt fragment tildeles en koefficientværdi, der er kaldet en fragment-konstant. Den forudsagte log Kow-værdi opnås ved at addere alle fragment-konstanterne i den kemiske struktur.

På tidspunktet for udarbejdelsen af denne vejledning var EPI Suite™ i sin version 4.11, og det er denne version som er blevet anvendt til dette eksempel.

Link til (Q)SAR-programmet: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite™-estimation-program-interface>

b) Sådan kontrolleres pålideligheden af forudsigelsen

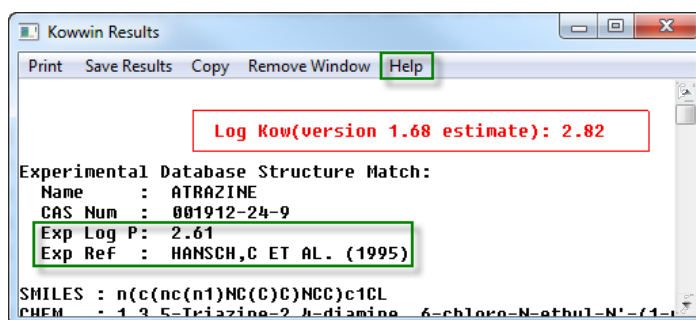
Oplysninger om QSAR-modellen	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes vejledningen
Beskrivelse af algoritmen	Tilgængelig i KOWWIN Help ³ , i afsnittet "Metode".	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning.
Statistik (tilpasningsgrad og robusthed)	Tilgængelig i KOWWIN Help, i afsnittet "Nøjagtighed og domæne".	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning.
Oplysninger om anvendelsesdomænet	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
Generelt anvendelsesdomæne (kemiske klasser dækket/ikke dækket af modellen)	Tilgængelig på forsiden af EPI Suite (" <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> ") og i KOWWIN Help, i afsnittene "Ionisering" og "Betragtninger om zwitterioner".	Som angivet i afsnit 3.2, punkt 6 i denne praktiske vejledning skal der udvises særlig opmærksomhed ved nogle typer kemikalier. KOWWIN inkluderer nogle "korrektioner" for ioniserbare og zwitterioniske stoffer til at forbedre den ringe forudsigelse for disse stoffer.
Deskriptor-domæne	Tilgængelig i KOWWIN Help, i afsnittet "Nøjagtighed og domæne".	Brugeren bør kontrollere, at målkemikaliet ligger i området for molekylvægten for forbindelserne i træningssættet (f.eks. mellem 18 og 720).
Strukturelt fragment domæne	KOWWIN-resultatvinduet giver en oversigt over fragmenterne (og deres numre) fundet i målkemikaliet. Bilag D i KOWWIN Help angiver det maksimale antal fragmenter i hver enkelt kemiske forbindelse i træningssættet.	Brugeren bør kontrollere om nummeret på hvert fragment i målkemikaliet (kolonnen "NUM" i KOWWIN-resultatvinduet) ikke overstiger det maksimale antal for dette fragment, som findes i de individuelle forbindelser i træningssættet (kolonnen "Training set/Max" i Bilag D i KOWWIN Help). Bemærkninger til specifikke understrukturer: - For nogle understrukturer vil KOWWIN angive korrektionsfaktorer. I dette tilfælde skal brugeren udføre den samme kontrol beskrevet ovenfor, for antallet af fragmenter. - For nogle understrukturer er koefficienten blevet beregnet (hvis dette er tilfældet vil der være en bemærkning herom i KOWWIN-resultatvinduet). Man bør huske på, at denne beregning tilføjer yderligere usikkerhed til det samlede resultat af forudsigelsen.

³Der er adgang til KOWWIN Help ved at klikke på fanen "Help" øverst i KOWWIN-vinduet.

Trænings- og valideringssæt	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
	<p>Trænings- og valideringssæt kan downloades gennem link sidst i afsnittet "Nøjagtighed og domæne" i KOWWIN Help.</p> <p>Det første link giver en excel-fil med kemiske navne og forsøgsværdier og beregnede værdier af log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Det andet link giver en SDF-fil med de samme oplysninger som excel-filen plus oplysninger om strukturer⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>Brugeren bør kontrollere, om der findes tætte analogier i trænings- og valideringssættene (enten manuelt i excel-filen eller automatisk med SDF-filen). Hvis der findes tætte analogier, bør brugeren kontrollere, hvor godt de er blevet forudsagt af KOWWIN.</p>

c) Yderligere oplysninger om EPI Suite

- EPI Suite Help-filerne har ikke præcis samme indholdsfortegnelse for de forskellige beregningsprogrammer (f.eks. mellem KOWWIN, BIOWIN ...). Derfor skal brugeren gennemgå hver enkelt Help-fil for at finde de nødvendige oplysninger til at kontrollere pålideligheden af forudsigelsen (som det er gjort for KOWWIN i tabellen ovenfor).
- Flere programmer i EPI Suite viser forsøgsresultatet for målkemikaliet, hvis det findes i trænings- eller valideringssættene. For eksempel indeholder KOWWIN en database med cirka 13 500 forsøgsværdier for log Kow og hvis en forsøgsværdi for log Kow findes for målkemikaliet, vil den blive vist i vinduet "Results" (se den grønne boks i figuren nedenfor). I dette tilfælde anbefales det at indberette denne forsøgsværdi og EPI Suite-beregningen i to forskellige effektparameterundersøgelsesposter.



⁴ Der findes flere værktøjer, der er i stand til at læse SDF-filer. Disse værktøjer giver brugeren mulighed for at visualisere kemikalierne, søge efter de nærmeste strukturelle analogier eller søge efter specifikke understrukturer. Nogle af disse værktøjer er frit tilgængelige (f.eks. Knime og OECD's QSAR-værktøjskasse).

4.2 Umiddelbar bionedbrydelighed (VEGA)

a) Indledning

Umiddelbar bionedbrydelighed er et krav i henhold til REACH for alle stoffer og blandinger, der produceres eller importeres i mængder på over et ton/år (REACH bilag VII). Hovedresultatet af testen for umiddelbar bionedbrydelighed er klassificering af kemikaliet som enten "let bionedbrydeligt" eller som "ikke let bionedbrydeligt".

VEGA-platformen indeholder flere QSAR-modeller for forskellige effektparametre. En af disse modeller forudsiger umiddelbar bionedbrydelighed (model udviklet af Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Denne model er baseret på strukturelle advarsler.


Fire sæt understrukturer (dvs. fragmenter) er inkluderet i denne model, og disse sæt er klassificeret som "ikke let bionedbrydelige", "muligvis ikke let bionedbrydelige", "let bionedbrydelige" og "muligvis let bionedbrydelige". Et målkemikalie betragtes altid som ikke-bionedbrydeligt, hvis mindst et af de fundne fragmenter er klassificeret som "ikke let bionedbrydeligt".

På tidspunktet for udarbejdelsen af denne vejledning var VegaNIC i sin version 1.1.0, og det er denne version som er blevet anvendt til dette eksempel.

Link til (Q)SAR-programmet: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Sådan kontrolleres pålideligheden af forudsigelsen

Oplysninger om (Q)SAR-modellen	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
Beskrivelse af algoritmen	Tilgængelig i vejledningen "Guide to Ready Biodegradability Model" ⁵ (i afsnit 1.2, 1.4 og 1.5).	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning.
Statistik (tilpasningsgrad og robusthed)	Tilgængelig i vejledningen "Guide to Ready Biodegradability Model" (i afsnit 1.6).	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning.


⁵ Denne vejledning kan downloades fra VEGA-programmet ved at klikke på fanen "SELECT", og derefter på fanen "Environ" og til slut på ikonet med spørgsmålstegnet  ved siden af "Ready Biodegradability model (IRFMN)".

Oplysninger om anvendelsesdomænet	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
Generelt anvendelsesdomæne (kemiske klasser dækket/ikke dækket af modellen)	Delvist tilgængeligt i Vega-forudsigelsesrapporten.	<p>Hvis mindre end tre "gyldne stjerner" er vist i afsnit 1 i Vega-rapporten, angiver dette, at mindst ét problem er blevet identificeret for forudsigelsen, og at den derfor kan være upålidelig. I dette tilfælde skal brugeren undersøge denne problemstilling nærmere. Bemærk at problemstillingerne er beskrevet yderligere i afsnit 3.2 i VEGA-rapporten.</p> <p>I tillæg hertil, og som angivet i afsnit 3.2, punkt 6, i denne praktiske vejledning, skal der udvises særlig opmærksomhed ved nogle typer kemikalier.</p>
Deskriptor-domæne	Ikke relevant, da modellen udelukkende er baseret på fragmenter/strukturelle advarsler	<p>Træningssættet for modellen er baseret på forsøg udført i henhold til OECD's 301C-prøvevejledning. Nogle stoffer førte til upålidelige resultater med anvendelse af denne prøvevejledning (f.eks. stoffer med lav vandopløselighed, flygtige eller absorberende stoffer). Derfor, hvis målstoffet har lav vandopløselighed, et højt damptryk eller en høj log K_{oc}, skal brugeren være opmærksom på, at forudsigelsen kan være fejlagtig.</p> <p>I tillæg hertil skal brugeren kontrollere, om der findes tætte analogier i træningssættet (specielt hvis målstoffet har stor molekylvægt).</p>
Strukturelt fragment domæne	Tilgængelig i "Guide to Ready Biodegradability Model" og i Vega-forudsigelsesrapporten.	<p>Hvis målkemikaliet ikke indeholder nogen af fragmenterne angivet i afsnit 1.4 og 1.5 i modellens vejledning, vil værktøjet ikke generere nogen forudsigelse.</p> <p>I tillæg hertil, i afsnit 3.2 af Vega-forudsigelsesrapporten, hvis kontrollen "Atom Centred Fragments similarity check" giver et ACF-indeks < 1 er dette en indikation af, at der er mindst et atomcentreret fragment i målkemikaliet, der ikke er fundet blandt forbindelserne i træningssættet (eller som sjældent findes). I dette tilfælde skal brugeren fastslå, om disse manglende/sjældne fragmenter (angivet i afsnit 4.1 i rapporten, hvis de findes) kan have betydning for bionedbrydningen.</p>

Træningssæt og valideringssæt	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
	Tilgængelig i filen kaldet "Training set (plain text with SMILES)" ⁶ .	Denne fil indeholder SMILES for forbindelserne i træningssættet og prøvesættet. VEGA-rapporten viser de mest sammenlignelige forbindelser fundet i træningssættet og i prøvesættet i afsnit 3.1. Brugeren skal kontrollere dette afsnit for at se, om disse forbindelser ligner målkemikaliet, og om deres forsøgsresultater ligner resultatet af forudsigelsen.

c) Yderligere oplysninger om VEGA

Hvis der findes et forsøgsresultat for målkemikaliet i træningssættet eller i prøvesættet, vil disse data blive vist i VEGA-rapporten (i afsnit 1 af rapporten). I dette tilfælde skal brugeren kigge efter yderligere oplysninger om denne test, f.eks. ved at søge efter forsøget i QSAR-værktøjskassen, og indberette oplysninger om forsøget i en effektparameterundersøgelse specielt dedikeret til dette forsøg.

⁶ Denne fil kan downloades fra VEGA-programmet ved at klikke på fanen "SELECT", og derefter på fanen "Environ" og til slut på ikonet med spørgsmålstegnet  ved siden af "Ready Biodegradability model (IRFMN)".

4.3 Korttidstoksicitet for fisk (ECOSAR)

a) Indledning

Test for korttidstoksicitet i fisk er et krav i henhold til REACH for alle stoffer og blandinger, der produceres eller importeres i mængder på over 10 tons/år (REACH bilag VIII). Den afledte effektparameter er LC50, som er den dødelige koncentration for 50 % af fiskene.

Klasseprogrammet for økologiske struktur-aktivitetsrelationer (ECOSAR) er en samling af QSAR-modeller, der beregner toksicitet i vand og deriblandt korttidstoksicitet i fisk. De fleste af ECOSAR-modellerne er baseret på relationer mellem log Kow og toksicitet (LC50 eller EC50) og tager højde for forskellige strukturelle klasser.

BEMÆRK: Hvad angår EPI Suite og ECOSAR, er ECOSAR udviklet og vedligeholdt som et standalone-program. På trods af, at den seneste version af ECOSAR (v.1.11) er blevet inkluderet i den seneste version af EPI Suite (v.4.11), anbefales det stadig at anvende ECOSAR som standalone-program, fordi det vil informere brugeren om, hvorvidt en forsøgsværdi er tilgængelig for målkemikaliet, mens ECOSAR-modulet integreret i EPI

Link til (Q)SAR-programmet: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

b) Sådan kontrolleres pålideligheden af forudsigelsen

Oplysninger om (Q)SAR-modellen	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
Beskrivelse af algoritmen	Tilgængelig i ECOSAR Help ⁷ , i afsnittet "Interpreting QSAR Class Ref Docs" og i hvert "QSAR Equation Document" for de forskellige kemiske klasser.	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning.
Statistik (tilpasningsgrad og robusthed)	Tilgængelig i ECOSAR Help, i hvert "QSAR equation document" for de forskellige kemiske klasser.	Se afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning. For eksempel skal brugeren kontrollere, at: <ul style="list-style-type: none"> - R^2 (dvs. korrelations- eller determinationskoefficienten) ikke er for lav (dvs. ikke under 0,7), - datapunkterne ikke er for få. Dette er især vigtigt, da flere ECOSAR-klasser kun indeholder et eller få datapunkter, hvilket kan føre til upålidelige forudsigelser. - den lineære regression ikke er lavet på spredte datapunkter.

⁷ Der er adgang til ECOSAR Help ved at klikke på fanen "Help" øverst i ECOSAR-vinduet.

Oplysninger om anvendelsesdomænet	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
<p>Generelt anvendelsesdomæne (kemiske klasser dækket/ikke dækket af modellen)</p>	<p>Tilgængelig i ECOSAR Help, i afsnittene "Chemicals that should not be profiled", "Surfactants" og "Special ECOSAR classes/dyes".</p>	<p>Brugeren bør kontrollere, om vedkommendes kemikalie er et af dem, "der ikke skal profileres" med ECOSAR, eller om det skal forudsiges ved hjælp af en speciel ECOSAR-klasse.</p> <p>I tillæg hertil skal man være opmærksom på, at de fleste ECOSAR-modeller er baseret på relationer mellem log Kow og toksicitet (LC50 eller EC50), der bygger på optagelse af kemikalier gennem vandfasen.</p> <p>For meget hydrofobe eller meget absorberende stoffer kan optaget fra føde også være en vigtig eksponeringsvej.</p> <p>Derudover kan andre egenskaber ved stoffet aktivere specifikke virkninger (f.eks. er det sandsynligt at stoffet er mere reaktivt, hvis der er tale om en proteinbinding).</p> <p>Der skal også tages hensyn til, at nogle kemiske klasser, der udtrykker overdreven toksicitet (sammenlignet med baseline-toksicitetsmodellen) endnu ikke er blevet inkluderet i ECOSAR-programmet.</p>

Deskriptor-domæne	Tilgængelig i ECOSAR Help, i hvert "QSAR equation document" for de forskellige kemiske klasser og i ECOSAR-resultatvinduet.	<p>Brugeren bør kontrollere, at molekylvægten (MW) for målkemikaliet ikke overstiger 1 000. Molekylvægten for målkemikaliet er angivet i ECOSAR-resultatvinduet.</p> <p>Hvis log Kow for forbindelsen overstiger maksimumværdien for log Kow for den klassespecifikke model (f.eks. i fisk 96 timer LC50, maksimum log Kow varierer mellem klassemodeller fra 2,6 til 8,2, ofte med en værdi på 5), eller hvis den forudsagte effekt (f.eks. fisk 96 timer LC50) overstiger vandopløseligheden for forbindelsen, da vil forudsigelsen være upålidelig, og langtidstoksicitetsdata kan være bedre egnede. En detaljeret vejledning til, hvordan man kontrollerer disse punkter, er givet i afsnit c) nedenfor.</p>
-------------------	---	---

Strukturelt fragment-domæne	Kan bestemmes fra hvert "QSAR equation document" for de forskellige kemiske klasser (med undtagelse af specialklasserne for "dyes" (farvestoffer) og "surfactants" (overfladeaktive stoffer)).	<p>Hvert "QSAR equation document" angiver træningssættet for den specifikke klassemodel. I disse træningssæt vil også CAS-numre og kemiske navne være angivet (medmindre disse er omfattet af en fortrolighedsklausul (CBI)).</p> <p>Dette kræver manuelt arbejde, da træningssættene ikke er organiseret i et strukturelt søgevenligt format.</p> <p>Softwareprogrammer⁸ er tilgængelige til at hjælpe brugeren med at udlede de kemiske strukturer, om nødvendigt. I tillæg hertil er det ikke muligt at bestemme det fuldstændige strukturelle domæne for modellen, hvis der er CBI-forbindelser i træningssættet.</p>
-----------------------------	--	--

⁸ Flere softwareprogrammer giver brugeren mulighed for at udlede den kemiske struktur fra CAS-nummeret eller fra det kemiske navn. Nogle af disse programmer er frit tilgængelige (f.eks. Chemspider og OECD's QSAR-værktøjskasse).

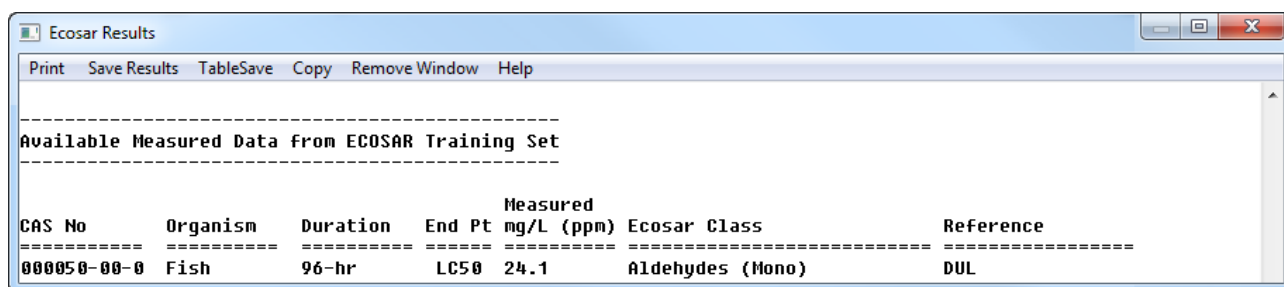
Trænings sæt og valideringssæt	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
	<p>Træningssættene for alle modeller (med undtagelse af specialklasserne for farvestoffer og overfladeaktive stoffer) kan findes i "QSAR equation document" for hver kemiske klasse.</p> <p>Dog er nogle af forbindelserne i træningssættet omfattet af fortrolighed (CBI).</p> <p>Valideringssæt (prøvesæt) findes ikke i ECOSAR.⁹</p>	<p>Brugeren bør kontrollere, om der findes tætte analogier i træningssættet for den specifikke klassemodel (baseret på CAS-nummeret eller på de angivne kemiske navne).</p> <p>Hvis der findes tætte analogier, skal brugeren sammenligne disse stoffers forudsagte værdier med forsøgsværdierne.</p>

c) Yderligere oplysninger om ECOSAR

- I ECOSAR er alle forudsigelser (undtagen for overfladeaktive stoffer og farvestoffer) baseret på log Kow. Som standardindstilling beregner ECOSAR Kow ved hjælp af KOWWIN. Dog skal brugeren, hvis vedkommende har pålidelige målte log Kow-værdier til rådighed, indtaste dem i skærbilledet til dataindtastning (se figuren nedenfor). Modellen vil tage højde for denne værdi og dette vil reducere usikkerheden af forudsigelsen.

- Hvis der findes forsøgsresultater for målkemikaliet i træningssættet, da vil disse data blive vist i ECOSAR-resultatvinduet (se "Tilgængelige måldata i ECOSAR-træningssættet" i figuren nedenfor). I dette tilfælde anbefales det at indberette denne forsøgsværdi og ECOSAR-beregningen i to forskellige effektparameterundersøgelsesposter.

⁹ Dog findes der flere peer-review-publikationer, der vurderer de eksterne præstationer for ECOSAR.



Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Available Measured Data from ECOSAR Training Set

CAS No	Organism	Duration	End Pt	Measured ng/L (ppm)	Ecosar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

- Hvis forbindelsen er blevet placeret i en specifik klasse (f.eks. i klassen "Aldehydes, mono"), skal der tages højde for effektniveauet for denne klasse og ikke kun for klassen "Neutral organics" (dvs. baseline-potentialet for toksicitet). Generelt, hvis programmet identificerer flere klasser, anbefales det at anvende det mest konservative effektniveau fra disse klasser (og at tage højde for den potentielle synergieffekt for toksiciteten for disse forskellige klasser).
- Hver enkelt "QSAR equation document" er classespecifikt, og nogle af disse indeholder flere oplysninger end andre under overskrifterne "APPLICATION" (anvendelse) og "LIMITATIONS" (begrænsninger) (se eksemplerne nedenfor). Derfor bør brugeren læse "QSAR equation document" omhyggeligt for den specifikke klasse/effektparameter, som vedkommende ønsker at forudsige.

APPLICATION:

This SAR may be used to estimate the toxicity of aldehydes (mono) with log Kow values of less than 5.0 and molecular weights less than 1000. Acrolein is about 1400 times more toxic than predicted by this SAR.

LIMITATIONS:

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of $\geq 25\%$ exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC₅₀ values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Som angivet i tabellen fra afsnit b) (se deskriptor-domæne), hvis log Kow for forbindelsen overstiger den maksimale log Kow for den classespecifikke model, eller hvis den forudsagte effektværdi overstiger vandopløseligheden for forbindelsen, kan forudsigelsen være upålidelig (se ECOSAR-resultatvinduet nedenfor).

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Values used to Generate ECOSAR Profile

 Log Kow: 5.252 (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)
 Wat Sol: 0.052 (mg/L, PhysProp DB exp value)

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Neutral Organics

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Neutral Organics	: Fish	96-hr	LC50	0.140 *
Neutral Organics	: Fish		ChV	0.020

Note: * = asterisk designates: Chemical may not be soluble enough to measure this predicted effect. If the effect level exceeds the water solubility by 10X, typically no effects at saturation (NES) are reported.

Class Specific LogKow Cut-Offs

 If the log Kow of the chemical is greater than the endpoint specific cut-offs presented below, then no effects at saturation are expected for those endpoints.

Neutral Organics:

Maximum LogKow: 5.0 (Fish 96-hr LC50; Daphnid LC50, Mysid LC50)

- Økotoksiske kroniske værdier (ChV) kan forudsiges med ECOSAR. Dog skal brugeren være opmærksom på de følgende punkter:
 - De tilgængelige (Q)SAR-modeller til forudsigelse af disse kroniske værdier er ofte baseret på små til meget små træningssæt.
 - Den kroniske værdi (ChV) er defineret som en geometrisk middelværdi for nuleffekt-koncentrationen (NOEC) og den laveste observerede effekt-koncentration (LOEC). Dog er NOEC-værdierne i henhold til REACH de effekt-koncentrationer, der anvendes til at vurdere langtidstoksicitet i vandlevende organismer. En tilnærmet bestemmelse af NOEC-værdien fås ved at dividere ChV med $\sqrt{2}$.
 - Forholdet akut-til-kronisk (ACR) anvendes af ECOSAR, når der mangler måledata for en klasse. Disse forudsigelser er mærket med et udråbstegn (!) i ECOSAR-resultatvinduet (se skærmbilledet nedenfor) og skal anvendes med den fornødne forsigtighed.

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Phenol Amines	: Fish	ChV	0.565 ?
----------------------	---------------	------------	----------------

NOTE: ? = exclamation designates: The toxicity value was estimated through application of acute-to-chronic ratios per methods outlined in the ECOSAR Methodology Document provided in the ECOSAR Help Menu.

4.4 Akut toksicitet for rotter (T.E.S.T.)

a) Indledning

Akut toksicitet ad oral vej er et krav i henhold til REACH for alle stoffer og blandinger, der produceres eller importeres i mængder på over 1 ton/år (REACH bilag VII). Den foretrukne forsøgsdyrerace i henhold til OECD's prøvevejledninger er rotten, og den afledte effektparameter er LD50 (generelt udtrykt i mg/kg kropsvægt).

De fleste softwareprogrammer til bestemmelse af akut oral toksicitet er kommercielle, med undtagelse af T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), der stilles frit til rådighed af US EPA. Dette værktøj indeholder fire forskellige metoder til forudsigelse af akut oral toksicitet for rotter: hierarkisk, FDA, nærmeste nabo og konsensus.

Konsensus-metoden forudsiger toksiciteten ved ganske enkelt at udregne et gennemsnit for de forudsagte toksiciteter opnået med de andre tre metoder (hierarkisk, FDA og nærmeste nabo).

Denne konsensus-metode bør være den foretrukne, da den opnåede de bedste resultater for forudsigelsesnøjagtighed og udnyttelse sammenlignet med de andre tre metoder. For at kontrollere pålideligheden af forudsigelserne opnået med konsensus-metoden, skal brugeren evaluere pålideligheden af de tre andre metoder. Derfor er oplysningerne i den følgende tabel rettet mod alle fire metoder.

På tidspunktet for udarbejdelsen af denne vejledning var T.E.S.T. i sin version 4.1, og det er denne version som er blevet anvendt til dette eksempel.

Link til (Q)SAR-programmet: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

b) Sådan kontrolleres pålideligheden af forudsigelsen

Oplysninger om (Q)SAR-modellen	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
Beskrivelse af algoritmen	Tilgængelig i T.E.S.T. - brugervejledningen ¹⁰ , i afsnit 1.2 og 2.2 kaldet "QSAR-metoder".	<p>De fire metoder er beskrevet udførligt i afsnit 2.2 af brugervejledningen. Det skal bemærkes, at ingen af dem involverer mekanistiske tolkninger.</p> <p>Hvad angår den hierarkiske metode og FDA-metoden, er disse baseret på grupperinger og genetiske algoritmer, der fører til ligninger (og deskriptorer), der kan variere afhængigt af målkemikaliet.</p> <p>Hvad angår nærmeste nabo-metoden, er den forudsagte toksicitet gennemsnitsværdien af de tre bedst sammenlignelige kemikaliers toksicitet (strukturelle analogier) i træningssettet.</p>

¹⁰ Der er adgang til denne brugervejledning ved at klikke på fanen "Help" øverst i højre hjørne af T.E.S.T.-vinduet.

<p>Statistik (tilpasningsgrad og robusthed)</p>	<p>Tilgængelig i T.E.S.T. - brugervejledningen, i afsnit 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 og 4.4.1.</p>	<p>I afsnit 4.4.1 i brugervejledningen står der, at R^2 er mindre end 0,6 for den hierarkiske metode, FDA- og nærmeste nabo-metoderne, og at $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ er mere end 0,1 for alle af de fire metoder.</p> <p>Derfor vil disse metoder ikke opfylde betingelserne for en acceptabel forudsigelse, som beskrevet i afsnit 2.3.1 i T.E.S.T. -brugervejledningen.</p> <p>I tillæg hertil er det angivet i afsnit 4.4.1 i brugervejledningen, at <i>"Statistikken for forudsigelsen af denne effektparameter var ikke så god som for de andre effektparametre. Dette er ikke overraskende, eftersom denne effektparameter har en højere grad af forsøgsusikkerhed og har vist sig at være mere vanskelig at modellere sammenlignet med andre effektparametre"</i>.</p>
Oplysninger om anvendelsesdomænet	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
<p>Generelt anvendelsesdomæne (kemiske klasser dækket/ikke dækket af modellen)</p>	<p>Tilgængelig i T.E.S.T. - brugervejledningen, i afsnit 3.4.</p>	<p>For eksempel, i afsnit 3.4 af brugervejledningen, nævnes, at <i>"salte, udefinerede isomerblandinger, polymerer eller blandinger blev fjernet [fra træningssættet]"</i>.</p> <p>Derfor bør disse typer stoffer ikke forudsiges med T.E.S.T.</p>

Deskriptor-domæne	Oplysninger kan findes i T.E.S.T. -brugervejledningen (afsnit 2.1 og 2.2.1, 2.2.2).	<p>For den hierarkiske metode og FDA-metoden kan 797 deskriptorer benyttes i modelleringen, afhængigt af målkemikaliet.</p> <p>Disse metoder giver kun en forudsigelse, hvis målkemikaliet ligger inden for området for deskriptor-værdierne for de kemiske stoffer i gruppen (for de deskriptorer, der fremkommer i cluster-modellen).</p> <p>Hvad angår nærmeste nabo-metoden tager T.E.S.T. ikke højde for deskriptorforskelle for målkemikaliet og de strukturelt analoge stoffer.</p> <p>For at øge pålideligheden af disse tre metoder, kan brugeren eventuelt kontrollere, at målkemikaliet ligger inden for områderne for log Kow og molekylvægt for forbindelserne i gruppen (eller for de tre nærmeste naboer).</p>
Strukturelt fragment-domæne	Oplysninger herom kan findes i T.E.S.T. -brugervejledningen (afsnit 2.2.1 og 2.2.2).	<p>Den hierarkiske metode og FDA-metoderne giver kun en forudsigelse, hvis forbindelserne i gruppen har mindst ét eksempel for hvert af fragmenterne indeholdt i målkemikaliet.</p> <p>Hvad angår nærmeste nabo-metoden tager T.E.S.T. ikke højde for de strukturelle forskelle mellem målkemikaliet og dets strukturelle analoger.</p> <p>Derfor skal brugeren kontrollere dette visuelt ved hjælp af T.E.S.T.-rapporten.</p>

Trænings sæt og valideringssæt	Hvor finder jeg disse oplysninger?	Sådan anvendes disse oplysninger
	<p>Resultaterne fra hver af de fire metoder viser forudsigelserne for de bedst sammenlignelige kemikalier i valideringssættet (dvs. forudsigelsessættet eller det eksterne prøvesæt) efterfulgt af forudsigelserne for de bedst sammenlignelige kemikalier i træningssættet.</p> <p>I tillæg hertil kan trænings- og valideringssættene downloades som SDF-filer ved hjælp af linket givet nederst på denne webside: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>I resultaterne for hver metode, for forudsigelserne udført på analoge stoffer i validerings- og træningssættene, skal brugeren kontrollere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • om disse forudsagte værdier ligger tæt på forsøgsværdierne, og • om middelfvigelsen (MAE) for disse analoge stoffer ikke er højere end middelfvigelsen for hele sættet (dette vil være vist som en rød celle i stedet for en grøn celle).

c) Yderligere oplysninger om T.E.S.T.

- Hvis der findes et forsøgsresultat for målkemikallet i træningssættet eller i valideringssættet (dvs. forudsigelsessættet eller det eksterne prøvesæt), så vil denne værdi blive vist i T.E.S.T.-resultatrapporten (se "aBemærkning" på skærmbilledet nedenfor). Brugeren kan kontrollere denne forsøgsværdi ved at klikke på kildenavnet (i eksemplet nedenfor ved at klikke på "ChemidPlus"). I dette tilfælde anbefales det at indberette denne forsøgsværdi og T.E.S.T.-beregningen i to forskellige effektparameterundersøgelsesposter.

Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: ChemidPlus	Predicted value ^a
Oral rat LD ₅₀ -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD ₅₀ mg/kg	1599.21	1762.18

^aNote: the test chemical was present in the external test set.

- Nogle metoder (hierarkisk, FDA og gruppebidrag) giver et "forudsigelsesinterval" (f.eks. 90 % konfidensinterval) i resultatrapporten. Når disse anvendes bør brugeren kontrollere, at dette interval ikke overlapper den lovbestemte grænseværdi (f.eks. grænseværdier i CLP, persistent, bioakkumulerende og toksisk (PBT) eller risikovurderingsgrænser).

Bilag 1. QSAR-modeller relateret til REACH effektparametre

QSAR-computerprogrammer i dette bilag er bredt kendt og angives for at oplyse REACH-registranter om de tilgængelige QSAR-modeller for hver af REACH-effektparametrene. Dog skal det ikke betragtes som en udtømmende liste over tilgængelige programmer eller en liste over lovmæssigt godkendte QSAR-modeller. Aktuelt er det sjældent, at toksikologiske og økotoksikologiske oplysningskrav i henhold til REACH kan opfyldes alene ved hjælp af QSAR-forudsigelser.

a. Fysisk-kemiske effektparametre

Effektparameter	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
Smelte-/frysepunkt	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Frit tilgængeligt
Kogepunkt	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Normalt kogepunkt	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul for kogepunkt/damptryk	Kommercielt
Relativ massefylde	T.E.S.T. (US EPA)	Massefylde	Frit tilgængeligt
Damptryk	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Damptryk ved 25°C	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul for kogepunkt/damptryk	Kommercielt
Overfladespænding	T.E.S.T. (US EPA)	Overfladespænding ved 25°C	Frit tilgængeligt
Vandopløselighed	EPI Suite (US EPA)	WSKOW og WATERNT	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Vandopløselighed ved 25°C	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul for vandopløselighed	Kommercielt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysisk-kemisk og biofarmaceutisk modul	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET-deskriptorer	Kommercielt
Fordelingskoefficient (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	LogP-modeller	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP-modul	Kommercielt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysisk-kemisk og biofarmaceutisk modul	Kommercielt
	JChem (ChemAxon)	LogP/logD predictor	Kommercielt
Flammepunkt	T.E.S.T. (US EPA)	Flammepunkt	Frit tilgængeligt

Dissociationskonstant	Dansk QSAR-database (DTU)	pKa fra ACD/Labs	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa-modul	Kommercielt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysisk-kemisk og biofarmaceutisk modul	Kommercielt
	JChem (ChemAxon)	pKa predictor	Kommercielt
Viskositet	T.E.S.T. (US EPA)	Viskositet ved 25°C	Frit tilgængeligt

b. Effektparametre, skæbne i miljøet og nedbrydning

Effektparameter ¹¹	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
Hydrolyse	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Frit tilgængeligt
Umiddelbar biologisk nedbrydelighed	Dansk QSAR-database (DTU)	Ikke let bionedbrydelighedsmodel fra DTU	Frit tilgængeligt
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN og BioHCwin	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	IRFMN-model	Frit tilgængeligt
	CATALOGIC (LMC)	Flere OECD 301-modeller	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Aerobisk bionedbrydelighedsmodel	Kommercielt
	Meta-PC (MultiCASE)	Ekspertregler for aerobisk mikrobiel bionedbrydelighed	Kommercielt
Bioakkumulering i akvatiske arter	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Bioakkumuleringsfaktor	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan og KNN/Read-Across-modeller	Frit tilgængeligt
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Kommercielt
	CATALOGIC (LMC)	To BCF baseline-modeller	Kommercielt
Screening for adsorption/desorption	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Frit tilgængeligt

11 Kravet i henhold til REACH om "simuleringsforsøg i vand, jord eller sedimenter og identifikation af nedbrydningsprodukter" er ikke angivet i denne tabel, da der - ifølge vores viden - ikke findes nogen QSAR-værktøjer/modeller tilgængelige for denne effektparameter.

c. Økotoksiske effektparametre

Effektparameter ¹²	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
Korttidstoksicitet for fisk	Dansk QSAR-database (DTU)	Tykhovedet elritse 96t LC50 fra DTU	Frit tilgængeligt
	ECOSAR (US EPA)	Fisk, 96 timer, LC50	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Tykhovedet elritse LC50 (96 timer)	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN-klassificering og KNN/analogislutningsmodel	Frit tilgængeligt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitetsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Tykhovedet elritse LC50	Kommercielt
Langtidstoksicitet for fisk	ECOSAR (US EPA)	Fish, ChV ¹³	Frit tilgængeligt
Korttidstoksicitet for akvatiske hvirvelløse dyr (daphnia)	Dansk QSAR-database (DTU)	Daphnia magna, 48 timer EC50 fra DTU	Frit tilgængeligt
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 timer, LC50	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Daphnia magna LC50 (48 t)	Frit tilgængeligt
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia magna LC50 (48 t)	Frit tilgængeligt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitetsmodul	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia EC50	Kommercielt
Langtidstoksicitet for akvatiske hvirvelløse dyr (daphnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Frit tilgængeligt
Toksicitet for akvatiske planter (alger)	Dansk QSAR-database (DTU)	Pseudokirchneriella s. 72 timer EC50 fra DTU	Frit tilgængeligt
	ECOSAR (US EPA)	Grønne alger, 96 timer, EC50	Frit tilgængeligt
Korttidstoksicitet for hvirvelløse landdyr	ECOSAR (US EPA)	Jordorme, 14-dage, LC50	Frit tilgængeligt

12 De følgende krav i henhold til REACH er ikke angivet i denne tabel, da der - ifølge vores viden - ikke findes nogen QSAR-værktøjer/modeller tilgængelige for disse effektparametre: toksicitet i vandlevende mikroorganismer (respirations-inhibitionsforsøg med aktiveret slam)
 Langtidstoksicitet for sedimentlevende organismer
 Langtidstoksicitet for hvirvelløse landdyr
 Korttidstoksicitet for landplanter
 Langtidstoksicitet for landplanter
 Toksicitet for landlevende mikroorganismer og langtidstoksicitet for fugle.

13 Se afsnit 4.3 c) i denne praktiske vejledning for yderligere oplysninger om disse kroniske værdier.

d. Toksikologiske effektparametre

Effektparametre	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
Akut toksicitet	Dansk QSAR-database (DTU)	Model for akut toksicitet i gnavere fra ACD/Labs	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Oral rotte LD50	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul for akut toksicitet	Kommercielt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitetsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox model bundle	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Rotte, oral LD50 og inhalationstoksicitet LC50	Kommercielt
Hudirritation eller hudætsning	Dansk QSAR-database (DTU)	Hudirritationsmodel	Frit tilgængeligt
	OECD's QSAR-værktøjskasse	Hudirritation/korrosion inklusions- (og eksklusions-) regler fra BfR	Frit tilgængeligt
	ToxTree (JRC)	Hudirritation/hudætsning	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Indberetninger om (hud-)irritation	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Hudirritation	Kommercielt
Øjenirritation	OECD's QSAR-værktøjskasse	Øjenirritation/korrosion inklusions- (og eksklusions-)regler fra BfR	Frit tilgængeligt
	ToxTree (JRC)	Øjenirritation og -ætsning	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Indberetninger om (øjen-)irritation	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Øjenirritation	Kommercielt
Hudsensibilisering	Dansk QSAR-database (DTU)	Model for allergisk kontaktdermatitis	Frit tilgængeligt
	OECD's QSAR-værktøjskasse	Proteinbindingsindberetninger for hudsensibilisering af OASIS	Frit tilgængeligt
	ToxTree (JRC)	Hudsensibilisering reaktivitetsdomæner	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-model	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Hudsensibilisering	Kommercielt

Effektparametre	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Hudsensibilisering	Kommercielt
	TIMES (LMC)	Hudsensibilisering med autoxidation	Kommercielt
Toksicitet ved gentagen dosering	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitetsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	Flere modelgrupper associeret med toksicitet ved gentagen dosis	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Flere effektparametre relateret til toksicitet ved gentagen dosis	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Rotte, kronisk (oral) LOAEL	Kommercielt
	Leadscope	Flere modeller associeret med toksicitet ved gentagen dosis	Kommercielt
<i>In vitro</i> -genmutation i bakterier (Ames test)	Dansk QSAR-database (DTU)	Modeller til Ames test	Frit tilgængeligt
	OECD's QSAR-værktøjskasse	Flere profiler (indberetninger) relateret til denne effektparameter	Frit tilgængeligt
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicity (mutagenicitet)	Frit tilgængeligt
	ToxTree (JRC)	<i>In vitro</i> mutagenicitet (Ames test) indberetninger af ISS	Frit tilgængeligt
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS og KNN/analogislutningsmodeller	Frit tilgængeligt
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoksicitetsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bacterial mutagenicity model bundle	Kommercielt
	Derek og Sarah (Lhasa)	Mutagenicitet <i>in vitro</i>	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Ames mutagenicitet	Kommercielt
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite og Non-human Genetic Toxicity Suite	Kommercielt
	TIMES (LMC)	Ames mutagenicitet	Kommercielt
Mutagenicitet (andre effektparametre end <i>in vitro</i> genmutation i bakterier)	Dansk QSAR-database (DTU)	Modeller for genotoksicitet effektparametre	Frit tilgængeligt
	OECD's QSAR-værktøjskasse	Flere profiler (indberetninger) relateret til mutagenicitet	Frit tilgængeligt
	ToxTree (JRC)	Flere beslutningstræer relateret til mutagenicitet	Frit tilgængeligt
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Kromosomskade <i>in vitro</i>	Kommercielt
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Kommercielt
	TIMES (LMC)	Flere moduler relateret til mutagenicitet	Kommercielt
Reproduktionstoksicitet	Dansk QSAR-database (DTU)	Modeller for hormonforstyrrende effektparametre og model for det teratogene potentiale i mennesker	Frit tilgængeligt

Effektparametre	Software-værktøj	Modeller/moduler	Frit tilgængeligt eller kommercielt
	VEGA (IRFMN)	CAESAR og PG modeller	Frit tilgængeligt
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitetsmodul	Kommercielt
	CASE Ultra (MultiCASE)	Flere modelsamlinger relateret til reproduktions- og udviklingstoksicitet	Kommercielt
	Derek (Lhasa)	Flere effektparametre relateret til reproduktionstoksicitet	Kommercielt
	Discovery Studio (Accelrys)	Udviklingstoksicitetspotentiale	Kommercielt
	Leadscope	Flere modeller relateret til reproduktions- og udviklingstoksicitet	Kommercielt
	TIMES (LMC)	Androgen, AHR og østrogen (receptor) bindingsaffinitetsmodeller	Kommercielt

e. Oplysninger om den danske (Q)SAR-database

En ny version af den danske (Q)SAR-database er blevet frigivet i november 2015 og den er offentligt tilgængelig på det følgende link: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Denne database indeholder (Q)SAR-forudsigelser for fysisk-kemiske egenskaber, økotoksicitet, skæbne i miljø, ADME og toksicitet for mere end 600 000 kemiske strukturer.

Når det har været muligt, er modeller fra DTU og nogle kommercielle modeller blevet modelleret i de tre softwaresystemer: Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) og SciQSAR. Nogle modelforudsigelser fra ACD/Labs og fra US EPA (EPI Suite og ECOSAR) er også blevet integreret i databasen.

Dog skal det bemærkes, at databasen ikke giver mulighed for at forbedre forudsigelserne, som nogle af kildesoftwareprogrammerne gør (f.eks. ECOSAR). I tillæg hertil giver databasen ikke mange oplysninger om resultaterne, da kildesoftwaren og selve databasen ikke opdateres med jævne mellemrum. Derfor bør forudsigelserne givet af databasen, når det er muligt, sammenlignes med resultaterne opnået fra selve kildesoftwareprogrammerne.

En REACH-registrant, der ønsker at indberette en forudsigelse i sit IUCLID-registreringsdossier, der stammer fra den danske (Q)SAR-database, bør også kontrollere, at (Q)SAR-modellen er valid - ved at sammenligne punkterne nævnt i afsnit 3.1 i denne praktiske vejledning med oplysningerne givet i modellens QMRF - og skal vedlægge en QPRF (for hver forudsigelse) til effektparameterundersøgelsesposten i IUCLID.

Bilag 2. Yderligere vejledningsdokumenter og link

a. Vejledninger med oplysninger om (Q)SAR'er

Flere kapitler i dokumentet [Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering](#) giver nyttige oplysninger:

Kapitel R.4: "Evaluation of available information" indeholder et sammendrag om, hvordan man anvender data opnået uden forsøg på dyr ved i stedet at benytte (Q)SAR'er (kapitel R.4.3.2.1 (Q)SAR data)

Kapitel R.6: "(Q)SARs and grouping of chemicals" indeholder et særskilt afsnit om computerberegningemetoder (kapitel R.6.1 Guidance on (Q)SARs)

Kapitel R.7: "Endpoint specific Guidance" tilbyder relevante værktøjer og tilgange til de pågældende effektparametre og specifikt for hver effektparameter.

Kapitel R.8: "Characterisation of dose [concentration]-response for human health": identificerer for den menneskelige sundhed de tilgængelige (Q)SAR'er, som kan være passende primært til fareidentifikation, specielt ved en tilgang baseret på oplysningernes vægt.

Kapitel R.10: "Characterisation of dose [concentration]-response for environment" angiver flere (Q)SAR-værktøjer, der kan benyttes til at bestemme de forudsagte nuleffektkoncentrationer (PNEC'er) (kapitel R.10.2.2.2 (Q)SAR and grouping approaches).

Kapitel R.11: "PBT Assessment" refererer til oplysninger om brug af nedbrydnings- og bioakkumuleringsdata for persistente, bioakkumulerende og toksiske (PBT) kemikalier, der ikke stammer fra forsøg på dyr.

b. Andre nyttige link

OECD's (Q)SAR-værktøjskasse: <http://www.qsartoolbox.org/>

OECD's globale portal (eChemPortal):

http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en

Sådan udarbejder du registrerings- og PPORD-dossierer: <http://echa.europa.eu/manuals>

"Praktisk vejledning om anvendelse af alternativer til dyreforsøg med henblik på opfyldelse af oplysningskravene ved REACH-registrering": <http://echa.europa.eu/da/practical-guides>

"Practical guide for SME managers and REACH coordinators - How to fulfil your information requirements at tonnages 1-10 tpa and 10-100 tpa": <http://echa.europa.eu/practical-guides>

DET EUROPÆISKE KEMIKALIEAGENTUR
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
[HTTP://ECHA.EUROPA.EU/DA/](http://echa.europa.eu/da/)