

Praktiline juhend

Kuidas kasutada ja esitada (Q)SAR- mudeleid

Version 3.1 – juuli 2016

ABC

Versioon	Muudatused	Kuupäev
Versioon 1.0	Esimene väljaanne	Märts 2010
Versioon 2.0	Praktilise juhendi ülesehituse ja sisu läbivaatamine. Ajakohastamisel tehti järgmist: <ul style="list-style-type: none"> • mittetöötavate hüperlinkide parandamine kogu dokumendis. • Uued IUCLIDi kuvatõmmised ja selgem tekst. • 2. peatükk „(Q)SAR-mudelite kasutamine”, mis käsitleb uurimis- ja arendusprojektides loodud vahendite kasutamist 	Detsember 2012
Versioon 3.0	Praktilise juhendi ülesehituse ja sisu läbivaatamine. Ajakohastamisel tehti järgmist: <ul style="list-style-type: none"> • 2. ja 3. peatüki teabe ajakohastamine. • Uus peatükk (4. peatükk) praktiliste näidetega, kuidas hinnata QSARi prognooside usaldusväärsust mõnede QSARi programmide abil. • Uus lisa (1. lisa) näidetega kõigi REACH-määrusega nõutavate näitajate prognoosimiseks kättesaadavate (Q)SARi programmide kohta (mittetäielik loetelu). 	Märts 2016
Versioon 3.1	Peatükki 3.4 IUCLID 6-ga seotud muudatuste sisseviimine.	Juuli 2016

Praktiline juhend – Kuidas kasutada ja esitada (Q)SAR-mudeleid

Viide: ECHA-16-B-09-ET
Kat number: ED-AE-16-105-ET-N
ISBN: 978-92-9495-216-5
ISSN :1831-6565
DOI: 10.2823/454839
Avaldamisaeg: juuli 2016
Keel: ET

© Euroopa Kemikaaliamet 2016
Tiitelleht © Euroopa Kemikaaliamet

Kui teil tekib käesoleva dokumendi kohta küsimusi või tähelepanekuid, saate need esitada teabenõude vormil (märkige dokumendi viide ja avaldamisaeg). Teabenõude vorm on ECHA veebilehel kontaktandmete jaotises:
<http://echa.europa.eu/contact>

Vastutamatusesäte. See on algselt inglise keeles avaldatud dokumendi tõlke töövariant. Algdokument on ECHA veebilehel.

Euroopa Kemikaaliamet

Postiaadress: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Soome
Külastusaadress: Annankatu 18, Helsingi, Soome

Sisukord

1. SISSEJUHATUS	4
2. (Q)SAR-MUDELITE KASUTAMINE	5
2.1 Mõisted	5
2.2 Aine iseloomustamine	5
2.3 Katseliselt saadud andmed	5
2.4 Tingimused (Q)SAR-analüüsi tulemuste kasutamiseks.....	6
2.5 Strateegia (Q)SAR-analüüsi tulemuste kasutamiseks	6
3. QSAR-MUDELI PROGNOOSIDE KONTROLLIMINE	7
3.1 Kas (Q)SAR-mudel on kehtiv?	7
3.2 Kas aine on (Q)SAR-mudeli kohaldatavuspiirkonnas?	8
3.3 Kas prognoos on klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks sobiv?.....	9
3.4 Kuidas esitada (Q)SAR-mudeli prognoosi IUCLIDis.....	11
4. PRAKTILISED NÄITED	15
4.1 Log Kow (EPI Suite)	15
4.2 Kergesti biolagundatavus (VEGA)	18
4.3 Lühiajaline toksilisus kaladele (ECOSAR)	21
4.4 Äge toksilisus rottidele (T.E.S.T).....	26
1. LISA REACH-NÄITAJATEGA SEOTUD QSAR-MUDELID	30
2. LISA MUUD JUHENDDOKUMENDID JA LINGID	38

1. Sissejuhatus

REACH-määruse XI lisa kohaselt võib standardkatsete asemel teatud tingimustel kasutada katseteta meetodeid, nagu struktuuri-aktiivsuse (kvantitatiivsed) seosed [(Q)SARid].

Käesolev praktiline juhend täiendab praktilise juhendi „Kuidas kasutada loomkatsete alternatiive teabenõuete täitmiseks REACH-määruse kohasel registreerimisel” (Q)SARe käsitlevat peatükki.

Esitatakse ülevaade olulistest aspektidest, millele tuleks (Q)SAR-mudelite abil ainete omaduste prognoosimisel REACH-määruse kohaselt tähelepanu pöörata – aspektidest, mida ka ECHA (Q)SARi tulemuste hindamisel arvesse võtab. See praktiline juhend esitab kasulikke näiteid häid tulemusi andnud prognoosimistest üldkasutatavate ja vabalt kättesaadavate (Q)SARi tarkvaraprogrammide abil.

Käesoleva dokumendi 2. peatükis on üldteave (Q)SAR-mudelite ja nende kasutamise kohta.

3. peatükis selgitatakse REACH-määruse kohaseid tingimusi (Q)SAR-mudelitega saadud prognooside kasutamiseks. Registreerijatel soovitatakse esitada asjakohased selgesõnalised põhjendused registreerimistoimikus.

4. peatükis on praktilisi näiteid vabalt kättesaadavatest ja üldkasutatavatest (Q)SAR-programmidest.

1. lisa on näited (mittetäielik loetelu) iga REACH-määrusega nõutava näitaja prognoosimiseks sobivatest kättesaadavatest (Q)SAR-programmidest.

2. lisa on lingid muudele juhenddokumentidele ja vahenditele, mis annavad lisateavet QSARide kasutamise kohta.

2. (Q)SAR-mudelite kasutamine

2.1 Mõisted

Struktuuri ja aktiivsuse seose (SAR) ning kvantitatiivse struktuuri ja aktiivsuse seose (QSAR) mudelid, mille ühine nimetus on (Q)SAR, on teoreetilised mudelid, mida saab kasutada ühendite füüsikalis-keemiliste, bioloogiliste (nt (öko)toksikoloogiline näitaja) ja keskkonnas käitumist iseloomustavate kvantitatiivsete või kvalitatiivsete omaduste prognoosimiseks, võttes aluseks teadmised nende ühendite keemilise struktuuri kohta.

SAR tähendab (all)struktuuri ja huvipakkuva omaduse või toime esinemise või puudumise kvalitatiivset seost.

QSAR on matemaatiline mudel, mis seostab üht või mitut keemilisest struktuurist tuletatud kvantitatiivset parameetrit omaduse või toime kvantitatiivse väärtusega.

Käesolevas dokumendis nimetatakse kemikaali, mida iseloomustavat näitajat (Q)SAR-mudeli abil hinnatakse, sihtkemikaaliks. Muudes allikates võidakse seda sihtkemikaali nimetada „päringühendiks” või „sisendstruktuuriks”.

2.2 Aine iseloomustamine

Keemiline struktuur tuleb määratleda kooskõlas dokumendiga [Ainete REACH-määruse kohase identifitseerimise ja nimetamise juhend](#). Mitme koostisosaga ainete korral tuleb käsitleda iga koostisosa. Täpselt määratletud ainete koostises tuleb märkida ka kõik teadaolevad lisandid (ja lisaaained, kui neid on).

Tundmatu või muutuva koostisega ainete, komplekssete reaktsioonisaaduste või bioloogilist päritolu materjalide (UVCB-ainete) korral on vaja eksperthinnangut otsustamiseks, kas aines saab tuvastada iseloomulikke struktuuriosasid. Püsivad muundumisreaktsioonide saadused tuleb samuti kindlaks teha. Tavaliselt nõutakse kemikaali struktuuri asjakohast esitusviisi (SMILES, molekulvalem jne).

2.3 Katseliselt saadud andmed

Kui kättesaadaval on usaldusväärseid ja adekvaatseid katseliselt saadud (möödetud) andmeid, tuleb ainega seotud riskide hindamisel ning aine klassifitseerimisel ja märgistamisel eelistada neid hinnangulistele väärtustele.

Seega tuleb enne ainele iseloomuliku omaduse prognoosimist (Q)SAR-mudelite abil esmalt koguda kokku kättesaadav teave aine kohta. Selleks saab kasutada mitmeid teabeallikaid, mille kohta leiate lisaselgitusi dokumendist [Juhis teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise kohta – peatükk R.3: Teabe kogumine](#).

Nende teabeallikate hulgas sisaldab OECD [QSAR Toolbox](#) üht suuremat avalikult kättesaadavat andmekogu ja üksikasjalikku teavet selle kasutamise kohta.

Lisaks näitab enamik (Q)SARi tarkvaraprogramme, kas nende treeningkomplektis¹ on katseliselt saadud andmeid sihtkemikaali kohta. Kasutaja peaks eelistama prognoositavatele

¹ (Q)SAR-mudeli loomiseks kasutatud andmestik.

andmete olemasolevaid katseliselt saadud andmeid, kui katseandmete hea kvaliteet on piisavalt tõendatud.

2.4 Tingimused (Q)SAR-analüüsi tulemuste kasutamiseks

Mitmed (Q)SAR-mudelid on tarkvaraprogrammidesse sisse viidud ja on lihtsalt kasutatavad. Tulemuste usaldusväarsuse ja adekvaatsuse kontrollimiseks on siiski vaja (Q)SAR-mudelite kasutamise kogemust ning nende põhjalikku tundmist.

(Q)SAR-analüüsi tulemusi võib kasutada katsetamise asemel, kui on täidetud REACH-määruse XI lisa (1.3) tingimused:

- (i) kasutatakse teaduslikult valideeritud (Q)SAR-mudelit;
- (ii) aine kuulub (Q)SAR-mudeli kohaldatavusalasse;
- (iii) prognoositud andmed sobivad regulatiiveesmärgiks; ja
- (iv) teave on hästi dokumenteeritud.

Kui aine omadusi prognoositakse (Q)SAR-mudelite abil, tuleb registreerimistoimikusse lisada hinnang esimese kolme loetletud tingimuse täidetuse kohta.

Käesoleva praktilise juhendi 3. peatükk selgitab üksikasjalikumalt, kuidas seda hindamist teha.

2.5 Strateegia (Q)SAR-analüüsi tulemuste kasutamiseks

Üldiselt **soovitatakse (Q)SAR-analüüsi tulemusi kasutada tõendite kaalukuse (WoE) meetodis** või toetava teabena. Näiteks võivad (Q)SAR-analüüsi prognoosid toetada selliste katsete tulemusi, mis ei ole tehtud kooskõlas hea laboritavaga (GLP) või tunnustatud juhenditega, kui need prognoosid katseandmetega kokku langevad. Erinevate määramatu kvaliteediga prognooside kombineerimine ei võimalda iseseisvalt kohanduste tegemist.

Registreerijal **soovitatakse (Q)SARide kasutamisel leida näitajad kõigi kättesaadavate (Q)SAR-mudelite abil**, eriti kui mudelid on üksteisest sõltumatud (nt algoritmid põhinevad erinevatel deskriptoritel, struktuurist tulenevatel hoiatustel või treeningkomplektidel). Sõltumatute ja teaduslikult valideeritud (Q)SAR-mudelitega saadud prognooside omavaheline kooskõla suurendab prognoositud andmete usaldusväarsust.

Prognoosid, mille puhul on täidetud ainult mõni REACH-määruse XI lisa (1.3) tingimus, tuleb kõrvale jätta või põhjendada nende prognooside esitamist, kui seda peetakse kuidagi kasulikuks. Kui ülejäänud (kehtivate ja adekvaatsete) prognooside vahel on väikesi kvantitatiivseid erinevusi, tuleb edasiseks kaalutlemiseks valida kõige konservatiivsem tulemus. Kui nende ülejäänud prognooside vahel on olulised kvantitatiivsed erinevused, peab registreerija otsustama, kas need erinevused võivad mõjutada riskihindamist (ohutu kasutuse näitamiseks) ja/või klassifitseerimist ning märgistamist.

Kui (Q)SAR-mudeli abil prognoosimisel saadakse kvantitatiivsed tulemused, tuleb meele pidada, et **mida lähemal regulatiivsele künnisele prognoositud tulemus on, seda täpsem peab prognoositud väärtus olema**. Näiteks, kui (Q)SAR-mudel prognoosib LC₅₀ väärtuseks (kaladel 96 tunni jooksul) 1,2 mg/l, siis peab see prognoositud väärtus olema täiesti usaldusväärne tagamaks, et aine tegelik LC₅₀ ei ole madalam CLP-määrusega sätestatud künnisest 1 mg/l. Vastupidi, kui ükski (Q)SAR-analüüsi tulemus (isegi halvima juhtumi korral / ülikonservatiivne) ei ületa huvipakkuva omaduse regulatiivset künnist, võivad need toetada katsetest vabastamist.

3. QSAR-mudeli prognooside kontrollimine

3.1 Kas (Q)SAR-mudel on kehtiv?

REACH-määruse XI lisa (1.3) kohaselt on (Q)SAR-mudeli kehtivus esimene (Q)SAR-analüüsi tulemuse kasutamise tingimus. ECHA juhendub selle kontrollimisel OECD (Q)SAR-mudelite valideerimise põhimõtetest². (Q)SAR-mudel peab vastama järgnevale viiele põhimõttele.

1. **Määratletud näitaja:** mudel peab prognoosima sama näitajat, mida tuleb REACH-määruse VII ja X lisa nõuete täitmiseks mõõta. Näiteks mutageensust üldiselt prognoosiva mudeliga saadud prognoosid ei ole iseenesest aktsepteeritavad. Mudel peaks prognoosima teatud katse tulemusi, nagu „positiivne”, „negatiivne” või „ebaselge” bakteritel pöördmutatsiooni määramise katses (s.o REACH-määruse VII lisa punktis 8.4.1 nõutud Ames katse). Teine näide liiga laialiulatuvast näitajast on „korduvannuse toksilisuse vähima täheldatavat kahjulikku toimet avaldava annuse (LOAEL)” üldine prognoosimine erinevate toimeviiside, sihtorganite, liikide või katseprotokollidega saadud LOAELidel põhineva treeningkomplekti abil. Kirjeldatud põhimõte seostub selles dokumendis allpool kirjeldatud prognooside adekvaatsusega.
2. **Ühetähenduslik algoritm:** mudeli alusalgoritm peab olema kättesaadav, et oleks tagatud arvutuste läbipaistvus ja korratavus. Kui mudeli algoritm ei ole selle toimivuse kontrollimiseks ja prognooside taastekitamiseks kättesaadav (ECHA-le), ei saa sellise mudeli abil saadud prognoose aktsepteerida. Eriti ettevaatlik tuleb olla juhul, kui (Q)SAR-mudeli loomisel on kasutatud mitteläbipaistvaid ja raskesti taastekitatavaid meetodeid (nt mitmeid struktuurideskriptoreid kasutavad tehisnärviõrgud).
3. **Määratletud kohaldatavuspiirkond:** mudeli kohaldatavuspiirkond (AD) ja piirangud peavad olema kirjeldatud, et iga üksiku prognoosi korral saaks hinnata kohaldatavuspiirkonda (vt selle dokumendi peatükk 3.2). Levinuimad kohaldatavuspiirkonna kirjeldamise meetodid võtavad arvesse üksikute deskriptorite variatsiooniulatust ja treeningkomplektis esinevaid struktuurifragmente. Kui mudeli kohaldatavuspiirkonna kohta puudub teave, ei saa selle abil saadud prognoose aktsepteerida.
4. **Sobivad sobitusastet, robustsust ja prognoositavust iseloomustavad väärtused:** see põhimõte väljendab mudeli statistilise valideerimise vajadust. Sisemise valideerimise (sobitusaste ja robustsus) ja välise valideerimise (prognoositavus) statistika peab olema kättesaadav. Näiteks regressioonimudeleid võib statistiliselt kirjeldada korrelatsioonikordaja (R^2), ristvalideeritud (nt ühe väljajätmise meetodiga) korrelatsioonikordaja (Q^2) ja mudeli standardvea (s) abil. R^2 väärtus alla 0,7, Q^2 väärtus alla 0,5 või s väärtus üle 0,3 peaksid (Q)SAR-mudeli kasutajat selle (Q)SAR-mudeli võimalikust vähesest tulemuslikkusest hoiatama. Väliseks valideerimiseks tuleb tekitada prognoos välisesse komplekti kuuluva ühendi kohta, mida ei ole kasutatud mudeli väljatöötamiseks. Välise valideerimise kirjeldav statistika on kasulik prognooside määramatuse hindamiseks.
5. **Mehhanistlik tõlgendus, kui võimalik:** arutus mudelis kasutatavate deskriptorite ja prognoositud näitaja vaheliste põhjuslike seoste üle lisab usaldust prognooside suhtes, nt naha sensibiliseerimist prognoosiva SAR-mudeli aluseks võivad olla struktuurist tulenevad hoiatused. Selgituste esitamine selle kohta, kuidas struktuurist tulenevad hoiatused on seotud naha sensibiliseerimisega (näiteks hõlmavad need valkudele

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)

seonduvaid elektrofiilseid rühmi), suurendab prognoosi usaldusväärsust tänu mudeli kasutamisel saadud tulemuste tõlgendamise võimalusele.

Üldiselt soovitatakse viidata hästi dokumenteeritud mudelile või lisada registreerimistoimikule (Q)SAR-mudeli teatamise vorm (QMRF). Lisateavet QMRFi vormi kohta leiab teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükist R.6: (Q)SARid ja kemikaalide rühmitamine (R.6.1.9.1). [Teadusuuringute Ühiskeskuse \(JCR\) \(Q\)SAR-mudelite andmekogu](#) (QMRF Inventory) annab teavet (Q)SAR-mudelite kohta, mis on esitatud JRC-le hindamiseks erialakolleegeide poolt.

REACH-määrus ei näe ette (Q)SAR-mudelite ametlikku tunnustamist korda. Iga (Q)SAR-mudeli kehtivust, kohaldatavust ja adekvaatsust tuleb sihtkemikaali jaoks saadud prognoosi abil eraldi hinnata.

MÄRKUS. Kehtiv (Q)SAR-mudel ei anna tingimata õiget prognoosi. Tuleb hinnata, kas aine kuulub selle (Q)SAR-mudeli kohaldatavuspiirkonda, kas tulemused on klassifitseerimise ja märgistamise ja/või riskihindamise jaoks sobivad ning kas kasutatud meetodi kohta on esitatud piisav ja usaldusväärne dokumentatsioon.

3.2 Kas aine on (Q)SAR-mudeli kohaldatavuspiirkonnas?

Tähtis on veenduda, et sihtkemikaal satub mudeli kohaldatavuspiirkonda (AD). Kohaldatavuspiirkonna mõiste võeti kasutusele selleks, et hinnata kemikaali (Q)SAR-mudeli treeningkomplekti hõlmatusetõenäosust. Kohaldatavuspiirkonnast väljaspool tehtud prognoosid ei ole tavaliselt usaldusväärsed ja nende kasutamist on keeruline põhjendada. Praktiliseks kontrollimiseks, kas aine satub kohaldatavuspiirkonda, tuleb uurida järgmisi elemente.

- 1. Deskriptorite piirkond:** nagu eelmises lõigus osutati, võib mudeli kohaldatavuspiirkond sõltuda treeningkomplektis olevate kemikaalide deskriptorite variatsiooniladusest (nt molekulmass, log Kow...). Kui need variatsiooniladused on kirjeldatud, peaksid (Q)SAR-mudelid kasutajad kontrollima, kas sihtkemikaal satub nendesse variatsiooniladustesse. Eeldatavasti alluvad deskriptorid normaaljaotusele ja oluliste hälvetes esinemisel tuleb neid selgitada. Klastrid või muud anomaaliad andmete (sõltuvate või sõltumatute muutujate või mõlemate) jaotuses võivad muuta mudeli ja selle prognoosid kehtetuks.
- 2. Struktuurifragmentide piirkond:** (Q)SAR-mudelid kasutajad peavad kontrollima, kas treeningkomplektis esineb sihtkemikaali (ala)struktuure (s.o funktsionaalrühmi või olulisi fragmente). Lisaks peavad (Q)SAR-mudelid kasutajad kontrollima, kas antud fragmentide arv sihtkemikaalis ületab nende maksimaalset arvu treeningkomplekti kemikaalides (nt kui sihtkemikaalis on kolm hüdroksüülrühma ja üheski treeningkomplekti ühendis ei ole üle kahe hüdroksüülrühma, võib sihtkemikaali pidada ADst välja jäävaks).
- 3. Mehhanistlik ja metaboolne piirkond, kui võimalik:** selle osa kontrollimine on keeruline, kuid omati väga väärtuslik prognoosi usaldusväärsuse suurendamiseks seisukohalt. Üks võimalus on kasutada OECD QSAR Toolbox. Selles vahendis võib jaotis „profiling methods” (profiilanalüüsi meetodid) näidata, kas kemikaalil on asjakohaseid toimemehhanisme, mida (Q)SAR-mudel ei hõlma (s.o ei ole hõlmatud selle algoritmi/mehhanistliku valdkonna poolt), ning jaotis „Metabolism/Transformations” (metabolism/transformatsioonid), mis on samuti kättesaadav QSAR Toolboxis moodulis „Profiling”, võib osutada metaboliitidele/lagusaadustele, millega tuleb arvestada. Ka olulised võimalikud erinevused sihtkemikaali ja treeningkomplekti kemikaalide

absorptsioonis, jaotumises, metabolismis ning kõrvaldamises võivad kehtiva mudeliga saadud prognoosi kehtetuks muuta. Tarkvaravahendid selliseid kaalutlusi otseselt ei käsitle ja seda peaks tegema eraldi, ilma mudelita.

- 4. Analoogid treeningkomplektis:** lähedased struktuurianaloogid mudeli treeningkomplektis suurendavad prognoosi usaldusväarsust. Kui treeningkomplekt on kättesaadav ja tarkvara ei otsi lähedasi analooge automaatselt, peab kasutaja seda tegema kas käsitsi (väiksemate komplektide puhul) või struktuuri otsingu funktsiooni sisaldavate IT-vahendite abil.
- 5. Mudeli prognooside täpsus analoogide puhul:** kui on sihtkemikaaliga sarnaseid aineid, mille huvipakkuvad näitajad on katseliselt määratud (nt analoogid treeningkomplektides, valideerimiskomplektides või mõnes muus allikas), võib mudeli abil leida prognoosid nende analoogide jaoks ning võrrelda neid prognoose katseliselt saadud andmetega (et teada, kui täpselt mudel neid sarnaseid aineid iseloomustab).
- 6. Eriomadustega ainete käsitlemine:** esiteks, nagu mainiti peatükis 2.2, tuleb erijuhtumina käsitleda mitut koostisosa sisaldavaid aineid, lisaaineid, lisandeid, metaboliite ja lagusaadusi. Teiseks, enamik (Q)SAR-mudeleid on välja töötatud orgaaniliste ainete jaoks ega võta arvesse sellist tüüpi kemikaalide iseärasusi nagu ioniseeruvad ained (nt soolad, nõrgad happed ja alused), kõrgmolekulaarsed ained (nt polümeerid), hüdrolüüsuvad ained (nt estrid, karbamaadid), pindaktiivsed ained (nt hüdrofiilse osaga hüdrofoobsed ahelad) ja isomeerid (nt stereoisomeerid, tautomeerid).

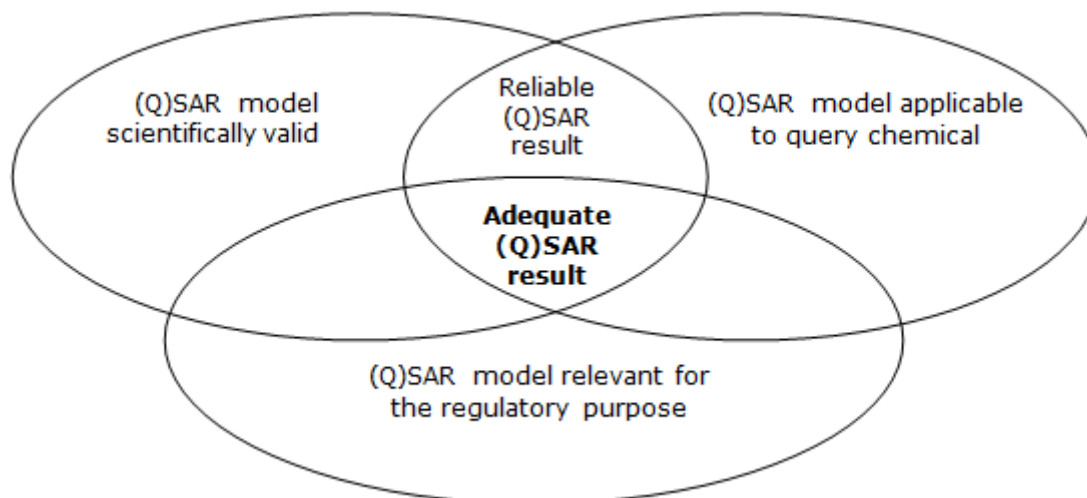
3.3 Kas prognoos on klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks sobiv?

Selleks, et (Q)SAR-mudeli prognoos oleks adekvaatne, peab see lisaks usaldusväarsusele (s.o saadud kehtiva (Q)SAR-mudeli abil ja olema selle kohaldatavuspiirkonnas) olema sobiv seadusjärgsete otsuste tegemiseks.

Prognoosi sobivus klassifitseerimiseks ja märgistamiseks (C&L) ja/või riskihindamiseks sõltub suurel määral näitajast. Selleks, et hinnata, kas prognoos on seadusjärgseks otsuseks sobiv, võib olla vaja lisateavet.

Seetõttu tuleb iga üksiku prognoosi puhul hinnata kehtivust (kas viis OECD põhimõtet mudeli teadusliku kehtivuse kohta on täidetud?), rakendatavust (kas mudeli rakendamisel sihtaine suhtes on oodata usaldusväärseid prognoose?) ja asjakohasust (kas riskihindamiseks ja/või klassifitseerimiseks ja märgistamiseks vajalik teave on saadud?).

Joonis 1. Kriteeriumid sobiva (Q)SAR-mudeli tuvastamiseks



(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-mudel on teaduslikult valideeritud

Usaldusväärne (Q)SARi tulemus

Adekvaatne (Q)SARi tulemus

(Q)SAR-mudel on sobiv regulatiivesmärgiks

(Q)SAR-mudel on rakendatav kemikaali suhtes, mille kohta on tehtud päring

Klassifitseerimise ja märgistamise ning riskihindamise aluseks on hästi määratletud nõudmised katsete (ja näitajate), künniste ja mõõtemääramatuse analüüsi suhtes.

Seega peaksid (Q)SAR-mudelite kasutamise tulemused olema võrdväärsed nõutud katsetes saadud tulemusega.

Mõned näited mittesobivusest

- Kõrgema taseme näitajate keerukust täielikult arvesse võtvaid (Q)SAR-mudeleid ei ole veel välja töötatud (nt korduvannuse toksilisus või reproduktiivtoksilisus). Praegu veel ei saa (Q)SAR-analüüse nende näitajate puhul aktsepteerida eraldiseisva teabeallikana. Näiteks korduvannuse toksilisuse katsetest saab mitmeid teatud kudedes avalduvat toimet kirjeldavaid andmeid (toksilisus sihtorgani suhtes) ja oluline ei ole ainult täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav annus (NOAEL). Toimet kirjeldavaid andmeid on tõepoolest vaja muude katsete, näiteks reproduktiivtoksilisuse katse alustamiseks või klassifitseerimiseks ühekordsel/korduval kokkupuutel sihtorgani suhtes toksiliseks (STOT SE/RE).
- Kui on vaja kvantitatiivseid andmeid (nt tuletatud mittetoimiva taseme (DNEL) tuletamiseks või klassifitseerimiseks) ja mudel annab ainult kvalitatiivseid prognoose (nt positiivse või negatiivse tulemuse kohta), siis ei ole mudel antud eesmärgi jaoks sobiv.
- Regulatiivsete künniste lähedale jäävate prognooside mõõtemääramatust tuleb hoolikalt uurida. Näiteks kui prognoositud suukaudne toksilisus LD₅₀ rotile ei ületa klassifitseerimise künnist, kuid mudeli standardviga ja/või hinnangu viga on nende vahest suurem, siis ei ole prognoos tõenäoliselt adekvaatne.
- Bakterite pöördmutatsiooni katse (Amesi katse) puhul peab nõuetekohane (Q)SAR-mudeli treeningkomplekt sisaldama katseandmeid viie bakteritüve kohta metaboolse

aktiveerimisega ja ilma selleta (S9). Sellekohane teave tuleb lisada mudeli dokumentatsiooni ja ideaaljuhul ka prognoosi aruandesse.

- Toksilisust kaladele prognoosivaid (Q)SAR-mudeleid, mille treeningkomplekti kemikaalide kohta on katseandmed saadud OECD katsejuhendi 204 kohaselt (14-päevane uuring), ei saa kasutada pikaajalise toksilisuse prognoosimiseks kaladele, sest katse kestus on liiga lühike.
- Ühendi biolagundatavuse poolestusaega prognoosivaid (Q)SAR-mudeleid ei saa kasutada simulatsioonikatse eraldiseisva asendajana, sest need ei täida lagusaaduste identifitseerimise nõuet (REACH-määruse IX lisa punkti 9.2.3 nõuded).

3.4 Kuidas esitada (Q)SAR-mudeli prognoosi IUCLIDis

Nagu peatükkides 2.4, 3.1, 3.2 ja 3.3 juba kirjeldati, tuleb IUCLIDis esitada järgmist teavet:

- teave (Q)SAR-mudeli usaldusväärsuse kohta;
- tõestus, et aine satub (Q)SAR-mudeli kohaldatavuspiirkonda; ning
- hinnang tulemuste klassifitseerimiseks ja märgistuseks ja/või riskihindamiseks sobivuse kohta.

Nende kolme punkti kohane teave tuleb esitada (Q)SAR-mudelite teatamisvormi (QMRF) ja (Q)SARi prognoosi teatamisvormi (QPRF) abil.

Nimetatud vormid on avaldatud dokumendi [Teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhend](#) peatükkides R.6.1.9.1 ja R.6.1.10.1.

QMRFi esitab tavaliselt mudeli arendaja, kuid QPRF sõltub konkreetsest prognoosist ning selle peab täitma registreerija, kasutades tarkvara aruandest ja juhendist saadud teavet.

(Q)SARi prognoosi näitajauuringu aruannet tuleb IUCLIDis esitada järgmiselt.

Plokk „Administrative data” (haldusandmed)

- Väljale „Type of information” (teabe liik) märgitakse „(Q)SAR”.
- Väljale „Adequacy of study” (uuringu sobivus) märgitakse, kas hinnangut kasutatakse põhiuuringuna, lisauuringuna või tõendite kaalukuse hindamiseks.
- Väljale „Reliability” (usaldusväärsus) märgitakse usaldusväärsuse skoor, kusjuures (Q)SARi prognooside usaldusväärsus on tavaliselt kuni 2.

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

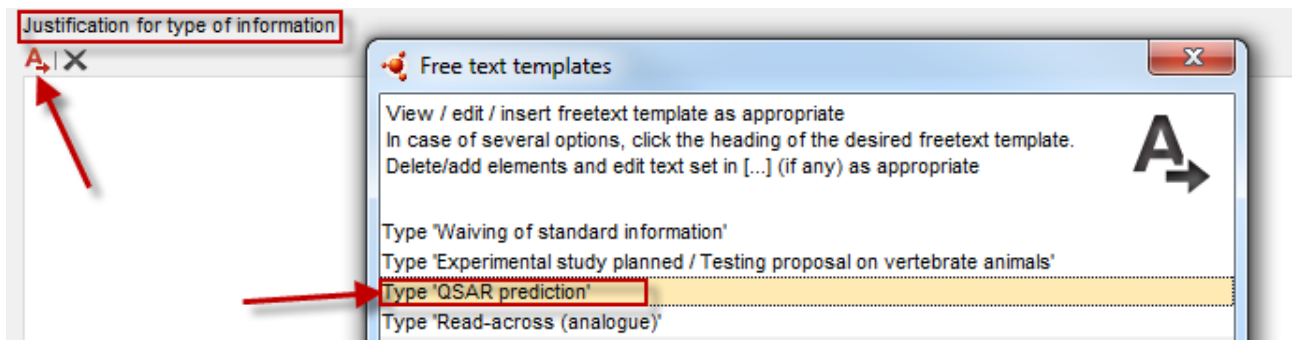
Study period

...

Reliability

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

- Välja „Justification for type of information” (selgitus teabe liigi kohta) saab kasutada QMRFis ja QPRFis esitatava teabega samaväärse teabe esitamiseks. Selle välja täitmiseks vajaliku vabateksti malli avamiseks tuleb klõpsata -nupul ja valida „Type `QSAR prediction`” (liik `QSARi prognoos`).



- QMRFi ja QPRFi lisamiseks kasutatakse välja „Attached justification” (manustatud selgitus).

Attached justification

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

Plokk „Data source” (andmeallikas)

- Väljale „Title” (pealkiri) kirjutatakse programmi nimi ja versioon ja/või artikli pealkiri. Väljal „Year” (aasta) peab olema tarkvaraprogrammi väljaandmise või (Q)SAR-mudeli avaldamise aasta. Väli „Bibliographic source” (bibliograafiline teave) peab andma teavet (Q)SAR-mudeli kohta
- Väli „Data access” (andmete kättesaadavus) annab teavet mudeli kättesaadavuse kohta.

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 ...

Plokk „Materials and methods” (materjalid ja meetodid)

Täita tuleb kas väli „Guideline” (tabelis „Test guideline” – katsejuhend) või väli „Principles of method if other than guideline” (juhendiga kirjeldatust erineva meetodi põhimõtted).

- Väljal „Guideline” (juhend) saab kasutaja valida „other guideline” (muu juhend) ja sisestada kõrvaolevale väljale teksti. See tekst võib näiteks viidata REACH-määruse QSARi käsitleva juhendi peatükile R.6 või treeningkomplekti andmete saamiseks kasutatud katsejuhenditele.
- Väljal „Principles of method other than guideline” (juhendiga kirjeldatust erineva meetodi põhimõtted) saab kasutaja esitada (Q)SAR-mudeli kohta täpsemaid üksikasju/viiteid.

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 ...

Plokk „Test materials” (katsematerjalid)

- Väljal „Test material information” (teave katsematerjalide kohta) peab olema link ainele, mille kohta tehti prognoos.
- SMILES-kood tuleb esitada väljal „Specific details on test material used for the study” (üksikasjad uuringus kasutatud katsematerjalide kohta).

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene

Specific details on test material used for the study

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

MÄRKUS. Registreeritud aine võib sisaldada üle ühe koostisosa ja/või lisandeid. Sellistel juhtudel võib olla kasulik koostada iga koostisosa/lisandi kohta eraldi näitajauuringu kirje ja (Q)SARi prognoosi teatamisvorm (QPRF), et saaks käsitleda iga kemikaali eraldi (soovitav, kui eri koostisosadel on erinevad omadused, mistõttu tuleb kasutada eri mudeleid, hinnanguid vms).

Plokk „Results and discussion” (tulemused ja arutelu)

- (Q)SAR-meetodiga prognoositud tulemus esitatakse struktureeritud andmeväljadel. See võimaldab kasutajal IUCLIDI aruande pistikprogrammi kasutamisel teavet andmeväljadelt automaatselt kemikaaliohutuse aruandesse (CSR) üle kanda. Plokis „Results and discussions” täidetavate väljade loetelu sõltub näitajast.

Seetõttu soovitame tutvuda andmete esitamise juhistega käsiraamatus „Kuidas täita tehnilist toimikut registreerimiste ja PPORD-teadete jaoks”.

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

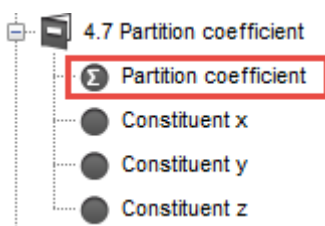
Any other information on results incl. tables ^

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

- Kui kõiki tehnilise terviklikkuse kontrolli läbimiseks vajalikke struktureeritud andmevälju ei ole võimalik täita, võib nende asemel kasutada välju „Remarks” (märkused, tabeli paremas servas) või välja „Any other information on results incl. tables” (mis tahes muu tulemusi, sealhulgas tabelleid puudutav teave).

Näitajauuringu kokkuvõte

Mitme näitajauuringu kirje olemasolu korral on soovitatav koostada näitajauuringu kokkuvõte ja esitada selles kokkuvõtlik hinnang konkreetse näitaja kohta. IUCLIDI aruande pistikprogrammi abil saab selle teabe automaatselt üle kanda kemikaaliohutuse aruandesse.



4. Praktilised näited

Käesolevas peatükis kirjeldatakse, kuidas hinnata QSAR-meetodi prognooside usaldusväärsust. Hindamine sõltub tarkvarast ja sihtnäitajast. Siin esitatud näited põhinevad laialt kasutatavatel ja vabalt kättesaadavatel arvutiprogrammidel. Nende programmide kasutamine näidetes ei tähenda ECHA soovitusi.

Tavaliselt kasutavad QSAR-meetodeid asjatundjad. Siin esitatud praktiliste näidete eesmärk on aidata vähem asjatundlikel inimestel QSAR-analüüsi vähemalt mõnede näitajate puhul (nagu järgnevas näidetes) kasutada ja tõlgendada.

Näidetes kasutatud programmide abil saab prognoosida mitut näitajat. Igas näites on siiski kasutatud ühte (ühele REACH-määruse nõudmisele vastavat) näitajat programmi kohta. Enamasti saadakse (ja hinnatakse) erinevate näitajate prognoose sama programmi kasutamisel sarnaselt.

Neli järgmistest näidetest prognoositud näitajat on log Kow, kergesti biolagundatavus, lühiajaline toksilisus kaladele ja äge toksilisus imetajatele. Need näitajad valiti näideteks REACH-määruse VII või VIII lisa kohaselt nõutava füüsikalise-keemilise omadusi, käitumist keskkonnas, ökotoksikoloogilisi ja toksikoloogilisi omadusi kirjeldava teabe kohta.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Sissejuhatus

REACH-määruse kohaselt nõutakse kõigi ainete puhul, mida toodetakse või imporditakse üle ühe tonni aastas, teavet n-oktaanool/vesi jaotusteguri kohta (REACH-määruse VII lisa). Tavaliselt väljendatakse seda logaritmilise suurusena, mida tähistatakse log Kow või log P.

Log Kow prognoosimiseks on saadaval mitmeid QSAR-mudeleid. Üks enam kasutatavaid programme on KOWWIN, mis on EPI Suite'i osa. KOWWIN kasutab Kow prognoosimiseks molekulifragmendi konstandi meetodit. Molekulifragmendi konstandi meetodid jagavad kemikaali struktuuri väiksemateks struktuurifragmentideks (aatomiteks või suuremateks funktsionaalrühmadeks). Iga fragment on seotud etteantud koefitsiendi väärtusega, mida nimetatakse molekulifragmendi konstandiks. Prognoositav log Kow väärtus saadakse kõigi kemikaali struktuuriga seotud molekulifragmentide konstantide kokkuliitmisel.

Käesoleva näite ettevalmistamiseks kasutati selle käsiraamatu koostamise ajal kasutusel olnud EPI Suite™-i versiooni 4.11.

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

b) Kuidas kontrollida prognoosi usaldusväärsust?

Teave QSAR-mudeli kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Algoritmi kirjeldus	On kättesaadav KOWWINi spikri (Help) ³ peatükis „Methodology” (metoodika).	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1.

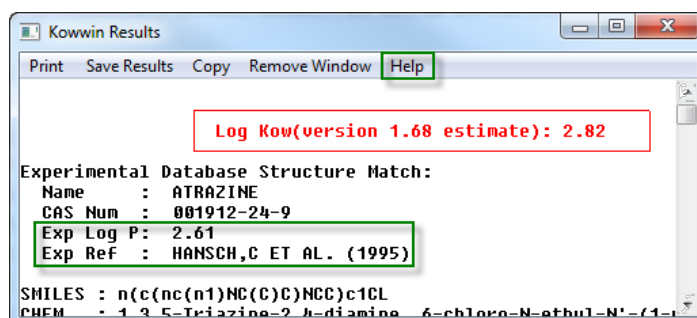
³ KOWWINi spikri avamiseks tuleb klõpsata sakil „Help” KOWWINi akna ülaseravas.

Statistika (sobitusaste ja robustsus)	On kättesaadav KOWWINi spikri peatükis „Accuracy & Domain” (täpsus ja piirkond).	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1.
Teave kohaldatavuspiirkonna kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Üldine kohaldatavuspiirkond (mudelisse hõlmatud/mittehõlmatud kemikaaliklassid)	On kättesaadav EPI Suite'i esilehel („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain</i> ” – Kohaldatavuspiirkonda kuuluvad orgaanilised kemikaalid. Anorgaanilised ja metallorgaanilised kemikaalid jäävad üldjuhul piirkonnast välja) ja KOWWINi spikri peatükkides „Ionisation” (ionisatsioon) ja „Zwitterion Considerations” (tswitterioonide erisused).	Nagu näidati käesoleva praktilise juhendi peatüki 3.2 punktis 6, tuleb teatud tüüpi kemikaalide erisustele tähelepanu pöörata. KOWWIN teeb mõningaid „parandusi” ioniseeruvate ja tsvitterioonsete ainete omaduste prognoosimisel, et parandada nende halba prognoositavust.
Deskriptorite piirkond	On kättesaadav KOWWINi spikri peatükis „Accuracy & Domain” (täpsus ja piirkond).	Kasutaja peab veenduma, et sihtkemikaali molekulmass on treeningkomplekti ühendite molekulmasside vahemikus (s.o 18 kuni 720).
Struktuurifragmentide piirkond	KOWWINi tulemuste aknas loetletakse sihtkemikaali koostises leiduvad fragmendid (ja nende arvud). KOWWINi spikri lisa D näitab suurimat fragmentide arvu igas eraldiseisvas treeningkomplekti ühendis.	Kasutaja peab kontrollima, et ühegi fragmendi arv sihtkemikaalis (tulp „NUM” KOWWINi tulemuste aknas) ei ületaks selle fragmendi suurimat arvu üheski treeningkomplekti ühendis (tulp „Trianing set/Max” KOWWINi spikri lisa D). Märkused teatud alastruktuuride kohta - Mõnede alastruktuuride jaoks esitab KOWWIN parandustegurid. Sellisel juhul peab kasutaja teostama samasuguse kontrollimise, nagu on kirjeldatud eespool fragmentide arvu puhul. - Mõnede alastruktuuride puhul on koefitsient hinnanguline (sellisel juhul on KOWWINi tulemuste aknasse lisatud vastav märkus). Tuleb silmas pidada, et see suurendab kogupronoosi määramatust.
Treeningkomplekt ja valideerimiskomplekt	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
	Treeningkomplekti ja valideerimiskomplekti saab alla laadida KOWWINi spikri jaotise	Kasutaja peab kontrollima, kas treening- ja valideerimiskomplektides on lähedasi analooge (Exceli failis käsitsi või SDF-

	<p>„Accuracy & Domain” (täpsus ja piirkond) allosas olevate linkide kaudu.</p> <p>Esimeselt lingilt avaneb keemilisi nimetusi, katseliselt määratud ja hinnangulisi log Kow väärtusi sisaldav Exceli fail: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Teiselt lingilt avaneb Exceli failiga sama teavet sisaldav SDF-fail, millele on lisatud struktuurialane teave⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>failis automaatselt). Lähedaste analoogide olemasolul peab kasutaja kontrollima, kui hästi on KOWWIN nende näitajaid prognoosinud.</p>
--	---	---

c) Lisateave EPI Suite'i kohta

- EPI Suite'i erinevate hindamisprogrammide (nt KOWWIN, BIOWIN...) spikrifailide sisukord ei ole täpselt ühesugune. Seetõttu peab kasutaja vaatama läbi kõik üksikud spikrifailid, et leida prognoosi usaldusväärsuse kontrollimiseks vajalikku teavet (nagu on eespool tabelis kirjeldatud KOWWINi puhul).
- Mitmed EPI Suite'i programmid näitavad sihtkemikaali kohta katseliselt saadud andmeid, kui neid on treening- või valideerimiskomplektis. Näiteks, KOWWINi andmekogus on ligi 13 500 katseliselt määratud log Kow väärtust ning kui sihtkemikaali jaoks on olemas katseliselt määratud log Kow väärtus, kuvatakse see tulemuste aknas (vaadake rohelist ristkülikut alloleval joonisel). Sellisel juhul soovitatakse esitada need katseliselt saadud andmed ja EPI Suite'i prognoos kahes erinevas näitajauuringu aruandes.



⁴ SDF-failide lugemiseks on saadaval mitmeid vahendeid. Nende vahendite abil saavad kasutajad kemikaale visualiseerida, otsida lähimaid struktuurianalooge või teatud alastruktuure. Mõned neist vahenditest on tasuta kättesaadavad (nt Knime või OECD QSAR Toolbox).

4.2 Kergesti biolagundatavus (VEGA)

a) Sissejuhatus

REACH-määruse kohaselt nõutakse kõigi ainete puhul, mida toodetakse või imporditakse üle ühe tonni aastas, teavet kergesti biolagundatavuse kohta (REACH-määruse VII lisa). Kiire biolagundatavuse katse peamine tulem on kemikaali klassifitseerimine järgmiselt: „kergesti biolagundatav” või „ei ole kergesti biolagundatav”.

VEGA platvorm sisaldab erinevate näitajate prognoosimiseks mitmeid QSAR-mudeleid. Üks neist mudelitest prognoosib kergesti biolagundatavust (mudeli on arendanud Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Mudel põhineb struktuurist tulenevatel hoiatustel.


Mudel sisaldab nelja alastruktuuride (s.o fragmentide) komplekti, mis klassifitseeritakse järgmiselt: „ei ole kergesti biolagundatavad”, „ei pruugi olla kergesti biolagundatavad”, „kergesti biolagundatavad” ja „võivad olla kergesti biolagundatavad”. Sihtkemikaal loetakse alati mittebiolagundatavaks, kui leitakse vähemalt üks fragment, mis „ei ole kergesti biolagundatav”.

Käesoleva näite ettevalmistamiseks kasutati selle käsiraamatu koostamise ajal kasutusel olnud VegaNICi versiooni 1.1.0.

Link (Q)SARi programmile: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Kuidas kontrollida prognoosi usaldusvärsust?

Teave (Q)SAR-mudeli kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Algoritmi kirjeldus	On kättesaadav biolagundatavuse mudeli juhendis ⁵ (peatükid 1.2, 1.4 ja 1.5).	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1.
Statistika (sobitusaste ja robustsus)	On kättesaadav kergesti biolagundatavuse mudeli juhendis (peatükk 1.6).	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1.


⁵ Juhendi saab VEGA programmist alla laadida, klõpsates sakil „SELECT”, seejärel sakil „Environ” ja edasi küsimärgiga ikoonil  teksti „Ready Biodegradability model (IRFMN)” kõrval.

Teave kohaldatavuspiirkonna kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Üldine kohaldatavuspiirkond (mudelisse hõlmatud/mittehõlmatud kemikaaliklassid)	Osaliselt kättesaadav Vega prognoosiaruandes.	<p>Kui Vega aruande 1. jaotises on vähem kui kolm „kuldset täрни”, on prognoosi juures leitud vähemalt üks probleem, mistõttu prognoos ei pruugi olla usaldusväärne. Sellisel juhul peab kasutaja probleeme põhjalikult uurima. Probleeme kirjeldatakse üksikasjalikumalt VEGA aruande jaotises 3.2.</p> <p>Lisaks, nagu osutati käesoleva praktilise juhendi peatüki 3.2 punktis 6, tuleb teatud tüüpi kemikaalide puhul arvestada nende erisustega.</p>
Deskriptorite piirkond	Ei ole rakendatav, sest see mudel põhineb ainult fragmentidel / struktuurist tulenevatel hoiatustel.	<p>Mudeli treeningkomplekt põhineb OECD juhendi 301C järgi tehtud katsetel. Mõnede ainetega saadi selle juhendi kasutamisel ebausaldusväärseid tulemusi (nt vees vähelahustuvad, lenduvad või absorbeeruvad ained). Seega, kui sihtainet iseloomustab halb lahustuvus vees, kõrge aururõhk või kõrge log K_{oc}, peaks kasutaja arvestama sellega, et prognoos võib olla väär.</p> <p>Lisaks peab kasutaja kontrollima, kas treeningkomplektis on lähedasi analooge (eriti kui sihtainel on suur molekulmass).</p>
Struktuurifragmentide piirkond	On kättesaadav kergesti biolagundatavuse mudeli juhendis ja Vega prognoosiaruandes.	<p>Kui sihtkemikaal ei sisalda ühtegi mudeli juhendi peatükkides 1.4 ja 1.5 loetletud fragmenti, siis see vahend prognoosi ei anna.</p> <p>Kui aatomikesksete fragmentide (ACF) sarnasuse kontroll annab Vega prognoosiaruande jaotises 3.2 ACF-indeksi väärtuseks < 1, on sihtkemikaalis vähemalt üks aatomikeskne fragment, mida treeningkomplekti ühendites ei leidu (või esineb harva). Sellisel juhul peab kasutaja uurima, kas neil puuduvatel/haruldastel fragmentidel (loetletud aruande jaotises 4.1, kui neid on) võib olla mõju biolagundatavusele.</p>

Treeningkomplekt ja valideerimiskomplekt	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
	On kättesaadav failis nimega „Training set (plain text with SMILES)” (treeningkomplekt (lihttekst SMILESi valemitega)) ⁶ .	Fail sisaldab treeningkomplekti ja testkomplekti ühendite SMILESi valemiteid. VEGA aruanne näitab jaotises 3.1 treeningkomplekti ja testkomplekti kõige sarnasemaid ühendeid. Kasutaja peab selles jaotises kontrollima, kas need ühendid on sihtkemikaaliga lähedaselt sarnased ja kas nende katsetamisel saadud andmed on kooskõlas prognoositutega.

c) Lisateave VEGA kohta

Kui treeningkomplektis või testkomplektis on sihtkemikaali kohta katseliselt saadud andmed, kuvatakse need VEGA aruandes (aruande 1. jaotises). Sellisel juhul peab kasutaja otsima selle katse kohta lisateavet, tehes nt QSAR Toolboxis katse kohta otsingu, ja esitama sellele katselisele uuringule pühendatud näitajauuringu aruandes katse üksikasjaliku kirjelduse.

⁶ Failid saab alla laadida VEGA programmist, klõpsates sakil „SELECT” (vali), seejärel sakil „Environ” ja edasi küsimärgiga ikoonil  teksti „Ready Biodegradability model (IRFMN)” (kergesti biolagundatavuse mudel) kõrval.

4.3 Lühiajaline toksilisus kaladele (ECOSAR)

a) Sissejuhatus

REACH-määrusega nõutakse kõigi ainete puhul, mida toodetakse või imporditakse üle 10 tonni aastas, lühiajalise toksilisuse määramist kaladel (REACH-määruse VIII lisa). Saadav näitaja on LC₅₀, mis on 50%-le kaladest surmavalt mõjuv kontsentratsioon.

Ökoloogilise struktuuri-aktiivsuse seose (ECOSAR) klassiprogramm on kollektioon QSAR-mudelitest, millega hinnatakse toksilisust veeorganismidele, sealhulgas lühiajalist toksilisust kaladele. Enamik ECOSARi mudeleid põhineb seostel log Kow ja toksilisuse (LC₅₀ või EC₅₀) vahel ning võtab arvesse erinevaid struktuuriklasse.

MÄRKUS. Mis puudutab EPI Suite'i ja ECOSARi, siis ECOSARi arendatakse ja hooldatakse eraldiseisva programmina. Kuigi EPI Suite'i viimane versioon (v.4.11) hõlmab ECOSARi viimast versiooni (v.1.11), on soovitatav siiski kasutada ECOSARi eraldiseisvat programmi, sest see teavitab kasutajat, kui on saadaval sihtkemikaali iseloomustavaid katseliselt saadud väärtusi, samas EPI Suite'i koostises oleval ECOSARil selline funktsioon puudub.

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

b) Kuidas kontrollida prognoosi usaldusväärsust?

Teave (Q)SAR-mudeli kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Algoritmi kirjeldus	On kättesaadav ECOSARi spikri (Help) ⁷ peatükis „Interpreting QSAR Class Ref Docs” ja kõigis erinevate kemikaaliklasside QSARi võrrandite dokumentides.	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1.
Statistika (sobitusaste ja robustsus)	On kättesaadav ECOSARi spikris, kõigis erinevate kemikaaliklasside QSARi võrrandite dokumentides.	Vaadake käesoleva praktilise juhendi peatükki 3.1. Kasutaja peab kontrollima, et: <ul style="list-style-type: none"> - R^2 (s.o korrelatsiooni- ehk determinatsioonikordaja) ei oleks liiga väike (nt alla 0,7); - andmepunkte ei oleks liiga vähe. Viimane on eriti oluline, sest mitmed ECOSARi klassid hõlmavad ainult ühte andmepunkti või vähe andmepunkte, mis võib põhjustada prognoosi ebausaldusväärsust; - lineaarset regressiooni ei oleks tehtud hajusate andmepunktidega.

⁷ ECOSARi spikri avamiseks tuleb klõpsata sakil „Help” ECOSARi akna ülaosas.

Teave kohaldatavuspiirkonna kohta	Kust seda teavet leida?	Käsiraamatu kasutamine
Üldine kohaldatavuspiirkond (mudelisse hõlmatud/mittehõlmatud kemikaaliklassid)	On kättesaadav ECOSARI spikri peatükkides „Chemicals that should not be profiled” (kemikaalid, mida ei tohiks kirjeldada), „Surfactants” (pindaktiivsed ained) ja „Special ECOSAR classes/dyes” (ECOSARI erandlikud klassid/värvid).	<p>Kasutaja peab kontrollima, kas kemikaal kuulub ainete hulka, mida ECOSARI abil „ei tohiks kirjeldada”, või kas selle omaduste prognoosimisel tuleks kasutada ECOSARI erandlikku klassi.</p> <p>Enamik ECOSARI mudeleid põhineb seostel log Kow ja toksilisuse (LC₅₀ või EC₅₀) vahel, käsitledes kemikaalide omastamist vesifaasi kaudu.</p> <p>Väga hüdrofoobsete või tugevasti absorbeeruvate ainete puhul võib oluliseks kokkupuuteviisiks olla ka omastamine toidust.</p> <p>Lisaks võivad aine muud omadused teatud toimeviise käivitada (nt valgule seonduv aine on tõenäoliselt reaktioonivõimelisem).</p> <p>Tuleb silmas pidada, et mõnesid üleliia toksiliste (võrreldes lähtetaseme toksilisuse mudeli kemikaalidega) kemikaalide klasse ei ole ECOSARI programmi veel hõlmatud.</p>
Deskriptorite piirkond	On kättesaadav ECOSARI spikris, kõigis erinevate kemikaaliklasside QSARI võrrandite dokumentides ja ECOSARI tulemuste aknas.	<p>Kasutaja peab kontrollima, et sihtkemikaali molekulmass (MW) ei oleks suurem kui 1000. Sihtkemikaali MW on nähtav ECOSARI tulemuste aknas.</p> <p>Kui ühendi log Kow on suurem kui klassispetsiifilise mudeli suurim log Kow (nt kaladel 96 tunni LC₅₀ prognoosivates klassimudelites on suurim log Kow vahemikus 2,6–8,2, sageli 5) või kui prognoositud toime (nt kaladel 96 tunni LC₅₀) on suurem kui aine veelahustuvus, siis võib prognoos olla ebausaldusväärne ning pikaajalise toksilisuse andmed võivad olla asjakohasemad. Üksikasjalikud juhised nende punktide kontrollimiseks on allpool jaotises c).</p>

<p>Struktuurifragmentide piirkond</p>	<p>Seda saab määrata erinevate kemikaaliklasside (välja arvatud erandlikud klassid, nagu värvid ja pindaktiivsed ained) igast QSARi võrrandi dokumendist.</p>	<p>Igas QSARi võrrandi dokumendis on teatud klassimudeli treeningkomplekt. Neis treeningkomplektides esitatakse CASi numbrid ja keemilised nimetused (mille suhtes ei kehti konfidentsiaalsusnõue (CBI)).</p> <p>Otsida tuleb käsitsi, sest treeningkomplektide vorming ei võimalda struktuuride otsingut.</p> <p>Kasutaja saab keemilised struktuurid vajaduse korral tuletada kättesaadavate tarkvaraprogrammide⁸ abil. Kui treeningkomplekt sisaldab ühendeid, mille suhtes kehtib konfidentsiaalsusnõue, ei saa kogu mudeli struktuuride piirkonda määrata.</p>
<p>Treeningkomplekt ja valideerimiskomplekt</p>	<p>Kust seda teavet leida?</p>	<p>Kuidas seda teavet kasutada?</p>
	<p>Kõigi mudelite (välja arvatud erandlikud klassid, nagu värvid ja pindaktiivsed ained) treeningkomplektid on kättesaadavad iga kemikaaliklassi QSARi võrrandi dokumendis.</p> <p>Mõnele treeningkomplekti ühenditele kehtib siiski konfidentsiaalsusnõue (CBI).</p> <p>Valideerimis(test)komplekte ECOSARis ei ole.⁹</p>	<p>Kasutaja peab kontrollima, kas teatud klassimudeli treeningkomplektis on lähedasi analooge (CASi numbrite või keemiliste nimetuste alusel).</p> <p>Lähedaste analoogide olemasolul peab kasutaja võrdlema nende kohta prognoositud ja katseliselt saadud väärtusi.</p>

c) Lisateave ECOSARi kohta

- Kõik ECOSARi prognoosid (välja arvatud pindaktiivsete ainete ja värvide puhul) on tehtud Kow alusel. Vaikimisi kasutab ECOSAR Kow hindamiseks KOWWINi. Kui kasutajatel on usaldusväärset määratud log Kow väärtusi, tuleb need sisestada andmesisestusvormile (vaadake allolevat kuvatõmmist). Mudel võtab sisestatud väärtust arvesse ja see vähendab prognoosi määramatust.

⁸ Mitmed tarkvaraprogrammid võimaldavad kasutajal tuletada keemilisi struktuure CASi numbri või keemilise nimetuse alusel. Mõned neist programmidest on tasuta kättesaadavad (nt Chemspider või OECD QSAR Toolbox).

⁹ ECOSARi välist tulemuslikkust on hinnatud mitmetes eksperthindamise läbinud artiklites.

- Kui treeningkomplektis on sihtkemikaali kohta katseandmed, kuvatakse need ECOSARI tulemuste aknas (vaadake alloleval joonisel jaotist „Available Measured Data from ECOSAR Training Set” – ECOSARI treeningkomplektis kättesaadavad mõõtmisandmed). Sellisel juhul on soovitatav esitada need katseliselt saadud andmed ja ECOSARI prognoos kahes erinevas näitajauuringu aruandes.

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

- Kui ühend on paigutatud teatud aineklassi (nt monoaldehüüdide klassi „Aldehyd, mono”), tuleb arvesse võtta selle klassi, mitte neutraalsete orgaaniliste ainete klassi iseloomustava toime suurus (s.o lähtetaseme toksilisust). Üldiselt, kui programm tuvastab mitu klassi, soovitakse kasutada kõige konservatiivsemat toime suurust ükskõik millise puhul neist klassidest (ja vaadelda nende erinevate klasside võimalikku sünergilist toksilist toimet).
- Iga QSARI võrrandi dokument on klassispetsiifiline ja mõned neist sisaldavad teistest rohkem teavet pealkirjade „APPLICATION” (rakendamine) ja „LIMITATIONS” (piirangud) all (vaadake allolevaid näiteid). Seetõttu peavad kasutajad teatud prognoositava klassi/näitaja QSARI võrrandi dokumenti tähelepanelikult lugema.

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.

- Nagu osutati jaotise b) tabelis (vaadake deskriptorite piirkonda) – kui ühendi log Kow on suurem kui klassispetsiifilise mudeli suurim log Kow või kui toime prognoositud väärtus on suurem ühendi veeslahustuvusest, võib prognoos olla ebausaldusväärne (vaadake allolevat ECOSARi tulemuste akent).

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)

- Kroonilise ökotoksilisuse väärtusi (ChV) saab ECOSARi abil prognoosida. Kasutajad peavad seejuures pöörama tähelepanu järgmistele punktidele.
 - Kättesaadavad kroonilist toksilisust prognoosivad (Q)SAR-mudelid kasutavad väikesi või väga väikesi treeningkomplekte.
 - Krooniline väärtus (ChV) on täheldatavat toimet mitteavaldava kontsentratsiooni (NOEC) ja vähima täheldatavat toimet avaldava kontsentratsiooni (LOEC) geomeetriline keskmine. REACH-määruse kohaselt on NOEC väärtused toimet avaldavad kontsentratsioonid, mida kasutatakse pikaajalise toksilisuse hindamiseks veeorganismidel. Alternatiivne moodus NOEC väärtuste tuletamiseks on ChV jagamine $\sqrt{2}$ -ga.
 - ECOSAR kasutab ägeda ja kroonilise toksilisuse väärtuse suhteid (ACR), kui klassi kohta mõõtmisandmed puuduvad. Sellised prognoosid on tähistatud ECOSARi tulemuste aknas hüüumärgiga (!) (vaadake allolevat kuvatõmmist) ja neisse tuleb suhtuda ettevaatlikult.

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

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 Äge toksilisus rottidele (T.E.S.T)

a) Sissejuhatus

REACH-määrusega nõutakse kõigi ainete puhul, mida toodetakse või imporditakse üle ühe tonni aastas, teavet suukaudse ägeda toksilisuse kohta (REACH-määruse VII lisa). OECD katsejuhendite kohaselt on eelistatav katseloom rott ja tuletatav näitaja LD₅₀ (üldjuhul esitatuna mg/kg kehamassi kohta).

Enamik ägedat suukaudset toksilisust prognoosivaid tarkvaraprogramme on tasulised, välja arvatud T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool - toksilisuse hindamise tarkvara), mille USA Keskkonnakaitseagentuur on vabalt kättesaadavaks teinud. Selles vahendis on neli erinevat meetodit ägeda suukaudse toksilisuse prognoosimiseks rotil: hierarhiline, USA Toidu- ja Ravimiameti, lähima naabri ja konsensuslik meetod.

Konsensuslik meetod võtab toksilisuse prognoosimiseks keskmise kolme ülejäänud meetodiga (hierarhiline, USA Toidu- ja Ravimiameti ja lähima naabri meetod) prognoositud toksilisuse väärtustest.

Eelistada tuleb konsensuslikku meetodit, mis annab kolme ülejäänud meetodiga võrreldes suurema täpsuse ja mõjukusega prognoosi. Konsensusliku meetodiga saadud prognooside usaldusväärsuse kontrollimiseks peab kasutaja hindama kolme ülejäänud meetodi usaldusväärsust. Seetõttu käsitleb järgnevas tabelis esitatud teave kõiki nelja meetodit.

Käesoleva käsiraamatu koostamise ajal on kasutusel T.E.S.T.-i versioon 4.1. mida kasutati selle näite ettevalmistamisel.

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

b) Kuidas kontrollida prognoosi usaldusväärsust?

Teave (Q)SAR-mudeli kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Algoritmi kirjeldus	On kättesaadav T.E.S.T.-i kasutajajuhendi ¹⁰ peatükkides 1.2 ja 2.2 pealkirja all „QSARi methodologies” (QSARi meetodid).	Nelja meetodit kirjeldatakse läbipaistavalt kasutajajuhendi peatükis 2.2. Ükski neist ei paku mehaanilisi tõlgendusi. Hierarhiline ja USA Toidu- ja Ravimiameti meetod põhineb klasterdamisel ning geneetilistel algoritmidel, mis annavad sihtkemikaalist sõltuvalt varieeruvaid võrrandeid (ja deskriptoreid). Lähima naabri meetodil prognoositav toksilisus on treeningkomplekti kolme kõige sarnasema kemikaali (struktuurianaloogide) toksilisuste keskmine.

¹⁰ Kasutajajuhendi avamiseks tuleb klõpsata sakil „Help” T.E.S.T.-i akna parempoolses ülaservas.

Statistika (sobitusaste ja robustsus)	On kättesaadav T.E.S.T.-i kasutajajuhendi peatükkides 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 ja 4.4.1.	<p>Kasutajajuhendi peatükis 4.4.1 kirjutatakse, et R^2 on hierarhilise, USA Toidu- ja Raviameti ning lähimate naabrite meetodi puhul alla 0,6 ja $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ on kõigi nelja meetodi puhul üle 0,1.</p> <p>Seega ei täida need meetodid vastuvõetava prognostilise võimsuse tingimusi, millele osutatakse T.E.S.T.-i kasutajajuhendi peatükis 2.3.1.</p> <p>Lisaks väidetakse kasutajajuhendi peatükis 4.4.1, et „<i>selle näitaja prognoosi statistilised iseloomustajad ei olnud sama head kui teiste näitajate puhul. See ei ole üllatav, sest antud näitaja puhul on katseline mõõtemääramatus suur ja selle modelleerimine on osutunud teiste näitajatega võrreldes keerulisemaks</i>“.</p>
Teave kohaldatavuspriirkonna kohta	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
Üldine kohaldatavuspriirkond (mudelisse hõlmatud/mittehõlmatud kemikaaliklassid)	On kättesaadav T.E.S.T.-i kasutajajuhendi peatükis 3.4.	<p>Näiteks kasutajajuhendi peatükis 3.4 öeldakse, et „<i>soolad, määratlemata isomeeride segud, polümeerid või segud on eemaldatud [treeningkomplektist]</i>“.</p> <p>Seetõttu ei tohi seda tüüpi ainete jaoks näitajaid T.E.S.T.-i abil prognoosida.</p>
Deskriptorite piirkond	Teavet leiate T.E.S.T.-i kasutajajuhendist (peatükid 2.1 ja 2.2.1, 2.2.2).	<p>Hierarhilise ja USA Toidu- ja Raviameti meetodi puhul saab mudeli võrrandis sõltuvalt sihtkemikaalist kasutada 797 deskriptorit.</p> <p>Need meetodid annavad prognoosi ainult siis, kui sihtkemikaal on klastris olevate kemikaalide deskriptorite väärtuste variatsioonilatuses (klastermudelisis nähtavad deskriptorid).</p> <p>Lähimate naabrite meetodi puhul ei võta T.E.S.T. arvesse erinevusi sihtkemikaali ja selle struktuurianaloogide deskriptorite vahel.</p> <p>Nende kolme meetodiga saadud prognooside usaldusväärsuse suurendamiseks peab kasutaja võimaluse korral kontrollima, kas sihtkemikaal satub klastris olevate ühendite (või kolme lähima naabri) log Kow ja molekulmassi variatsioonilatusse.</p>

Struktuurifragmentide piirkond	Asjakohast teavet leiata T.E.S.T.-i kasutajajuhendist (peatükid 2.2.1 ja 2.2.2)	Hierarhiline ja USA Toidu- ja Raviameti meetod annab prognoosi ainult siis, kui iga sihtkemikaalis sisalduv fragment esineb klastri ühendites vähemalt üks kord. Lähimate naabrite meetodi puhul ei võta T.E.S.T. arvesse erinevusi sihtkemikaali ja selle struktuurianaloogide struktuuride vahel. Seetõttu peavad kasutajad seda visuaalselt T.E.S.T.-i aruandes kontrollima.
Treeningkomplekt ja valideerimiskomplekt	Kust seda teavet leida?	Kuidas seda teavet kasutada?
	Kõigi nelja meetodi tulemuste aruanded näitavad prognoose valideerimiskomplekti (s.o prognoosimiskomplekt ehk väline testkomplekt) kõige sarnasemate kemikaalide kohta ja seejärel treeningkomplekti kõige sarnasemate kemikaalide kohta. Treening- ja valideerimiskomplekte saab SDF-failidena alla laadida järgneva veebilehe allservas oleva lingi kaudu: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test	Kasutaja peab valideerimis- ja treeningkomplektide analoogidega tehtud prognooside puhul iga meetodi tulemuste aruandes kontrollima: <ul style="list-style-type: none"> • kas need prognoositud väärtused on lähedased katseliselt määratud väärtustele; ja • et keskmine absoluutviga (MAE) nende analoogide puhul ei oleks suurem kui MAE kogu komplekti puhul (ei ole kuvatud punases lahtris roheline asemel).

c) Lisateave T.E.S.T.-i kohta

- Kui treeningkomplektis või valideerimiskomplektis (s.o prognoosimiskomplekt ehk väline testkomplekt) on sihtkemikaali kohta katseliselt saadud andmeid, kuvatakse need T.E.S.T.-i tulemuste aruandes (vaadake märkust „Note” alloleval kuvatõmmisel). Kasutaja saab seda katseliselt saadud väärtust kontrollida, klõpsates allika nimetusel (alltoodud näite puhul klõpsates lingil „ChemidPlus”. Sellisel juhul on soovitatav esitada need katseliselt saadud andmed ja T.E.S.T.-i hinnang kahes erinevas näitajauuringu aruandes.

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.

- Mõned meetodid (hierarhiline, USA Toidu- ja Ravimiameti ning rühma panust arvestavad meetodid) esitavad tulemuste aruandes prognoosi jaoks vahemiku „Prediction interval” (s.o 90%-line usaldusvahemik). Selle kasutamisel peab kasutaja kontrollima, et see vahemik ei kattuks regulatiivse künnisega (nt CLP-määrusega sätestatud; püsivate, bioakumuleeruvate ja toksiliste ainete (PBT) või riskihindamise künnised).

1. lisa REACH-näitajatega seotud QSAR-mudelid

Selles lisas loetletud QSAR-arvutiprogrammid on laialt tuntud ja need esitatakse REACH-määruse kohaselt registreerijate teavitamiseks QSAR-mudelite kättesaadavusest iga REACH-määruse kohase näitaja prognoosimiseks. See ei ole siiski kättesaadavate programmide täielik loetelu ega regulatiivsete valideeritud QSAR-mudelite loetelu. Praegu saab suuremat osa REACH-määrusega toksikoloogilisele ja ökotoksikoloogilisele teabele esitatavaid nõudeid harva täita ainuüksi QSARi prognooside alusel.

a. Füüsikalised-keemilised näitajad

Näitaja	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
Sulamis-/külumistemperatuur	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Sulamis- ja keemistemperatuur, aururõhk	Tasuta
Keemistemperatuur	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Sulamis- ja keemistemperatuur, aururõhk	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Keemistemperatuur normaalrõhul	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Keemistemperatuuri/aururõhu moodul	Tasuline
Suhteline tihedus	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Tihedus	Tasuta
Aururõhk	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Sulamis- ja keemistemperatuur, aururõhk	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Aururõhk 25 °C juures	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Keemistemperatuuri/aururõhu moodul	Tasuline
Pindpinevus	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Pindpinevus 25 °C juures	Tasuta
Veeslahustuvus	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	WSKOW ja WATERNT	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Veeslahustuvus 25 °C juures	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Veeslahustuvuse moodul	Tasuline
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Füüsikalised-keemilised ja biofarmatseutiliste omaduste moodul	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMETi deskriptorid	Tasuline
Jaotustegur (log Kow)	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	KOWWIN	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche)	Log P mudelid	Tasuta

	Farmacologiche Mario Negri)		
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Log P moodul	Tasuline
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Füüsikalise-keemiliste ja biofarmatseutiliste omaduste moodul	Tasuline
	JChem (ChemAxon)	Log P/log D prognoosija	Tasuline
Leekpunkt	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Leekpunkt	Tasuta
Dissotsiatsioonikonstant	Taani QSARide andmekogu (DTU)	ACD/Labsi pKa	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa moodul	Tasuline
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Füüsikalise-keemiliste ja biofarmatseutiliste omaduste moodul	Tasuline
	JChem (ChemAxon)	pKa prognoosija	Tasuline
Viskoossus	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Viskoossus 25 °C juures	Tasuta

b. Käitumist keskkonnas ja levikuteed iseloomustavad näitajad

Näitaja ¹¹	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
Hüdrolüüs	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	HYDROWIN	Tasuta
Kergesti biolagundatavus	Taani QSARide andmekogu (DTU)	DTU mitte kergesti biolagundatavuse mudel	Tasuta
	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	BIOWIN ja BioHCwin	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN) mudel	Tasuta
	CATALOGIC (LMC)	Mitmed OECD 301 mudelid	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Aeroobse biolagundatavuse mudel	Tasuline
	Meta-PC (MultiCASE)	Aeroobse mikroobse biolagundamise ekspertreeglid	Tasuline
Bioakumulatsioon veekeskkonna liikides	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	BCFBAF	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Bioakumulatsioonitegur	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)	CAESARi, Meylani ja KNN-/analoogmudelid	Tasuta
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoToxi mudelipakett	Tasuline
	CATALOGIC (LMC)	Kaks biokontsentratsiooniteguri lähtetaseme mudelit	Tasuline
Adsorptsiooni/desorptsiooni sõeluuring	EPI Suite (USA Keskkonnakaitseagentuur)	KOCWIN	Tasuta

11 REACH-määruse nõuet „simulatsioonikatsete läbiviimine vees, pinnases või setetes ja lagunemissaaduste tuvastamine” käesolev tabel ei hõlma, sest meie teadmist mööda ei ole vastava näitaja leidmiseks vajalikke QSAR-vahendeid/mudeleid saadaval.

c. Ökotoksikoloogilised näitajad

Näitaja ¹²	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
Lühiajaline toksilisus kaladele	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Tüse tõmpnina (<i>Pimephales promelas</i>), 96 h, LC ₅₀ DTU-st	Tasuta
	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Kala, 96 h, LC ₅₀	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Tüse tõmpnina, LC ₅₀ (96 h)	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)	SarPy/IRFMNI klassifikatsioon ja KNN-/analoogmudel	Tasuta
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksilisuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoToxi mudelipakett	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Tüse tõmpnina, LC ₅₀	Tasuline
Pikaajaline toksilisus kaladele	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Kala, krooniline väärtus (ChV) ¹³	Tasuta
Lühiajaline toksilisus veeselgrootutele (<i>daphnia</i>)	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Vesikirp (<i>daphnia magna</i>), 48 h, EC ₅₀ DTU-st	Tasuta
	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Vesikirp (<i>daphnia</i>), 48 h, LC ₅₀	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Vesikirp (<i>Daphnia magna</i>), LC ₅₀ (48 h)	Tasuta
	VEGA (DEMETRA)	Vesikirp (<i>Daphnia magna</i>), LC ₅₀ (48 h)	Tasuta
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksilisuse moodul	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Vesikirp (<i>daphnia</i>), EC ₅₀	Tasuline
Pikaajaline toksilisus veeselgrootutele (<i>daphnia</i>)	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Vesikirp (<i>daphnia</i>), ChV ¹¹	Tasuta
Toksilisus veetaimedele (vetikad)	Taani QSARide andmekogu (DTU)	<i>Pseudokirchneriella s.</i> , 72 h, EC ₅₀ DTU-st	Tasuta
	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Rohevetikad, 96 h, EC ₅₀	Tasuta
Lühiajaline toksilisus maismaaselgrootutele	ECOSAR (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Vihmauss, 14 päeva, LC ₅₀	Tasuta

12 Järgmisi REACH-määruse nõudeid käesolev tabel ei hõlma, sest meie teadmist mööda ei ole vastavate näitajate leidmiseks vajalikke QSAR-vahendeid/mudeleid saadaval: toksilisus veekeskkonna mikroorganismidele (aktiivmuda hapnikutarbe pärssimise katse põhjal), pikaajaline toksilisus põhjasette organismidele, pikaajaline toksilisus maismaaselgrootutele, lühiajaline toksilisus maismaataimedele, pikaajaline toksilisus maismaataimedele, toksilisus maismaamikroorganismidele, pikaajaline toksilisus lindudele.

13 Rohkem teavet kroonilise toksilisuse väärtuste kohta leiata käesoleva juhendi peatüki 4.3 jaotisest c).

d. Toksikoloogilised näitajad

Näitaja	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
Äge toksilisus	Taani QSARide andmekogu (DTU)	ACD/Labsi ägeda toksilisuse mudelid närilistel	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Suukaudne, rott, LC ₅₀	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ägeda toksilisuse moodul	Tasuline
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksilisuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox mudelipakett	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Suukaudne toksilisus LC ₅₀ ja toksilisus sissehingamisel LC ₅₀ rotile	Tasuline
Nahaärritus või nahasöövitus	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Nahaärrituse mudel	Tasuta
	OECD QSAR Toolbox	Saksamaa Föderaalse Riskihindamise Instituudi (BfR) reeglid nahka ärritava/söövitava toimega arvestamiseks (ja välistamiseks)	Tasuta
	ToxTree (Teadusuuringute Ühiskeskus)	Nahaärritus/nahasöövitus	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärritavuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye toksilisuse mudelite pakett	Tasuline
	Derek (Lhasa)	Ärritavuse (nahale) hoiatusteated	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Ärritavus nahale	Tasuline
Silmade ärritus	OECD QSAR Toolbox	Saksamaa Föderaalse Riskihindamiste Instituudi (BfR) reeglid silmi ärritava/söövitava toimega arvestamiseks (ja välistamiseks)	Tasuta
	ToxTree (Teadusuuringute Ühiskeskus)	Silmade ärritus ja söövitus	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärritavuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye toksilisuse mudelite pakett	Tasuline
	Derek (Lhasa)	Ärritavuse (silmadele) hoiatusteated	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Ärritavus silmadele	Tasuline

Näitaja	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
Naha sensibiliseerimine	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Allergilise kontaktdermatiidi mudel	Tasuta
	OECD QSAR Toolbox	OASISe hoiatusteed naha sensibiliseerimist põhjustavale valgule seondumise kohta	Tasuta
	ToxTree (Teadusuuringute Ühiskeskus)	Naha sensibiliseerimisreaktsiooni piirkonnad	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)	CAESARi mudel	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärritavuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye toksilisuse mudelite pakett	Tasuline
	Derek (Lhasa)	Naha sensibiliseerimine	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Naha sensibiliseerimine	Tasuline
	TIMES (LMC)	Naha sensibiliseerimine iseoksüdeerumisega	Tasuline
Korduvannuse toksilisus	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksilisuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	Erinevad korduvannuse toksilisuse mudelite pakettid	Tasuline
	Derek (Lhasa)	Erinevad korduvannuse toksilisusega seotud näitajad	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Krooniline (suukaudne) LOAEL rotil	Tasuline
	Leadscope	Erinevad korduvannuse toksilisuse mudelid	Tasuline
Bakterite <i>in vitro</i> geenimutatsioon (Amesi katse)	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Amesi katse mudelid	Tasuta
	OECD QSAR Toolbox	Erinevad selle näitajaga seotud iseloomustajad (hoiatusteed)	Tasuta
	T.E.S.T. (USA Keskkonnakaitseagentuur)	Mutageensus	Tasuta
	ToxTree (Teadusuuringute Ühiskeskus)	ISSi hoiatusteed <i>in vitro</i> mutageensuse kohta (Amesi katse)	Tasuta
	VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)	CAESARi, SarPy/IRFMNi, ISSi ja KNN-/analoogmudelid	Tasuta
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoksilisuse moodul	Tasuline
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bakteritel mutageensuse määramise mudelite pakett	Tasuline
	Derek ja Sarah (Lhasa)	<i>In vitro</i> mutageensus	Tasuline
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutageensus Amesi katses	Tasuline
	Leadscope	Genetoksi eksperdi hoiatusteadete	Tasuline

Näitaja	Tarkvaravahend	Mudelid/moodulid	Tasuta või tasuline
		pakett ja genotoksilisuse pakett muudele liikidele, v.a inimesele	
	TIMES (LMC)	Mutageensus Ames'i katses	Tasuline
Mutageensus (muud näitajad peale <i>in vitro</i> geenimutatsiooni bakterites)	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Mudelid genotoksilisuse näitajate leidmiseks	Tasuta
	OECD QSAR Toolbox	Erinevad mutageensussega seotud iseloomustajad (hoiatused)	Tasuta
	ToxTree (Teadusuuringute Ühiskeskus)	Erinevad mutageensussega seotud otsustamisskeemid	Tasuta
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoToxi mudelipakett	Tasuline
	Derek (Lhasa)	Kromosoomikahjustus <i>in vitro</i>	Tasuline
	Leadscope	Genotoksilisuse pakett muudele liikidele, v.a inimesele	Tasuline
	TIMES (LMC)	Erinevad mutageensussega seotud mudelid	Tasuline
	Reproduktiivtoksilisus	Taani QSARide andmekogu (DTU)	Mudelid endokriinsete näitajate ja mudel inimeste suhtes teratogeensusse kirjeldamiseks
VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)		CAESAR'i ja PG-mudelid	Tasuta
ADMET Predictor (Simulations Plus)		Toksilisuse moodul	Tasuline
CASE Ultra (MultiCASE)		Erinevad reproduktiiv- ja arengutoksilisusega seotud mudelite pakettid	Tasuline
Derek (Lhasa)		Erinevad reproduktiivtoksilisusega seotud näitajad	Tasuline
Discovery Studio (Accelrys)		Arengutoksilisus	Tasuline
Leadscope		Erinevad reproduktiiv- ja arengutoksilisusega seotud mudelid	Tasuline
TIMES (LMC)		Androgeeni, AHR'i ja östrogeeni sidumisafiinsuse (retseptorite suhtes) mudelid	Tasuline

e. Teave Taani (Q)SARide andmekogu kohta

Taani (Q)SARide andmekogu uus versioon avaldati novembris 2015 ja see on avalikult kättesaadav järgmisel lingil: <http://qsar.food.dtu.dk/>

See andmekogu sisaldab rohkem kui 600 000 keemilise struktuuri füüsikalisi-keemilisi omadusi, ökotoksilisust, käitumist keskkonnas, imendumist, jaotumist, metabolismi ja väljutamist (ADME) ning toksilisust iseloomustavaid (Q)SAR-prognose.

Võimaluse korral on kasutatud Taani Tehnikaülikoolis arendatud mudeleid ja mõnesid kommertsmudeleid kolmes tarkvarasüsteemis: Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) ja SciQSAR. Andmekogusse on hõlmatud ka mõned ADC/Labsi ja USA Keskkonnakaitseagentuuri (EPI Suite ja ECOSAR) mudelitega saadud prognoosid.

Andmekogu ei võimalda siiski prognooside täpsustamist, mida mõned tarkvaraprogrammid teevad (nt ECOSAR). Andmekogu ei esita ka nii palju tulemuste üksikasju kui tarkvaraprogrammid ja seda ei ajakohastata korrapäraselt. Seega tuleb andmekogust saadud prognoose võimaluse korral võrrelda tarkvaraprogrammide kasutamisel saadud tulemustega.

Kui REACH-määruse kohaselt registreerija soovib esitada IUCLIDI registreerimistoimikus Taani (Q)SARide andmekogust saadud prognoosi, peab ta kontrollima (Q)SAR-mudeli kehtivust, võrreldes käesoleva praktilise juhendi peatüki 3.1 kolmes punktis esitatud tingimusi mudeli QMRFis esitatud teabega, ja lisama IUCLIDI näitajauuringu aruandesse QPRFi (iga prognoosi kohta).

2. lisa Muud juhenddokumendid ja lingid

a. (Q)SARide alast teavet sisaldavad juhenddokumendid

[Teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi](#) erinevates peatükkides leidub kasulikku teavet:

Peatükk R.4: Kättesaadava teabe hindamine ja ülevaade mittekatseliste meetoditega ehk (Q)SAR-meetodide abil saadud andmete kasutamisest (peatükk R.4.3.2.1 (Q)SARide andmed)

Peatükk R.6. (Q)SAR-analüüse ja kemikaalide rühmitamist käsitleva peatüki üks osa on pühendatud arvutusmetoodikatele (peatükk R.6.1 (Q)SAR-mudelite juhend)

Peatükk R.7. Näitajatele pühendatud juhend esitab huvipakkuvate näitajate, sealhulgas iga üksiku näitaja iseloomustamiseks asjakohaseid töövahendeid ja lähenemisi.

Peatükk R.8: Käsitleb annuse [kontsentratsiooni] ja inimese tervisele avaldatava toime seose iseloomustamist: kirjeldab kättesaadavaid (Q)SAR-mudeleid, mis võivad sobida peamiselt inimese tervist mõjutavate ohtude tuvastamiseks, eriti tõendite kaalukuse meetodi abil.

Peatükk R.10: Käsitleb annuse [kontsentratsiooni] ja keskkonnale avaldatava mõju seose iseloomustamist: esitab mitmeid (Q)SAR-analüüsi vahendeid, mida saab kasutada arvutuslike mittetoimivate sisalduste (PNEC) määramiseks (peatükk R.10.2.2.2 ((Q)SAR ja rühmitamise meetodid).

Peatükk R.11: Käsitleb PBT-omaduste hindamist: esitab teavet püsivate, bioakumuleeruvate ja toksiliste (PBT) ainete puhul lagunemist ning bioakumulatsiooni iseloomustavate, mittekatseliste meetoditega saadud andmete kasutamise kohta.

b. Muud kasulikud lingid

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

OECD ülemaailmne portaal (eChemPortal)

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

Käsiraamat „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid?”.

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

Praktiline juhend „Kuidas kasutada loomkatsete alternatiive teabenõuete täitmiseks ainete REACH-määruse kohasel registreerimisel?": <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Praktiline juhend VKE juhtidele ja REACH-koordinaatoritele aine aastakoguste 1–10 tonni ja 10-100 tonni puhul teabele esitatavate nõuete täitmise kohta: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

EUROOPA KEMIKAALIAMET
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINGI, SOOME
ECHA.EUROPA.EU