

Käytännön opas

(Q)SAR-mallien käyttäminen ja ilmoittaminen

Versio 3.1 – heinäkuu 2016

ABC

Versio	Muutokset	Ajankohta
Versio 1.0	Ensijulkaisu	Maaliskuu 2010
Versio 2.0	Käytännön oppaan rakennetta ja sisältöä koskevat muutokset. Korjattuun versioon tehtiin seuraavat muutokset: <ul style="list-style-type: none"> • Korjattu asiakirjan katkenneet hyperlinkit. • Muutettu IUCLID-kuvakaappauksia ja niihin liittyviä tekstejä selkeämmiksi. • Osa 2 "(Q)SAR-mallien käytön aloitus", joka koskee tutkimus- ja kehityshankkeilla kehitettyihin työkaluihin liittyvää lähestymistapaa. 	Joulukuu 2012
Versio 3.0	Käytännön oppaan rakennetta ja sisältöä koskevat muutokset. Korjattuun versioon tehtiin seuraavat muutokset: <ul style="list-style-type: none"> • Päivitetty osien 2 ja 3 tietoja. • Lisätty osa 4, joka sisältää käytännön esimerkkejä joillakin QSAR-ohjelmilla saatavien QSAR-ennusteiden luotettavuuden arvioimisesta. • Lisätty liite 1, joka sisältää esimerkkejä (luettelo ei ole tyhjentävä) (Q)SAR-ohjelmista, jotka ovat käytettävissä kullekin REACH-asetuksessa vaaditulle ominaisuudelle. 	Maaliskuu 2016
Versio 3.1	IUCLID 6:n muutoksista johtuvat kohdan 3.4 muutokset.	Heinäkuu 2016

Käytännön opas – (Q)SAR-mallien käyttäminen ja ilmoittaminen

Viite: ECHA-16-B-09-FI
Luettelonumero: ED-AE-16-105-FI-N
ISBN: 978-92-9495-212-7
ISSN: 1831-6689
DOI: 10.2823/0351
Julkaisuajankohta: Heinäkuu 2016
Kieli: FI

© Euroopan kemikaalivirasto, 2016
Etusivu © Euroopan kemikaalivirasto

Asiakirjaa koskevat mahdolliset kysymykset tai huomautukset voi lähettää tietopyyntölomakkeella (mainitse viite ja julkaisuajankohta). Tietopyyntölomake on Euroopan kemikaaliviraston kotisivulla kohdassa Yhteydenotto:
<http://echa.europa.eu/contact>

Vastuuvapauslauseke: Tämä on työkäännös englanniksi julkaistusta alkuperäisasiakirjasta, joka on saatavilla ECHAN verkkosivustolla.

Euroopan kemikaalivirasto

Postiosoite: PL 400, 00121 Helsinki
Käyntiosoite: Annankatu 18, Helsinki

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	4
2. (Q)SAR-MALLIEN KÄYTÖN ALOITUS	5
2.1 Määritelmät	5
2.2 Aineen kuvaaminen	5
2.3 Koetulokset	5
2.4 (Q)SAR-tulosten käyttöehdot	6
2.5 (Q)SAR-tulosten käyttöstrategia.....	6
3. QSAR-ENNUSTEEN TARKISTAMINEN	7
3.1 Onko (Q)SAR-malli validi?	7
3.2 Kuuluuko aine (Q)SAR-mallin soveltamisalaan?	8
3.3 Onko ennuste riittävä luokitukseen, merkintään ja/tai riskinarviointiin?	9
3.4 Miten (Q)SAR-ennuste ilmoitetaan IUCLID-järjestelmään?	11
4. KÄYTÄNNÖN ESIMERKKEJÄ	16
4.1 Log Kow (EPI Suite)	16
4.2 Helppo biohajoavuus (VEGA)	19
4.3 Lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille (ECOSAR)	22
4.4 Akuutti myrkyllisyys rotille (T.E.S.T.)	27
LIITE 1. REACH-ASETUKSESSA TARKOITETTUIHIN OMINAISUUKSIIN LIITTYVÄT QSAR-MALLIT	31
LIITE 2. MUITA OHJEASIAKIRJOJA JA LINKKEJÄ	37

1. Johdanto

REACH-asetuksen liitteen XI mukaisesti normaalia testausmenettelyä voi mukauttaa käyttämällä testien sijaan muita menetelmiä, kuten (kvantitatiivisten) rakenneaktiivisuussuhteiden malleja [(Q)SAR-mallit], jos tietyt ehdot täyttyvät.

Tällä käytännön oppaalla laajennetaan (Q)SAR-malleja koskevaa lukua, joka sisältyy käytännön oppaaseen "Eläinkokeita korvaavien menetelmien käyttö tietovaatimusten täyttämiseksi REACH-rekisteröintiä varten".

Tässä käytännön oppaassa annetaan yleiskuva tärkeistä näkökohdista, jotka on otettava huomioon, kun aineiden ominaisuuksia ennustetaan käyttämällä (Q)SAR-malleja REACH-asetuksessa määritellyllä tavalla. Nämä näkökohdat myös Euroopan kemikaalivirasto ottaa huomioon (Q)SAR-tulosten arviointia varten. Tämä käytännön opas sisältää myös hyödyllisiä esimerkkejä hyvistä ennustamiskäytännöistä, jotka perustuvat laajalti käytettyihin ja vapaasti saatavilla oleviin (Q)SAR-tietokoneohjelmiin.

Tämän asiakirjan osassa 2 annetaan yleisiä tietoja (Q)SAR-malleista ja niiden käytöstä.

Osassa 3 kerrotaan ehdot, joiden on täyttyvä (Q)SAR-ennusteiden käyttämiseksi REACH-asetuksen mukaisesti. Rekisteröijä kehoitetaan sisällyttämään nämä seikat selvästi rekisteröintiaineistoonsa.

Osassa 4 annetaan käytännön esimerkkejä, jotka perustuvat vapaasti saatavilla oleviin ja yleisesti käytettyihin (Q)SAR-ohjelmiin.

Liite 1 sisältää esimerkkejä (luettelo ei ole tyhjentävä) (Q)SAR-ohjelmista, jotka ovat käytettävissä kullekin REACH-asetuksessa vaaditulle ominaisuudelle.

Liite 2 sisältää linkkejä muihin ohjeasiakirjoihin ja työkaluihin, jotka tarjoavat lisätietoja QSAR-mallien käytöstä.

2. (Q)SAR-mallien käytön aloitus

2.1 Määritelmät

Rakenne-aktiivisuussuhteen (SAR) ja kvantitatiivisen rakenne-aktiivisuussuhteen (QSAR) mallit, joiden yhteinen nimitys on (Q)SAR, ovat teoreettisia malleja, joiden avulla voidaan ennustaa kvantitatiivisesti tai kvalitatiivisesti yhdisteiden fysikaalis-kemiallisia ja biologisia ominaisuuksia (esimerkiksi (eko)toksikologisia ominaisuuksia) sekä käyttäytymistä ympäristössä kemiallisen rakenteen perusteella.

SAR on kvalitatiivinen suhde (ala)rakenteen ja tarkasteltavan ominaisuuden tai aktiivisuuden olemassaolon/puuttumisen välillä.

QSAR on matemaattinen malli yhden tai usean kemiallisesta rakenteesta johdetun kvantitatiivisen parametrin sekä ominaisuuden tai aktiivisuuden kvantitatiivisen mittauksen välisestä suhteesta.

Tässä asiakirjassa kemikaalia, jonka ominaisuutta arvioidaan (Q)SAR-mallilla, kutsutaan kohdekemikaaliksi. Muissa lähteissä tähän kohdekemikaaliin voidaan viitata muilla termeillä.

2.2 Aineen kuvaaminen

Kemiallinen rakenne on määritettävä tarkoin ja asiakirjassa [REACH-asetuksen mukaista aineiden yksilöimistä ja nimeämistä koskevat toimintaohjeet](#) annettuja ohjeita on noudatettava. Monesta ainesosasta koostuvien aineiden kaikki yksittäiset ainesosat on huomioitava. Tarkoin määriteltyjen aineiden koostumustietojen on sisällettävä myös tunnetut epäpuhtaudet (ja mahdolliset lisäaineet).

Koostumukseltaan tuntemattomat tai vaihtelevat aineet, monimutkaiset reaktiotuotteet tai biologiset materiaalit (UVCB) tarvitsevat asiantuntija-arvion siitä, voidaanko ainetta edustavasti kuvaavia rakenteita tunnistaa. Myös vakaat muutostuotteet on tunnistettava. Yleensä edellytetään sopivaa kemikaalin rakennekuvaajaa (SMILES, mol-tiedosto jne.).

2.3 Koetulokset

Yleensä, jos saatavilla on luotettavia ja riittäviä (mitattuja) koetuloksia, niitä on käytettävä arvioitujen arvojen sijaan riskinarviointiin sekä aineen luokitteluun ja merkintään.

Sen vuoksi on tärkeää koota ensin kaikki saatavilla olevat tiedot aineesta, ennen kuin (Q)SAR-malleja käytetään aineen tietyn ominaisuuden ennustamiseen. Tähän tarkoitukseen on käytettävissä monia tietolähteitä, joita selitetään tarkemmin [Tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien ohjeiden luvussa R.3: Tietojen kerääminen](#).

Huomaa, että näiden tietolähteiden joukossa on OECD:n [QSAR-työkalu](#), joka sisältää yhden suurimmista avoimesti saatavilla olevista tietokokoelmista sekä yksityiskohtaisia ohjeita sen käyttöön.

Lisäksi useimmat (Q)SAR-tietokoneohjelmista ilmoittavat, jos niiden harjoitusjoukko¹ sisältää kohdekemikaaliin liittyviä koetuloksia. Siinä tapauksessa käyttäjän on käytettävä kyseisiä olemassa olevia koetuloksia ennustetietojen sijaan, jos on riittävää näyttöä siitä, että

¹ (Q)SAR-mallin laadinnassa käytetyt tiedot.

koetulokset ovat laadukkaita.

2.4 (Q)SAR-tulosten käyttöehdot

Monet (Q)SAR-malleista on integroitu helppokäyttöisiin tietokoneohjelmiin. (Q)SAR-mallien luotettavuuden ja sopivuuden tarkistamista varten tarvitaan kuitenkin kokemusta, ja mallit on ymmärrettävä perusteellisesti.

(Q)SAR-mallien tuloksia voi käyttää testauksen sijaan, kun seuraavat REACH-asetuksen liitteessä XI (1.3) asetetut ehdot täyttyvät:

- (i) käytettävän (Q)SAR-mallin tieteellinen validius on vahvistettu
- (ii) aine kuuluu (Q)SAR-mallin soveltamisalaan
- (iii) ennuste sopii lainsäädännöllisiin tarkoituksiin ja
- (iv) tiedot dokumentoidaan hyvin.

Rekisteröintiaineistoon on sisällytettävä arvio ensimmäisestä kolmesta kohdasta, kun aineen ominaisuuksia ennustetaan (Q)SAR-mallien avulla.

Kyseisen arvion suorittaminen kuvataan yksityiskohtaisesti tämän käytännön oppaan osassa 3.

2.5 (Q)SAR-tulosten käyttöstrategia

Yleensä **(Q)SAR-tuloksia suositellaan käyttämään osana todistusnäyttö (WoE) - lähestymistapaa** tai koetuloksia täydentävinä tietoina. (Q)SAR-ennusteet voivat esimerkiksi täydentää sellaisten testien tuloksia, joita ei ole suoritettu hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tai hyväksytyjen ohjeiden mukaisesti, jos kyseiset ennusteet ovat yhtenäiset koetulosten kanssa. Testausmenettelyä ei voi mukauttaa kokoamalla pelkästään useita laadultaan kelvottomia ennusteita.

(Q)SAR-malleja käytettäessä **on suositeltavaa käyttää kaikkia (Q)SAR-malleja**, jotka ovat rekisteröijän saatavilla ominaisuuden tutkimista varten etenkin, jos mallit ovat toisistaan riippumattomia (esimerkiksi algoritmit perustuvat eri kuvaajiin, hälyttäviin rakenteellisiin seikkoihin tai harjoitusjoukkoihin). Riippumattomilla ja tieteellisesti valideilla (Q)SAR-malleilla luotujen ennusteiden yhdenmukaisuus lisää varmuutta ennusteiden käytön yhteydessä.

Ennusteet, jotka täyttävät vain osan REACH-asetuksen liitteessä XI (1.3) määritellyistä ehdoista, on jätettävä huomiotta tai syy näiden ennusteiden huomioimiseen on selitettävä, jos niiden huomioimisesta katsotaan olevan jotain hyötyä. Jos jäljellä olevat (validit ja riittävät) ennusteet osoittavat pieniä kvantitatiivisia eroja, varovaisin arvio valitaan jatkokäsittelyyn. Jos kyseiset jäljellä olevat ennusteet osoittavat merkittäviä kvantitatiivisia eroja, rekisteröijän on päätettävä, voivatko nämä erot vaikuttaa riskinarviointiin (turvallisen käytön osoittamista varten) ja/tai luokitteluun ja merkintään.

Jos (Q)SAR-ennusteen tulos on tyypiltään kvantitatiivinen, on huomioitava, että **mitä lähempänä lainsäädännöllistä kynnyсарvoа ennustettu tulos on, sitä tarkempi ennusteen on oltava**. Jos (Q)SAR-malli esimerkiksi ennustaa LC₅₀-arvoksi 1,2 mg/l (kaloille 96 tunnissa), tämän ennustetun arvon on oltava täysin luotettava, jotta voidaan varmistaa, että aineen todellinen LC₅₀-arvo ei ole alle 1 mg/l, joka on CLP-asetuksen lainsäädännöllinen kynnyсарvo. Jos sitä vastoin kaikki (Q)SAR-tulokset (jopa huonoimmissa tapauksissa tai ylivarovaisissa arvioissa) eivät ylitä lainsäädännöllistä kynnyсарvoа, tämä seikka voi tukea kokeellisen tutkimuksen pois jättämistä.

3. QSAR-ennusteen tarkistaminen

3.1 Onko (Q)SAR-malli validi?

REACH-asetuksen liitteen XI (1.3) mukaisesti (Q)SAR-mallin validius on ensimmäinen ehto, jonka on täyttyvä, jotta (Q)SAR-tulosta voidaan käyttää. Tämän tarkistamiseksi Euroopan kemikaalivirasto noudattaa (Q)SAR-mallien validointia² koskevia OECD:n periaatteita. Nämä viisi periaatetta on liitettävä (Q)SAR-malliin:

1. **Määritelty ominaisuus:** Mallin on ennustettava samaa ominaisuutta, jota mitattaisiin REACH-asetuksen liitteissä VII–X lueteltujen vaatimusten täyttämiseksi. Esimerkiksi ennusteita, jotka ennustavat yleisesti "mutageenisuutta", ei voida hyväksyä tällaisiksi. Mallin on ennustettava tietyn testi tulos kuten "positiivinen", "negatiivinen" tai "epäselvä" bakteereilla tehtävässä geenimutaatiotutkimuksessa (eli REACH-asetuksen liitteen VII kohdassa 8.4.1 vaaditussa Amesin testissä). Toinen esimerkki liian laajasta ominaisuudesta on yleismaailmallinen ennuste "alhaisimman havaittavan haittavaikutuksen taso (LOAEL) toistuvan annostelun myrkyllisyyden osalta", joka on peräisin monenlaisiin toimintatapoihin, kohde-eliminiin, lajeihin tai testiprotokollin perustuvien LOAEL-tietojen harjoitusjoukosta. Tämä periaate liittyy jäljempänä tässä asiakirjassa kuvailtujen ennusteiden riittävyteen.
2. **Yksiselitteinen algoritmi:** Mallin algoritmin on oltava käytettävissä laskelman läpinäkyvyyden ja uusittavuuden varmistamista varten. Ennusteet eivät ole hyväksyttäviä, elleivät ne ole peräisin mallista, jonka algoritmi on (ECHA:n) käytettävissä sen toimivuuden tarkistamista ja ennusteiden toistamista varten. Erityiset varotoimet ovat tarpeen etenkin, jos (Q)SAR-mallin laatimiseen on käytetty menetelmiä, jotka eivät ole avoimesti tutkittavissa ja joita on vaikea toistaa (esim. keinotekoiset neuraaliverkot, joissa käytetään monia rakenteen kuvaajia).
3. **Määritelty soveltamisala:** Soveltamisala ja mallin rajoitukset on kuvailtava, jotta soveltamisala voidaan arvioida tietylle ennusteelle (katso tämän asiakirjan kohta 3.2). Soveltamisalan kuvailun yleisimpiä menetelmiä ovat yksittäisten kuvaajien arvoalueiden tarkastelu ja harjoitusjoukon sisältämien rakenteellisten fragmenttien tarkastelu. Ennusteet eivät ole hyväksyttäviä, jos ne ovat peräisin mallista, jonka osalta ei ole olemassa soveltamisalaan liittyviä tietoja.
4. **Yhteensopivuutta, varmuutta ja ennustettavuutta koskevat toimenpiteet:** Tämä periaate osoittaa mallin tilastollisen validoinnin tarpeen. Sisäistä validointia (yhteensopivuus ja varmuus) ja ulkoista validointia (ennustettavuus) koskevien tilastojen on oltava saatavilla. Esimerkiksi regressiomallin tilastot voitaisiin ilmoittaa korrelaatiokertoimella (R^2), ristiin validoidulla (esim. käyttämällä menetelmää, jossa vuorollaan yksi osa jätetään huomioimatta) korrelaatiokertoimella (Q^2) ja mallin keskivirheellä. On syytä huomauttaa, että arvon R^2 ollessa alle 0,7 ja arvon Q^2 alle 0,5 tai arvon s ollessa yli 0,3 kyseisten arvojen pitäisi toimia varoituksena (Q)SAR-mallin käyttäjälle (Q)SAR-mallin mahdollisesti huonosta toimivuudesta. Ulkoinen validointi olisi pitänyt suorittaa ennustamalla yhdisteitä ulkoisesta sarjasta, jota ei ole käytetty mallin kehittämiseen. Ulkoisen validoinnin tilastot ovat hyödyllisiä ennusteiden epävarmuuden arvioinnissa.
5. **Mekanistinen tulkinta, jos mahdollinen:** Mallissa käytettyjen kuvaajien ja ennustetun ominaisuuden välisen syy-yhteyden perustelut lisäävät varmuutta

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)

ennusteiden luotettavuuteen. Esimerkiksi ihon herkistymistä ennustava SAR-malli voi perustua hälyttäviin rakenteellisiin seikkoihin. Jos voidaan perustella, miten hälyttävät rakenteelliset seikat liittyvät ihon herkistymiseen (ne sisältävät esimerkiksi elektrofiilisiä ryhmiä, jotka voivat sitoa proteiineja), ennusteen varmuus lisääntyy, koska mallin tulosta on mahdollista tulkita.

Yleensä suositellaan viittaamaan hyvin dokumentoituun malliin tai liittämään rekisteröintiaineistoon (Q)SAR-mallin ilmoituskaavake (QMRF). Katso QMRF-kaavaketta koskevia lisätietoja *Kemikaaliviraston tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien ohjeiden luvusta R.16: (Q)SAR-mallit ja kemikaalien ryhmittely (R.6.1.9.1)*. [YTK:n \(Q\)SAR-mallitietokanta](#) (QMRF-luettelo) on tarkoitettu tarjoamaan tietoja (Q)SAR-malleista, jotka on toimitettu YTK:lle vertaisarviointia varten.

REACH-asetuksen mukaisille (Q)SAR-malleille ei ole olemassa eikä suunnitteilla virallista hyväksymisprosessia. (Q)SAR-mallien validius, soveltamisala ja sopivuus arvioidaan yksilöllisesti kohdekemikaalille luodun ennusteen kanssa.

HUOMAUTUS: Validi (Q)SAR-malli ei välttämättä anna validia ennustetta. On tärkeää arvioida, kuuluuko aine (Q)SAR-mallin soveltamisalaan, riittävätkö tulokset luokitukseen ja merkintään ja/tai riskinarviointiin ja onko käytetystä menetelmästä toimitettu riittävä ja luotettava dokumentaatio.

3.2 Kuuluuko aine (Q)SAR-mallin soveltamisalaan?

On tärkeää varmistaa, että kohdeaine kuuluu mallin soveltamisalaan. Soveltamisalan käsite otettiin käyttöön, jotta voidaan arvioida todennäköisyyttä, jolla kemikaali kuuluu (Q)SAR-harjoitusjoukkoon. Soveltamisalan ulkopuoliset ennusteet eivät yleensä ole luotettavia, joten niiden käyttö ei ole perusteltua. Käytännöllinen tapa tarkistaa, kuuluuko aine soveltamisalaan, on seuraavien seikkojen tarkistaminen:

1. **Kuvaajat:** Kuten edellisessä kohdassa kerrottiin, mallin soveltamisala voi perustua harjoitusjoukkojen sisältämien kemikaalien kuvaajien arvoalueeseen (esim. molekyylipaino, log Kow...). Jos kyseiset valikoimat on kuvailtu, (Q)SAR-mallien käyttäjien on tarkistettava osuuko kohdekemikaali näille arvoalueille. Oletuksena on, että kuvaajat noudattavat normaalia jakaumaa, ja jos merkittäviä poikkeamia esiintyy, ne on selitettävä. Klusterit tai muut epänormaalit ilmiöt tiedon jakautumisessa (riippuvien tai riippumattomien muuttujien tai molempien osalta) voivat mitätöidä mallin ja sen ennusteen.
2. **Rakenteelliset fragmentit:** (Q)SAR-mallien käyttäjien on tarkistettava, esiintyykö harjoitusjoukossa heidän kohdekemikaalinsa (ala)rakenteita (eli toiminnallisia ryhmiä tai merkityksellisiä fragmentteja). Lisäksi (Q)SAR-mallien käyttäjien on tarkistettava, onko heidän kohdekemikaalillaan useampia esiintymiä tietystä fragmentista kuin kaikilla harjoitusjoukon yhdisteillä enimmillään. Jos esimerkiksi kohdekemikaalilla on kolme hydroksyyli ryhmää, mutta millään harjoitusjoukon yhdisteellä ei ole enempää kuin kaksi hydroksyyli ryhmää, kohdekemikaalin voidaan katsoa olevan soveltamisalan ulkopuolella.
3. **Mekanistiset ja aineenvaihduntaan liittyvät seikat, jos mahdollista:** Näiden seikkojen tarkistaminen on monimutkaista, mutta ne tukevat erittäin hyvin ennusteen luotettavuutta. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää esimerkiksi OECD:n QSAR-työkalua. Tämän työkalun yhteydessä käytettävät "profilointimenetelmät" voivat osoittaa, näkyykö kemikaalissa asiaankuuluvia toimintamekanismeja, jotka eivät kuulu (Q)SAR-malliin (eli eivät kuulu sen algoritmiin/mekanistisiin seikkoihin) kun puolestaan

”aineenvaihdunta/muutokset”, jotka ovat saatavilla myös QSAR-työkalun ”Profilointi”-moduulissa, voivat osoittaa aineenvaihdunta-/hajoamistuotteita, jotka on otettava huomioon. Mahdolliset merkittävät erot imeytymisessä, leviämisessä, aineenvaihdunnassa ja poistumisessa kohdekemikaalin ja harjoitusjoukon kemikaalien välillä voivat myös mitätöidä muutoin validin mallin ennusteen. Työkaluissa ei käsitellä näitä seikkoja selkeästi, joten niitä on mahdollisesti käsiteltävä mallista erillään.

- 4. Harjoitusjoukon sisältämät yhdenmukaisuudet:** Mallin harjoitusjoukossa esiintyvät selkeät rakenteelliset yhdenmukaisuudet lisäävät ennusteen luotettavuutta. Näin ollen, jos harjoitusjoukko on käytettävissä, eikä tietokoneohjelma suorita hakua automaattisesti, käyttäjän kannattaa etsiä selkeitä yhdenmukaisuuksia joko manuaalisesti (pienistä joukoista) tai tietoteknisillä välineillä, joissa on rakenteiden etsintään liittyviä toimintoja.
- 5. Mallin ennusteiden tarkkuus yhdenmukaisuuksien osalta:** Jos havaitaan kohdeaineen kaltaisia aineita, ja tutkittavaan ominaisuuteen liittyvät koetulokset ovat tiedossa (esim. yhdenmukaisuudet harjoitusjoukoissa, validointijoukoissa tai muissa lähteissä), mallia voidaan käyttää näiden yhdenmukaisuuksien ennustamiseen ja verrata näitä ennusteita koetuloksiin (ja nähdä siten kuinka tarkka malli on näiden samankaltaisten aineiden osalta).
- 6. Tiettyjen aineiden huomioiminen:** Kuten kohdassa 2.2 mainittiin, ensiksi on huomioitava erityisesti koostumukseltaan tuntemattomat tai vaihtelevat aineet, monimutkaiset reaktiotuotteet tai biologiset materiaalit (UVCB), monesta ainesosasta koostuvat aineet, lisäaineet, epäpuhtaudet, aineenvaihduntatuotteet ja hajoamistuotteet. Toiseksi useimmat (Q)SAR-malleista on kehitetty orgaanisille kemikaaleille, eikä niissä oteta huomioon tiettyntyyppisten kemikaalien erityispiirteitä. Tällaisia kemikaaleja ovat muun muassa ionisoituvat aineet (esim. suolat, heikot hapot ja emäkset), suuren molekyylipainon aineet (esim. polymeerit), mahdollisesti hydrolysoituvat aineet (esim. esterit, karbamaatit), pinta-aktiiviset aineet (esim. hiilivetyketju, jolla on hydrofiilinen pää) ja isomeerit (esim. stereoisomeerit, tautomeerit).

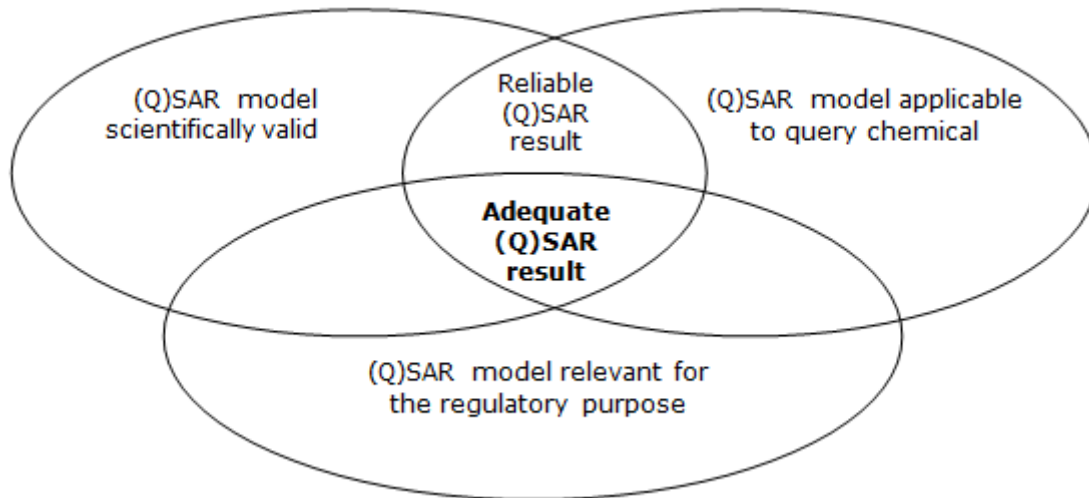
3.3 Onko ennuste riittävä luokitukseen, merkintään ja/tai riskinarviointiin?

Jotta (Q)SAR-mallin ennuste olisi riittävä, sen on oltava luotettava (eli peräisin validista (Q)SAR-mallista ja kuuluttava sen soveltamisalaan), mutta myös merkityksellinen lainsäädännöllisen päätöksen kannalta.

Ennusteen riittävyys luokitusta ja merkintää ja/tai riskinarviointia varten riippuu hyvin paljon tutkittavasta ominaisuudesta. Arvioitaessa ennusteen riittävyttä lainsäädännöllisen päätöksen kannalta saatetaan tarvita lisätietoja.

Siksi validiutta (sitä, täyttyvätkö OECD:n viisi tieteellistä validiutta koskevaa periaatetta), soveltuvuutta (sitä, ovatko ennusteet luotettavia, jos mallia sovelletaan kohdeaineeseen) ja merkittävyyttä (sitä, saadaanko mallilla riskinarviointiin ja/tai luokitukseen ja merkintään riittävät tiedot) on arvioitava kunkin yksittäisen ennusteen osalta.

Kuva 1: Riittävän (Q)SAR-mallin tunnistamiskriteerit



(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-malli tieteellisesti validi

Luotettava (Q)SAR-tulos

Riittävä (Q)SAR-tulos

(Q)SAR-malli sopiva lainsäädännöllisiin tarkoituksiin

(Q)SAR-malli sovellettavissa kohdekemikaaliin

Luokitus ja merkintä sekä riskinarviointi perustuvat tarkasti määriteltyihin vaatimuksiin, jotka koskevat testejä (ja tutkittavia ominaisuuksia), kynnsarvoja ja epävarmuuden analysointia.

Siksi (Q)SAR-malleilla saatujen tulosten pitäisi vastata tuloksia, jotka on saatu vaaditusta koetestistä.

Alla on esimerkkejä riittämättömyydestä:

- (Q)SAR-malleja, jotka pystyvät kattamaan kokonaan monitasoisiin ominaisuuksiin liittyvät monimutkaiset seikat, ei ole vielä olemassa (esim. toistuvan annostelun myrkyllisyys tai lisääntymismyrkyllisyys). Tällä hetkellä ei ole hyväksyttävää käyttöä yksistään (Q)SAR-malleja näiden ominaisuuksien tutkimiseen. Esimerkiksi toistuvan annostelun myrkyllisyystesteillä saadaan selville paljon tietoa tiettyihin kudoksiin kohdistuvista vaikutuksista (elinkohtainen myrkyllisyys), joten tärkeää on tietää muutakin kuin taso, joka ei aiheuta havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL). Vaikutuksiin liittyviä tuloksia tarvitaan nimenomaan alkusysäykseksi muiden testien tekemiseen kuten lisääntymismyrkyllisyyttä tai elinkohtaista myrkyllisyyttä yksittäisessä altistumisessa / toistuvassa altistumisessa (STOT SE/RE) koskevaa luokittelua varten.
- Jos kvantitatiivinen tulos on tarpeen (esim. johdetun vaikutuksettomien altistumistasojen (DNEL) johtamiseksi tai luokittelua varten) ja malli antaa vain kvalitatiivisia ennusteita (esim. negatiivinen tai positiivinen tulos), tällöin malli ei luultavasti ole riittävä kyseiseen tarkoitukseen.
- Lähellä lainsäädännöllisiä kynnsarvoja oleviin ennusteisiin liittyvä epävarmuus on tutkittava huolellisesti. Jos esimerkiksi ennustettu oraalinen suhdeluku LD50 ei ylitä luokittelun kynnsarvoa, mutta ylittää mallin keskivirheen ja/tai arvion virhe on suurempi kuin tämä väli, tällöin ennuste ei luultavasti ole riittävä.

- Bakteereilla tehtävään geenimutaatiotutkimukseen (Amesin testi) liittyvän vaatimuksen mukaisesti (Q)SAR-mallin harjoitusjoukon on sisällettävä koetulokset, jotka kattavat viisi bakteerikantaa aineenvaihdunnan aktivoinnin yhteydessä sekä aktivoinnin puuttuessa (S9). Nämä tiedot on liitettävä mallin dokumentaatioon ja mieluiten myös ennustetta koskevaan ilmoitukseen.
- Jos kaloille myrkyllisyyttä koskevien (Q)SAR-mallien harjoitusjoukon sisältämisen kemikaalien koetulokset on saatu OECD:n testiohjeen 204 mukaisesti (14 päivän tutkimukset) kyseisiä malleja ei voi käyttää pitkäaikaisen kaloille myrkyllisyyden ennustamiseen, koska testin kestoaika on liian lyhyt.
- Yhdisteen biologiseen hajoamiseen liittyvää puoliintumisaikaa ennustavia (Q)SAR-malleja ei voi käyttää yksistään korvaamaan simulaatiotestiä, koska ne eivät täytä hajoamistuotteiden tunnistamiseen liittyviä vaatimuksia (REACH-asetuksen liitteen IX kohdan 9.2.3 vaatimukset).

3.4 Miten (Q)SAR-ennuste ilmoitetaan IUCLID-järjestelmään?

Kuten edellä kohdissa 2.4, 3.1, 3.2 ja 3.3 mainittiin, IUCLID-järjestelmään on ilmoitettava seuraavat tiedot:

- tiedot (Q)SAR-mallin validiudesta
- vahvistus siitä, että aine kuuluu (Q)SAR-mallin soveltamisalaan
- arvio tulosten riittävydestä luokitukseen, merkintään ja/tai riskinarviointiin.

Näitä kolmea seikkaa koskevat tiedot on koottava (Q)SAR-mallin ilmoituskaavakkeen (QMRF) ja (Q)SAR-ennusteen ilmoituskaavakkeen (QPRF) mukaisesti.

Nämä kaavakkeet ovat nähtävissä [Tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien ohjeiden](#) luvuissa R.6.1.9.1 ja R.6.1.10.1.

QMRF-kaavakkeen täyttää yleensä mallin kehittäjä. QPRF-kaavake on puolestaan ennustekohtainen, joten rekisteröijän on täytettävä se hyödyntäen tietokoneohjelman raportin ja oppaan tietoja.

(Q)SAR-ennusteen ominaisuustutkimustietue on ilmoitettava IUCLID-järjestelmään seuraavalla tavalla.

"Administrative data" (hallinnolliset tiedot) -osio

- "Type of information" (tietojen tyyppi) -kentässä arvoksi valitaan "(Q)SAR".
- "Adequacy of study" (tutkimuksen riittävyys) -kentässä ilmoitetaan, käytetäänkö arviota keskeisenä tutkimuksena, täydentävänä tutkimuksena vai osana todistusnäyttömenettelyä.
- "Reliability" (luotettavuus) -kentässä ilmoitetaan luotettavuuspisteet. Tällöin on muistettava, että (Q)SAR-ennusteille annetaan yleensä enintään 2 pistettä.

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 ...

- "Justification for type of information" (tietojen tyyppin valintaperusteet) -kentässä voi ilmoittaa tietoja, jotka vastaavat QMRF- ja QPRF-kaavakkeissa ilmoitettuja tietoja. Tämän kentän täyttämistä varten voi avata vapaamuotoisen tekstikentän napsauttamalla painiketta  ja valitsemalla "Type 'QSAR prediction'" (Tyyppi 'QSAR-ennuste').

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)'

- Muutoin voi valita "Attached justification" (perusteet liitteenä) -kentän ja liittää sitä kautta QMRF- ja QPRF-kaavakkeet.

Attached justification

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

"Data source" (tietojen lähde) -osio

- "Title" (nimi) -kentässä ilmoitetaan ohjelman nimi ja versio ja/tai julkaisun nimi. "Year" (vuosi) -kentässä on ilmoitettava tietokoneohjelman tai (Q)SAR-mallin julkaisuvuosi. Lisäksi "Bibliographic source" (kirjallisuuslähteet) -kentässä ilmoitetaan tietoja (Q)SAR-mallista.
- "Data access" (tietojen saatavuus) -kentässä annetaan tietoa mallin saatavuudesta.

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 ...

"Materials and methods" (materiaalit ja menetelmät) -osio

Toinen seuraavista kentistä on täytettävä: "Guideline" (ohje) -kenttä "Test guideline" (testiohje) -kohdassa tai "Principles of method if other than guideline" (menetelmän perusteet, jos muu kuin ohje) -kenttä.

- "Guideline" (ohje) -kentässä voi valita arvoksi "other guideline" (muu ohje) ja kirjoittaa viereiseen tekstikenttään. Tässä tekstissä voi viitata esimerkiksi REACH-asetuksen QSAR-malleja koskevaan ohjeistukseen R.6 tai testiohjeisiin, joita on käytetty tietojen luomiseen harjoitusjoukkoa varten.
- Muutoin "Principles of method other than guideline" (menetelmän perusteet, jos muu kuin ohje) -kentässä voi ilmoittaa lisätietoja/viitetietoja (Q)SAR-mallista.

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 ...

"Test materials" (testimateriaalit) -osio

- "Test material information" (testimateriaalitiedot) -kentässä on annettava linkki aineeseen, josta ennuste tehtiin.
- SMILES-merkintä on ilmoitettava "Specific details on test material used for the study" (erityiset lisätiedot tutkimuksessa käytetystä testimateriaalista) -kentässä.

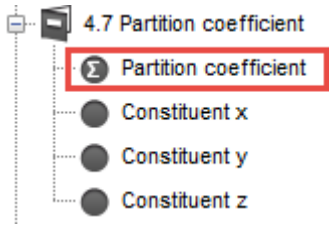
Test material ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

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

HUOMAUTUS: Rekisteröity aine voi sisältää useamman kuin yhden ainesosan ja/tai epäpuhtauksia. Tällöin voi olla hyödyllistä laatia erillinen ominaisuustutkimustietue ja (Q)SAR-ennusteen ilmoituskaavake (QPRF) jokaisesta ainesosasta tai epäpuhtaudesta, jotta jokaista kemikaalia voidaan käsitellä erikseen (tämä on suositeltavaa, jos ainesosien ominaisuudet poikkeavat toisistaan, jolloin on käytettävä erilaisia malleja, arviointeja ym.)



4. Käytännön esimerkkejä

Tässä osassa annetaan esimerkkejä QSAR-ennusteiden luotettavuuden arvioimisesta. Arviointi riippuu tietokoneohjelmasta ja kohdeominaisuudesta. Tässä osassa käytetyt esimerkit perustuvat laajalti käytettyihin ja vapaasti saatavilla oleviin tietokoneohjelmiin. Se, että kyseisiä ohjelmia käytetään näissä esimerkeissä, ei tarkoita, että ECHA tukisi niitä.

Yleensä QSAR-malleja käyttävät vain asiantuntijat. Näiden käytännön esimerkkien avulla on tarkoitus tehdä QSAR-mallien käytöstä ja tulkinnasta mahdollista myös muille kuin asiantuntijoille, ainakin joidenkin tutkittavien ominaisuuksien osalta (kuten seuraavissa esimerkeissä).

Esimerkeissä käytetyillä ohjelmilla voi ennustaa useita ominaisuuksia. Kussakin esimerkissä on kuitenkin käytetty vain yhtä tutkittavaa ominaisuutta kutakin ohjelmaa kohti (REACH-asetuksen yhden vaatimuksen mukaisesti). Useimmissa tapauksissa samalla ohjelmalla tehtävät ennusteet eri ominaisuuksista ilmoitetaan (ja voidaan arvioida) samalla tavalla.

Seuraavissa esimerkeissä ennustetut neljä ominaisuutta ovat log Kow, helppo biohajoavuus, lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille ja akuutti myrkyllisyys nisäkkäille. Nämä ominaisuudet on valittu edustamaan REACH-asetuksen liitteen VII tai VIII vaatimuksia, jotka liittyvät fysikaalis-kemiallisiin ominaisuuksiin, käyttäytymiseen ympäristössä sekä ekotoksikologisiin ja toksikologisiin tietoihin.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Johdanto

Jakautumiskerroin n-oktanoli/vesi vaaditaan REACH-asetuksen mukaisesti kaikista aineista, joita valmistetaan tai tuodaan maahan yli yksi tonni vuodessa (REACH-asetuksen liite VII). Se ilmaistaan yleensä logaritmisena arvona log Kow tai log P.

Log Kow -ennuste on mahdollista tehdä monilla QSAR-malleilla. EPI Suiten sisältämä KOWWIN-ohjelma on yksi yleisimmin käytetyistä ohjelmista. KOWWIN-ohjelmassa Kow ennustetaan "fragmenttivakiomenetelmän" avulla. Fragmenttivakiomenetelmällä kemiallinen rakenne erotellaan pienempiin rakenteellisiin fragmentteihin (atomeihin tai suurempiin toiminnallisiin ryhmiin). Kukin fragmentti liittyy ennalta määrättyyn kertoimeen, joita kutsutaan fragmenttivakioiksi. Ennustettu log Kow -arvo saadaan laskemalla yhteen kaikki kemiallisessa rakenteessa esiintyvät fragmenttivakiot.

Tämän oppaan kirjoitushetkellä uusim EPI Suite™ -versio on 4.11, ja sitä on käytetty tässä esimerkissä.

Linkki (Q)SAR-ohjelmaan: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

b) Ennusteen luotettavuuden tarkistaminen

Tietoja QSAR-mallista	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Algoritmin kuvaus	Nähtävissä KOWWIN Help -ohjeessa ³ , "Methodology" (menetelmät) -kohdassa.	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1.

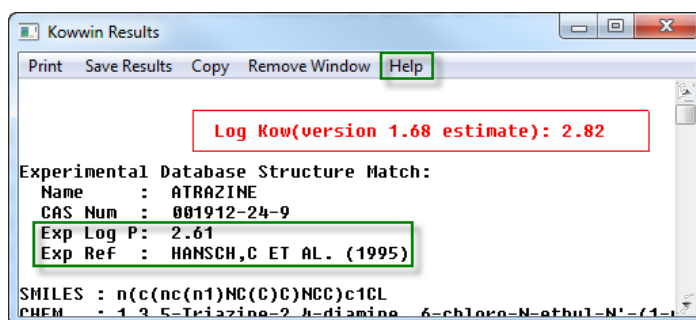
³ KOWWIN Help -ohjeen voi avata napsauttamalla KOWWIN-ikkunan yläosassa olevaa "Help" (ohje) -välilehteä.

Tilastot (yhteensopivuus ja varmuus)	Nähtävissä KOWWIN Help -ohjeessa, "Accuracy & Domain" (tarkkuus ja soveltamisala) -kohdassa.	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1.
Tietoja soveltamisalasta	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Yleinen soveltamisala (kemialliset luokat, jotka kuuluvat / eivät kuulu malliin)	Saatavilla EPI Suiten aloitusnäytössä (" <i>Soveltamisala on orgaaniset kemikaalit. Epäorgaaniset ja organometalliset kemikaalit eivät yleensä kuulu soveltamisalaan.</i> ") ja KOWWIN Help -ohjeessa, kohdissa "Ionisation" (ionisaatio) ja "Zwitterion Considerations" (kahtaisionit).	Kuten tämän käytännön oppaan kohdan 3.2 alakohdassa 6 mainittiin, joihinkin kemikaalityyppeihin on kiinnitettävä erityistä huomiota. KOWWIN-ohjelma sisältää ionisoituvia ja kahtaisionisia aineita varten "korjauksia", joilla parannetaan näiden aineiden heikkoa ennustettavuutta.
Kuvaajat	Nähtävissä KOWWIN Help -ohjeessa, "Accuracy & Domain" (Tarkkuus ja soveltamisala) -kohdassa.	Käyttäjän on varmistettava, että kohdekemikaali sijoittuu harjoitusjoukkoon kuuluvien yhdisteiden molekyylipainon arvoalueelle (eli välille 18–720).
Rakenteelliset fragmentit	KOWWIN-ohjelman tulosikkunassa näkyvät kohdekemikaalista löytyneet fragmentit (ja niiden lukumäärät). KOWWIN Help -ohjeen liitteessä D on harjoitusjoukon kunkin yksittäisen yhdisteen sisältämien fragmenttien enimmäismäärät.	Käyttäjän on tarkistettava, ylittääkö kohdekemikaalista löytyneiden fragmenttien lukumäärä (KOWWIN-ohjelman tulosikkunan "NUM" (lukumäärä) -sarake) harjoitusjoukossa esiintyvän yksittäisen yhdisteen sisältämien fragmenttien enimmäismäärän (KOWWIN Help -ohjeen liitteen D "Training set/Max" (harjoitusjoukko/enintään) -sarake). Tiettyjä alarakenteita koskevat huomautukset: – KOWWIN-ohjelma ilmoittaa korjauskertoimet tietyille alarakenteille. Tällöin käyttäjän on tehtävä sama varmennus, joka kuvattiin edellä fragmenttien lukumäärille. – Tietyille alarakenteille kerroin on arvioitu (jolloin se näkyy huomautuksena KOWWIN-ohjelman tulosikkunassa). On syytä ottaa huomioon, että tämä arvio lisää kokonaisennusteen epävarmuutta.
Harjoitusjoukko ja validointijoukko	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
	Harjoitus- ja validointijoukot voi ladata linkeistä, jotka löytyvät KOWWIN Help -ohjeen "Accuracy & Domain"	Käyttäjän on tarkistettava, onko harjoitus- ja validointijoukoissa selkeitä yhdenmukaisuuksia (joko manuaalisesti Excel-tiedostosta tai automaattisesti

<p>(Tarkkuus ja soveltamisala) - kohdan alaosasta.</p> <p>Ensimmäinen linkki johtaa Excel-tiedostoon, jossa on kemialliset nimet, koearvot ja arvioidut log Kow -arvot: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Toinen linkki johtaa SDF-tiedostoon, jossa on Excel-tiedoston sisältämien tietojen lisäksi rakenteellisia tietoja⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>SDF-tiedostosta). Jos selkeitä yhdenmukaisuuksia esiintyy, käyttäjän on tarkistettava, kuinka hyvin KOWWIN-ohjelma on ennustanut ne.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

c) Lisätietoja EPI Suitesta

- EPI Suiten ohjetiedostojen sisällysluettelot eivät vastaa toisiaan eri ennusteohjelmien osalta (esim. KOWWIN ja BIOWIN). Siksi käyttäjän on käytävä läpi kukin ohjetiedosto löytääkseen tiedot, jotka ovat tarpeen ennusteen luotettavuuden tarkistamista varten (kuten edellä olevassa taulukossa tehtiin KOWWIN-ohjelman osalta).
- Monet EPI Suiten ohjelmista näyttävät kohdekemikaalin koetuloksen, jos kemikaali kuuluu harjoitus- tai validointijoukkoihin. Esimerkiksi KOWWIN-ohjelman sisältämässä tietokannassa on noin 13 500 log Kow -koearvoa, ja jos jokin log Kow -koearvo on käytettävissä kohdekemikaalille, se näkyy "Results" (tulokset) -ikkunassa (katso alla olevassa kuvassa näkyvä vihreä suorakulmio). Siinä tapauksessa kyseinen koetieto ja EPI Suiten arvio suositellaan ilmoittamaan kahdella erillisellä ominaisuustutkimustietueella.



⁴ SDF-tiedostojen lukemiseen tarvittavia välineitä on saatavilla useita. Näiden välineiden avulla käyttäjät voivat visualisoida kemikaalit ja etsiä selkeimpiä rakenteellisia yhdenmukaisuuksia tai tiettyjä alarakenteita. Osa näistä välineistä on vapaasti saatavilla (esim. Knime tai OECD:n QSAR-työkalu).

4.2 Helppo biohajoavuus (VEGA)

a) Johdanto

Helppo biohajoavuus vaaditaan REACH-asetuksen mukaisesti kaikista aineista, joita valmistetaan tai tuodaan maahan yli yksi tonni vuodessa (REACH-asetuksen liite VII). Helppoa biohajoavuutta koskevan testin keskeinen tulos on kemikaalin luokittelu joko "helposti biohajoavaksi" tai "ei helposti biohajoavaksi".

VEGA-alusta sisältää useita QSAR-malleja eri ominaisuuksia varten. Yhdellä näistä malleista ennustetaan helppoa biohajoavuutta (malli on kehitetty Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri -tutkimuslaitoksessa). Malli perustuu hälyttäviin rakenteellisiin seikkoihin.


Tähän malliin kuuluu neljä alarakenteiden (eli fragmenttien) joukkoa, jotka on luokiteltu seuraavasti: "ei helposti biohajoava", "mahdollisesti ei helposti biohajoava", "helposti biohajoava" ja "mahdollisesti helposti biohajoava". Kohdekemikaali katsotaan aina ei-biohajoavaksi, jos löytyy yksikin fragmentti, joka liittyy "ei helposti biohajoavuuteen".

Tämän oppaan kirjoitushetkellä uusin VegaNIC-versio on 1.1.0, ja sitä on käytetty tässä esimerkissä.

Linkki (Q)SAR-ohjelmaan: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Ennusteen luotettavuuden tarkistaminen

Tietoja (Q)SAR-mallista	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Algoritmin kuvaus	Nähtävissä "Guide to Ready Biodegradability Model" (helpon biohajoavuuden malli) ⁵ -oppaassa (kohdissa 1.2, 1.4 ja 1.5).	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1.
Tilastot (yhteensopivuus ja varmuus)	Nähtävissä "Guide to Ready Biodegradability Model" (helpon biohajoavuuden malli) -oppaassa (kohdassa 1.6).	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1.


⁵ Tämän oppaan voi ladata VEGA-ohjelman kautta napsauttamalla "SELECT" (valitse) -välilehteä, sitten "Environ" (ympäröi) -välilehteä, ja tämän jälkeen kysymysmerkin kuvaketta , jonka vieressä lukee "Ready Biodegradability model (IRFMN)" (helpon biohajoavuuden malli).

Tietoja soveltamisalasta	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Yleinen soveltamisala (kemialliset luokat, jotka kuuluvat / eivät kuulu malliin)	Osittain nähtävissä Vega-ennusteraportissa.	<p>Jos Vega-raportin osassa 1 näkyy vähemmän kuin kolme "kultaista tähteä", ennusteessa on havaittu ainakin yksi ongelma, ja siten ennuste ei välttämättä ole luotettava. Siinä tapauksessa käyttäjän on selvitettävä ongelmat perusteellisesti. Huomaa, että ongelmista annetaan lisätietoja VEGA-raportin kohdassa 3.2.</p> <p>Lisäksi, kuten tämän käytännön oppaan kohdan 3.2 alakohdassa 6 mainittiin, joihinkin kemikaalityyppeihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.</p>
Kuvaajat	Ei sovellettavissa, koska malli perustuu ainoastaan fragmentteihin / hälyttäviin rakenteellisiin seikkoihin	<p>Mallin harjoitusjoukko perustuu testeihin, jotka on suoritettu OECD:n ohjeen 301C mukaisesti. Jotkin aineet (esim. heikosti veteen liukenevat, haihtuvat tai imukykyiset aineet) johtivat epäluotettavaan tuloksiin tätä ohjetta käytettäessä. Sen vuoksi, jos kohdeaine on heikosti veteen liukeneva, tai sillä on korkea höyrynpaine tai korkea log K_{oc}, käyttäjän on huomioitava, että ennuste voi olla virheellinen.</p> <p>Lisäksi käyttäjän on tarkistettava, onko harjoitusjoukossa selkeitä yhdenmukaisuuksia (etenkin jos kohdeaineella on suuri molekyylipaino).</p>
Rakenteelliset fragmentit	Nähtävissä "Guide to Ready Biodegradability Model" (helpon biohajoavuuden malli) -oppaassa ja Vega-ennusteraportissa.	<p>Jos kohdekemikaali ei sisällä yhtäkään kyseisen oppaan kohdissa 1.4 ja 1.5 luetelluista fragmenteista, työkalu ei anna ennustetta ollenkaan.</p> <p>Lisäksi jos Vega-ennusteraportin kohdassa 3.2 olevassa "Atom Centred Fragments similarity check" (atomikeskeisten fragmenttien samankaltaisuustarkastus) -kohdassa oleva ACF-indeksi on <1, tämä osoittaa, että on olemassa ainakin yksi kohdekemikaalin atomikeskeinen fragmentti, jota ei ole löytynyt harjoitusjoukon yhdisteistä (tai joka esiintyy harvoin). Siinä tapauksessa käyttäjän on selvitettävä, voiko näillä puuttuvilla/harvinaisilla fragmenteilla (jotka on lueteltu raportin kohdassa 4.1, jos niitä on) olla vaikutusta biohajoamiseen.</p>

Harjoitusjoukko ja validointijoukko	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
	Nähtävissä "Training set (plain text with SMILES)" ⁶ (harjoitusjoukko (muotoilematon teksti, SMILES-merkinnät)) - tiedostossa.	Tämä tiedosto sisältää harjoitusjoukon yhdisteiden ja testijoukon yhdisteiden SMILES-merkinnät. VEGA-raportin kohdassa 3.1 näkyvät harjoitusjoukosta ja testijoukosta löytyneet samankaltaisimmat yhdisteet. Käyttäjän on tarkistettava tässä kohdassa, ovatko nämä yhdisteet selvästi samankaltaisia kohdekemikaalin kanssa ja vastaako niiden koetulos ennusteen tulosta.

c) Lisätietoja VEGAsta

Jos harjoitusjoukko tai testijoukko sisältää kohdekemikaaliin liittyvän koetuloksen, tieto siitä näkyy VEGA-raportissa (raportin osassa 1). Siinä tapauksessa käyttäjän on etsittävä lisätietoa kyseisestä testistä (esimerkiksi etsimällä koetestiä QSAR-työkalulla) ja ilmoitettava tätä testiä koskevat tiedot ominaisuustutkimustietueessa, joka liittyy ainoastaan kyseiseen koetutkimukseen.

⁶ Tämän tiedoston voi ladata VEGA-ohjelman kautta napsauttamalla "SELECT" (valitse) -välilehteä, sitten "Environ" (ympäröi) -välilehteä, ja tämän jälkeen kysymysmerkin kuvaketta , jonka vieressä lukee "Ready Biodegradability model (IRFMN)" (helpon biohajoavuuden malli).

4.3 Lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille (ECOSAR)

a) Johdanto

Lyhytaikaista myrkyllisyyttä kaloille mittaava testi vaaditaan REACH-asetuksen mukaisesti kaikista aineista, joita valmistetaan tai tuodaan maahan yli 10 tonnia vuodessa (REACH-asetuksen liite VIII). Johdettava ominaisuus on LC50, joka on tappava pitoisuus 50 prosentille kaloista.

Ekologisten rakenne-aktiivisuussuhteiden (ECOSAR) luokkaan kuuluva ohjelma on kokoelma QSAR-malleja, joilla arvioidaan myrkyllisyyttä vesieliöille, mukaan luettuna lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille. Useimmat ECOSAR-malleista perustuvat log Kow -arvon ja myrkyllisyyden (LC50 tai EC50) välisiin suhteisiin ja niissä otetaan huomioon eri rakenneluokat.

HUOMAUTUS: ECOSAR on kehitetty itsenäiseksi ohjelmaksi, ja sitä ylläpidetään itsenäisenä ohjelmalla. Vaikka ECOSARin viimeisin versio (v.1.11) on lisätty EPI Suiteen viimeisimpään versioon (v.4.11), ECOSARia suositellaan silti käyttämään itsenäisenä ohjelmalla, koska se ilmoittaa käyttäjälle, jos kohdekemikaalille on saatavilla koearvo. EPI Suiteen lisätyssä ECOSARissa tätä toimintoa ei ole.

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

b) Ennusteen luotettavuuden tarkistaminen

Tietoja (Q)SAR-mallista	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Algoritmin kuvaus	Nähtävissä ECOSAR Help -ohjeessa ⁷ , "Interpreting QSAR Class Ref Docs" (QSAR-luokan viiteasiakirjojen tulkinta) -kohdassa ja eri kemikaaliluokkien kussakin "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjassa.	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1.
Tilastot (yhteensopivuus ja varmuus)	Nähtävissä ECOSAR Help -ohjeessa, eri kemikaaliluokkien kussakin "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjassa.	Katso tämän käytännön oppaan kohta 3.1. Käyttäjän on esimerkiksi tarkistettava seuraavat seikat: <ul style="list-style-type: none"> – R^2 (eli korreltaatio- tai determinaatikerroin) ei ole liian pieni (esim. ei alle 0,7). – Tietoja ei ole liian vähän. Tämä on erityisen tärkeää, koska monet ECOSAR-luokat sisältävät vain yksittäisiä tai harvoja tietoja, mikä voi johtaa epäluotettaviin ennusteisiin. – Lineaarinen regressio ei perustu hajanaisiin tietoihin.

⁷ ECOSAR Help -ohjeen voi avata napsauttamalla ECOSAR-ikkunan yläosassa olevaa "Help" (ohje) -välilehteä.

Tietoja soveltamisalasta	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
<p>Yleinen soveltamisala (kemialliset luokat, jotka kuuluvat / eivät kuulu malliin)</p>	<p>Nähtävissä ECOSAR Help - ohjeessa, kohdissa "Chemicals that should not be profiled" (kemikaalit, joita ei pidä profiloida), "Surfactants" (pinta-aktiiviset aineet) ja "Special ECOSAR classes/dyes" (Erityiset ECOSAR-luokat/-värit).</p>	<p>Käyttäjän on tarkistettava, kuuluuko kemikaali niihin, joita "ei pidä profiloida" ECOSARilla, vai pitääkö sen ennustamisessa käyttää erityistä ECOSAR-luokkaa.</p> <p>Lisäksi on otettava huomioon, että useimmat ECOSAR-malleista perustuvat log Kow -arvon ja myrkyllisyyden (LC50 tai EC50) välisiin suhteisiin, joissa on kyse kemikaalien siirtymisestä vesifaasin kautta.</p> <p>Erittäin hydrofobisten tai erittäin sorbenttien aineiden osalta siirtyminen ruoan kautta voi olla merkittävä altistumisväylä.</p> <p>Lisäksi aineen muut ominaisuudet voivat laukaista tiettyjä toimintatapoja (esim. aine on luultavasti reaktiivisempi, jos se on proteiineja sitova).</p> <p>On myös huomioitava, että ECOSAR-ohjelma ei vielä sisällä joitakin kemikaaliluokkia, jotka ilmaisevat liiallista myrkyllisyyttä (verrattuna myrkyllisyyttä koskevaan lähtökohtamalliin).</p>
<p>Kuvaajat</p>	<p>Nähtävissä ECOSAR Help - ohjeessa, eri kemikaaliluokkien kussakin "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjassa ja ECOSAR-tulosikkunassa.</p>	<p>Käyttäjän on tarkistettava, että kohdekemikaalin molekyylipaino ei ylitä 1 000:ta. Kohdekemikaalin molekyylipaino näkyy ECOSAR-tulosikkunassa.</p> <p>Jos yhdisteen log Kow ylittää luokkakohtaisen mallin suurimman mahdollisen log Kow -arvon (esim. kaloille 96 tunnissa LC50, suurin mahdollinen log Kow on 2,6–8,2 luokan mallista riippuen, ja yleensä se on 5) tai jos ennustettu vaikutus (esim. kaloille 96 tunnissa LC50) on suurempi kuin yhdisteen vesiliukoisuus, ennuste voi olla epäluotettava, ja sen sijaan tarkoitukseen sopisivat paremmin pitkäaikaista myrkyllisyyttä koskevat tiedot. Tarkemmat ohjeet näiden seikkojen tarkistamiseen on annettu jäljempänä kohdassa c.</p>

Rakenteelliset fragmentit	Nähtävissä eri kemikaaliluokkien kussakin "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjassa (lukuun ottamatta erityisluokkia "dyes" (värit) ja "surfactants" (pinta-aktiiviset aineet)).	Kussakin "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjassa annetaan tietyn luokan mallin harjoitusjoukko. Näissä harjoitusjoukoissa on ilmoitettu CAS-numerot ja kemikaalien nimet (jos niitä ei ole määritelty liikesalaisuuksien (CBI) vuoksi luottamuksellisiksi). Tämä vaatii manuaalista työtä, koska harjoitusjoukot eivät ole rakenteiden kannalta helposti haettavassa muodossa. Saatavilla on tietokoneohjelmia ⁸ , jotka auttavat käyttäjää tarvittaessa kemiallisten rakenteiden johtamisessa. Lisäksi mallin rakenteellista alaa ei voi määrittää kokonaan, jos harjoitusjoukossa on liikesalaisuuksiksi määriteltyjä yhdisteitä.
Harjoitusjoukko ja validointijoukko	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
	Kaikkien mallien harjoitusjoukot (lukuun ottamatta värien ja pinta-aktiivisten aineiden erityisiä luokkia) ovat saatavissa kunkin kemikaaliluokan "QSAR Equation Document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirjasta. Jotkut harjoitusjoukon yhdisteistä on kuitenkin pidetty luottamuksellisina (liikesalaisuudet). ECOSARissa ei ole validointi(testi)joukkoja. ⁹	Käyttäjän on tarkistettava, onko tietyn luokan mallin harjoitusjoukossa selkeitä yhdenmukaisuuksia (CAS-numeroiden tai kemiallisten nimien perusteella). Jos läheisiä yhdenmukaisuuksia on, käyttäjän on verrattava niitä ennustettuihin arvoihin ja koearvoihin.

c) Lisätietoja ECOSARista

- ECOSARissa kaikki ennusteet (lukuun ottamatta pinta-aktiivisia aineita ja värejä) perustuvat log Kow -arvoihin. ECOSAR arvioi Kow-arvon KOWWIN-ohjelmalla oletusarvoisesti. Jos käyttäjillä on kuitenkin luotettavasti mitatut log Kow -arvot, ne on syötettävä tietokenttään (katso alla oleva kuvakaappaus). Malli ottaa tämän arvon

⁸ Monilla tietokoneohjelmilla kemiallisia rakenteita voi johtaa CAS-numeron tai kemiallisen nimen perusteella. Osa näistä ohjelmista on vapaasti saatavilla (esim. Chemspider tai OECD:n QSAR-työkalu).

⁹ On kuitenkin olemassa useita vertaisarvioituja julkaisuja, joissa arvioidaan ECOSARin ulkoista toimivuutta.

huomioon, mikä lisää ennusteen varmuutta.

- Jos harjoitusjoukko sisältää kohdekemikaalin koetuloksen, tieto siitä näkyy ECOSAR-tulosikkunassa (katso alla olevassa kuvassa oleva kohta "Available Measured Data from ECOSAR Training Set" (ECOSARin harjoitusjoukosta saatavat mitatut tiedot)). Siinä tapauksessa kyseinen koetieto ja ECOSARin arvio suositellaan ilmoittamaan kahdella erillisellä ominaisuustutkimustietueella.

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

- Jos yhdiste on osoitettu tiettyyn luokkaan (esim. "aldehydit, mono" -luokka), myös tämän luokan vaikutustaso on otettava huomioon, eikä pelkästään "neutraalit orgaaniset" -luokan vaikutustasoa (eli lähtökohtaisen myrkyllisyyden mahdollisuutta). Yleensä, jos ohjelma tunnistaa useita luokkia, suositellaan käyttämään kunkin luokan osalta varovaisinta vaikutustasoa (ja huomioimaan näiden eri luokkien mahdollisen myrkyllisyyden yhteisvaikutus).
- Kukin "QSAR equation documents" (QSAR-yhtälöt) -asiakirja on luokakohtainen, ja osa niistä sisältää enemmän tietoa kuin toiset "APPLICATION" (soveltamisala)- ja "LIMITATIONS" (rajoitukset) -kohdissa (katso alla olevat esimerkit). Siksi käyttäjien on luettava huolellisesti juuri tiettyä ennustettavaa luokkaa/ominaisuutta käsittelevä "QSAR equation document" (QSAR-yhtälöt) -asiakirja.

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.

- Kuten kohdan b taulukosta on nähtävissä (katso kohta kuvaajat), jos yhdisteen log Kow ylittää luokkakohtaisen mallin suurimman mahdollisen log Kow -arvon tai jos ennustetun vaikutuksen arvo on suurempi kuin yhdisteen vesiliukoisuus, ennuste voi olla epäluotettava (katso alla oleva ECOSAR-tulosikkuna).

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

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.

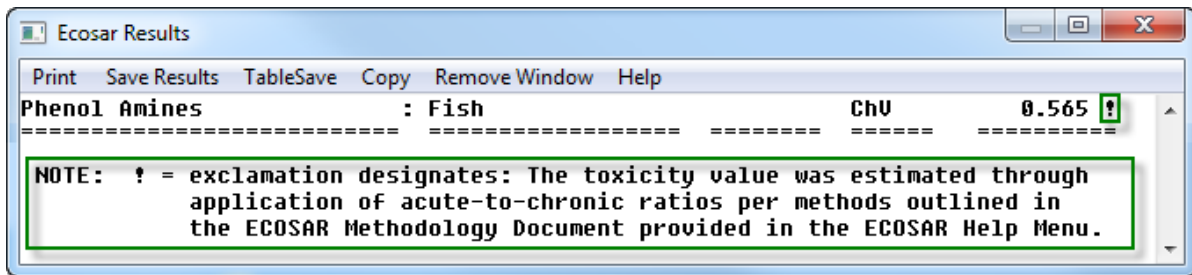
Class Specific LogKow Cut-Offs

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)

- ECOSARilla voi ennustaa ekotoksisuuden kroonisia arvoja (ChV). Käyttäjien on kuitenkin huomioitava seuraavat seikat:
 - Näiden kroonisten arvojen ennustamista varten saatavilla olevat (Q)SAR-mallit perustuvat usein pieniin tai erittäin pieniin harjoitusjoukkoihin.
 - Krooninen arvo (ChV) määritellään pitoisuuden, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta (NOEC), ja pienimmän havaittavan vaikutuksen aiheuttavan pitoisuuden (LOEC) geometriseksi keskiarvoksi. REACH-asetuksen mukaisesti kuitenkin pitoisuudet, jotka eivät aiheuta havaittavaa vaikutusta (NOEC), ovat vaikuttavat pitoisuudet, joita käytetään arvioitaessa pitkäaikaista myrkyllisyyttä vesielioille. Korvikemuuttuja, jonka avulla johdetaan pitoisuus, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta (NOEC), saadaan jakamalla krooninen arvo (ChV) kahden neliöjuurella.
 - ECOSAR käyttää akuutti/krooninen-suhdelukuja (ACR), kun jostakin luokasta puuttuu mitattuja tietoja. Kyseiset ennusteet on merkitty huutomerkillä (!) ECOSAR-tulosikkunassa (katso alla oleva kuvakaappaus) ja niihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.



4.4 Akuutti myrkyllisyys rotille (T.E.S.T.)

a) Johdanto

Akuutti myrkyllisyys suun kautta vaaditaan REACH-asetuksen mukaisesti kaikista aineista, joita valmistetaan tai tuodaan maahan yli yksi tonni vuodessa (REACH-asetuksen liite VII). OECD:n testiohjeessa testilajiksi suositellaan rottaa. Johdettava ominaisuus on LD50 (yleensä ilmaistu muodossa mg/kg ruumiinpainoa kohti).

Useimmat akuuttia myrkyllisyyttä suun kautta ennustavat tietokoneohjelmat ovat kaupallisia, lukuun ottamatta myrkyllisyyden arvioinnin ohjelmistotyökalua (T.E.S.T.), joka on vapaasti saatavilla US EPAsta. Tämä työkalu tarjoaa neljä menetelmää, joilla ennustetaan akuuttia myrkyllisyyttä rotille suun kautta: hierarkkinen menetelmä, FDA-menetelmä, lähin naapuri - menetelmä ja konsensusmenetelmä.

Konsensusmenetelmällä ennustetaan myrkyllisyyttä yksinkertaisesti ottamalla keskiarvo kolmella muulla menetelmällä (hierarkkinen menetelmä, FDA-menetelmä ja lähin naapuri - menetelmä) ennustetuista myrkyllisyyksistä.

Tätä konsensusmenetelmää suositellaan käyttämään ensisijaisesti, koska sillä saadaan parhaat tulokset ennusteen tarkkuuden ja hyödyntämisen suhteen kolmeen muuhun menetelmään verrattuna. Tämän konsensusmenetelmän ennusteiden luotettavuus tarkistetaan arvioimalla kolmen muun menetelmän luotettavuus. Siten seuraavan taulukon sisältämät tiedot koskevat kaikkia neljää menetelmää.

Tämän oppaan kirjoitushetkellä uusin T.E.S.T.-versio on 4.1, ja sitä on käytetty tässä esimerkissä.

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

b) Ennusteen luotettavuuden tarkistaminen

Tietoja (Q)SAR-mallista	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
Algoritmin kuvaus	Nähtävissä käyttöoppaassa ¹⁰ , "QSAR methodologies" (QSAR-menetelmät) -kohdissa 1.2 ja 2.2.	T.E.S.T.- "QSAR (QSAR- menetelmät)
Tilastot (yhteensopivuus ja varmuus)	Nähtävissä käyttöoppaassa, kohdissa 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 ja 4.4.1.	T.E.S.T.-
Tietoja soveltamisalasta	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen

¹⁰ Käyttöoppaan voi avata napsauttamalla T.E.S.T.-ikkunan yläosassa oikealla olevaa "Help" (ohje) -välilehteä.

Yleinen soveltamisala (kemialliset luokat, jotka kuuluvat / eivät kuulu malliin)	Nähtävissä T.E.S.T.-käyttöoppaan kohdassa 3.4.	Esimerkiksi käyttöoppaan kohdassa 3.4 on seuraava maininta: <i>"suolat, määrittelemättömät isomeeriset seokset, polymeerit, tai seokset on poistettu [harjoitusjoukosta]"</i> . Sen vuoksi tämän tyyppisiä aineita ei voi ennustaa T.E.S.T.-työkalulla.
Kuvaajat	Tietoja on T.E.S.T.-käyttöoppaassa (kohdat 2.1 ja 2.2.1, 2.2.2).	Hierarkkisessa ja FDA-menetelmässä mallin yhtälöä varten on käytettävissä 797 kuvaajaa kohdekemikaalista riippuen. Näillä menetelmillä saadaan ennuste vain, jos kohdekemikaali sijoittuu klusterin sisältämien kemikaalien kuvaajien arvoalueille (klusterimallissa esiintyvät kuvaajien osalta). Lähin naapuri -menetelmässä T.E.S.T.-työkalu ei selitä kuvaajien eroavaisuuksia kohdekemikaalin ja sen rakenteellisten yhdenmukaisuuksien välillä. Näillä menetelmillä saatujen ennusteiden varmuuden lisäämiseksi käyttäjä voisi mahdollisesti tarkistaa, että kohdekemikaali sijoittuu klusterin sisältämien yhdisteiden (tai kolmen lähimmän naapurin) log Kow -arvon ja molekyylipainon arvoalueille.
Rakenteelliset fragmentit	Tähän liittyviä tietoja on T.E.S.T.-käyttöoppaassa (kohdat 2.2.1 ja 2.2.2).	Hierarkkisella ja FDA-menetelmällä saa ennusteen vain, jos klusterin sisältämissä yhdisteissä on vähintään yksi esimerkki kustakin kohdekemikaalin sisältämästä fragmentista. Lähin naapuri -menetelmässä T.E.S.T.-työkalu ei selitä rakenteellisiä eroavaisuuksia kohdekemikaalin ja sen rakenteellisten yhdenmukaisuuksien välillä. Siksi käyttäjien on tarkistettava tämä visuaalisesti T.E.S.T.-raportista.

Harjoitusjoukko ja validointijoukko	Tietojen saatavuus	Tietojen käyttäminen
	<p>Jokaisen neljän menetelmän tulosraportissa näkyvät ennusteet samankaltaisimmista kemikaaleista validointijoukossa (eli ennustejoukossa tai ulkoisessa testijoukossa) ja lisäksi ennusteet samankaltaisimmista kemikaaleista harjoitusjoukossa.</p> <p>Lisäksi harjoitus- ja validointijoukot voi ladata SDF-tiedostoina seuraavan verkkosivun alaosassa olevan linkin kautta: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>Käyttäjän on tarkistettava kunkin menetelmän tulosraportista validointi- ja harjoitusjoukkojen sisältämille yhdenmukaisuuksille suoritettujen ennusteiden osalta</p> <ul style="list-style-type: none"> • ovatko kyseiset ennustetut arvot lähellä koearvoja • onko näiden yhdenmukaisuuksien absoluuttinen keskivirhe (MAE) suurempi kuin koko joukon absoluuttinen keskivirhe (tämä näkyisi punaisena soluna vihreän solun sijaan).

c) Lisätietoja T.E.S.T.-työkalusta

- Jos harjoitus- tai validointijoukon (eli ennustejoukon tai ulkoisen testijoukon) sisältämästä kohdekemikaalista on olemassa koetulos, tieto siitä näkyy T.E.S.T.-tulosraportissa (katso "aNote" (huomautus) alla olevasta kuvakaappauksesta). Käyttäjä voi tarkistaa tämän koearvon napsauttamalla lähteen nimeä (alla olevassa esimerkissä napsautetaan kohtaa "ChemidPlus"). Siinä tapauksessa kyseinen koetieto ja T.E.S.T.-arvio suositellaan ilmoittamaan kahdella erillisellä ominaisuustutkimustietueella.

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.

- Joidenkin menetelmien (hierarkkinen, FDA- ja ryhmämenetelmä) tulosraportissa näkyy "Prediction interval" (ennusteväli) (eli 90 prosentin varmuusväli). Näitä käytettäessä käyttäjän on tarkistettava, että kyseinen väli ei osu päällekkäin minkään lainsäädännöllisen kynnsarvon kanssa (esim. CLP-asetuksen kynnsarvot, hitaasti hajoavuuden, biokertyvyyden ja myrkyllisyyden (PBT) kynnsarvot tai riskinarvioinnin kynnsarvot).

Liite 1. REACH-asetuksessa tarkoitettuihin ominaisuuksiin liittyvät QSAR-mallit

Tässä liitteessä mainitut QSAR-tietokoneohjelmat ovat laajalti tunnettuja, ja ne on ilmoitettu REACH-asetuksessa tarkoitettujen rekisteröijien tiedoksi QSAR-mallien saatavuudesta kutakin REACH-asetuksessa tarkoitettua ominaisuutta varten. Se ei kuitenkaan ole tyhjentävä luettelo saatavilla olevista ohjelmista eikä luettelo lainsäädännöllisesti validoiduista QSAR-malleista. Toistaiseksi harvoja REACH-asetuksessa vaadituista toksikologisista ja ekotoksikologisista tiedoista voi täyttää pelkästään QSAR-ennusteilla.

a. Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

Ominaisuus	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
Sulamis- tai jäätymispiste	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Vapaa
Kiehumispiste	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Normaali kiehumispiste	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Kiehumispiste- /höyrynpainemoduuli	Kaupallinen
Suhteellinen tiheys	T.E.S.T. (US EPA)	Tiheys	Vapaa
Höyrynpaine	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Höyrynpaine 25 °C:ssa	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Kiehumispiste- /höyrynpainemoduuli	Kaupallinen
Pintajännitys	T.E.S.T. (US EPA)	Pintajännitys 25 °C:ssa	Vapaa
Vesiliukoisuus	EPI Suite (US EPA)	WSKOW ja WATERNT	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Vesiliukoisuus 25 °C:ssa	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Vesiliukoisuusmoduuli	Kaupallinen
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikaalis-kemiallinen ja biofarmaseuttinen moduuli	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET-kuvaajat	Kaupallinen
Jakautumiskerroin (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	LogP-mallit	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP-moduuli	Kaupallinen
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikaalis-kemiallinen ja biofarmaseuttinen moduuli	Kaupallinen
	JChem (ChemAxon)	LogP/logD-ennustaja	Kaupallinen
Leimahduspiste	T.E.S.T. (US EPA)	Leimahduspiste	Vapaa
Dissosiaatiopakio	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	pKa ACD/Labs-työkalusta	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa-moduuli	Kaupallinen
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikaalis-kemiallinen ja biofarmaseuttinen moduuli	Kaupallinen
	JChem (ChemAxon)	pKa-ennustaja	Kaupallinen
Viskositeetti	T.E.S.T. (US EPA)	Viskositeetti 25 °C:ssa	Vapaa

b. Ympäristössä käyttäytymistä ja kulkeutumista koskevat ominaisuudet

Ominaisuus ¹¹	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
Hydrolyysi	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Vapaa
Helppo biohajoavuus	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Huonon biohajoavuuden malli DTU:sta	Vapaa
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN ja BioHCwin	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	IRFMN-malli	Vapaa
	CATALOGIC (LMC)	Useita OECD 301 -malleja	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Aerobisen biohajoavuuden malli	Kaupallinen
	Meta-PC (MultiCASE)	Aerobisen mikrobisen biohajoavuuden asiantuntijasäännöt	Kaupallinen
Biokertyvyys vesieliöihin	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Biokertymiskerroin	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-, Meylan- ja KNN/interpolointi-mallit	Vapaa
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-mallipaketti	Kaupallinen
	CATALOGIC (LMC)	Kaksi BCF-lähtökohtamallia	Kaupallinen
Adsorptio-/desorptioseulonta	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Vapaa

11 REACH-asetuksen vaatimus "Simulointitesti vedessä, maaperässä tai sedimentissä ja hajoamistuotteiden tunnistaminen" ei ole mukana tässä taulukossa, koska tämänhetkisen tietämyksen mukaan kyseistä ominaisuutta varten ei ole olemassa yhtään QSAR-työkalua tai -mallia.

c. Ekotoksikologiset ominaisuudet

Ominaisuus ¹²	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
Lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Paksupäämutu, 96 h, LC50, DTU:sta	Vapaa
	ECOSAR (US EPA)	Kala, 96 h, LC50	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Paksupäämutu, LC50 (96 h)	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN-luokitus ja KNN/interpolointi-malli	Vapaa
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Myrkyllisyysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-mallipaketti	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Paksupäämutu, LC50	Kaupallinen
Pitkäaikainen myrkyllisyys kaloille	ECOSAR (US EPA)	Kala, ChV ¹³	Vapaa
Lyhytaikainen myrkyllisyys selkärangattomille vesieläimille (daphnia)	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Daphnia magna, 48 h, EC50, DTU:sta	Vapaa
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 h, LC50	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Daphnia magna, LC50 (48 h)	Vapaa
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia Magna, LC50 (48 h)	Vapaa
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Myrkyllisyysmoduuli	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia, EC50	Kaupallinen
Pitkäaikainen myrkyllisyys selkärangattomille vesieläimille (daphnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Vapaa
Myrkyllisyys vesikasveille (levät)	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Pseudokirchneriella s., 72 h, EC50, DTU:sta	Vapaa
	ECOSAR (US EPA)	Viherlevät, 96 h, EC50	Vapaa
Lyhytaikainen myrkyllisyys selkärangattomille maaeläimille	ECOSAR (US EPA)	Kastemato, 14 vrk, LC50	Vapaa

12 Seuraavat REACH-asetuksen vaatimukset eivät ole mukana tässä taulukossa, koska tämänhetkisen tietämyksen mukaan kyseisiä ominaisuuksia varten ei ole olemassa yhtään QSAR-työkalua tai -mallia: myrkyllisyys veden pieneliöille (aktivoitun lietteen hengityksen estämisen testaus), pitkäaikainen myrkyllisyys sedimentin eliöille, pitkäaikainen myrkyllisyys selkärangattomille maaeläimille, lyhytaikainen myrkyllisyys maakasveille, pitkäaikainen myrkyllisyys maakasveille, myrkyllisyys maan pieneliöille ja pitkäaikainen myrkyllisyys linnuille.

13 Katso lisätietoja näistä kroonisista arvoista tämän käytännön oppaan kohdasta 4.3 c.

d. Toksikologiset ominaisuudet

Ominaisuus	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
Akuutti myrkyllisyys	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Akuuttia myrkyllisyyttä jyrksijöille koskevat mallit ACD/Labs-työkalusta	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Suun kautta rotille, LD50	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Akuutin myrkyllisyyden moduuli	Kaupallinen
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Myrkyllisyysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox-mallipaketti	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Suun kautta rotille, LD50, ja myrkyllisyys hengitysteiden kautta rotille, LC50	Kaupallinen
Ihon ärsytys tai ihon syöpyminen	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Ihon ärsytyksen malli	Vapaa
	OECD:n QSAR-työkalu	Säännöt ihon ärsytyksen/syöpymisen mukaan ottamista (ja pois sulkemista) varten, BfR	Vapaa
	ToxTree (JRC)	Ihon ärsytys / ihon syöpyminen	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärsytysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity -mallipaketti	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Hälyttävät ihon ärsytykset	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Ihon ärsytys	Kaupallinen
Silmien ärsytys	OECD:n QSAR-työkalu	Säännöt silmien ärsytyksen/syöpymisen mukaan ottamista (ja pois sulkemista) varten, BfR	Vapaa
	ToxTree (JRC)	Silmien ärsytys ja syöpyminen	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärsytysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity -mallipaketti	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Hälyttävät silmien ärsytykset	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Silmien ärsytys	Kaupallinen
Ihon herkistyminen	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Allergisen kosketushottuman malli	Vapaa
	OECD:n QSAR-työkalu	Hälyttävät proteiinien sitoutumiset, jotka liittyvät ihon herkistymiseen, OASIS	Vapaa
	ToxTree (JRC)	Reaktiivisuuteen liittyvä ihon herkistyminen	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-malli	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ärsytysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity -mallipaketti	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Ihon herkistyminen	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Ihon herkistyminen	Kaupallinen
TIMES (LMC)	Itsehapettumiseen liittyvä ihon	Kaupallinen	

Ominaisuus	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
		herkistyminen	
Toistuvan annostelun myrkyllisyys	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Myrkyllisyysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	Toistuvan annostelun myrkyllisyyteen liittyviä useita mallipaketteja	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Useita ominaisuuksia, jotka liittyvät toistuvan annostelun myrkyllisyyteen	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Rotille, krooninen (suun kautta), LOAEL	Kaupallinen
	Leadscope	Toistuvan annostelun myrkyllisyyteen liittyviä useita malleja	Kaupallinen
<i>In vitro</i> -geenimutaatiot utkimus bakteereilla (Amesin testi)	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Amesin testiin liittyvät mallit	Vapaa
	OECD:n QSAR-työkalu	Useita tähän ominaisuuteen liittyviä profiloijia (hälytykset)	Vapaa
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutageenisuus	Vapaa
	ToxTree (JRC)	<i>In vitro</i> -mutageenisuushälytykset (Amesin testi), ISS	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS ja KNN/interpolointi-mallit	Vapaa
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoksisuusmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bakteerimutageenisuuden mallipaketti	Kaupallinen
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutageenisuus, <i>in vitro</i>	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutageenisuus, Amesin testi	Kaupallinen
	Leadscope	Asiantuntijahälytyssarja Genetox ja muiden kuin ihmisten geneettisen myrkyllisyyden sarja	Kaupallinen
	TIMES (LMC)	Mutageenisuus, Amesin testi	Kaupallinen
Mutageenisuus (muut ominaisuudet kuin <i>in vitro</i> -geenimutaatio bakteereilla)	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Genotoksisuusominaisuuksiin liittyvät mallit	Vapaa
	OECD:n QSAR-työkalu	Useita mutageenisuuteen liittyviä profiloijia (hälytykset)	Vapaa
	ToxTree (JRC)	Useita mutageenisuuteen liittyviä päättelypuita	Vapaa
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox-mallipaketti	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Kromosomivauriot, <i>in vitro</i>	Kaupallinen
	Leadscope	Muiden kuin ihmisten geneettisen myrkyllisyyden sarja	Kaupallinen
	TIMES (LMC)	Useita malleja, jotka liittyvät mutageenisuuteen	Kaupallinen
Lisääntymismyrkyllisyys	Tanskalainen QSAR-tietokanta (DTU)	Umpieritysominaisuuksiin liittyvät mallit sekä malli, joka liittyy teratogeeniseen mahdollisuuteen ihmisissä	Vapaa
	VEGA (IRFMN)	CAESAR- ja PG-mallit	Vapaa

Ominaisuus	Ohjelmistotyökalu	Mallit/moduulit	Vapaa tai kaupallinen
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Myrkyllisyysmoduuli	Kaupallinen
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyteen liittyviä useita mallipaketteja	Kaupallinen
	Derek (Lhasa)	Useita ominaisuuksia, jotka liittyvät lisääntymismyrkyllisyyteen	Kaupallinen
	Discovery Studio (Accelrys)	Lisääntymismyrkyllisyyden mahdollisuus	Kaupallinen
	Leadscope	Lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyyteen liittyviä useita malleja	Kaupallinen
	TIMES (LMC)	Androgeenin, AHR:n ja estrogeenin (reseptori) sitoutumisaffiniteettiin liittyvät mallit	Kaupallinen

e. Tietoja tanskalaisesta (Q)SAR-tietokannasta

Uusi versio tanskalaisesta (Q)SAR-tietokannasta on julkaistu marraskuussa 2015, ja sen on avoimesti saatavilla seuraavasta linkistä: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Tämä tietokanta sisältää (Q)SAR-ennusteita yli 600 000 kemikaalirakenteen fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista, ekotoksisuudesta, ympäristössä käyttäytymisestä sekä imeytymisestä, jakautumisesta, metaboliasta ja erityksestä (ADME-ominaisuudet) ja myrkyllisyydestä.

Mahdollisuuksien mukaan Tanskan teknillisen korkeakoulun malleja ja joitakin kaupallisia malleja on mallinnettu kolmella ohjelmistojärjestelmällä, joita ovat Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) ja SciQSAR. Tietokantaan on liitetty myös joitakin malliennusteita ACD/Labs-työkalusta ja US EPasta (EPI Suite ja ECOSAR).

On kuitenkin syytä huomauttaa, että tietokanta ei tarjoa mahdollisuutta parantaa ennusteita toisin kuin jotkin alkuperäiset tietokoneohjelmat (esim. ECOSAR). Tietokanta ei myöskään tarjoa yhtä paljon lisätietoja tuloksista kuin alkuperäiset tietokoneohjelmat, eikä sitä päivitetä säännöllisesti. Siksi tietokannasta saatuja ennusteita on verrattava alkuperäisistä tietokoneohjelmista saatuihin tuloksiin aina, kun se on mahdollista.

REACH-asetuksessa tarkoitetun rekisteröijän, joka haluaa ilmoittaa IUCLID-järjestelmän rekisteröintiaineistossaan tanskalaisesta (Q)SAR-tietokannasta saadun ennusteen, on myös tarkistettava, että (Q)SAR-malli on validi vertaamalla tämän käytännön oppaan kohdassa 3.1 esitettyjä seikkoja mallin QMRF-kaavakkeessa mainittuihin tietoihin, ja liitettävä QPRF-kaavake (kunkin ennusteen osalta) IUCLID-järjestelmän ominaisuustutkimustietueeseen.

Liite 2. Muita ohjeasiakirjoja ja linkkejä

a. Ohjeasiakirjoja, jotka sisältävät tietoja (Q)SAR-malleista

[Tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien ohjeiden](#) eri luvuissa on hyödyllisiä tietoja:

Luku R.4: Saatavilla olevien tietojen arviointi -luku sisältää tiivistelmän (Q)SAR-malleja käyttämällä saatujen muiden kuin testitietojen käytöstä (luku R.4.3.2.1 (Q)SAR-tiedot)

Luku R.6: (Q)SAR-mallit ja kemikaalien ryhmittely -luku sisältää laskennallisiin menetelmiin liittyvän osan (luku R.6.1 (Q)SAR-ohjeet)

Luku R.7: Ominaisuuksia koskevat erityisohjeet -luvussa esitellään tutkittaviin ominaisuuksiin liittyviä välineitä ja lähestymistapoja ominaisuuskohtaisesti.

Luku R.8: Ihmisten terveyteen liittyvän annos[pitoisuus]-vasteen kuvailu: tunnistaa ihmisten terveyteen liittyvät saatavilla olevat (Q)SAR-mallit, jotka voivat sopia enimmäkseen vaarojen tunnistamiseen, erityisesti todistusnäyttömenettelyyn.

Luku R.10: Ympäristöön liittyvän annos[pitoisuus]-vasteen kuvailussa esitellään useita (Q)SAR-työkaluja, joita voi käyttää ennustettujen vaikutuksettomien pitoisuuksien (PNEC) määrittämiseen (luku R.10.2.2.2 (Q)SAR ja ryhmittelyyn perustuvat lähestymistavat).

Luku R.11: PBT-arviointi viittaa hitaasti hajoavien, biokertyvien ja myrkyllisten (PBT) kemikaalien hajoamiseen ja biokertyvyyteen liittyvien muiden kuin testitietojen käyttöohjeisiin.

b. Muita hyödyllisiä linkkejä

OECD:n QSAR-työkalu: <http://www.qsartoolbox.org/>

OECD:n yleisportaali (eChemPortal):

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

Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen: <http://echa.europa.eu/manuals>

Käytännön opas eläinkokeita korvaavien menetelmien käytöstä tietovaatimusten täyttämiseksi REACH-rekisteröintiä varten: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Käytännön opas pk-yritysten johtajille ja REACH-koordinaattoreille tietovaatimusten täyttämisestä tonnimäärille 1-10 tonnia vuodessa ja 10-100 tonnia vuodessa:

<http://echa.europa.eu/practical-guides>

EUROOPAN KEMIKAALIVIRASTO
ANNANKATU 18, PL 400,
00121 HELSINKI
ECHA.EUROPA.EU