

Praxisanleitung

Meldung von Daten mit dem (Q)SAR- Ansatz 3.1

Version 3.1 – Juli 2016

ABC

Version	Änderungen	Datum
Version 1.0	Erste Version	März 2010
Version 2.0	Überarbeitung der Praxisanleitungen hinsichtlich Aufbau und Inhalt. Die Aktualisierung umfasst die folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Berichtigung der fehlerhaften Hyperlinks im gesamten Dokument • Änderungen bei den IUCLID-Bildschirmabbildungen und den zugehörigen Texten zur besseren Verständlichkeit • Abschnitt 2 zum Thema „Grundlagen der Verwendung des (Q)SAR-Ansatzes“ enthält Informationen zu Tools, die in FuE-Projekten entwickelt wurden. 	Dezember 2012
Version 3.0	Überarbeitung der Praxisanleitungen hinsichtlich Aufbau und Inhalt. Die Aktualisierung umfasst die folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Informationen in den Abschnitten 2 und 3. • Hinzufügung eines Abschnitts (Abschnitt 4), der praktische Beispiele zur Beurteilung der Zuverlässigkeit von QSAR-Vorhersagen mit einigen QSAR-Programmen anführt. • Hinzufügung eines Anhangs (Anhang 1), der Beispiele (eine nicht erschöpfende Liste) für (Q)SAR-Programme anführt, die für die jeweiligen erforderlichen Endpunkte gemäß REACH verfügbar sind. 	März 2016
Version 3.1	Überarbeitung von Abschnitt 3.4, um den durch IUCLID 6 eingeführten Änderungen Rechnung zu tragen.	Juli 2016

Praxisanleitung: Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz

Referenznummer: ECHA-16-B-09-DE
Kat. Nummer ED-AE-16-105-DE-N
ISBN: 978-92-9495-220-2
ISSN: 1831-709X 1831-6743
DOI: 10.2823/585124
Veröffentl.-Datum: Juli 2016
Sprache: DE

© Europäische Chemikalienagentur, 2016
 Deckblatt © Europäische Chemikalienagentur

Wenn Sie Fragen oder Anmerkungen zu diesem Dokument haben, reichen Sie diese bitte unter Verwendung des Kontaktformulars ein (unter Angabe der Referenznummer und des Veröffentlichungsdatums). Das Anfrageformular ist auf der Seite „Kontakt mit der ECHA“ zu finden:

<http://echa.europa.eu/contact>

Haftungsausschluss: Hierbei handelt es sich um die Arbeitsübersetzung eines ursprünglich in Englisch veröffentlichten Dokuments. Das Originaldokument ist auf der ECHA-Website verfügbar.

Europäische Chemikalienagentur

Postanschrift: P.O. Box 400, 00121 Helsinki, Finnland
 Anschrift für Besucher: Annankatu 18, Helsinki, Finnland

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
2. GRUNDLAGEN DER VERWENDUNG DES (Q)SAR-ANSATZES	5
2.1 Definitionen	5
2.2 Stoffbeschreibung.....	5
2.3 Experimentelle Ergebnisse	5
2.4 Bedingungen für die Verwendung von (Q)SAR-Ergebnissen.....	6
2.5 Strategie für die Verwendung von (Q)SAR-Ergebnissen	6
3. VORGEHENSWEISE ZUR ÜBERPRÜFUNG EINER QSAR-VORHERSAGE	7
3.1 Ist das (Q)SAR-Modell gültig?	7
3.2 Fällt der Stoff in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells?.....	9
3.3 Reicht die Modellvorhersage für die Einstufung, Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung des Stoffes aus?.....	10
3.4 Wie melde ich eine (Q)SAR-Vorhersage in IUCLID?	12
4. PRAKTISCHE BEISPIELE	17
4.1 log Kow (EPI-Suite)	17
4.2 Leichte biologische Abbaubarkeit (VEGA)	21
4.3 Kurzzeittoxizität für Fische (ECOSAR).....	24
4.4 Akute Toxizität für Ratten (T.E.S.T)	31
ANHANG 1. QSAR-MODELLE IN BEZUG AUF ENDPUNKTE GEMÄß REACH	35
ANHANG 2. WEITERE LEITLINIEN UND LINKS	41

1. Einleitung

Anhang XI der REACH-Verordnung sieht vor, dass das Standard-Prüfprogramm durch die Verwendung von Nicht-Prüfungs-Methoden, wie z. B. (quantitative) Struktur-Wirkungs-Beziehungen ([Q]SARs), angepasst werden kann, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind.

Diese Praxisanleitung erweitert das in der Praxisanleitung zum Thema „Verwendung von Alternativen zu Tierversuchen zur Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen für eine Registrierung gemäß REACH“ verfügbare Kapitel zu (Q)SARs.

Sie bietet einen Überblick über wichtige zu berücksichtigende Aspekte bei der Vorhersage von Stoffeigenschaften mithilfe von (Q)SAR-Modellen gemäß Definition in der REACH-Verordnung – Aspekte, die auch die ECHA bei der Bewertung von (Q)SAR-Ergebnissen in Betracht zieht. Diese Praxisanleitung führt außerdem nützliche Beispiele für gute Vorhersagepraktiken auf Grundlage von weit verbreiteten und kostenlos verfügbaren (Q)SAR-Softwareprogrammen an.

Abschnitt 2 dieses Dokuments enthält allgemeine Informationen über (Q)SARs und deren Verwendung.

Abschnitt 3 erläutert die Bedingungen, die erfüllt sein müssen, um (Q)SAR-Vorhersagen gemäß REACH zu verwenden. Registranten sind angehalten, diese Überlegungen in ihre Registrierungsdossiers explizit aufzunehmen.

Abschnitt 4 führt praktische Beispiele auf Grundlage kostenlos verfügbarer und verbreitet verwendeter (Q)SAR-Programme an.

Anhang 1 führt Beispiele (eine nicht erschöpfende Liste) für (Q)SAR-Programme an, die für die jeweiligen erforderlichen Endpunkte gemäß der REACH-Verordnung verfügbar sind.

Anhang 2 enthält Links zu anderen Leitlinien und Tools, die weitere Einblicke in die Verwendung von QSARs gewähren.

2. Grundlagen der Verwendung des (Q)SAR-Ansatzes

2.1 Definitionen

Modelle der Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) und Modelle der quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR) – gemeinsam als (Q)SAR bezeichnet – sind mathematische Modelle, die zur Vorhersage der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der biologischen Eigenschaften und der Eigenschaften zum Verbleib in der Umwelt von Verbindungen anhand des Wissens über deren chemische Struktur verwendet werden können.

Eine SAR (Structure-Activity Relationship – Struktur-Wirkungs-Beziehung) ist eine qualitative Beziehung, die eine (Teil-)Struktur mit dem Vorhandensein oder dem Nichtvorhandensein einer bestimmten Eigenschaft oder Wirkung ins Verhältnis setzt.

Eine QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship – Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung) ist ein mathematisches Modell, das einen oder mehrere quantitative aus der chemischen Struktur abgeleitete Parameter mit einer quantitativen Messung einer Eigenschaft oder Wirkung ins Verhältnis setzt.

In diesem Dokument wird die Chemikalie, für die mithilfe eines (Q)SAR-Modells ein Endpunkt geschätzt wird, als Zielchemikalie bezeichnet. In anderen Quellen kann diese Zielchemikalie als „query compound“ (Abfrage-Verbindung) oder „input structure“ (Eingabe-Struktur) bezeichnet werden.

2.2 Stoffbeschreibung

Die chemische Struktur muss gemäß den [Leitlinien zur Identifizierung und Bezeichnung von Stoffen gemäß REACH](#) genau definiert werden. Bei Stoffen, die aus mehreren Komponenten bestehen, sind alle Einzelbestandteile zu behandeln. Aus der Zusammensetzung der klar definierten Stoffe müssen auch bekannte Verunreinigungen (und ggf. Zusatzstoffe) hervorgehen.

Bei Stoffen mit unbekannter oder variabler Zusammensetzung, komplexen Reaktionsprodukten oder biologischen Materialien (UVCBs) muss ein Experte entscheiden, ob sich repräsentative Strukturen für den Stoff identifizieren lassen. Stabile Umwandlungsprodukte sind ebenfalls zu ermitteln. In der Regel ist eine geeignete Strukturdarstellung für die Chemikalie erforderlich (SMILES, mol-Datei usw.).

2.3 Experimentelle Ergebnisse

Im Allgemeinen gilt: Wenn zuverlässige und geeignete experimentelle (gemessene) Ergebnisse verfügbar sind, sollten sie für die Risikobeurteilung und die Einstufung und Kennzeichnung des Stoffes gegenüber Schätzwerten Vorrang haben.

Daher ist vor der Verwendung von (Q)SAR-Modellen zur Vorhersage einer bestimmten Stoffeigenschaft ein unerlässlicher erster Schritt die Zusammenstellung aller verfügbaren Informationen über den Stoff. Zu diesem Zweck sind viele Informationsquellen verfügbar, welche in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung – Kapitel R.3: Information gathering](#) (Informationsbeschaffung) näher erläutert sind.

Zu diesen Quellen gehört auch die [QSAR-Toolbox](#) der OECD, die eine der größten Sammlungen öffentlich verfügbarer Daten enthält und detaillierte Informationen über deren Verwendung bereitstellt.

Darüber hinaus ist in den meisten (Q)SAR-Softwareprogrammen angegeben, ob ihr

Trainingsdatensatz ¹ experimentelle Ergebnisse zur Zielchemikalie enthält. In diesem Fall sollte der Nutzer den bereits vorhandenen experimentellen Daten gegenüber den vorhergesagten Daten Priorität einräumen, wenn es ausreichend Hinweise dafür gibt, dass die experimentellen Daten qualitativ hochwertig sind.

2.4 Bedingungen für die Verwendung von (Q)SAR-Ergebnissen

Mehrere (Q)SAR-Modelle wurden in einfach zu verwendende Softwareprogramme integriert. Es sind jedoch Erfahrung und eine fundierte Kenntnis der (Q)SARs erforderlich, um deren Zuverlässigkeit und Eignung zu ermitteln.

Ergebnisse von (Q)SARs können anstelle von Prüfungen verwendet werden, wenn die in Anhang XI (1.3) der REACH-Verordnung festgelegten Bedingungen erfüllt sind:

- (i) Es ist ein (Q)SAR-Modell zu verwenden, dessen wissenschaftliche Gültigkeit nachgewiesen wurde.
- (ii) Der Stoff fällt in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells.
- (iii) Die Vorhersage muss für den regulatorischen Zweck geeignet sein.
- (iv) Die Informationen müssen ausführlich dokumentiert werden.

Die ersten drei der genannten Punkte sind im Registrierungsdossier zu beurteilen, sofern die Stoffeigenschaften anhand von (Q)SAR-Modellen vorhergesagt werden.

Abschnitt 3 dieser Praxisanleitung bietet detaillierte Informationen zur Durchführung dieser Beurteilung.

2.5 Strategie für die Verwendung von (Q)SAR-Ergebnissen

Im Allgemeinen **wird empfohlen, (Q)SAR-Ergebnisse im Rahmen eines WoE-Ansatzes (Weight of evidence, „Beweiskraft der Daten“** oder als stützende Informationen zu verwenden. Zum Beispiel können (Q)SAR-Vorhersagen Ergebnisse aus Prüfungen untermauern, die nicht gemäß der Guten Laborpraxis (GLP) oder im Einklang mit akzeptierten Leitlinien durchgeführt wurden, wenn diese Vorhersagen mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmen. Eine Sammlung mehrerer Vorhersagen mit nicht ermittelbarer Qualität kann alleine keine Grundlage für eine Anpassung bilden.

Wenn (Q)SAR verwendet werden, **wird empfohlen, alle dem Registranten für den zu erfüllenden Endpunkt zur Verfügung stehenden (Q)SAR-Modelle** auszuführen, insbesondere dann, wenn Modelle voneinander unabhängig sind (z. B. wenn die Algorithmen auf verschiedenen Deskriptoren, Strukturalarmen oder Trainingsdatensätzen basieren). Eine Übereinstimmung zwischen den aus unabhängigen und wissenschaftlich gültigen (Q)SAR-Modellen generierten Vorhersagen erhöht die Zuverlässigkeit, wenn sich auf diese Vorhersagen gestützt wird.

Vorhersagen, die nur manche der Bedingungen gemäß Anhang XI (1.3) der REACH-Verordnung erfüllen, sollten nicht beachtet werden, bzw. es sollte der Grund erläutert werden, weshalb diese Vorhersagen bereitgestellt werden, wenn die Vermutung besteht, dass die Bereitstellung dieser Vorhersagen einen gewissen Nutzen mit sich bringt. Wenn die verbleibenden (gültigen und geeigneten) Vorhersagen kleine quantitative Unterschiede

¹ Zur Konstruktion des (Q)SAR-Modells verwendeter Datensatz.

aufweisen, sollte das konservativste Ergebnis für die weiteren Erwägungen ausgewählt werden. Wenn diese verbleibenden Vorhersagen signifikante quantitative Unterschiede aufweisen, muss der Registrant abwägen, ob diese Unterschiede die Risikobeurteilung (für den Nachweis der sicheren Verwendung) und/oder die Einstufung und Kennzeichnung beeinträchtigen könnten.

Wenn das Ergebnis der (Q)SAR-Vorhersage ein quantitatives ist, gilt Folgendes zu beachten: **Je näher das vorhergesagte Ergebnis an einem behördlich festgelegten Schwellenwert liegt, desto genauer müssen die Vorhersagen sein.** Wenn ein (Q)SAR-Modell beispielsweise eine LC₅₀ (für Fische nach 96 Stunden) von 1,2 mg/l vorhersagt, muss dieser vorhergesagte Wert uneingeschränkt zuverlässig sein, damit gewährleistet ist, dass die tatsächliche LC₅₀ des Stoffes nicht unterhalb des behördlichen festgelegten CLP-Schwellenwerts von 1 mg/l liegt. Wenn im Gegenzug dazu keines der (Q)SAR-Ergebnisse (und selbst jene Ergebnisse, die sich auf den schlimmsten anzunehmenden Fall bzw. auf extrem konservative Vorhersagen beziehen) den behördlich festgelegten Schwellenwert von Interesse übersteigt, kann dies zur Untermauerung des Verzichts auf die experimentelle Studie dienen.

3. Vorgehensweise zur Überprüfung einer QSAR-Vorhersage

3.1 Ist das (Q)SAR-Modell gültig?

Wie in Anhang XI (1.3) der REACH-Verordnung angegeben, ist die Gültigkeit des (Q)SAR-Modells die erste Bedingung, die erfüllt werden muss, wenn ein (Q)SAR-Ergebnis verwendet werden soll. Um dies zu überprüfen, befolgt die ECHA die OECD-Grundsätze für die Validierung von (Q)SAR-Modellen². Es gibt fünf Grundsätze, die vorschreiben, dass ein (Q)SAR-Modell assoziiert sein muss mit:

1. **einem definierten Endpunkt:** Das Modell muss denselben Endpunkt vorhersagen, der zur Erfüllung der Anforderungen gemäß den Anhängen VII bis X der REACH-Verordnung gemessen werden würde. Beispielweise können Vorhersagen aus einem Modell, das „Mutagenität“ im Allgemeinen vorhersagt, nicht als solche akzeptiert werden. Das Modell muss das Ergebnis einer spezifischen Prüfung vorhersagen, wie z. B. „positiv“, „negativ“ oder „nicht eindeutig“ in einem bakteriellen Rückmutationstest (d. h. Ames-Test, der in Anhang VII, 8.4.1 der REACH-Verordnung vorgeschrieben ist). Ein weiteres Beispiel für einen zu allgemeinen Endpunkt ist eine globale Vorhersage einer „niedrigsten Dosis mit beobachtbarer schädlicher Wirkung (LOAEL) in Bezug auf die Toxizität bei wiederholter Aufnahme“ aus einem Trainingsdatensatz mit LOAEL-Daten, der auf einer Vielzahl von Wirkungsweisen, Zielorganen, Arten oder Prüfprotokollen basiert. Dieses Prinzip ist mit der Eignung der Vorhersagen, welche weiter unten im Dokument beschrieben wird, verbunden.
2. **einem eindeutigen Algorithmus:** Der dem Modell zugrundeliegende Algorithmus muss verfügbar sein, um die Transparenz und Reproduzierbarkeit der Berechnung zu gewährleisten. Vorhersagen aus einem Modell mit einem Algorithmus, der (der ECHA) nicht zur Prüfung von dessen Funktionsweise und zur Reproduktion der Vorhersagen zur Verfügung steht, können höchstwahrscheinlich nicht akzeptiert werden. Insbesondere sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, wenn nichttransparente und schwierig zu reproduzierende Methoden zur Erstellung des (Q)SAR-Modells verwendet wurden (z. B. künstliche neuronale Netze unter Verwendung einer Vielzahl von strukturellen Deskriptoren).

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)

3. **einem definierten Anwendungsbereich:** Der Anwendungsbereich (Applicability Domain, AD) und die Einschränkungen des Modells müssen beschrieben werden, um die Beurteilung des AD für die jeweilige Vorhersage zu ermöglichen (siehe Abschnitt 3.2 des vorliegenden Dokuments). Die häufigsten Methoden zur Beschreibung des AD sind die Betrachtung der Bereiche der individuellen Deskriptoren und die Prüfung des Vorliegens der Strukturfragmente im Trainingsdatensatz. Vorhersagen aus einem Modell ohne Informationen über den AD sind nicht akzeptabel.
4. **geeigneten Messgrößen für die Anpassungsgüte, Robustheit und Vorhersagbarkeit:** Dieses Prinzip drückt die Notwendigkeit einer statistischen Validierung des Modells aus. Es müssen Statistiken zur internen Validierung (Anpassungsgüte und Robustheit) und zur externen Validierung (Vorhersagbarkeit) verfügbar sein. Bei Regressionsmodellen könnte die Statistik des Regressionsmodells beispielsweise über den Korrelationskoeffizienten (R^2), den (z. B. über ein Leave-one-out-Verfahren) Kreuzvalidierten Koeffizienten (Q^2) und den Standardfehler des Modells (s) gemeldet werden. Es ist anzumerken, dass ein R^2 unter 0,7, ein Q^2 unter 0,5 oder ein s über 0,3 für den (Q)SAR-Anwender ein Warnsignal für eine potenziell schlechte Leistung des (Q)SAR-Modells sein sollte. Die externe Validierung sollte durch die Vorhersage von Verbindungen aus einem externen Satz erfolgt sein, also aus einem solchen, der nicht für die Entwicklung des Modells verwendet wurde. Statistiken zur externen Validierung sind nützlich, um die mit den Vorhersagen verbundene Unsicherheit abzuschätzen.
5. **einer mechanistischen Interpretation, sofern möglich:** Eine Beweisführung zum Kausalzusammenhang zwischen den im Modell verwendeten Deskriptoren und dem vorhergesagten Endpunkt sorgt für eine höhere Konfidenz hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Vorhersagen; z. B. kann ein SAR-Modell zur Vorhersage der Sensibilisierung durch Hautkontakt auf Strukturalarmen basieren. Wenn eine Argumentation bereitgestellt wird, wie die Strukturalarme mit der Sensibilisierung durch Hautkontakt zusammenhängen (z. B. wenn sie elektrophile Gruppen einschließen, die an Proteine binden können), würde sich die Konfidenz der Vorhersage aufgrund der Möglichkeit zur Interpretation des Ergebnisses des Modells erhöhen.

Im Allgemeinen wird ein Verweis auf ein ausführlich dokumentiertes Modell oder ein an das Registrierungsdossier angehängtes (Q)SAR-Modell-Berichtsformat ([Q]SAR model reporting format, QMRF) empfohlen. Ausführliche Informationen dazu, wie ein QPRF zu erstellen ist, finden Sie in den Leitlinien zu den Informationsanforderungen und zur Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6: (Q)SARs und Gruppierung von Chemikalien, R.6.1.10.1 (*Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.6: (Q)SARs and grouping of chemicals (R.6.1.9.1)*). Die [\(Q\)SAR-Modelldatenbank der JRC](#) (QMRF-Verzeichnis) soll Informationen zu (Q)SAR-Modellen bereitstellen, die der Gemeinsamen Forschungsstelle der Kommission (Joint Research Centre, JRC) zur Prüfung durch Fachkollegen vorgelegt wurden.

Für (Q)SAR-Modelle existiert gemäß der REACH-Verordnung keine formale Vorgehensweise zur Entscheidung bzw. ist keine formale Vorgehensweise zur Entscheidung vorgesehen. Die Gültigkeit, Anwendbarkeit und Eignung von (Q)SAR-Modellen wird individuell bewertet, wobei die Vorhersage für die Zielchemikalie erstellt wird.

HINWEIS: Ein gültiges (Q)SAR-Modell muss nicht zwingenderweise eine gültige Vorhersage erbringen. Zu beurteilen ist, ob der Stoff in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells fällt, ob die Ergebnisse geeignet sind, den Stoff einzustufen und zu kennzeichnen und/oder dessen Risiko zu beurteilen, und ob die vorliegende Dokumentation der angewendeten Methode angemessen und zuverlässig ist.

3.2 Fällt der Stoff in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells?

Es ist wichtig, zu überprüfen, ob der Zielstoff in den Anwendungsbereich (AD) des Modells fällt. Das Konzept des AD wurde eingeführt, um die Wahrscheinlichkeit zu beurteilen, ob eine Chemikalie durch den (Q)SAR-Trainingsdatensatz abgedeckt ist. Vorhersagen außerhalb des AD sind in der Regel nicht zuverlässig, und ihre Verwendung ist nur schwer zu begründen. Ein praktischer Ansatz zur Überprüfung, ob ein Stoff in den AD fällt, ist die Prüfung der folgenden Elemente:

1. **Deskriptoren-Bereich:** Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, kann der AD eines Modells auf dem Bereich der Deskriptoren der Chemikalien basieren, die in den Trainingsdatensätzen enthalten sind (z. B. Molekulargewicht, log Kow...). Wenn diese Bereiche beschrieben wurden, sollten Nutzer von (Q)SAR-Modellen daher prüfen, ob die Zielchemikalie in diese Bereiche fällt. Es ist zu erwarten, dass die Deskriptoren normalen Verteilungen folgen; wenn signifikante Abweichungen vorliegen, sind diese zu erklären. Cluster oder andere Anomalien bezüglich der Verteilung von Daten (betreffend eine oder beide abhängigen und unabhängigen Variablen) können zur Ungültigkeit des Modells und der daraus abgeleiteten Vorhersage führen.
2. **Strukturfragment-Bereich:** Nutzer von (Q)SAR-Modellen sollten prüfen, ob die (Teil-)Strukturen (z. B. funktionelle Gruppen oder aussagekräftige Fragmente) von deren Zielchemikalie im Trainingsdatensatz vertreten sind. Darüber hinaus sollten (Q)SAR-Nutzer prüfen, ob ihre Zielchemikalie mehr Vorkommnisse eines bestimmten Fragments hat als die Höchstzahl für alle Trainingsdatensatz-Verbindungen (wenn z. B. die Zielchemikalie drei Hydroxylgruppen, jedoch keine der Verbindung im Training mehr als zwei Hydroxylgruppen hat, kann die Zielchemikalie als außerhalb des AD liegend betrachtet werden).
3. **Mechanistische und metabolische Domänen, falls möglich:** Die Prüfung dieser Punkte ist komplex, aber sehr wertvoll bei der Untermauerung der Zuverlässigkeit der Vorhersage. Ein Ansatz kann die Verwendung der QSAR-Toolbox der OECD sein. Innerhalb dieses Tools können die Profilerstellungsmethoden („profiling methods“) Aufschluss darüber geben, ob die Chemikalie entsprechende Wirkmechanismen aufweist, die vom (Q)SAR-Modell nicht abgedeckt sind (d. h. von dessen Algorithmus/mechanistischer Domäne nicht abgedeckt sind), während der Metabolismus bzw. die Umwandlungen („Metabolism/Transformations“), welche(r) ebenfalls im Modul Profilerung („Profiling“) der QSAR-Toolbox enthalten ist/sind, Hinweise auf zu berücksichtigende Metaboliten/Abbauprodukte geben kann. Signifikante potenzielle Unterschiede zwischen der Zielchemikalie und den im Trainingsdatensatz enthaltenen Chemikalien bezüglich Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung können ebenfalls zur Ungültigkeit der Vorhersage aus einem anderenfalls gültigen Modell führen. Diesen Überlegungen wird von den Tools nicht explizit Rechnung getragen, und sie müssen unter Umständen separat vom Modell betrachtet werden.
4. **Analoga im Trainingsdatensatz:** Wenn eng verwandte Strukturanaloga im Trainingsdatensatz des Modells vorhanden sind, erhöht dies die Zuverlässigkeit der Vorhersage. Wenn der Trainingsdatensatz verfügbar ist und die Software entsprechende Schritte nicht automatisch durchführt, sollte der Nutzer daher entweder manuell (für kleine Sätze) oder mit der Unterstützung von IT-Tools, die Struktursuchfunktionen bieten, nach eng verwandten Analoga suchen.
5. **Genauigkeit von Modellvorhersagen für Analoga:** Wenn es Stoffe gibt, die dem Zielstoff ähnlich sind, und experimentelle Ergebnisse für den Endpunkt von Interesse bekannt sind (z. B. Analoga in den Trainingsdatensätzen, in den Validierungsdatensätzen oder aus anderen Quellen), kann das Modell ausgeführt werden, um diese Analoga vorherzusagen und diese Vorhersagen mit den experimentellen Ergebnissen zu vergleichen (um zu prüfen, wie genau das Modell für

diese ähnlichen Stoffe ist).

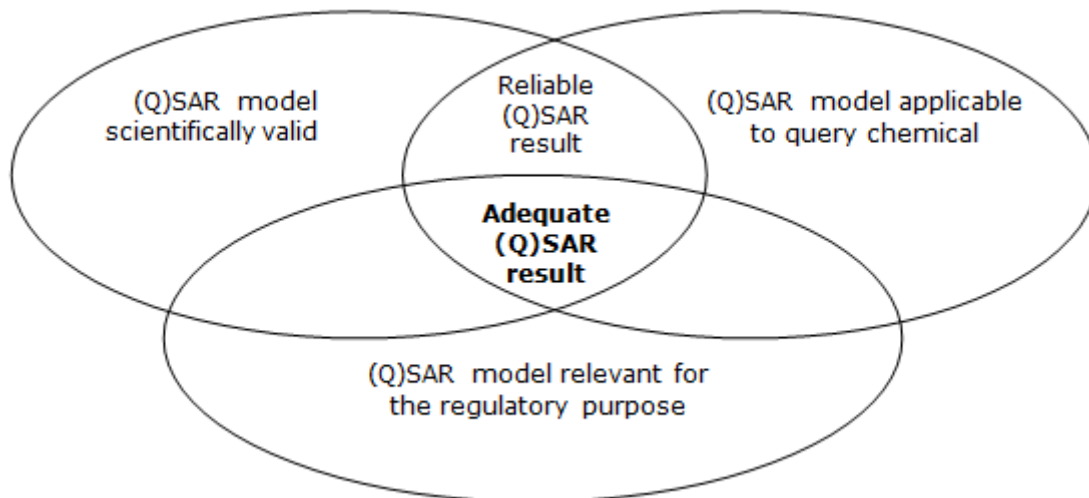
6. **Überlegungen für bestimmte Stoffe:** Erstens und wie in Abschnitt 2.2 erwähnt sollten UVCBs, mehrkomponentige Stoffe, Zusatzstoffe, Verunreinigungen, Metaboliten und Abbauprodukte besondere Berücksichtigung finden. Zweitens werden die meisten (Q)SAR-Modelle für organische Chemikalien entwickelt und tragen der Spezifität einiger Arten von Chemikalien, wie z. B. ionisierbaren Stoffen (z. B. Salzen, schwachen Säuren und Basen), Stoffen mit hohem Molekulargewicht (z. B. Polymeren), potenziell hydrolysierbaren Stoffen (z. B. Estern, Carbamaten), Tensiden (z. B. Kohlenwasserstoffketten mit hydrophilem Kopf) und Isomeren (z. B. Stereoisomeren, Tautomeren) keine Rechnung.

3.3 Reicht die Modellvorhersage für die Einstufung, Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung des Stoffes aus?

Damit eine (Q)SAR-Vorhersage geeignet ist, sollte sie nicht nur zuverlässig (d. h. aus einem gültigen (Q)SAR-Modell abgeleitet und in dessen Anwendungsbereich liegend), sondern auch für die Regulierungsentscheidung relevant sein.

Ob sich eine Modellvorhersage eignet, um einen Stoff einzustufen und zu kennzeichnen und/oder dessen Risiko zu beurteilen, hängt stark vom jeweiligen Endpunkt ab. Um die Eignung der gewonnenen Vorhersage für eine Regulierungsentscheidung zu beurteilen, werden u. U. zusätzliche Informationen benötigt.

Aus diesem Grund müssen für jede einzelne Vorhersage folgende Kriterien beurteilt werden: Gültigkeit (Sind die fünf OECD-Grundsätze zur wissenschaftlichen Gültigkeit eines Modells erfüllt?), Anwendbarkeit (Sind bei Anwendung des Modells auf den betreffenden Stoff zuverlässige Vorhersagen zu erwarten?) und Relevanz (Werden die Informationen gewonnen, die für die Risikobeurteilung und/oder die Einstufung und Kennzeichnung erforderlich sind?)

Abbildung 1: Kriterien für die Ermittlung eines geeigneten (Q)SAR-Modells

(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-Modell wissenschaftlich gültig

Zuverlässiges (Q)SAR-Ergebnis

Geeignetes (Q)SAR-Ergebnis

(Q)SAR-Modell für den regulatorischen Zweck relevant

(Q)SAR-Modell für die Abfrage-Chemikalie anwendbar

C&L und Risikobeurteilung basieren auf gut definierten Anforderungen hinsichtlich Prüfungen (und Endpunkten), Schwellenwerten und der Analyse der Unsicherheit.

Daher sollten Ergebnisse aus (Q)SAR-Modellen mit jenen Ergebnissen äquivalent sein, die aus der erforderlichen experimentellen Prüfung gewonnen wurden.

Nachstehend sind einige Beispiele für Ungeeignetheit aufgeführt:

- Es existieren noch keine (Q)SAR-Modelle, die der Komplexität höherstufiger Endpunkte (z. B. Toxizität bei wiederholter Aufnahme oder Reproduktionstoxizität) vollständig Rechnung tragen. Bis jetzt ist die Verwendung von (Q)SAR als alleinige Informationen für diese Endpunkte nicht akzeptabel. Eine Prüfung zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme kann beispielsweise viele Datenpunkte für Wirkungen in bestimmten Geweben liefern (spezifische Zielorgan-Toxizität), und es zählt nicht allein die Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NOAEL). Ergebnisse zur Wirkung sind tatsächlich erforderlich, um andere Prüfungen auszulösen, wie z. B. zur Reproduktionstoxizität oder für die Einstufung hinsichtlich der spezifischen Zielorgan-Toxizität bei einmaliger/wiederholter Exposition (specific target organ toxicity single exposure/repeated exposure, STOT SE/RE).
- Wenn ein quantitatives Ergebnis benötigt wird (z. B. zur Ableitung einer abgeleiteten Expositionshöhe ohne Beeinträchtigung (DNEL) oder zur Einstufung) und das Modell nur qualitative Vorhersagen liefert (z. B. ein negatives oder positives Ergebnis), dann ist das Modell wahrscheinlich nicht für den jeweiligen Zweck geeignet.
- Es muss eine sorgfältige Untersuchung der Unsicherheit erfolgen, die mit Vorhersagen verbunden ist, die nahe an regulatorischen Schwellenwerten liegen. Wenn z. B. die vorhergesagte LD50 bei Ratten bei oraler Aufnahme nicht über den Schwellenwert für die Einstufung hinausgeht, jedoch der Standardfehler des Modells und/oder der Fehler

der Schätzung größer ist als diese Lücke, ist die Vorhersage wahrscheinlich nicht geeignet.

- Wie bei einem experimentellen bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) erforderlich, sollte der Trainingsdatensatz des (Q)SAR-Modells experimentelle Ergebnisse enthalten, die die fünf Bakterienstämme bei Vorliegen und Nichtvorliegen einer metabolischen Aktivierung (S9) abdecken. Diese Informationen müssen in die Dokumentation des Modells und idealerweise auch in den Vorhersagebericht aufgenommen werden.
- (Q)SAR-Modelle für die Toxizität für Fische, bei denen experimentelle Ergebnisse für die Chemikalien im Trainingsdatensatz gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 204 (14-tägige Studien) erhalten wurden, können nicht zur Vorhersage der Langzeit-Toxizität für Fische verwendet werden, da die Prüfungsdauer zu kurz ist.
- (Q)SAR-Modelle, die die Halbwertszeit für den biologischen Abbau einer Verbindung vorhersagen, können nicht als alleiniger Ersatz einer Simulationsprüfung verwendet werden, da sie nicht die Notwendigkeit zur Identifizierung von Abbauprodukten abdecken (Anforderungen gemäß Anhang IX, 9.2.3 der REACH-Verordnung).

3.4 Wie melde ich eine (Q)SAR-Vorhersage in IUCLID?

Wie bereits in den Abschnitten 2.4, 3.1, 3.2 und 3.3 beschrieben, müssen die folgenden Informationen in IUCLID gemeldet werden:

- Informationen zur Gültigkeit des (Q)SAR-Modells
- Nachweis, dass der Stoff in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells fällt
- Beurteilung der Eignung der Ergebnisse, um den Stoff einzustufen, zu kennzeichnen und/oder sein Risiko zu beurteilen

Diese drei Informationen sollten gemäß dem (Q)SAR-Modell-Berichtsformat (QMRF) und dem (Q)SAR-Vorhersage-Berichtsformat (QPRF) zusammengestellt werden.

Eine Erläuterung zu diesen Formaten finden Sie in den Kapiteln R.6.1.9.1 und R.6.1.10.1 der [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung](#) unter:

Das QMRF wird in der Regel vom Modellentwickler zur Verfügung gestellt, während das QPRF vorhersagespezifisch ist und vom Registranten mithilfe der Informationen im Softwarebericht und im Handbuch erstellt werden muss.

Der Endpunktstudieneintrag für eine (Q)SAR-Vorhersage muss wie folgt in IUCLID gemeldet werden.

Block „Administrative Data“

- Im Feld „Type of information“ (Art der Informationen) ist „(Q)SAR“ angegeben.
- Geben Sie im Feld „Purpose flag“ an, ob die Abschätzung als Schlüsselstudie („key study“), als unterstützende Information („supporting information“) oder als „Beweiskraft der Daten“-Ansatz („weight of evidence“) verwendet wird.
- Wählen Sie einen angemessenen Wert für die Zuverlässigkeit („Reliability“) aus; denken Sie dabei aber daran, dass für (Q)SAR-Vorhersagen in der Regel maximal der Wert 2 „reliable with restrictions“ (eingeschränkt zuverlässig) angegeben werden sollte.

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


...

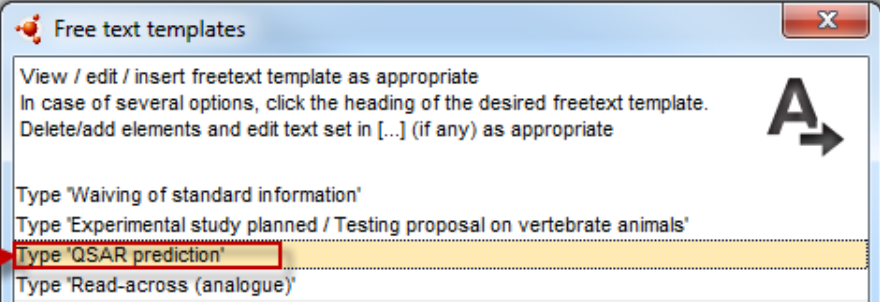
Reliability

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

- Das Feld „Justification for type of information“ (Begründung für die Art der Informationen) kann verwendet werden, um Informationen zu melden, die jenen entsprechen, welche im QMRF und QPRF aufgeführt sind. Durch Klicken auf die Schaltfläche  und Auswahl von „Type QSAR prediction“ (Art „QSAR-Vorhersage“) wird eine Freitextvorlage verfügbar, die Sie beim Ausfüllen dieses Feldes unterstützt.

Justification for type of information

 X



Free text templates

View / edit / insert freetext template as appropriate
In case of several options, click the heading of the desired freetext template.
Delete/add elements and edit text set in [...] (if any) as appropriate

Type 'Waiving of standard information'

Type 'Experimental study planned / Testing proposal on vertebrate animals'

Type 'QSAR prediction'

Type 'Read-across (analogue)'

- Anderenfalls kann das Feld „Attached justification“ (Angehängte Begründung) verwendet werden, um das QMRF und das QPRF anzuhängen.

Attached justification

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

Block „Data source“

- Im Feld „Title“ (Titel) wird der Name und die Version des Programms und/oder der Titel der Publikation angegeben. Das Feld „Year“ (Jahr) muss das Jahr enthalten, in dem das Softwareprogramm bzw. das (Q)SAR-Modell veröffentlicht wurde. Darüber hinaus muss die „Bibliographic source“ (Bibliografische Quelle) Informationen über das (Q)SAR-Modell liefern.
- Geben Sie im Feld „Data access“ Informationen zum Zugriff auf die Vorhersage an.

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...						

+ Add... X Delete ↑ Move up ↓ Move down > Go to link target

Data access

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

Block „Materials and methods“

Es ist entweder das Feld „Guideline“ (Leitlinie; in der Tabelle „Test guideline“ (Prüfleitlinie)) oder das Feld „Principles of method if other than guideline“ (Methodische Grundsätze, falls von der Leitlinie abweichend) auszufüllen.

- Im Feld „Guideline“ (Leitlinie) kann der Nutzer „other guideline“ (Sonstige Leitlinie) auswählen und im nebenstehenden Feld Text eingeben. In diesem Text kann zum Beispiel auf die REACH-Anleitung zu QSARs R.6 oder auf die für die Generierung der Daten für den Trainingsdatensatz verwendeten Prüfleitlinien verwiesen werden.
- Anderenfalls kann der Nutzer im Feld „Principles of method if other than guideline“ (Methodische Grundsätze, falls von der Leitlinie abweichend) weitere Details/Verweise zum (Q)SAR-Modell angeben.

Materials and methods ^

Test guideline

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

+ Add... Edit... X Delete ↑ Move up ↓ Move down

Principles of method if other than guideline

A₁ X

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

Block „Test materials“

- Das Feld „Test material information“ (Informationen zum Prüfmaterial) sollte einen Link zu dem Stoff enthalten, für den die Vorhersage getroffen wurde.
- Die SMILES-Notation sollte im Feld „Specific details on test material used for the study“ (Spezifische Details zum für die Studie verwendeten Prüfmaterial) angegeben werden.

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene > ∞ X

Specific details on test material used for the study

A₁ X

SMILES: CCC(C)C=CC

HINWEIS: Der registrierte Stoff kann mehr als einen Bestandteil und/oder Verunreinigungen enthalten. In solchen Fällen kann es sinnvoll sein, für jeden Bestandteil/jede Verunreinigung einen separaten Endpunktstudieneintrag und ein QPRF zu erstellen, um so jede Chemikalie/Verunreinigung einzeln behandeln zu können (diese Vorgehensweise ist empfehlenswert, wenn die Bestandteile unterschiedliche Eigenschaften haben und daher unterschiedliche Modelle, Beurteilungen usw. angewendet werden müssen).

Block „Results and discussions“

- Das mittels (Q)SAR vorhergesagte Ergebnis sollte in den strukturierten Ergebnisfeldern angegeben werden. Dadurch kann der Nutzer Informationen automatisch aus diesen Ergebnisfeldern in den Stoffsicherheitsbericht (CSR) übernehmen, wenn der IUCLID-Berichtsgenerator verwendet wird. Welche Felder im Block „Results and discussions“ (Ergebnisse und Diskussionen) ausgefüllt werden müssen, hängt vom jeweiligen Endpunkt ab.

Daher empfehlen wir, für Anweisungen zum Eingeben der Ergebnisse das Handbuch „Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“ heranzuziehen.

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 ^

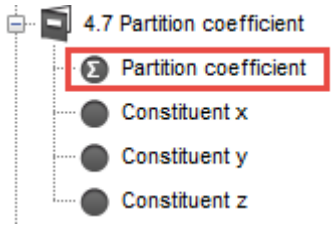
Normal Default font A B I U

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

- Wenn es nicht möglich ist, alle für das Bestehen der technischen Vollständigkeitsprüfung erforderlichen strukturierten Ergebnisfelder auszufüllen, können stattdessen die Felder „Remarks“ (Anmerkungen) auf der rechten Seite der Tabelle oder das Feld „Any other information on results incl. tables“ (Weitere Informationen zu den Ergebnissen, einschl. Tabellen) verwendet werden.

Endpunktstudienzusammenfassung

Wenn mehrere Endpunktstudieneinträge vorhanden sind, empfiehlt es sich zusätzlich, eine Endpunktstudienzusammenfassung zu erstellen und die Gesamtbeurteilung zum betreffenden Endpunkt einzugeben. Diese Angaben können so mit dem IUCLID-CSR-Plug-in automatisch in den Stoffsicherheitsbericht (CSR) übertragen werden.



4. Praktische Beispiele

In diesem Abschnitt wird die Beurteilung der Zuverlässigkeit der QSAR-Vorhersagen beschrieben. Die Beurteilung hängt von der Software und vom Ziel-Endpunkt ab. Die in diesem Abschnitt herangezogenen Beispiele basieren auf verbreitet verwendeten und kostenlos verfügbaren Computerprogrammen. Die Verwendung dieser Programme in diesen Beispielen ist nicht als Befürwortung durch die ECHA zu verstehen.

In der Regel beschränkt sich die Verwendung von QSARs auf Experten. Diese praktischen Beispiele sollen weniger erfahrenen Personen die Verwendung und Interpretation von QSARs zumindest für manche Endpunkte (wie in den folgenden Beispielen) ermöglichen.

Die in den Beispielen verwendeten Programme können mehrere Endpunkte vorhersagen. Bei jedem Beispiel wurde pro Programm jedoch nur ein Endpunkt (entsprechend einer Anforderung gemäß REACH) verwendet. In den meisten Fällen werden Vorhersagen für verschiedene Endpunkte, die aus demselben Programm stammen, auf ähnliche Weise gemeldet (und können auf ähnliche Weise beurteilt werden).

Die vier Endpunkte, die in den folgenden Beispielen vorhergesagt sind, sind log Kow, leichte biologische Abbaubarkeit, Kurzzeittoxizität für Fische und akute Toxizität für Säugetiere. Diese Endpunkte wurden als repräsentative Werte für die Anforderungen der Anhänge VII bzw. VIII der REACH-Verordnung bezüglich physikalisch-chemischer Eigenschaften, des Verbleibs in der Umwelt, ökotoxikologischer und toxikologischer Informationen ausgewählt.

4.1 log Kow (EPI-Suite)

a) Einleitung

Der n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ist eine Anforderung gemäß der REACH-Verordnung für alle Stoffe, die in einer Menge von mehr als einer Tonne/Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang VII der REACH-Verordnung). Er wird häufig als logarithmischer Wert ausgedrückt, der log Kow oder log P genannt wird.

Es stehen viele QSAR-Modelle zur Verfügung, die log Kow vorhersagen. KOWWIN – das Teil der EPI-Suite ist – ist eines der am häufigsten verwendeten Programme. KOWWIN verwendet eine „Fragmentkonstante“-Methode zur Vorhersage von Kow. „Fragmentkonstante“-Methoden unterteilen die chemische Struktur in kleinere Strukturfragmente (Atome oder größere funktionelle Gruppen). Jedes Fragment wird mit einem vorab zugewiesenen Koeffizientenwert, als „Fragmentkonstante“ bezeichnet, assoziiert. Der vorhergesagte log Kow-Wert wird ermittelt, indem alle in der chemischen Struktur auftretenden Fragmentkonstanten addiert werden.

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Handbuchs lautet die aktuelle Version der EPI-Suite™ 4.11; diese wurde zur Erstellung dieses Beispiels verwendet.

Links zum (Q)SAR-Programm: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

b) Überprüfung der Zuverlässigkeit der Vorhersage

Informationen über das QSAR-Modell	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Beschreibung des Algorithmus	Verfügbar in der Hilfe von KOWWIN ³ im Abschnitt „Methodology“ (Methodik).	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung.
Statistik (Anpassungsgüte und Robustheit)	Verfügbar in der Hilfe von KOWWIN im Abschnitt „Accuracy & Domain“ (Genauigkeit und Bereich).	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung.
Informationen zum Anwendungsbereich	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Allgemeiner Anwendungsbereich (vom Modell abgedeckte/nicht abgedeckte chemische Klassen)	Verfügbar auf der Startseite der EPI-Suite („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> “ [Der vorgesehene Anwendungsbereich ist „organische Chemikalien“. Anorganische und organometallische Chemikalien liegen grundsätzlich außerhalb des Bereichs.]) und in der Hilfe von KOWWIN in den Abschnitten „Ionisation“ und „Zwitterion Considerations“ (Überlegungen bezüglich Zwitterionen).	Wie in Abschnitt 3.2 Punkt 6 dieser Praxisanleitung angegeben, sollte bestimmten Arten von Chemikalien besondere Aufmerksamkeit zuteil werden. KOWWIN enthält einige „Korrekturen“ für ionisierbare und zwitterionische Stoffe, um mit einer feineren Abstimmung der schlechten Vorhersagbarkeit dieser Stoffe Rechnung zu tragen.
Deskriptoren-Bereich	Verfügbar in der Hilfe von KOWWIN im Abschnitt „Accuracy & Domain“ (Genauigkeit und Bereich).	Der Nutzer muss sicherstellen, dass die Zielchemikalie im Molekulargewichtsbereich der Verbindungen im Trainingsdatensatz liegt (d. h. zwischen 18 und 720).
Strukturfragment-Bereich	Das Ergebnisfenster von KOWWIN führt die in der Zielchemikalie ermittelten Fragmente (und deren Zahlen) auf. In Anhang D der Hilfe von KOWWIN ist die Höchstanzahl von Fragmenten angegeben, die in einer beliebigen Verbindung des	Der Nutzer muss sicherstellen, dass keine Anzahl aller in der Zielchemikalie ermittelten Fragmente (Spalte „NUM“ [Nummer] im Ergebnisfenster von KOWWIN) die Höchstanzahl dieses Fragments in jeder einzelnen Verbindung des Trainingsdatensatzes (Spalte „Training set/Max“ [Trainingsdatensatz/Max.] von Anhang D in der Hilfe von KOWWIN) übersteigt.

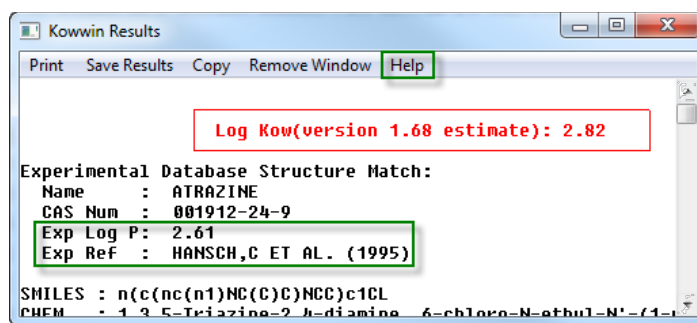
³ Die Hilfe von KOWWIN kann aufgerufen werden, indem oben im KOWWIN-Fenster auf die Registerkarte „Help“ (Hilfe) geklickt wird.

	Trainingsdatensatzes vorkommen können.	Hinweise zu spezifischen Teilstrukturen: - Bei manchen Teilstrukturen gibt KOWWIN Korrekturfaktoren an. In diesem Fall sollte der Nutzer dieselbe Überprüfung wie oben für die Anzahl der Fragmente beschrieben durchführen. - Bei manchen Teilstrukturen wurde der Koeffizient geschätzt (wenn dies der Fall ist, wird er als Hinweis im Ergebnisfenster von KOWWIN angegeben). Es gilt zu beachten, dass diese Schätzung zusätzliche Unsicherheit zur Gesamtvorhersage beiträgt.
Trainingsdatensatz und Validierungsdatensatz	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
	<p>Die Trainings- und Validierungsdatensätze können über die unten im Abschnitt „Accuracy & Domain“ (Genauigkeit und Bereich) der Hilfe von KOWWIN angegebenen Links heruntergeladen werden.</p> <p>Der erste Link führt zu einer Excel-Datei mit chemischen Bezeichnungen sowie experimentellen und geschätzten Werten für log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Der zweite Link führt zu einer SDF-Datei mit denselben Informationen wie in der Excel-Datei sowie mit Strukturinformationen⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	Der Nutzer muss prüfen, ob in den Trainings- und Validierungsdatensätzen eng verwandte Analoga vorhanden sind (entweder über eine manuelle Suche in der Excel-Datei oder automatisch mithilfe der SDF-Datei). Wenn eng verwandte Analoga vorhanden sind, muss der Nutzer prüfen, wie gut diese durch KOWWIN vorhergesagt wurden.

⁴ Es gibt eine Vielzahl von Tools zum Lesen von SDF-Dateien. Mit diesen Tools können Nutzer die Chemikalien visualisieren, um nach strukturell am engsten verwandten Analoga bzw. nach bestimmten Teilstrukturen zu suchen. Manche dieser Tools sind kostenlos verfügbar (z. B. Knime oder die QSAR-Toolbox der OECD).

c) Zusätzliche Informationen zur EPI-Suite

- Die Hilfedateien der EPI-Suite verfügen zwischen den verschiedenen Schätzungsprogrammen nicht über exakt dasselbe Inhaltsverzeichnis (z. B. KOWWIN, BIOWIN ...). Daher muss der Nutzer jede spezifische Hilfedatei durchsuchen, um die für die Überprüfung der Zuverlässigkeit der Vorhersage notwendigen Informationen zu ermitteln (wie in der vorstehenden Tabelle für KOWWIN erfolgt).
- Mehrere Programme der EPI-Suite zeigen das experimentelle Ergebnis der Zielchemikalie an, wenn diese Teil der Trainings- bzw. Validierungsdatensätze ist. Zum Beispiel enthält KOWWIN eine Datenbank mit ca. 13 500 experimentellen log Kow, und wenn ein experimenteller log Kow-Wert für die Zielchemikalie verfügbar ist, wird er im Fenster „Results“ (Ergebnisse) angezeigt (siehe das grüne Rechteck in der nachstehenden Abbildung). In diesem Fall wird empfohlen, diese experimentellen Daten sowie die Schätzung der EPI-Suite in zwei verschiedenen Endpunktstudieneinträgen anzugeben.



4.2 Leichte biologische Abbaubarkeit (VEGA)

a) Einleitung

Die leichte biologische Abbaubarkeit ist eine Anforderung gemäß der REACH-Verordnung für alle Stoffe, die in einer Menge von mehr als einer Tonne/Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang VII der REACH-Verordnung). Das wichtigste Ergebnis einer Prüfung zur leichten biologischen Abbaubarkeit ist die Einstufung der Chemikalie entweder als „leicht biologisch abbaubar“ oder als „nicht leicht biologisch abbaubar“.

Die VEGA-Plattform enthält mehrere QSAR-Modelle für verschiedene Endpunkte. Eines dieser Modelle sagt die leichte biologische Abbaubarkeit voraus (vom Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri entwickeltes Modell). Dieses Modell basiert auf Strukturalarmen.


In diesem Modell sind vier Sätze von Teilstrukturen (d. h. Fragmenten) enthalten; diese Sätze sind als „non-readily biodegradable“ (nicht leicht biologisch abbaubar), „possible non-readily biodegradable“ (möglicherweise nicht leicht biologisch abbaubar), „readily biodegradable“ (leicht biologisch abbaubar) und „possible readily biodegradable“ (möglicherweise nicht leicht biologisch abbaubar) eingestuft. Eine Zielchemikalie wird immer dann als nicht biologisch abbaubar eingestuft, wenn mindestens ein Fragment gefunden wird, das mit dem Attribut „non-readily biodegradable“ (nicht leicht biologisch abbaubar) verbunden ist.

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Handbuchs lautet die aktuelle Version von VegaNIC 1.1.0; diese wurde zur Erstellung dieses Beispiels verwendet.

Links zum (Q)SAR-Programm: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Überprüfung der Zuverlässigkeit der Vorhersage

Informationen über das (Q)SAR-Modell	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Beschreibung des Algorithmus	Verfügbar in der „Guide to Ready Biodegradability Model“ ⁵ (Anleitung zum Modell für die leichte biologische Abbaubarkeit; in den Abschnitten 1.2, 1.4 und 1.5).	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung.
Statistik (Anpassungsgüte und Robustheit)	Verfügbar in der „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Anleitung zum Modell für die leichte biologische Abbaubarkeit; im Abschnitt 1.6).	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung.

⁵ Diese Anleitung kann vom VEGA-Programm heruntergeladen werden, indem auf die Registerkarte „SELECT“ (AUSWÄHLEN), danach auf die Registerkarte „Environ“ (Umwelt) und anschließend auf das Fragezeichen-Symbol  neben dem „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Modell für die leichte biologische Abbaubarkeit [IRFMN]) geklickt wird.


Informationen zum Anwendungsbereich	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Allgemeiner Anwendungsbereich (vom Modell abgedeckte/nicht abgedeckte chemische Klassen)	Teilweise im Vorhersagebericht von VEGA verfügbar	<p>Wenn weniger als drei „goldene Sterne“ in Abschnitt 1 des VEGA-Berichts angezeigt werden, deutet dies darauf hin, dass mindestens ein Problem mit der Vorhersage identifiziert wurde und dass die Vorhersage daher möglicherweise nicht zuverlässig ist. In diesem Fall sollte der Nutzer die Probleme sorgfältig überprüfen. Die Probleme sind in Abschnitt 3.2 des VEGA-Berichts eingehender beschrieben.</p> <p>Wie in Abschnitt 3.2 Punkt 6 dieser Praxisanleitung angegeben, sollte darüber hinaus bestimmten Arten von Chemikalien besondere Aufmerksamkeit zuteil werden.</p>
Deskriptoren-Bereich	Nicht zutreffend, da das Modell nur auf Fragmenten/Strukturalarmen basiert.	<p>Der Trainingsdatensatz des Modells basiert auf den Prüfungen, die gemäß OECD-Richtlinie 301C durchgeführt wurden. Unter Verwendung dieser Leitlinie haben manche Stoffe zu unzuverlässigen Ergebnissen geführt (z. B. Stoffe mit geringer Wasserlöslichkeit, flüchtige Stoffe oder absorptionsfähige Stoffe). Wenn der Zielstoff daher eine geringe Wasserlöslichkeit, hohen Dampfdruck oder einen hohen log K_{oc} aufweist, muss sich der Nutzer bewusst sein, dass die Vorhersage möglicherweise fehlerhaft ist.</p> <p>Darüber hinaus muss der Nutzer prüfen, ob im Trainingsdatensatz eng verwandte Analoga vorhanden sind (insbesondere dann, wenn der Zielstoff ein hohes Molekulargewicht hat).</p>

Strukturfragment-Bereich	Verfügbar in der „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Anleitung zum Modell für die leichte biologische Abbaubarkeit) und im Vorhersagebericht von VEGA.	<p>Wenn die Zielchemikalie keines der in den Abschnitten 1.4 und 1.5 der Anleitung zum Modell aufgeführten Fragmente enthält, wird vom Tool keine Vorhersage ausgegeben.</p> <p>Wenn darüber hinaus in Abschnitt 3.2 des VEGA-Vorhersageberichts die „Atom Centred Fragments similarity check“ (Prüfung auf Ähnlichkeit atomzentrierter Fragmente) einen ACF-Index < 1 ergibt, weist dies darauf hin, dass mindestens ein atomzentriertes Fragment der Zielchemikalie existiert, das in den Verbindungen des Trainingsdatensatzes nicht gefunden wurde (bzw. nur selten vorkommt). In diesem Fall muss der Nutzer ermitteln, ob diese fehlenden/seltenen Fragmente (die, falls vorhanden, in Abschnitt 4.1 des Berichts aufgeführt sind) Auswirkungen auf den biologischen Abbau haben könnten.</p>
--------------------------	---	---

Trainingsdatensatz und Validierungsdatensatz	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
	Verfügbar in der Datei mit der Bezeichnung „Training set (plain text with SMILES)“ (Trainingsdatensatz [Klartext mit SMILES]) ⁶	<p>Diese Datei enthält die SMILES der Verbindungen im Trainingsdatensatz und der Verbindungen im Prüfdatensatz.</p> <p>Der VEGA-Bericht zeigt die ähnlichsten im Trainingsdatensatz und im Prüfdatensatz in Abschnitt 3.1 gefundenen Verbindungen an. In diesem Abschnitt muss der Nutzer prüfen, ob diese Verbindungen eng mit der Zielchemikalie verwandt sind und ob ihr experimentelles Ergebnis mit dem vorhergesagten übereinstimmt.</p>

c) Zusätzliche Informationen zur Verwendung

Wenn ein experimentelles Ergebnis für die Zielchemikalie im Trainingsdatensatz oder im Prüfdatensatz vorliegt, werden diese Daten im Bericht von VEGA (in Abschnitt 1 des Berichts) angezeigt. In diesem Fall muss der Nutzer weitere Informationen zu dieser Prüfung suchen –

⁶ Diese Datei kann vom VEGA-Programm heruntergeladen werden, indem auf die Registerkarte „SELECT“ (AUSWÄHLEN), danach auf die Registerkarte „Environ“ (Umwelt) und anschließend auf das Fragezeichen-Symbol  neben dem „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Modell für die leichte biologische Abbaubarkeit [IRFMN]) geklickt wird.

z. B., indem er innerhalb der QSAR-Toolbox nach dieser experimentellen Prüfung sucht – und die Detailangaben zu dieser Prüfung in einem Endpunktstudieneintrag melden, der sich nur speziell auf diese experimentelle Studie bezieht.

4.3 Kurzzeittoxizität für Fische (ECOSAR)

a) Einleitung

Die Prüfung zur Kurzzeittoxizität für Fische ist eine Anforderung gemäß der REACH-Verordnung für alle Stoffe, die in einer Menge von mehr als 10 Tonnen/Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang VIII der REACH-Verordnung). Der abzuleitende Endpunkt ist die LC50, also die Konzentration, die für 50 % der Fische tödlich ist.

Das ECOSAR (ökologische Struktur-Wirkungs-Beziehungen)-Klassenprogramm ist eine Sammlung von QSAR-Modellen zur Abschätzung der aquatischen Toxizität, einschließlich der Kurzzeittoxizität für Fische. Die meisten ECOSAR-Modelle basieren auf den Beziehungen zwischen log Kow und Toxizität (LC50 oder EC50) und berücksichtigen verschiedene Strukturklassen.

HINWEIS: Bezüglich EPI-Suite und ECOSAR gilt zu beachten, dass ECOSAR als eigenständiges Programm entwickelt und gepflegt wird. Selbst wenn die neueste Version von ECOSAR (v.1.11) in der neuesten Version der EPI-Suite (v.4.11) enthalten ist, wird dennoch empfohlen, die eigenständige Version von ECOSAR zu verwenden, da in dieser der Nutzer informiert wird, ob für die Zielchemikalie ein experimenteller Wert verfügbar ist; das

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

b) Überprüfung der Zuverlässigkeit der Vorhersage

Informationen über das (Q)SAR-Modell	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Beschreibung des Algorithmus	Verfügbar in der Hilfe von ECOSAR ⁷ im Abschnitt „Interpreting QSAR Class Ref Docs“ (Interpretation von QSAR-Klassen-Referenzdokumenten) in jedem „QSAR Equation Document“ (QSAR-Gleichungsdokument) der verschiedenen chemischen Klassen.	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung.

⁷ Die Hilfe von ECOSAR kann aufgerufen werden, indem oben im ECOSAR-Fenster auf die Registerkarte „Help“ (Hilfe) geklickt wird.

Statistik (Anpassungsgüte und Robustheit)	Verfügbar in der Hilfe von ECOSAR in jedem „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokument) der verschiedenen chemischen Klassen.	Siehe dazu Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung. Zum Beispiel muss der Nutzer überprüfen, ob: <ul style="list-style-type: none">- R^2 (d. h. der Korrelations- bzw. Determinationskoeffizient) nicht zu niedrig ist (z. B. nicht unter 0,7 liegt),- die Datenpunkte nicht zu wenige sind. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil mehrere ECOSAR-Klassen nur einen oder wenige Datenpunkte enthalten; dies wiederum kann zu unzuverlässigen Vorhersagen führen.- die lineare Regression nicht auf verstreuten Datenpunkten aufbaut.
---	---	---

Informationen zum Anwendungsbereich	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Allgemeiner Anwendungsbereich (vom Modell abgedeckte/nicht abgedeckte chemische Klassen)	Verfügbar in der Hilfe von ECOSAR in den Abschnitten „Chemicals that should not be profiled“ (Chemikalien, über die kein Profil zu erstellen ist), „Surfactants“ (Tenside) und „Special ECOSAR classes/dyes“ (Spezielle ECOSAR-Klassen/-Farbstoffe).	<p>Der Nutzer muss prüfen, ob seine Chemikalie zu jenen gehört, über die mit ECOSAR „kein Profil zu erstellen ist“, oder ob eine entsprechende Vorhersage mithilfe einer speziellen ECOSAR-Klasse erfolgen muss.</p> <p>Darüber hinaus gilt zu beachten, dass die meisten ECOSAR-Modelle auf den Beziehungen zwischen log Kow und Toxizität (LC50 oder EC50) basieren, welche sich mit der Aufnahme von Chemikalien über die wässrige Phase befassen.</p> <p>Bei stark hydrophoben oder stark sorbierenden Stoffen kann außerdem die Aufnahme über Lebensmittel ein wichtiger Expositionsweg sein.</p> <p>Darüber hinaus können andere Eigenschaften des Stoffes bestimmte Wirkmechanismen auslösen (z. B. ist der Stoff wahrscheinlich reaktiver, wenn er Proteine bindet).</p> <p>Und schließlich muss beachtet werden, dass manche chemische Klassen, die (im Vergleich zum Basislinien-Toxizitätsmodell) eine übermäßige Toxizität aufweisen, noch nicht in das ECOSAR-Programm aufgenommen wurden.</p>

Deskriptoren-Bereich	Verfügbar in der Hilfe von ECOSAR in jedem „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokument) der verschiedenen chemischen Klassen und im Ergebnisfenster von ECOSAR.	<p>Der Nutzer muss sich vergewissern, dass das Molekulargewicht (MW) der Zielchemikalie einen Wert von 1 000 nicht überschreitet. Das MW der Zielchemikalie ist im Ergebnisfenster von ECOSAR angegeben.</p> <p>Wenn der log Kow der Verbindung den maximalen log Kow des klassenspezifischen Modells überschreitet (z. B. für die LC50 für Fische nach 96 Stunden variiert der log Kow zwischen den Klassenmodellen oft von 2,6 bis 8,2 und beträgt in vielen Fällen 5) oder wenn die vorhergesagte Wirkung (z. B. LC50 für Fische nach 96 Stunden) die Wasserlöslichkeit der Verbindung übersteigt, ist die Vorhersage möglicherweise unzuverlässig, und Daten zur Langzeittoxizität sind möglicherweise angemessener. Detaillierte Anweisungen zur Überprüfung dieser Punkte finden Sie in Abschnitt c) unten.</p>
----------------------	---	---

Strukturfragment-Bereich	Kann anhand des jeweiligen „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokuments) der verschiedenen Chemikalienklassen ermittelt werden (außer bei den Sonderklassen „dyes“ [Farbstoffe] und „surfactants“ [Tenside]).	<p>Jedes „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokument) gibt den Trainingsdatensatz des jeweiligen Klassenmodells an. In diesen Trainingsdatensätzen sind die CAS-Nummern und die chemischen Bezeichnungen enthalten (sofern diese nicht als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse [CBI] deklariert wurden).</p> <p>Dies erfordert manuellen Arbeitsaufwand, da die Trainingsdatensätze nicht in einem strukturell durchsuchbaren Format vorliegen.</p> <p>Es sind Softwareprogramme⁸ verfügbar, um den Nutzer, falls erforderlich, bei der Ableitung der chemischen Strukturen zu unterstützen. Darüber hinaus ist es nicht möglich, den gesamten strukturellen Bereich des Modells zu bestimmen, wenn CBI-Verbindungen im Trainingsdatensatz vorliegen.</p>
Trainingsdatensatz und Validierungsdatensatz	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
	<p>Die Trainingsdatensätze aller Modelle (mit Ausnahme der Sonderklassen für Farbstoffe und Tenside) sind über das „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokument) der jeweiligen chemischen Klasse verfügbar.</p> <p>Manche der Verbindungen im Trainingsdatensatz wurden jedoch vertraulich gehalten (CBI).</p> <p>Es existieren keine Validierungs- bzw. Prüfungsdatensätze in ECOSAR.⁹</p>	<p>Der Nutzer sollte prüfen, ob im Trainingsdatensatz des jeweiligen Klassenmodells eng verwandte Analoga vorhanden sind (basierend auf den bereitgestellten CAS-Nummern oder chemischen Bezeichnungen).</p> <p>Wenn eng verwandte Analoga vorhanden sind, muss der Nutzer deren vorhergesagten und experimentellen Werte vergleichen.</p>

⁸ Es gibt mehrere Softwareprogramme, mit denen Nutzer die chemische Struktur aus der CAS-Nummer oder der chemischen Bezeichnung ableiten können. Manche dieser Tools sind kostenlos verfügbar (z. B. Chemspider oder die QSAR-Toolbox der OECD).

⁹ Es gibt jedoch einige von Fachkollegen geprüfte Publikationen, die die externe Leistung von ECOSAR beurteilen.

c) Zusätzliche Informationen zur Verwendung

- In ECOSAR basieren sämtliche Vorhersagen (außer für Tenside und Farbstoffe) auf log Kow. Standardmäßig schätzt ECOSAR Kow mithilfe von KOWWIN. Wenn Nutzer jedoch über einen zuverlässigen gemessenen log Kow verfügen, sollten Sie diesen in den Dateneingabebildschirm eingeben (siehe Screenshot unten). Dieser Wert wird vom Modell berücksichtigt und reduziert die Unsicherheit der Vorhersage.

- Wenn im Trainingsdatensatz ein experimentelles Ergebnis für die Zielchemikalie vorliegt, werden diese Daten im Ergebnisfenster von ECOSAR angezeigt (siehe „Available Measured Data from ECOSAR Training Set“ [Verfügbare gemessene Daten aus dem ECOSAR-Trainingsdatensatz] in der nachstehenden Abbildung). In diesem Fall wird empfohlen, diese experimentellen Daten sowie die Schätzung von ECOSAR in zwei

Available Measured Data from ECOSAR Training Set						
CAS No	Organism	Duration	End Pt	Measured mg/L (ppm)	Ecocar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

verschiedenen Endpunktstudieneinträgen anzugeben.

- Wenn die Verbindung einer bestimmten Klasse zugeordnet wurde (z. B. der Klasse „Aldehydes, mono“ [Aldehyde, einkomponentig]), muss auch das Wirkungsniveau dieser Klasse berücksichtigt werden, und nicht nur das Wirkungsniveau der Klasse „Neutral organics“ (neutrale organische Stoffe, d. h. Basistoxizitätspotenzial). Wenn das Programm mehrere Klassen identifiziert, wird im Allgemeinen empfohlen, das konservativste Wirkungsniveau aus allen dieser Klassen zu verwenden (und die mögliche synergistische Toxizitätswirkung dieser verschiedenen Klassen zu berücksichtigen).
- Jedes der „QSAR equation documents“ (QSAR-Gleichungsdokumente) ist klassenspezifisch, und manche enthalten unter den Überschriften „APPLICATION“

(ANWENDUNG) und „LIMITATIONS“ (EINSCHRÄNKUNGEN) mehr Informationen als andere (siehe Beispiele unten). Daher sollten sich die Nutzer das „QSAR equation document“ (QSAR-Gleichungsdokument) der jeweiligen Klasse/des jeweiligen Endpunkts, für die/den sie eine Vorhersage treffen möchten, sorgfältig durchlesen.

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.

- Wie in der Tabelle in Abschnitt b (siehe Deskriptoren-Bereich) angegeben, gilt Folgendes: Wenn der log Kow der Verbindung den maximalen log Kow des klassenspezifischen Modells überschreitet oder wenn der vorhergesagte Wirkungswert die Wasserlöslichkeit der Verbindung übersteigt, ist die Vorhersage möglicherweise unzuverlässig (siehe Ergebnisfenster von ECOSAR unten).

The screenshot shows the 'Ecosar Results' window with the following content:

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.

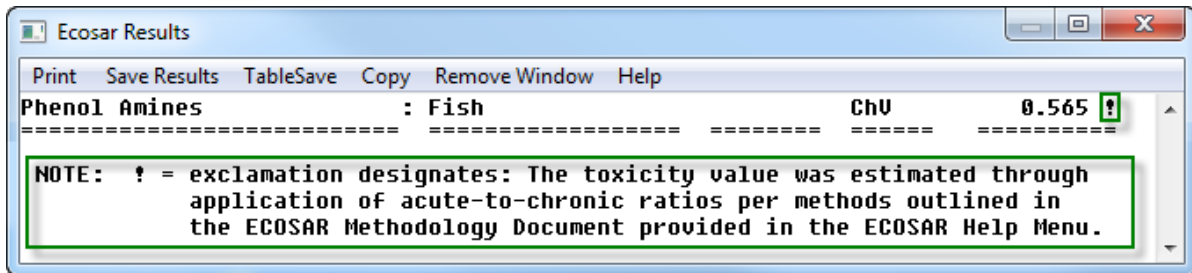
Neutral Organics:

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

- Chronische Werte (ChV) zur Ökotoxizität können mit ECOSAR vorhergesagt werden. Nutzer sollten jedoch folgende Punkte beachten:
 - Die für die Vorhersage dieser chronischen Werte verfügbaren (Q)SAR-Modelle bauen oft auf kleinen bis sehr kleinen Trainingsdatensätzen auf.
 - Der chronische Wert (ChV) ist definiert als das geometrische Mittel der „höchsten geprüften Konzentration ohne beobachtete schädliche Wirkung“ (NOEC) und der „niedrigsten Konzentration mit beobachteter Wirkung“ (LOEC). Unter REACH sind

jedoch NOECs die Wirkungskonzentrationen, die zur Beurteilung von Daten zur Langzeittoxizität für Wasserorganismen herangezogen werden. Eine weitere Möglichkeit zur Ableitung der NOEC ist das Dividieren des ChV durch $\sqrt{2}$.

- o „Acute-to-chronic-ratios“ (Verhältnisse akut zu chronisch, ACRs) werden von ECOSAR verwendet, wenn innerhalb einer Klasse gemessene Daten fehlen. Solche Vorhersagen werden im ECOSAR-Ergebnisfenster mit einem Ausrufezeichen (!) gekennzeichnet (siehe Screenshot unten); bei ihrer Heranziehung ist Vorsicht geboten.



4.4 Akute Toxizität für Ratten (T.E.S.T)

a) Einleitung

Die akute Toxizität bei oraler Gabe ist eine Anforderung gemäß der REACH-Verordnung für alle Stoffe, die in einer Menge von mehr als einer Tonne/Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang VII der REACH-Verordnung). Die bevorzugte Versuchstierart gemäß den OECD-Prüfungsrichtlinien ist die Ratte, und der abzuleitende Endpunkt ist die LD50 (im Allgemeinen in mg/kg Körpergewicht ausgedrückt).

Die meisten Softwareprogramme, welche die akute orale Toxizität vorhersagen, sind kommerzielle Programme, mit Ausnahme von T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), das von der US EPA kostenlos zur Verfügung gestellt wird. Dieses Tool bietet vier verschiedene Methoden zur Vorhersage der akuten oralen Toxizität für Ratten: hierarchische Methode, FDA-Methode, Nächste-Nachbarn-Methode und Konsens-Methode.

Bei der Konsens-Methode wird die Toxizität dadurch vorhergesagt, indem einfach ein Durchschnitt der mit den drei anderen Methoden (hierarchische Methode, FDA-Methode, Nächste-Nachbarn-Methode) vorhergesagten Toxizitäten ermittelt wird.

Diese Konsens-Methode sollte gegenüber den anderen Vorrang haben, da sie die im Vergleich zu den anderen drei Methoden die besten Ergebnisse hinsichtlich Vorhersagegenauigkeit und Einfluss erzielt. Um die Zuverlässigkeit der mit dieser Konsens-Methode ermittelten Vorhersagen zu prüfen, muss der Nutzer die Zuverlässigkeit der drei anderen Methoden beurteilen. Daher tragen die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Informationen allen vier dieser Methoden Rechnung.

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Handbuchs lautet die aktuelle Version von T.E.S.T. 4.1; diese wurde zur Erstellung dieses Beispiels verwendet.

Links zum (Q)SAR-Programm: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

b) Überprüfung der Zuverlässigkeit der Vorhersage

Informationen über das (Q)SAR-Modell	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
--------------------------------------	--	---------------------------------

Beschreibung des Algorithmus	Verfügbar im Benutzerhandbuch ¹⁰ in den Abschnitten 1.2 und der Bezeichnung „QSAR methodologies“ (QSAR-Methoden).	T.E.S.T.- in den 2.2 mit „QSAR (QSAR-Methoden).	<p>Die vier Methoden werden in Abschnitt 2.2 des Benutzerhandbuchs transparent beschrieben. Es gilt zu beachten, dass keine der Methoden mechanistische Interpretationen beinhaltet.</p> <p>Die hierarchische und die FDA-Methode basieren auf Clusterbildung und genetischen Algorithmen, die zu Gleichungen (und Deskriptoren) führen, welche je nach der Zielchemikalie variieren.</p> <p>Bei der Nächste-Nachbarn-Methode ist die vorhergesagte Toxizität der Durchschnitt der Toxizitäten der drei ähnlichsten Chemikalien (Strukturanaloga) im Trainingsdatensatz.</p>
Statistik (Anpassungsgüte und Robustheit)	Verfügbar im Benutzerhandbuch in den Abschnitten 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 und 4.4.1.	T.E.S.T.- in den 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 und 4.4.1.	<p>In Abschnitt 4.4.1 des Benutzerhandbuchs ist angegeben, dass R^2 bei der hierarchischen, FDA- und Nächste-Nachbarn-Methode geringer als 0,6 ist und dass $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ bei allen vier Methoden höher als 0,1 ist.</p> <p>Daher erfüllen diese Methoden nicht die Bedingungen für eine akzeptable Vorhersagekraft, wie in Abschnitt 2.3.1 des T.E.S.T.- Benutzerhandbuchs.</p> <p>Darüber hinaus ist in Abschnitt 4.4.1 des Benutzerhandbuchs Folgendes vermerkt: „<i>The prediction statistics for this endpoint were not as good as those for the other endpoints. This is not surprising since this endpoint has a higher degree of experimental uncertainty and has been shown to be more difficult to model than other endpoints</i>“ (Die Vorhersagestatistik für diesen Endpunkt war nicht so gut wie bei den anderen Endpunkten. Dies ist nicht überraschend, da dieser Endpunkt eine größere experimentelle Unsicherheit aufweist und nachweislich schwieriger zu modellieren ist als andere Endpunkte.)</p>

¹⁰ Dieses Benutzerhandbuch kann aufgerufen werden, indem oben rechts im T.E.S.T.-Fenster auf die Registerkarte „Help“ (Hilfe) geklickt wird.

Informationen zum Anwendungsbereich	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
Allgemeiner Anwendungsbereich (vom Modell abgedeckte/nicht abgedeckte chemische Klassen)	Verfügbar im T.E.S.T.-Benutzerhandbuch in Abschnitt 3.4.	<p>Beispielsweise ist in Abschnitt 3.4 des Benutzerhandbuchs Folgendes angegeben: „salts, undefined isomeric mixtures, polymers, or mixtures were removed [from the training set]“ (Salze, undefinierte isomere Gemische, Polymere oder Gemische wurden [aus dem Trainingsdatensatz] entfernt).</p> <p>Diese Arten von Stoffen sollten daher nicht mit T.E.S.T. vorhergesagt werden.</p>
Deskriptoren-Bereich	Informationen sind im T.E.S.T.-Benutzerhandbuch zu finden (Abschnitte 2.1 sowie 2.2.1 und 2.2.2).	<p>Bei der hierarchischen und der FDA-Methode können, abhängig von der Zielchemikalie, 797 Deskriptoren in der Modellgleichung verwendet werden.</p> <p>Diese Methoden geben nur eine Vorhersage aus, wenn die Zielchemikalie innerhalb der Bereiche der Deskriptorenwerte für die Chemikalien im Cluster (für die im Clustermodell auftretenden Deskriptoren) liegt.</p> <p>Bei der Nächste-Nachbarn-Methode trägt T.E.S.T. den Deskriptorenunterschieden zwischen der Zielchemikalie und deren Strukturanaloga nicht Rechnung.</p> <p>Um die Konfidenz der von diesen drei Methoden ausgegebenen Vorhersagen zu erhöhen, kann der Nutzer prüfen, ob die Zielchemikalie innerhalb der Bereiche von log Kow und innerhalb des Molekulargewichts der Verbindungen im Cluster (oder der nächsten Nachbarn) liegt.</p>
Strukturfragment-Bereich	Informationen diesbezüglich sind im T.E.S.T.-Benutzerhandbuch zu finden (Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2).	<p>Die hierarchische und die FDA-Methode geben nur dann eine Vorhersage aus, wenn die Verbindungen im Cluster mindestens ein Beispiel für jedes der in der Zielchemikalie enthaltene Fragment aufweisen.</p> <p>Bei der Nächste-Nachbarn-Methode trägt T.E.S.T. den Strukturunterschieden zwischen der Zielchemikalie und deren Strukturanaloga nicht Rechnung.</p> <p>Daher müssen Nutzer dies anhand des T.E.S.T.-Berichts visuell überprüfen.</p>

Trainingsdatensatz und Validierungsdatensatz	Wo sind diese Informationen zu finden?	Verwendung dieser Informationen
	<p>Der Ergebnisbericht jeder der vier Methoden zeigt die Vorhersagen für die ähnlichsten Chemikalien im Validierungsdatensatz (d. h. im Vorhersagedatensatz oder im externen Prüfdatensatz) an, gefolgt von den Vorhersagen für die ähnlichsten Chemikalien im Trainingsdatensatz.</p> <p>Darüber hinaus können die Trainings- und Validierungsdatensätze über den unten auf dieser Webseite bereitgestellten Link in Form von SDF-Dateien heruntergeladen werden. http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>Im Ergebnisbericht jeder Methode muss der Nutzer für die an den Analoga in den Validierungs- und Trainingsdatensätzen durchgeführten Vorhersagen Folgendes prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ob diese vorhergesagten Werte nahe an den experimentellen Werten liegen und • ob der mittlere absolute Fehler (Mean Absolute Error, MAE) für diese Analoga nicht größer ist als der MAE des gesamten Satzes (in diesem Fall würde das Ergebnis als rote Zelle anstelle einer grünen Zelle angezeigt werden).

c) Zusätzliche Informationen zur Verwendung

- Wenn im Trainingsdatensatz oder im Validierungsdatensatz (d. h. im Vorhersagedatensatz oder im externen Prüfdatensatz) ein experimentelles Ergebnis für die Zielchemikalie vorliegt, werden diese Daten im T.E.S.T.-Ergebnisbericht angezeigt (siehe „^aNote“ (Hinweis) im nachstehenden Screenshot). Der Nutzer kann diesen experimentellen Wert prüfen, indem er auf den Namen der Quelle (im nachstehenden Beispiel auf „ChemidPlus“) klickt. In diesem Fall wird empfohlen, diese experimentellen Daten sowie die Schätzung von T.E.S.T. in zwei verschiedenen Endpunktstudieneinträgen anzugeben.

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.

- Manche Methoden (hierarchische, FDA- und Gruppenbeitragsmethoden) geben das „Prediction interval“ (Vorhersageintervall, d. h. 90 %-Konfidenzintervall) im Ergebnisbericht aus. Wenn diese Methoden verwendet werden, muss der Nutzer sicherstellen, dass dieses Intervall nicht mit einem behördlich festgelegten Schwellenwert (z. B. CLP-, PBT- (persistent, bioakkumulierbar und toxisch) oder Risikobeurteilungs-Schwellenwerten) überlappt.

Anhang 1. QSAR-Modelle in Bezug auf Endpunkte gemäß REACH

Die in diesem Anhang aufgeführten QSAR-Computerprogramme sind weitläufig bekannt und werden angegeben, um REACH-Registranten über die Verfügbarkeit von QSAR-Modellen für jeden der Endpunkte gemäß REACH zu informieren. Dies stellt jedoch weder eine erschöpfende Liste verfügbarer Programme, noch eine Liste regulatorisch validierter QSAR-Modelle dar. Bis jetzt ist es nur in seltenen Fällen möglich, die meisten gemäß REACH erforderlichen toxikologischen und ökotoxikologischen Informationen allein mit QSAR-Vorhersagen bereitzustellen.

a. Physikalisch-chemische Endpunkte:

Endpunkt	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
Schmelz-/Gefrierpunkt	EPI-Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostenlos
Siedepunkt	EPI-Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Normaler Siedepunkt	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Siedepunkt-/Dampfdruck-Modul	Kommerziell
Relative Dichte	T.E.S.T. (US EPA)	Dichte	Kostenlos
Dampfdruck	EPI-Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Dampfdruck bei 25 °C	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Siedepunkt-/Dampfdruck-Modul	Kommerziell
Oberflächenspannung	T.E.S.T. (US EPA)	Oberflächenspannung bei 25 °C	Kostenlos
Wasserlöslichkeit	EPI-Suite (US EPA)	WSKOW und WATERNT	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Wasserlöslichkeit bei 25 °C	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Wasserlöslichkeits-Modul	Kommerziell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physikalisch-chemisches und biopharmazeutisches Modul	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET-Deskriptoren	Kommerziell
Verteilungskoeffizient (log Kow)	EPI-Suite (US EPA)	KOWWIN	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	LogP-Modelle	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP-Modul	Kommerziell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physikalisch-chemisches und biopharmazeutisches Modul	Kommerziell
	JChem (ChemAxon)	LogP-/LogD-Prädiktor	Kommerziell
Flammpunkt	T.E.S.T. (US EPA)	Flammpunkt	Kostenlos
Dissoziationskonstante	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	pKa von ACD/Labs	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa-Modul	Kommerziell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physikalisch-chemisches und biopharmazeutisches Modul	Kommerziell
	JChem (ChemAxon)	pKa-Prädiktor	Kommerziell
Viskosität	T.E.S.T. (US EPA)	Viskosität bei 25 °C	Kostenlos

b. Verhalten und Verbleib in der Umwelt

Endpunkt ¹¹	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
Hydrolyse	EPI-Suite (US EPA)	HYDROWIN	Kostenlos
Leichte biologische Abbaubarkeit	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	DTU-Modell für „nicht leichte biologische Abbaubarkeit“	Kostenlos
	EPI-Suite (US EPA)	BIOWIN und BioHCwin	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	IRFMN-Modell	Kostenlos
	CATALOGIC (LMC)	Mehrere OECD-301-Modelle	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Modell zur aeroben biologischen Abbaubarkeit	Kommerziell
	Meta-PC (MultiCASE)	Expertenregeln zum aeroben mikrobiellen biologischen Abbau	Kommerziell
Bioakkumulation in Wasserlebewesen	EPI-Suite (US EPA)	BCFBAF	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Bioakkumulationsfaktor	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan und KNN/Analogiekonzept-Modelle	Kostenlos
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-Modellpaket	Kommerziell
	CATALOGIC (LMC)	Zwei Biokonzentrationsfaktor-Baseline-Modelle	Kommerziell
Adsorptions-/Desorptions-Screening	EPI-Suite (US EPA)	KOCWIN	Kostenlos

11 Der REACH-Anforderung „Simulation testing in water, soil or sediment and identification of degradation products“ (Simulationsprüfung in Wasser, im Boden oder im Sediment und Identifizierung von Abbauprodukten) ist in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da nach unserem Wissen für diesen Endpunkt keine QSAR-Tools bzw. -Modelle verfügbar sind.

c. Ökotoxikologische Endpunkte

Endpunkt ¹²	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
Kurzzeittoxizität für Fische	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	LC50 bei Dickkopfelritze (96 Std.) aus DTU	Kostenlos
	ECOSAR (US EPA)	Fisch, 96 Std., LC50	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 bei Dickkopfelritze (96 Std.)	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN-Einstufungs- und KNN/Analogie-Modell	Kostenlos
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxizitätsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-Modellpaket	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	LC50 bei Dickkopfelritze	Kommerziell
Langzeittoxizität für Fische	ECOSAR (US EPA)	Fisch, ChV ¹³	Kostenlos
Kurzzeittoxizität für wirbellose Wassertiere	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	EC50 bei Daphnia magna (48 Std.) aus DTU	Kostenlos
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 Std., LC50	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 bei Daphnia magna (48 Std.)	Kostenlos
	VEGA (DEMETRA)	LC50 bei Daphnia magna (48 Std.)	Kostenlos
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxizitätsmodul	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	EC50 bei Daphnien	Kommerziell
Langzeittoxizität für wirbellose Wassertiere (Daphnien)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Kostenlos
Toxizität für Wasserpflanzen (Algen)	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	EC50 bei Pseudokirchneriella s. (72 Std.) aus DTU	Kostenlos
	ECOSAR (US EPA)	Grünalgen, 96 Std., EC50	Kostenlos
Kurzzeittoxizität für terrestrische Wirbellose	ECOSAR (US EPA)	Regenwurm, 14 Tage, LC50	Kostenlos

12 Die folgenden REACH-Anforderungen sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da nach unserem Wissen für folgende Endpunkte keine QSAR-Tools bzw. -Modelle verfügbar sind: Toxizität für im Wasser lebende Mikroorganismen (Belebtschlammatmungshemmtest), Langzeit-Toxizität für Sedimentorganismen, Langzeittoxizität für terrestrische Wirbellose, Kurzzeittoxizität für terrestrische Pflanzen, Langzeittoxizität für terrestrischen Pflanzen, Toxizität für terrestrische Mikroorganismen und Langzeittoxizität für Vögel

13 Siehe Abschnitt 4.3 c dieser Praxisanleitung für weitere Informationen zu diesen chronischen Werten.

d. Toxikologische Endpunkte

Endpunkt	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
Akute Toxizität	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Modelle für akute Toxizität bei Nagetieren von ACD/Labs	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Oral, Ratte, LD50	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul akute Toxizität	Kommerziell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxizitätsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox-Modellpaket	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Ratte, orale LD50 und Ratte, Inhalationstoxizität LC50	Kommerziell
Hautreizung oder Hautätzung	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Hautreizungsmodell	Kostenlos
	QSAR-Toolbox der OECD	Einschlussregeln (und Ausschlussregeln) vom BfR für Hautreizung/-ätzung	Kostenlos
	ToxTree (JRC)	Hautreizung/Hautätzung	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Reizungsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye-Toxizitäts-Modellpaket	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	Alarmer bzgl. Reizung (der Haut)	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Hautreizungspotenzial	Kommerziell
Reizung der Augen	QSAR-Toolbox der OECD	Einschlussregeln (und Ausschlussregeln) vom BfR für Augenreizung/-ätzung	Kostenlos
	ToxTree (JRC)	Reizwirkung und Verätzung (Augen)	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Reizungsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye-Toxizitäts-Modellpaket	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	Alarmer bzgl. Reizung (der Augen)	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Augenreizungspotenzial	Kommerziell
Sensibilisierung durch Hautkontakt	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Modell für allergische Kontaktdermatitis	Kostenlos
	QSAR-Toolbox der OECD	Proteinbindungsalarmer für Sensibilisierung durch Hautkontakt von OASIS	Kostenlos
	ToxTree (JRC)	Reaktivitätsbereiche für Sensibilisierung durch Hautkontakt	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-Modell	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Reizungsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye-Toxizitäts-Modellpaket	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	Sensibilisierung durch Hautkontakt	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Sensibilisierung durch Hautkontakt	Kommerziell

Endpunkt	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
	TIMES (LMC)	Sensibilisierung durch Hautkontakt mit Autoxidation	Kommerziell
Toxizität bei wiederholter Aufnahme	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxizitätsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Mehrere Modellpakete im Zusammenhang mit Toxizität bei wiederholter Aufnahme	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	Mehrere Endpunkte im Zusammenhang mit Toxizität bei wiederholter Aufnahme	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Ratte chronisch (oral) LOAEL	Kommerziell
	Leadscope	Mehrere Modelle im Zusammenhang mit Toxizität bei wiederholter Aufnahme	Kommerziell
In-vitro-Genmutationsversuch an Bakterien (Ames-Test)	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Modelle für Ames-Test	Kostenlos
	QSAR-Toolbox der OECD	Mehrere mit diesem Endpunkt zusammenhängende Profiler (Alarmer)	Kostenlos
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenität	Kostenlos
	ToxTree (JRC)	In-vitro-Mutagenitäts-Alarmer (Ames-Test) von ISS	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-, SarPy/IRFMN-, ISS- und KNN/Analogie-Modelle	Kostenlos
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoxizitätsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Modellpaket zur bakteriellen Mutagenität	Kommerziell
	Derek und Sarah (Lhasa)	In-vitro-Mutagenität	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenität laut Ames-Test	Kommerziell
	Leadscope	Genetox-Expert-Alerts-Suite und Non-human-Genetic-Toxicity-Suite	Kommerziell
	TIMES (LMC)	Mutagenität laut Ames-Test	Kommerziell
Mutagenität (andere Endpunkte als In-vitro-Genmutation bei Bakterien)	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Modelle für Genotoxizitätsendpunkte	Kostenlos
	QSAR-Toolbox der OECD	Mehrere mit Mutagenität zusammenhängende Profiler (Alarmer)	Kostenlos
	ToxTree (JRC)	Mehrere mit Mutagenität zusammenhängende Entscheidungsbäume	Kostenlos
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-Modellpaket	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	In-vitro-Chromosomenschädigung	Kommerziell
	Leadscope	Non-human-Genetic-Toxicity-Suite	Kommerziell
	TIMES (LMC)	Mehrere Modelle im Zusammenhang	Kommerziell

Endpunkt	Software-Tool	Modelle/Module	Kostenlos oder kommerziell
		mit Mutagenität	
Reproduktionstoxizität	Dänische QSAR-Datenbank (DTU)	Modelle für endokrine Endpunkte und Modell für teratogenes Potenzial bei Menschen	Kostenlos
	VEGA (IRFMN)	CAESAR- und PG-Modelle	Kostenlos
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxizitätsmodul	Kommerziell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Mehrere Modellpakete im Zusammenhang mit Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Kommerziell
	Derek (Lhasa)	Mehrere Endpunkte im Zusammenhang mit Reproduktionstoxizität	Kommerziell
	Discovery Studio (Accelrys)	Potenzial für Entwicklungstoxizität	Kommerziell
	Leadscope	Mehrere Modelle im Zusammenhang mit Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Kommerziell
	TIMES (LMC)	Modelle für die Bindungsaffinität zum Androgen-, AHR- und Östrogenrezeptor	Kommerziell

e. Informationen über die dänische (Q)SAR-Datenbank

Im November 2015 wurde eine neue Version der dänischen (Q)SAR-Datenbank veröffentlicht; diese ist unter dem folgenden Link öffentlich verfügbar: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Diese Datenbank enthält (Q)SAR-Vorhersagen für physikalisch-chemische Eigenschaften, Ökotoxizität, Verbleib in der Umwelt, ADME (Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung) und Toxizität von mehr als 600 000 chemischen Strukturen.

Soweit möglich wurden Modelle von der Technischen Universität Dänemark und einige kommerzielle Modelle in den drei Softwaresystemen Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) und SciQSAR modelliert. Außerdem wurden einige Modellvorhersagen von ACD/Labs und der US EPA (EPI-Suite und ECOSAR) in die Datenbank integriert.

Es ist jedoch zu beachten, dass die Datenbank keine Möglichkeit bietet, die Vorhersagen so zu verfeinern, wie es mit einigen der Ausgangs-Softwareprogramme möglich ist (z. B. mit ECOSAR). Darüber hinaus bietet die Datenbank nicht so detaillierte Informationen zu den Ergebnissen wie die Ausgangs-Softwareprogramme und wird nicht regelmäßig aktualisiert. Sofern möglich sollten von der Datenbank ausgegebene Vorhersagen daher stets mit den Ergebnissen verglichen werden, die von den Ausgangs-Softwareprogrammen selbst erhalten wurden.

Ein REACH-Registrant, der in seinem IUCLID-Registrierungsdossier eine aus der dänischen (Q)SAR-Datenbank stammende Vorhersage melden möchte, sollte außerdem prüfen, ob das (Q)SAR-Modell gültig ist – durch Vergleich der in Abschnitt 3.1 dieser Praxisanleitung angeführten Punkte mit den im QMRF des Modells angegebenen Informationen – und an den IUCLID-Endpunktstudieeintrag ein QPRF (für jede Vorhersage) anhängen.

Anhang 2. Weitere Leitlinien und Links

a. Leitlinien mit Informationen über (Q)SARs

Verschiedene Kapitel der [Leitlinien zu den Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung](#) bieten nützliche Informationen:

Kapitel R.4: „Evaluation of available information“ (Bewertung verfügbarer Informationen), mit einer zusammenfassenden Anleitung zur Verwendung von nicht aus Prüfungen stammenden, aus der Anwendung von (Q)SARs erhaltenen Daten, siehe Kapitel R.4.3.2.1 (Q)SAR Data ([Q]SAR-Daten).

Kapitel R.6: „(Q)SARs and grouping of chemicals“ ([Q]SARs und Gruppierung von Chemikalien) enthält einen Teil speziell für Berechnungsmethoden, siehe Kapitel R.6.1 „Guidance on (Q)SARs“ (Anleitung zu [Q]SARs).

Kapitel R.7: „Endpoint specific Guidance“ (Endpunktspezifische Anleitung) bietet relevante Tools und Ansätze für die Endpunkte von Interesse, sowie spezifisch für jeden Endpunkt.

Kapitel R.8: „Characterisation of dose [concentration]-response for human health“ (Beschreibung der Dosis-[Konzentrations-]Wirkungs-Beziehung für die menschliche Gesundheit) identifiziert für den Gesichtspunkt der menschlichen Gesundheit die verfügbaren (Q)SARs, die möglicherweise in erster Linie für die Identifizierung der schädlichen Wirkungen geeignet sind, insbesondere bei Anwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes.

Kapitel R.10: „Characterisation of dose [concentration]-response for environment“ (Beschreibung der Dosis-[Konzentrations-]Wirkungs-Beziehung für die Umwelt) stellt mehrere (Q)SAR-Tools vor, die zur Bestimmung der abgeschätzten Nicht-Effekt-Konzentrationen (PNECs) verwendet werden können, siehe Kapitel R.10.2.2.2 (Q)SAR and grouping approaches ([Q]SAR- und Gruppierungsansätze).

Kapitel R.11: „PBT Assessment“ (Ermittlung der PBT-Eigenschaften) bezieht sich auf Informationen zur Verwendung von nicht aus Prüfungen stammenden Daten zum Abbau und zur Bioakkumulation für persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT)-Chemikalien.

b. Weitere nützliche Links

(Q)SAR-Toolbox der OECD: <http://www.qsartoolbox.org/>

OECD Global Portal (eChemPortal):

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

Handbuch zum Erstellen von Registrierungs- und PPORD-Dossiers („How to prepare registration and PPORD dossiers“): <http://echa.europa.eu/manuals>

Praxisanleitung zur Verwendung von Alternativen zu Tierversuchen zur Erfüllung Ihrer Informationsanforderungede/n („How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration“): <http://echa.europa.eu/de/practical-guides>

Praxisanleitung für Manager von KMU und REACH-Koordinatoren zur Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen in Mengenbereichen von 1 bis 10 Tonnen pro Jahr und 10 bis 100 Tonnen pro Jahr („Practical guide for SME managers and REACH coordinators on how to fulfil your information requirements at tonnages 1-10 tpa and 10-100 tpa“): <http://echa.europa.eu/practical-guides>

EUROPÄISCHE CHEMIKALIENAGENTUR
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
00121 HELSINKI, FINNLAND
ECHA.EUROPA.EU