

Gyakorlati útmutató:

A (Q)SAR-modellek alkalmazása és bejelentése

3.1. verzió – 2016. július

ABC

Változat	Módosítások	Dátum
1.0 verzió	Első kiadás	2010. március
2.0 verzió	A Gyakorlati útmutató felülvizsgálata a szerkezet és a tartalom tekintetében. Az aktualizált változat az alábbiakat tartalmazza: <ul style="list-style-type: none"> Sérült hiperhivatkozások javítása a teljes dokumentumban. IUCLID képernyőfelvételek módosítása kapcsolódó szövegekkel az egyértelműség javítása érdekében. 2. fejezet: „Hogyan fogjunk hozzá a (Q)SAR-modellekhez?” – a kutatási és fejlesztési projektekből kifejlesztett eszközök megközelítése. 	2012. december
3.0. verzió	A Gyakorlati útmutató felülvizsgálata a szerkezet és a tartalom tekintetében. Az aktualizált változat az alábbiakat tartalmazza: <ul style="list-style-type: none"> A 2. és 3. fejezetben az információk frissítése. Az útmutató új (4.) fejezettel való kibővítése, amely gyakorlati példákat tartalmaz egyes QSAR-szoftverekkel számított QSAR-becslések megbízhatóságának értékelésével kapcsolatban. Az 1. függelék kiegészítése az egyes REACH szerinti végpontokkal kapcsolatban elérhető (Q)SAR-szoftverek listájával (nem teljes körű lista). 	2016. március
3.1. verzió	A 3.4. fejezet felülvizsgálata a IUCLID 6 által előírt változások átvezetése érdekében.	2016. július

Hivatkozási szám: ECHA-16-B-09-EN

Kat. szám: ED-AE-16-105-HU-N

ISBN: 978-92-9495-211-0

ISSN: 1831-6611

DOI: 10.2823/09189

A közzététel dátuma: 2016. július

Nyelv: HU

© Európai Vegyianyag-ügynökség, 2016
Címlap © Európai Vegyianyag-ügynökség

Ha kérdései vagy észrevételei vannak ezzel a dokumentummal kapcsolatban, kérjük, (a hivatkozási szám és a dátum feltüntetésével) az információigénylő lapon nyújtsa be azokat. Az információigénylő lap az ECHA Kapcsolatfelvétel weboldalán keresztül érhető el, amely a következő címen található:

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

Nyilatkozat: Ez egy eredetileg angol nyelven közzétett dokumentum fordítása. Az eredeti dokumentum az ECHA weboldalán érhető el.

Európai Vegyianyag-ügynökség

Levelezési cím: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finnország
Elérhetőség: Annankatu 18, Helsinki, Finnország

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	4
2. HOGYAN FOGJUNK HOZZÁ A (Q)SAR-MODELLEKHEZ?	5
2.1 Fogalommeghatározások	5
2.2 Az anyagtulajdonságok meghatározása	5
2.3 Kísérleti eredmények	5
2.4 A (Q)SAR-eredmények felhasználási feltételei	6
2.5 Stratégia a (Q)SAR-eredmények alkalmazásához.....	6
3. A (Q)SAR-BECSLÉS ELLENŐRZÉSE	7
3.1 Érvényes a (Q)SAR-modell?	7
3.2 A (Q)SAR-modell alkalmazhatósági tartományába esik az anyag?.....	8
3.3 Megfelel-e a becslés az osztályozás és címkézés és/vagy a kockázatértékelés céljára? ..	9
3.4 Hogyan adjuk meg a (Q)SAR-becslést a IUCLID-ben?	11
4. GYAKORLATI PÉLDÁK	15
4.1 Log Kow (EPI Suite)	15
4.2 Könnyű biológiai lebonthatóság (VEGA)	18
4.3 Rövid távú toxicitás halakon (ECOSAR)	21
4.4 Akut toxicitás patkányokon (T.E.S.T.)	27
1. FÜGGELÉK: A REACH SZERINTI VÉGPONTOKHOZ KAPCSOLÓDÓ QSAR-MODELLEK	31
2. FÜGGELÉK: TOVÁBBI ÚTMUTATÓK ÉS LINKEK	38

1. Bevezetés

A REACH XI. melléklete értelmében az egységes vizsgálati rendszertől eltérve bizonyos feltételek teljesülése esetén kísérletek helyett más módszerek, például mennyiségi szerkezet-aktivitási összefüggések [(Q)SAR] is alkalmazhatók.

A jelen útmutató a Gyakorlati útmutató a REACH regisztrálás során az állatkísérletek alternatíváinak alkalmazásáról a tájékoztatási követelmények teljesítése érdekében c. kiadvány (Q)SAR-ról szóló fejezetét egészíti ki.

Az útmutató áttekinti a REACH-rendeletben meghatározott legfontosabb szempontokat, amelyeket figyelembe kell venni az anyagok tulajdonságainak (Q)SAR-modellek alkalmazásával történő becslése során – amelyeket az ECHA is figyelembe vesz a (Q)SAR-eredmények értékelése során. A gyakorlati útmutató hasznos példákat is ismertet a leggyakrabban használt ingyenes (Q)SAR-szoftverekkel kapcsolatos jó becslési gyakorlatokról.

Az útmutató 2. fejezete általános tájékoztatást nyújt a (Q)SAR-modellekről és alkalmazásukról.

A 3. fejezet a REACH keretében a (Q)SAR-becslések alkalmazásához teljesítendő feltételeket ismerteti. Javasoljuk, hogy a regisztrálók kifejezetten szerepeltessék ezeket a szempontokat a regisztrálási dokumentációkban.

A 4. fejezet gyakorlati példákat ismertet a leggyakrabban használt ingyenes (Q)SAR-szoftverekkel kapcsolatban.

Az 1. függelék felsorolja (nem teljes körűen) az egyes REACH szerinti végpontokkal kapcsolatban elérhető (Q)SAR-szoftvereket.

A 2. függelék a QSAR-modellek alkalmazásába további betekintést nyújtó más útmutatókra és eszközökre mutató linkeket tartalmaz.

2. Hogyan fogjunk hozzá a (Q)SAR-modellekhez?

2.1 Fogalommeghatározások

A szerkezet-aktivitási összefüggés (SAR) és a mennyiségi szerkezet-aktivitási összefüggés (QSAR) modellek - a továbbiakban együttesen (Q)SAR-modellek - olyan matematikai modellek, amelyek vegyületek fizikokémiai, biológiai [pl. (öko)toxikológiai végpont] és környezeti sorsra vonatkozó tulajdonságainak mennyiségi és minőségi becslésére használnak a kémiai szerkezetük ismeretében.

Az SAR egy minőségi összefüggés, amely egy (al)rendszert egy adott tulajdonság vagy hatás meglétével vagy hiányával kapcsol össze.

A QSAR egy matematikai modell, amely a kémiai szerkezetből levezetett egy vagy több mennyiségi paramétert kapcsolja össze egy tulajdonság vagy hatás mennyiségi mérőszámával.

A jelen útmutató azt a vegyi anyagot, amely esetében a (Q)SAR-modell egy végpontra vonatkozóan becslést ad, cél vegyi anyagnak nevezi. Más forrásokban a cél vegyi anyag „lekérdezési vegyületként” vagy „bemeneti szerkezetként” szerepelhet.

2.2 Az anyagtulajdonságok meghatározása

A kémiai szerkezetet pontosan meg kell határozni, figyelembe véve az [anyagok REACH-rendelet szerinti azonosítására és elnevezésére vonatkozó útmutatót](#). A több összetevőből álló anyagok minden egyes összetevőjét be kell mutatni. A pontosan meghatározott anyagok összetételének tartalmaznia kell az ismert szennyezőket (és az esetleges adalékanyagokat) is.

Az ismeretlen szerkezetű vagy változó összetételű, komplex reakcióban keletkezett vagy biológiai eredetű anyagok (UVCB anyagok) esetén szakértői vélemény szükséges annak eldöntéséhez, hogy az anyagot jellemző szerkezetek azonosíthatóak-e. A stabil átalakulási termékeket is azonosítani kell. A vegyi anyagok megfelelő szerkezeti jellemzése (SMILES, mol adat stb.) általában kötelező.

2.3 Kísérleti eredmények

Ha megfelelő és megbízható kísérleti (mért) eredmények rendelkezésre állnak, azoknak általában elsőbbséget kell élvezni a becsült értékekkel szemben az anyag kockázatértékelése, valamint osztályozása és a címkézése esetén.

A (Q)SAR-modellek egy anyag adott tulajdonságára vonatkozó becslése érdekében történő alkalmazása előtt tehát az első fontos lépés az anyaggal kapcsolatban összes elérhető információ összegyűjtése. Erre a célra számos forrás rendelkezésre áll, amelyeket részletesen ismertet az [Útmutató a tájékoztatási követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez c. dokumentum - R.3 fejezet: Információgyűjtés](#).

A források közül felhívjuk a figyelmet az OECD [QSAR Toolbox](#)-ra, amely a nyilvánosan hozzáférhető adatok egyik legnagyobb gyűjteménye, és részletes tájékoztatást ad a használatáról.

Továbbá, a legtöbb (Q)SAR-szoftver jelzi, ha a tanulóhalmaz¹ a cél vegyi anyagra vonatkozó kísérleti eredményeket tartalmaz. Ebben az esetben a felhasználónak a meglévő kísérleti adatoknak elsőbbséget kell biztosítani a becsült adatokkal szemben, ha elegendő adat szól amellett, hogy a kísérleti adat jó minőségű.

2.4 A (Q)SAR-eredmények felhasználási feltételei

Több (Q)SAR-modellt integráltak szoftverekbe, amelyeknek egyszerű a használata. A (Q)SAR alapos ismerete és megértése azonban szükséges a (Q)SAR megbízhatóságának és megfelelőségének ellenőrzéséhez.

Kísérletek helyett (Q)SAR-eredmények használhatók, ha a REACH XI. mellékletének 1.3. pontjában foglalt feltételek teljesülnek:

- (i) olyan (Q)SAR-modellt kell alkalmazni, melynek tudományos hitelessége megalapozott;
- (ii) az anyag a (Q)SAR-modell alkalmazási területére esik;
- (iii) a becslés szabályozási szempontból megfelelő, és
- (iv) az adatokat megfelelően dokumentálták.

Az első három pontról készített értékelést tartalmaznia kell a regisztrálási dokumentációnak, ha az anyag tulajdonságainak előrejelzése (Q)SAR-modell alkalmazásával történik.

A gyakorlati útmutató 3. fejezete további információt tartalmaz ezen értékelés elvégzésével kapcsolatban.

2.5 Stratégia a (Q)SAR-eredmények alkalmazásához

Általánosságban, **azt javasoljuk, hogy a (Q)SAR-eredményeket a bizonyítékok súlyán alapuló megközelítés részeként** vagy alátámasztó információként használják. A (Q)SAR-becslések például megerősíthetik azon vizsgálatok eredményeit, amelyeket nem a helyes laboratóriumi gyakorlat vagy az elfogadott irányelvek alapján végeztek, ha ezek a becslések egyeznek a kísérlet eredményeivel. Több, nem megfelelő minőségű becslés összegyűjtése önmagában nem támasztja alá az eltérést.

(Q)SAR alkalmazásakor **javasoljuk az összes olyan (Q)SAR-modell futtatását**, amelyek a regisztrálónak az adott végponttal kapcsolatban rendelkezésre állnak, különösen, ha a modellek egymástól függetlenek (pl. az algoritmusok alapját különböző deskriptorok, szerkezeti figyelmeztetések vagy tanulóhalmazok képezik). A független és tudományosan érvényes (Q)SAR-modellekből származó becslések közötti egyezés növeli a becslésekre való hivatkozás megbízhatóságát.

Figyelmen kívül kell hagyni azokat a becsléseket, amelyek nem teljesítik a REACH XI. mellékletének 1.3. pontjában meghatározott feltételek mindegyikét, vagy meg kell adni a becslések szerepeltetésének okát, ha úgy gondolják, hogy a becslésekből valamilyen előny származik. Ha a többi (érvényes és megfelelő) becslés között kevés a mennyiségi eltérés, a további megfontolások alapjául a legkonzervatívabb eredményt kell választani. Ha a többi becslés között jelentős mennyiségi különbség mutatkozik, a regisztrálónak el kell döntene, hogy ezek az eltérések befolyásolhatják-e (a biztonságos felhasználás igazolása

¹ Az adatkészletet (Q)SAR-modell létrehozására használják.

szempontjából) a kockázatértékelést és/vagy az osztályozást és címkézést.

Ha a (Q)SAR-becslés mennyiségi eredményt ad, ne feledje, hogy **minél közelebb van a szabályozási küszöbértékhez a becsült eredmény, annál pontosabbnak kell lenni a becslésnek**. Ha például egy (Q)SAR-modell alapján az LC₅₀ (halakon végzett 96 órás vizsgálat esetén) becsült értéke 1,2 mg/L, ennek a becsült értéknek teljes mértékben megbízhatónak kell lenni annak biztosítása érdekében, hogy az anyag tényleges LC₅₀ értéke nem alacsonyabb a CLP szabályozási küszöbértéknél (1 mg/L). Ezzel szemben, ha az összes (Q)SAR-eredmény (még a legrosszabb esettel számoló, illetve a túl konzervatívak is) nem haladja meg az adott szabályozási küszöbértéket, ez alátámaszthatja a kísérleti vizsgálatról való eltérést.

3. A (Q)SAR-becslés ellenőrzése

3.1 Érvényes a (Q)SAR-modell?

A REACH XI. mellékletének 1.3. pontja értelmében a (Q)SAR-modell érvényessége az első teljesítendő feltétel a (Q)SAR-modell alkalmazásához. Ennek ellenőrzéséhez az ECHA az OECD (Q)SAR-modellek validálására vonatkozó alapelveit² követi. Az alábbi öt alapelv alapján a (Q)SAR-modellt a következőknek kell jellemeznie:

1. **Meghatározott végpont:** a modellnek a REACH VII-X. mellékletében felsorolt végponttal egyező végpontra kell becslést adnia. Például, ha a modell becslései általánosságban „mutagenitást” jeleznek, azok nem fogadhatók el önmagukban. A modellnek egy adott kísérlet eredményét kell előrejelezni, például „pozitív”, „negatív” vagy „nem egyértelmű” baktériumokon végzett reverz mutagenitási vizsgálat esetében (azaz a REACH VII. melléklet 8.4.1. pontjában előírt Ames-teszt). Valamely végponttal kapcsolatos túl általános becslésre másik példa az ismételt dózisu toxicitás szempontjából legkisebb megfigyelhető ártalmas hatást okozó szint (LOAEL) általános becslése, amely hatásmechanizmusok, célszervek, fajok vagy protokollok sokaságán alapuló LOAEL-adatok tanulóhalmazából származik. Ez az alapelv a becsléseknek a dokumentum későbbi részében ismertetett megfelelőségéhez kapcsolódik.
2. **Egyértelmű algoritmus:** a modell alapját képező algoritmusnak rendelkezésre kell állnia, hogy biztosítsa a számítás átláthatóságát és reprodukálhatóságát. Aligha fogadhatók el egy olyan modell becslései, amely esetén (az ECHA számára) nem áll rendelkezésre az algoritmus ahhoz, hogy ellenőrizze a működését és reprodukálja a becsléseket. Különösen, különleges óvintézkedésekre van szükség, ha nem átlátható és nehezen reprodukálható módszereket használtak a (Q)SAR-modell felépítéséhez (pl. a mesterséges neurális hálózatok sok szerkezeti deszkriptort használnak).
3. **Meghatározott alkalmazhatósági tartomány:** ismertetni kell az alkalmazhatósági tartományt és a modell korlátait, hogy vizsgálni lehessen az alkalmazhatósági tartományt az adott becslés szempontjából (lásd a jelen dokumentum 3.2. fejezetét). Az alkalmazhatósági tartomány ismertetésére szolgáló leggyakoribb módszerekkel kell vizsgálni az egyéni deszkriptorok tartományait és a szerkezeti fragmensek jelenlétét a tanulóhalmazban. Nem fogadhatók el egy olyan modell becslései, amely nem tartalmaz információt az alkalmazhatósági tartományról.

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)

4. **Alkalmos mértékrendszer a modell illesztési képességének, robusztusságnak, becslőképességnek meghatározására:** ez az alapelv a modell statisztikai ellenőrzésének szükségét fejezi ki. A belső ellenőrzésre (illesztési képesség, robusztusság) és a külső ellenőrzésre (becslőképesség) vonatkozó statisztikának rendelkezésre kell állni. Regressziós modelleknél például a regressziós modell statisztikája megadható a korrelációs együttható (R^2), kereszt-validációs (pl. „leave-one-out” - egyet kihagyó - eljárásból) korrelációs együttható (Q^2) és a modell standard hibáján (s) keresztül. Megjegyezzük, hogy 0,7 alatti R^2 , 0,5 alatti Q^2 vagy 0,3 feletti s a (Q)SAR-modell esetleges alacsony teljesítményére figyelmezteti a (Q)SAR alkalmazóját. A külső ellenőrzést a vegyületek külső halmazból történő becslésével kell végezni, vagyis amit nem használtak a modell kidolgozásához. A külső ellenőrzésre vonatkozó statisztika hasznos a becsléshez kapcsolódó bizonytalanság becsléséhez.
5. **A hatásmechanizmus magyarázata, ha lehetséges:** a modellenél alkalmazott deskriptorok és a becslés tárgyát képező végpontok közötti okozati összefüggés indoklása növeli a becslések megbízhatóságát, pl. egy bőrszenzibilizációt előrejelző SAR-modell alapját képezhetik szerkezeti figyelmeztetések. Ha megadják a bőrszenzibilizációhoz kapcsolódó szerkezeti figyelmeztetések indoklását (például fehérjekötésre képes elektrofil csoportokat zárnak be), a becslés megbízhatóságát növeli a modell eredményeinek értelmezhetősége.

Általánosságban, javasoljuk, hogy egy alaposan dokumentált modellre vagy a regisztrációs dokumentációhoz csatolt (Q)SAR-modell bejelentésére szolgáló formátumra (QMRF) hivatkozzanak. A QMRF-fel kapcsolatos további részletekért lásd az *Útmutató a tájékoztatási követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez*, R.6 fejezet: (Q)SAR és anyagok csoportosítása R.6.1.9.1 alfejezetét. A [JRC \(Q\)SAR-modell adatbázisa](#) (QMRF könyvtár) célja a JRC-hez szakértői felülvizsgálat céljából benyújtott (Q)SAR-modellekkel kapcsolatban tájékoztatás nyújtása.

A REACH szerinti (Q)SAR-modellek esetén nincs hivatalos elfogadási eljárás, és nem is terveznek ilyet. A (Q)SAR-modellek érvényességét, alkalmazhatóságát és megfelelőségét egyedileg vizsgálják a cél vegyi anyaggal kapcsolatban végzett becsléssel.

MEGJEGYZÉS: Valamely érvényes (Q)SAR-modell nem feltétlenül ad érvényes becslést. Szükséges annak értékelése, hogy az anyag a (Q)SAR modell alkalmazhatósági tartományába esik-e, hogy az eredmények megfelelőek-e az osztályozás és címkézés és/vagy a kockázatértékelés céljaira, valamint hogy az alkalmazott módszerről megfelelő és megbízható dokumentáció készült-e.

3.2 A (Q)SAR-modell alkalmazhatósági tartományába esik az anyag?

Fontos ellenőrizni, hogy a célanyag a modell alkalmazhatósági tartományába esik-e. Az alkalmazhatósági tartomány koncepcióját azért vezették be, hogy vizsgálni tudják annak a vegyi anyagnak a valószínűségét, amelyre a (Q)SAR tanulóhalmaz kiterjed. Az alkalmazhatósági tartományon kívül eső becslések rendszerint nem megbízhatók, és alkalmazásukat nehéz indokolni. Annak ellenőrzéséhez, hogy az anyag a modell alkalmazhatósági tartományába esik-e, az alábbi elemek ellenőrzése jelenti az egyik gyakorlati módszert:

1. **Deskriptor tartomány:** az előző fejezetben ismertettek szerint a modell alkalmazhatósági tartományának alapját a vegyi anyagok deskriptorainak tartománya képezheti, amelyek a tanulóhalmazokban található (pl. molekulatömeg, log Kow stb.). Ha tehát ezeket a tartományokat meghatározták, a (Q)SAR-modell alkalmazójának ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyag ezekbe a tartományokba esik-e. A deskriptoroknak normális eloszlást kell követni, és ha jelentős eltérések vannak,

ezeket meg kell magyarázni. Klaszterek vagy egyéb anomáliák az adatok eloszlásában (az egyik vagy mindkét, a függő és független változó tekintetében) érvénytelenítheti a modellt és annak becslését.

- Szerkezeti fragmens tartomány:** a (Q)SAR-modell alkalmazójának ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyag (al)rendszerit (vagyis a funkciós csoportokat vagy értelmezhető fragmenseket) tartalmazza-e a tanulóhalmaz. Továbbá, a (Q)SAR-modell alkalmazójának azt is ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyag egy adott fragmensének példányai meghaladják-e a tanulóhalmaz összes vegyületében a fragmens maximális számát (ha például a cél vegyi anyagnak három hidroxilcsoportja van, míg a tanulóhalmazban lévő bármely vegyületnek legfeljebb kettő hidroxilcsoportja, akkor a cél vegyi anyag az alkalmazhatósági tartományon kívül esik).
- Hatásmechanizmus és anyagcsere tartománya, ha lehetséges:** ezen elemek ellenőrzése bonyolult, de nagyon értékes a becslés megbízhatóságának alátámasztásához. Az OECD QSAR Toolbox eszközt is lehet használni. Az eszköz keretében a „profilozó módszerek” azt jelezhetik, hogy a vegyi anyagnak van-e olyan releváns hatásmechanizmusa, amelyre a (Q)SAR-modell nem terjed ki (vagyis az algoritmus / hatásmechanizmus tartománya nem terjed ki), míg – a QSAR Toolbox „Profiling” (Profilozás) moduljában szintén elérhető – „Metabolism/Transformations” (Metabolizmus/Átalakulások) olyan metabolitokat / bomlástermékeket jelezhet, amelyeket figyelembe kell venni. Az anyagok felszívódása, eloszlása, metabolizmusa és kiválasztása tekintetében a cél vegyi anyag és a tanulóhalmazban lévő vegyi anyagok között esetleges jelentős eltérések érvényteleníthetik az egyébként érvényes modell becslését. Ezekkel a szempontokkal az eszközök kifejezetten nem foglalkoznak, és adott esetben a modelltől elkülönítetten kell azokat figyelembe venni.
- Hasonló anyag a tanulóhalmazban:** a modell tanulóhalmazában lévő szoros szerkezeti hasonlóságok növelik a becslés megbízhatóságát. Ha a tanulóhalmaz rendelkezésre áll, és a szoftver nem teszi meg automatikusan, a felhasználónak rá kell keresni a szoros hasonlóságokra vagy manuálisan (kis halmaz esetén) vagy szerkezeti kereső funkciókkal rendelkező IT-eszköz segítségével.
- A modell becsléseinek pontossága hasonlóság esetén:** ha vannak a célszállhoz hasonló anyagok, amelyek esetében az adott végponttal kapcsolatos kísérleti eredmények ismertek (pl. hasonlóságok a tanulóhalmazban, az ellenőrző halmazban vagy bármely más forrásban), a modellt lehet alkalmazni ezen hasonló anyagokkal kapcsolatos becslésre, és ezek a becslések összevethetők a kísérleti eredményekkel (hogy látható legyen, milyen pontos a modell e hasonló anyagok esetében).
- Szempontok egyes anyagok esetén:** először is, amint azt a 2.2. fejezetben ismertettük, különleges szempontokat kell figyelembe venni az UVCB-anyagok, a több összetevőből álló anyagok, az adalékanyagok, a szennyezők, a metabolitok és a bomlástermékek esetén. Másodsorban, a legtöbb (Q)SAR-modellt szerves vegyi anyagokra vonatkozóan dolgozták ki, és bizonyos típusú vegyi anyagok, például ionizálható anyagok (pl. sók, gyenge savak és bázisok), nagy molekulatömegű anyagok (pl. polimerek), esetlegesen hidrolizálható anyagok (pl. észterek, karbamátok), felületaktív anyagok (pl. szénhidrogén lánc hidrofil fejjel) és izomerek (pl. sztereoizomerek, tautomerek) sajátosságaival nem foglalkoznak.

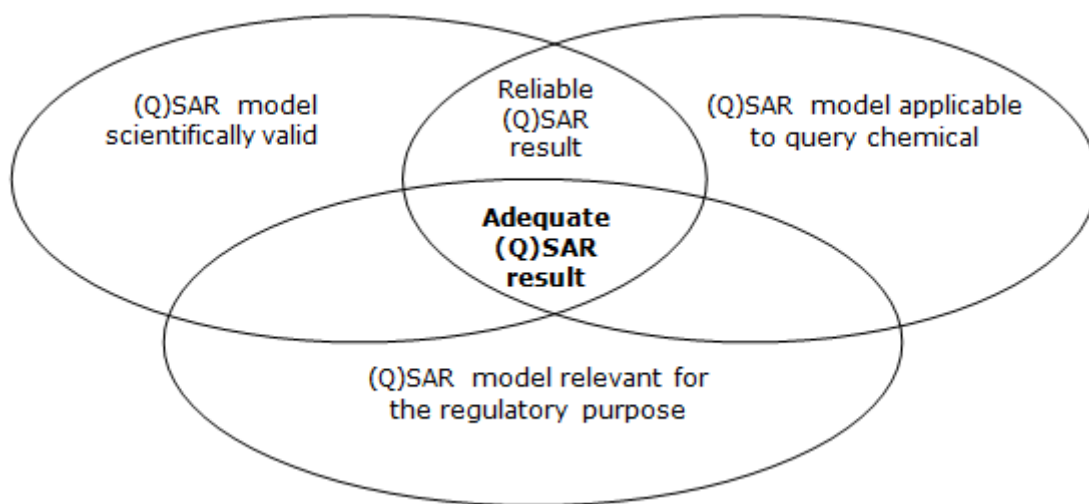
3.3 Megfelel-e a becslés az osztályozás és címkézés és/vagy a kockázatértékelés céljára?

Ahhoz, hogy a (Q)SAR-becslés megfelelő legyen, nem csak megbízhatónak (vagyis érvényes (Q)SAR-modellből kell származnia, és annak alkalmazhatósági tartományába kell esnie), de a szabályozói döntés szempontjából is relevánsnak kell lennie.

A becslésnek az osztályozás és címkézés és/vagy a kockázatértékelés céljának való megfelelése jelentősen függ a végponttól. Esetlegesen további információ szükséges a szabályozói döntéssel összefüggésben a becslésnek a megfelelőség szempontjából történő értékeléséhez.

Éppen ezért minden egyes becslés esetén vizsgálni kell az érvényességet (teljesül-e a modell tudományos érvényességére vonatkozó öt OECD-alapelv?), az alkalmazhatóságot (várható-e megbízható előrejelzés, ha a szóban forgó anyagra alkalmazzuk a modellt?) és a relevanciát (létrejött-e az az információ, amely a kockázatértékeléshez és /vagy az osztályozáshoz és címkézéshez szükséges?).

1. ábra: Kritériumok egy megfelelő (Q)SAR-modell meghatározásához



(Q)SAR model scientifically valid	Tudományosan érvényes (Q)SAR-modell
Reliable (Q)SAR result	Megbízható (Q)SAR-eredmény
Adequate (Q)SAR result	Megfelelő (Q)SAR-eredmény
(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose	Szabályozási szempontból megfelelő (Q)SAR-modell
(Q)SAR model applicable to query chemical	Vegyí anyag lekérdezésére alkalmazható (Q)SAR-modell

A C&L és a kockázatértékelés a vizsgálatok (és végpontok) szempontjából jól meghatározott követelményeken, küszöbértékeken és bizonytalansági elemzésen alapulnak.

A (Q)SAR-modell eredményeinek tehát az előírt kísérleti vizsgálatok során megállapított eredményekkel egyenértékűnek kell lenni.

Az alábbiakban néhány példát mutatunk be a nem megfelelő modellekre:

- Jelenleg nem léteznek a magasabb szintű végpontok komplexitását teljes körűen lefedő (Q)SAR-modellek (pl. ismételt dózisú toxicitás vagy reprodukciós toxicitás). Tehát e végpontokkal kapcsolatban önálló információként a (Q)SAR-modellek alkalmazása nem fogadható el. Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálat például sok adatpontot jelenít meg egyes szövetekben bekövetkező hatások tekintetében (célszervi toxicitás), és nem csak a kimutatható káros hatással nem járó dózisszint (NOAEL) releváns. A hatáseredmények miatt más vizsgálatokra is szükség van, például reprodukciós toxicitási vagy célszervi toxicitási vizsgálatra egyetlen expozícióval / ismételt expozícióval (STOT SE/RE).

- Ha mennyiségi eredményre van szükség [pl. származtatott hatásmentes szint (DNEL) megállapítása vagy osztályozás céljából], és a modell csak minőség becsléseket ad (pl. negatív vagy pozitív eredmény), akkor a modell valószínűleg nem felel meg a célra.
- A szabályozási küszöbértékhez közeli becslések esetén a becslés bizonytalanságait óvatosan kell vizsgálni. Ha a szájon át, patkányon végzett vizsgálat során a becsült LD50 érték nem haladja meg az osztályozási küszöbértéket, de a modell standard hibája és/vagy a becslés hibája a különbségnél nagyobb, a becslés valószínűleg nem megfelelő.
- Baktériumokon végzett reverz mutagenitási vizsgálat (Ames-teszt) esetén előírás, hogy a (Q)SAR modell tanulóhalmazának olyan kísérleti eredményeket kell tartalmazni, amelyek lefedik az öt baktériumtörzset metabolikus aktiválás bekövetkezése és hiánya esetén (S9). Ezeket az információkat fel kell tüntetni a modell dokumentációjában és lehetőleg a becslésről készült jelentésben is.
- Halakra gyakorolt toxikus hatásra vonatkozó olyan (Q)SAR-modelleket, ahol a tanulóhalmazban lévő vegyi anyagok esetén a kísérleti eredményeket az OECD 204. vizsgálati irányelve (14 napos vizsgálat) alapján határozták meg, nem lehet halakra gyakorolt hosszútávú toxikus hatás becslésére használni, mivel a vizsgálat időtartama túl rövid.
- Valamely vegyület biológiai lebonthatóságának felezési idejét előrejelző (Q)SAR-modell önmagában nem válthatja fel a szimulációs vizsgálatot, mivel a bomlástermékek meghatározására vonatkozó előírást nem teljesíti (REACH IX. melléklete, 9.2.3. pont szerinti előírások).

3.4 Hogyan adjuk meg a (Q)SAR-becslést a IUCLID-ben?

A korábban a 2.4., 3.1., 3.2. és 3.3. fejezetben ismertettek szerint, az alábbi adatokat kell megadni a IUCLID-ben:

- Információ a (Q)SAR-modell érvényességéről;
- Annak ellenőrzése, hogy az anyag a (Q)SAR-modell alkalmazhatósági tartományába esik; és
- Az osztályozás és címkézés és/vagy a kockázatértékelés céljából az eredmények megfelelőségének vizsgálata.

Ezt a három adatot a (Q)SAR-modell bejelentésére szolgáló formátumnak (QMRF) és a (Q)SAR-becslés bejelentésére szolgáló formátumnak (QPRF) megfelelően kell összeállítani.

Ezek a formátumok megtalálhatók az [Útmutató a tájékoztatási követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez](#) R.6.1.9.1 és R.6.1.10.1 alfejezeteiben.

A QMRF-et általában a modell kifejlesztője bocsátja rendelkezésre, míg a QPRF kifejezetten a becsléshez igazodik, ezért a regisztrálónak kell összeállítani a szoftver jelentésében és kézikönyvében lévő információk segítségével.

(Q)SAR-becslés esetén a végpontvizsgálati rekordot a következők szerint kell kitölteni a IUCLID-ben.

„Administrative data” (Adminisztratív adatok) mező

- A „Type of information” (Információtípus) mezőben a következő van kiválasztva: „(Q)SAR”.

- Az „Adequacy of study” (Vizsgálat megfelelősége) mező használatával meghatározható, hogy a becslés elsődleges vizsgálat, megalapozó vizsgálat vagy bizonyítékok súlyán alapuló megközelítés keretében használják.
- A „Reliability” (Megbízhatóság) mezőben adható meg a megbízhatósági pontszám, de ne feledje, hogy (Q)SAR-becslésekre általában legfeljebb 2-est adhat.

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


...

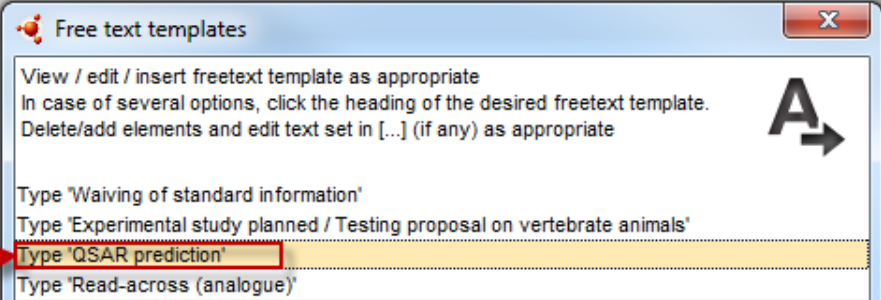
Reliability

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

- A „Justification for type of information (Információ típusának indoklása) mezőben a QMRF-ben és QPRF-ben szereplő adatokkal egyenértékű adatok adhatók meg. Egy szabad szöveges sablon segít kitölteni a mezőt, amely a  gombra kattintva és a „Type 'QSAR prediction'” ((Q)SAR-becslés típusa) opciót kiválasztva érhető el.

Justification for type of information

 X



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)'

- Az „Attached justification” (Csatolt indoklás) mező használható a QMRF és a QPRF csatolására.

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” („Adatforrás”) mezősor

- A „Title” (Cím) mezőben kell megadnia szoftver nevét és verzióját és/vagy a modell címét. A „Year” (Év) mezőben kell megadni a szoftver vagy a (Q)SAR-modell megjelenésének évét. Továbbá, a „Bibliographic source” (Szakirodalmi forrás) mezőben kell még információt adni a (Q)SAR-modellről.

- A „Data access” (Adat elérhetősége) mező információt nyújt a becslés hozzáférhetőségéről.

Data source ^

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” (Anyagok és módszerek) mezősor

A „Guideline” (Irányelv) (a „Test guideline” (Vizsgálati irányelv) táblázatban) vagy a „Principles of method if other than guideline” (Módszer elvei, nem irányelv) mezőt kell kitölteni.

- A „Guideline” (Irányelv) mezőben a felhasználó választhatja az „other guideline” (egyéb irányelv) opciót, ebben az esetben a mellette lévő mezőben viheti be a szöveget. Itt hivatkozhat például az R.6 (Q)SAR-ról szóló REACH-útmutatóra vagy a tanulóhalmazhoz szükséges adatok előállítására használt vizsgálati irányelvekre.
- A „Principles of method if other than guideline” (Módszer elvei, nem irányelv) mezőben a felhasználó további adatokat vagy hivatkozásokat adhat meg a (Q)SAR-modellel kapcsolatban.

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” (Vizsgált anyagok) mezősor

- A „Test material information” (Vizsgált anyag információi) mezőben ahhoz az anyaghoz mutató linket kell elhelyezni, amelyre vonatkozóan becslést végeztek.
- A SMILES-kódot a „Specific details on test material used for the study” (A vizsgálatához használt vizsgált anyag további adatai) mezőben kell megadni.

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene

Specific details on test material used for the study

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

MEGJEGYZÉS: a regisztrált anyag több összetevőt és/vagy szennyezőt tartalmazhat. Ilyen esetben hasznos lehet minden egyes összetevő / szennyező esetén külön-külön végpontvizsgálati rekordot és (Q)SAR-becslés bejelentésére szolgáló formátumot (QPRF) létrehozni annak érdekében, hogy minden egyes vegyi anyagot be lehessen mutatni (különösen ajánlott, ha az összetevőknek különböző tulajdonságaik vannak, és ezáltal különböző modellek, értékelések stb. alkalmazására van szükség).

„Results and discussion” (Eredmények és diszkussziók) mezősor

- A (Q)SAR-becslés eredményét az eredménnyel kapcsolatos strukturált mezőkben kell megadni. Ez lehetővé teszi, hogy az eredménnyel kapcsolatos mezőkből a felhasználó automatikusan átvigye az adatokat a kémiai biztonsági jelentésbe (CSR) a IUCLID jelentéskészítő alkalmazásakor. A „Results and discussions” (Eredmények és diszkussziók) mezősorban kitöltendő mezők a végponttól függenek.

Javasoljuk a Regisztrálási és PPORD dokumentációk létrehozása c. kézikönyv áttekintését az eredmények kitöltésével kapcsolatos iránymutatásért.

Results and discussion ^

Partition coefficient

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

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

Details on results

Any other information on results incl. tables ^

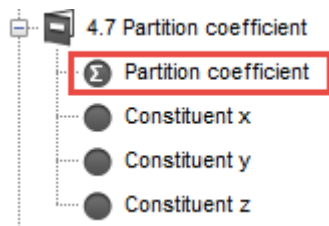
Normal Default font A B I U

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

- Ha nem lehetséges a sikeres technikai hiánytalansági ellenőrzéshez szükséges összes mezőt kitölteni, a „Remarks” (Megjegyzések) mezőt (a táblázat jobb oldalán alul) vagy az „Any other information on results incl. Tables” (Minden egyéb, eredménnyel kapcsolatos információ, táblázatok is) mezőt kell használni ehelyett.

Végpontvizsgálati összefoglalás

Ezenfelül ajánlatos készíteni egy végpontvizsgálati összefoglalást, ha egynél több végpontvizsgálati rekord áll rendelkezésre, és ajánlatos elvégezni az adott végpont átfogó értékelését. Ez lehetővé teszi az információk automatikus átvitelét a CSR-ba az IUCLID jelentéskészítő alkalmazásakor.



4. Gyakorlati példák

Ez a fejezet ismerteti, hogyan kell vizsgálni a QSAR-becslések megbízhatóságát. Az értékelés a szoftvertől és a cél végponttól függ. A fejezetben ismertetett példák alapját a leggyakrabban használt ingyenes szoftverek képezik. Az a tény, hogy a példákban ezeket a szoftvereket használjuk, nem jelenti azok előnyben részesítését az ECHA részéről.

A QSAR-modelleket általában szakértők alkalmazzák. A gyakorlati példákkal az a célunk, hogy a kevésbé tapasztalt személyek számára is lehetővé tegyük a QSAR-modellek alkalmazását és értelmezését legalább néhány végpont vonatkozásában (mint az alábbi példákban).

A példákban szereplő szoftverek több végpont vonatkozásában adnak becslést. Szoftverenként azonban csak egy végpontot (ami egy REACH-előírásnak felel meg) alkalmazunk minden egyes példában. A legtöbb esetben ugyanazon szoftver különböző végpontokra adott becsléseit hasonló módon közlik (és lehet értékelni).

Az alábbi végpontokban a következő négy végpontra adunk becslést: log Kow, könnyű biológiai lebonthatóság, rövid távú toxicitás halakon és akut toxicitás emlősökön. Ezeket a végpontokat a REACH VII. vagy VIII. melléklete szerinti, fizikokémiai tulajdonságokra, környezeti sorsra, ökotoxikológiai és toxikológiai információkra vonatkozó előírások példajaként választottuk ki.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Bevezetés

Az n-oktanol/víz megoszlási hányados valamennyi évi 1 tonnát meghaladó mennyiségben gyártott vagy behozott anyag esetében REACH-előírás (REACH VII. melléklete). Általában úgynevezett log Kow vagy log P logaritmus értéként fejezik ki.

Számos QSAR-modell alkalmas log Kow becslésére. Az egyik leggyakrabban használt szoftver – az EPI Suite részét képező – KOWWIN. A KOWWIN „fragmens konstans” módszert használ a Kow becslésére. A fragmens konstans módszerek a kémiai szerkezetet kisebb szerkezeti fragmensekre (atomokra vagy nagyobb funkciós csoportokra) osztják. Minden fragmenshez tartozik egy előzetesen hozzárendelt együttható, amelyet fragmens konstansnak neveznek. A log Kow becsült értékét a kémiai szerkezetben megjelenő valamennyi fragmens konstans összegzésével állapítják meg.

Az EPI Suite™ jelen kézikönyv készítésekor aktuális verzióját – 4.11 – használtuk a példához.

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

b) A becslés megbízhatóságának ellenőrzése

A QSAR-modellel kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Az algoritmus leírása	Elérhető a KOWWIN Súgójának ³ „Methodology” (Módszertan) c. részében.	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét.
Statisztika (illesztési képesség és robusztusság)	Elérhető a KOWWIN Súgójának „Accuracy & Domain” (Pontosság és tartomány) c. részében.	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét.
Az alkalmazhatósági tartománnyal kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Általános alkalmazhatósági tartomány (a modell által tartalmazott / nem tartalmazott kémiai osztályok)	Megtalálható az EPI Suite kezdő oldalán („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> ”) (A célzott alkalmazhatósági tartományba a szerves vegyi anyagok tartoznak. A szervetlen vegyi anyagok és a szerves fémvegyületek általában a tartományon kívül esnek.) és a KOWWIN Súgójában az „Ionisation” (Ionizáció) és a „Zwitterion Considerations” (Ikerionnal kapcsolatos szempontok) c. részekben.	Amint azt a jelen gyakorlati útmutató 3.2. fejezetének 6. pontjában ismertettük, különös figyelmet kell fordítani bizonyos típusú vegyi anyagokra. A KOWWIN tartalmaz néhány „korrekciót” az ionizálható és az ikerionos anyagok vonatkozásában ezen anyagok esetén az alacsony becslőképesség finomítására.
Deszkriptor tartomány	Elérhető a KOWWIN Súgójának „Accuracy & Domain” (Pontosság és tartomány) c. részében.	A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyag a tanulóhalmazban lévő vegyületek molekulatömeg-tartományába esik-e (azaz 18 és 720 között van).
Szerkezeti fragmens tartomány	A KOWWIN „Results” (Eredmények) ablaka tartalmazza a cél vegyi anyagban talált fragmenseket (és számukat). A KOWWIN Súgójának D. függelékében szerepel a tanulóhalmaz bármely egyedi vegyületében előforduló	A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyagban talált fragmensek száma („NUM” oszlop a KOWWIN „Results” (Eredmények) ablakában) nem haladja meg e fragmensnek a tanulóhalmaz bármely egyedi vegyületében előforduló maximális számát („Training set/Max” oszlop a KOWWIN Súgójának D. függelékében).

³A KOWWIN Súgója a KOWWIN ablak felső részén található „Help” (Súgó) fülre kattintva érhető el.

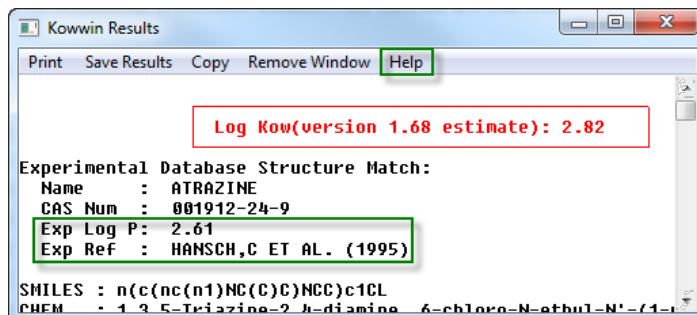
	fragmensek maximális száma.	Megjegyzések egyes anyagokkal kapcsolatban: - Néhány anyag esetében a KOWWIN korrekciós tényezőket ad. Ebben az esetben a felhasználónak ugyanazt a fentebb ismertetett ellenőrzést kell elvégezni a fragmensek számára vonatkozóan. - Néhány anyag esetében a hányadost becslik (ebben az esetben megjegyzésként adják meg a KOWWIN „Results” (Eredmények) ablakában). Ne feledje, hogy ez a becslés az általános becslés bizonytalanságát növeli.
Tanulóhalmaz és ellenőrző halmaz	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
	<p>A tanulóhalmazt és az ellenőrző halmazt a KOWWIN Súgójának „Accuracy & Domain” (Pontosság és tartomány) c. részének alján található linkeken keresztül lehet letölteni.</p> <p>Az első link kémiai neveket, a log Kow kísérleti és becsült értékeit tartalmazó excel fájlra mutat: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>A második link az excel fájlban szereplő adatokat és további szerkezeti adatokat tartalmazó SDF fájlra mutat:⁴ http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy vannak-e szoros hasonlóságok a tanulóhalmazban és az ellenőrző halmazban (vagy manuálisan az excel fájlban vagy automatikusan az SDF fájlban). Ha vannak szoros hasonlóságok, a felhasználónak ellenőrizni kell, hogy azokat milyen pontosan becsülte meg a KOWWIN.</p>

c) További információk EPI Suite-tel kapcsolatban

- Az EPI Suite súgó fájlok a különböző becslési programokban (pl. KOWWIN, BIOWIN stb.) nem pontosan ugyanaz a tartalomjegyzéke. A felhasználónak ezért át kell néznie az egyes súgó fájlokat a becslés megbízhatóságának ellenőrzéséhez szükséges információk megtalálása érdekében (a KOWWIN esetén a fenti táblázathoz hasonlóan).

⁴ Számos program képes olvasni SDF fájlt. Ezek a szoftverek lehetővé teszik a felhasználóknak a vegyi anyagok megjelenítését, a legszorosabb szerkezeti hasonlóságok vagy sajátos anyagok keresését. Néhány ilyen szoftver ingyenes (pl. a Knime vagy az OECD QSAR Toolbox).

- Az EPI Suite több programja megjeleníti a cél vegyi anyag kísérleti eredményeit, ha az a tanulóhalmaz vagy az ellenőrző halmaz része. A KOWWIN-nak például kb. 13 500 kísérleti log Kow értéket tartalmazó adatbázisa van, és ha a cél vegyi anyag esetében rendelkezésre áll egy kísérleti log Kow érték, az megjelenik a „Results” (Eredmények) ablakban. Ebben az esetben javasoljuk, hogy két külön végpontvizsgálati rekordban adja meg a kísérleti adatot és az EPI Suite becslést.



4.2 Könnyű biológiai lebonthatóság (VEGA)

a) Bevezetés

A könnyű biológiai lebonthatóság valamennyi évi 1 tonnát meghaladó mennyiségben gyártott vagy behozott anyag esetében REACH-előírás (REACH VII. melléklete). A könnyű biológiai lebonthatósággal kapcsolatos vizsgálat fő eredménye a vegyi anyag biológiailag könnyen lebonthatóként vagy biológiailag nem könnyen lebonthatóként történő osztályozása.

A VEGA platform különböző végpontokra vonatkozóan több QSAR-modellt tartalmaz. Az egyik modell a könnyű biológiai lebonthatóságra vonatkozóan ad becslést (az Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri által kifejlesztett modell). A modell alapját szerkezeti figyelmeztetések képezik.

A modell négyféle alrendszer (azaz fragmenst) tartalmaz, amelyek biológiailag nem könnyen lebontható, biológiailag esetlegesen nem könnyen lebontható, biológiailag könnyen lebontható és biológiailag esetlegesen könnyen lebontható besorolásúak. A cél vegyi anyag minden esetben biológiailag nem lebontható, ha legalább egy fragmens biológiailag nem könnyen lebontható besorolású.


A VegaNIC jelen kézikönyv készítésekor aktuális verzióját – 1.1.0 – használtuk a példához.

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

b) A becslés megbízhatóságának ellenőrzése

A (Q)SAR-modellel kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Az algoritmus leírása	Elérhető a „Guide to Ready Biodegradability Model” ⁵ dokumentumban (Útmutató a könnyű biológiai lebonthatóság modellhez) (az 1.2, 1.4 és 1.5 fejezetében).	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét.
Statisztika (illesztési képesség és robosztusság)	Elérhető a „Guide to Ready Biodegradability Model” dokumentumban (Útmutató a könnyű biológiai lebonthatóság modellhez) (az 1.6 fejezetben).	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét.

Az alkalmazhatósági tartománnyal kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Általános alkalmazhatósági tartomány (a modell által tartalmazott / nem tartalmazott kémiai osztályok)	Részben megtalálható a becslésről készült VEGA-jelentésben.	Ha a VEGA-jelentés 1. fejezetében háromnál kevesebb arany csillag szerepel, ez azt jelzi, hogy legalább egy probléma felmerült a becsléssel kapcsolatban, ezért lehet, hogy a becslés nem megbízható. Ebben az esetben a felhasználónak alaposan meg kell vizsgálni a problémákat. Felhívjuk a figyelmet, hogy ezeket a problémákat a VEGA-jelentés 3.2. fejezete fejti ki részletesen. Továbbá, amint azt a jelen gyakorlati útmutató 3.2. fejezetének 6. pontjában ismertettük, különös figyelmet kell fordítani bizonyos típusú vegyi anyagokra.

⁵ Az útmutató a VEGA programból tölthető le a „SELECT” (Kiválasztás) fülre, majd az „Environ” fülre, végül a „Ready Biodegradability model (IRFMN)” szöveg melletti kérdőjel ikonra  kattintva.

Deszkriptor tartomány	Nem alkalmazható, mivel a modell alapját fragmensek / szerkezeti figyelmeztetések képezik.	<p>A modell tanulóhalmazának alapját az OECD 301C irányelvnek megfelelően végzett kísérletek képezik. Az irányelvet alkalmazva néhány anyag nem megbízható eredményt hozott (pl. vízben rosszul oldható, illékony és abszorpciós anyagok). Ha tehát a célanyag vízben rosszul oldható, magas gőznyomással vagy magas log K_{oc} értékkel rendelkezik, a felhasználónak szem előtt kell tartani, hogy a becslés hibás lehet.</p> <p>Továbbá, a felhasználónak ellenőrizni kell, hogy vannak-e szoros hasonlóságok a tanulóhalmazban (különösen, ha a célanyag nagy molekulatömegű).</p>
Szerkezeti fragmens tartomány	Elérhető a „Guide to Ready Biodegradability Model” dokumentumban (Útmutató a könnyű biológiai lebonthatóság modellhez) és a becslésről készült VEGA-jelentésben.	<p>Ha a cél vegyi anyagot a modell útmutatójának 1.4 és 1.5 fejezetében szereplő fragmensek nem tartalmazzák, a szoftverrel nem készíthető becslés.</p> <p>Továbbá, a VEGA-jelentés 3.2. fejezetében az „Atom Centred Fragments similarity check” (Központi atomot tartalmazó fragmensek hasonlósági ellenőrzése) esetében az ACF index <1, ez azt jelzi, hogy cél vegyi anyag legalább egy központi atomot tartalmazó fragmensét a tanulóhalmaz vegyületei nem tartalmazzák (vagy ritkán vannak jelen). Ebben az esetben a felhasználónak kell meghatározni, hogy (adott esetben a jelentés 4.1. fejezetében szereplő) hiányzó / ritka fragmensek hatással lehetnek-e a biológiai lebonthatóságra.</p>

Tanulóhalmaz és ellenőrző halmaz	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
	Elérhető a „Training set (plain text with SMILES)” ⁶ (Tanulóhalmaz (egyszerű szöveg SMILES-kóddal) nevű fájlban.	A fájl tartalmazza a tanulóhalmaz és az ellenőrző halmaz vegyületeinek SMILES-kódjait. A VEGA-jelentés 3.1. fejezete tartalmazza a tanulóhalmazban és az ellenőrző halmazban talált leginkább hasonló vegyületeket. A felhasználónak ellenőrizni kell ennél a résznél, hogy ezek a vegyületek nagyon hasonlóak-e a cél vegyi anyaggal, és a kísérleti eredményeik megegyeznek-e a becsléssel.

c) További információk a VEGA-val kapcsolatban

Ha a tanulóhalmazban vagy az ellenőrző halmazban van a cél vegyi anyagra vonatkozó kísérleti eredmény, ez az adat a VEGA-jelentés 1. fejezetében szerepel. Ebben az esetben a felhasználónak információt kell szereznie erről a kísérletről – pl. a QSAR Toolbox-ban rákeres erre a kísérletre –, és egy ehhez a kísérlethez létrehozott végpontvizsgálati rekordban meg kell adni a kísérlet részleteit.

4.3 Rövid távú toxicitás halakon (ECOSAR)


a) Bevezetés

A halakon végzett rövid távú toxicitási vizsgálat valamennyi évi 10 tonnát meghaladó mennyiségben gyártott vagy behozott anyag esetében REACH-előírás (REACH VIII. melléklete). A megállapítandó végpont LC50, amely a halak 50%-ának pusztulását előidéző halálos koncentráció.

Az ökológiai szerkezet-aktivitási összefüggés (ECOSAR) szoftver a vízi toxicitás, beleértve a halakra gyakorolt rövid távú toxicitást is, tekintetében becslést adó QSAR-modellek gyűjteménye. A legtöbb ECOSAR-modell alapját a log Kow és a toxicitás (LC50 vagy EC50) közötti összefüggések képezik, és különböző szerkezeti osztályokat vesznek figyelembe.

MEGJEGYZÉS: Az EPI Suite-et és az ECOSAR-t összevetve, az ECOSAR-t önálló programként fejlesztették ki és tartják fenn. Annak ellenére, hogy ha az ECOSAR legújabb verzióját (v.1.11) tartalmazza is az EPI Suite legújabb verziója (v.4.11), az ECOSAR önálló program használatát javasoljuk, mivel ez tájékoztatja a felhasználót, ha a cél vegyi anyag esetében létezik kísérleti eredmény, míg az EPI Suite-be integrált ECOSAR nem rendelkezik

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

⁶ A fájl a VEGA programból tölthető le a „SELECT” (Kiválasztás) fülre, majd az „Environ” fülre, végül a „Ready Biodegradability model (IRFMN)” szöveg melletti kérdőjel ikonra  kattintva.

b) A becslés megbízhatóságának ellenőrzése

A (Q)SAR-modellel kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Az algoritmus leírása	Elérhető az ECOSAR Súgó-jában ⁷ az „Interpreting QSAR Class Ref Docs” című részben és az egyes kémiai osztályoknál a „QSAR Equation Document” (QSAR egyenlet dokumentuma) dokumentumban.	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét.
Statisztika (illesztési képesség és robusztusság)	Elérhető az ECOSAR Súgó-jában, az egyes kémiai osztályoknál a „QSAR equation document” dokumentumban.	Lásd a jelen gyakorlati útmutató 3.1. fejezetét. A felhasználónak például az alábbiakat kell ellenőrizni: <ul style="list-style-type: none"> - R^2 (azaz korrelációs vagy determinációs együttható) nem túl alacsony (pl. nem 0,7 alatti), - Az adatpontok száma nem túl kevés. Ez különösen azért fontos, mert több ECOSAR-osztály csak egy vagy kevés adatpontot tartalmaz, ami nem megbízható becsléshez vezethet. - A lineáris regressziót nem korreláló adatpontokra alakítják ki.

⁷ Az ECOSAR Súgója az ECOSAR ablak felső részén található „Help” (Súgó) fülre kattintva érhető el.

Az alkalmazhatósági tartománnyal kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
<p>Általános alkalmazhatósági tartomány (a modell által tartalmazott / nem tartalmazott kémiai osztályok)</p>	<p>Elérhető az ECOSAR Súgó-jában, a „Chemicals that should not be profiled” (Nem profilozható vegyi anyagok), a „Surfactants” (Felületaktív anyagok) és a „Special ECOSAR classes/dyes” (Speciális ECOSAR osztályok/festékek) című részekben.</p>	<p>A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy a vegyi anyag az ECOSAR-ral „nem profilozható”, vagy valamely speciális ECOSAR-osztály alkalmazásával becslés készíthető a vonatkozásában.</p> <p>Továbbá, ne feledje, hogy a legtöbb ECOSAR-modell alapját a log Kow és a toxicitás (LC50 vagy EC50) közötti összefüggések képezik, amelyek a vegyi anyagok vizes fázison keresztül történő felvételével foglalkoznak.</p> <p>Nagyon hidrofób vagy nagyon szorpciós anyagok esetén az élelmiszerből történő felvétel is egy fontos expozíciós útvonal lehet.</p> <p>Továbbá, az anyagok egyéb tulajdonságai sajátos hatásmechanizmust idézhetnek elő (pl. a fehérjekötő anyag valószínűleg reaktívabb).</p> <p>Végül, azt is figyelembe kell venni, hogy néhány, (a toxicitási alapmodellel összehasonlítva) túlzott toxicitást mutató kémiai osztályt még nem tartalmaz az ECOSAR program.</p>
<p>Deszkriptor tartomány</p>	<p>Elérhető az ECOSAR Súgó-jában, az egyes kémiai osztályoknál a „QSAR equation document”-ben és az ECOSAR „Results” (Eredmények) ablakában.</p>	<p>A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy a cél vegyi anyag molekulatömege legfeljebb 1000. A cél vegyi anyag molekulatömege az ECOSAR „Results” (Eredmények) ablakában található.</p> <p>Ha a vegyület log Kow értéke meghaladja az adott osztályra vonatkozó modell maximális log Kow értékét (pl. halakon végzett 96 órás LC50 vizsgálat esetén az egyes osztályok modelljeinél a maximális log Kow 2,6 és 8,2 közötti, gyakran 5), vagy ha a becsült hatás (pl. halakon végzett 96 órás LC50 vizsgálat esetén) meghaladja a vegyület vízben való oldhatóságát, lehet, hogy a becslés nem megbízható, és a hosszú távú toxicitási adatok lehetnek a megfelelőbbek. Az alábbi c) pont ad további iránymutatást ezen elemek ellenőrzésével kapcsolatban.</p>

Szerkezeti fragmens tartomány	Meghatározható az egyes kémiai osztályoknál a „QSAR equation document” dokumentumban („dyes” (festékek) és „surfactants” (felületaktív anyagok) speciális osztályok kivételével).	Minden egyes „QSAR equation document” megadja az adott osztályra vonatkozó modell tanulóhalmazát. Ezek a tanulóhalmazok tartalmazzák a CAS-számot és a kémiai nevet (kivéve, ha azok bizalmas kezelését (CBI) kérték). Ez manuális tevékenységet igényel, mivel a tanulóhalmazok szerkezetileg nem kereshető formátumúak. Szükség esetén elérhetők a kémiai szerkezet meghatározását segítő szoftverek. ⁸ Továbbá, nem határozható meg a modell teljes szerkezeti tartománya, ha tanulóhalmaz tartalmaz CBI vegyületeket.
Tanulóhalmaz és ellenőrző halmaz	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
	Az összes modell tanulóhalmaza (a festékekre és felületaktív anyagokra vonatkozó speciális osztályok kivételével) elérhető az egyes kémiai osztályok „QSAR equation document”-jéből. A tanulóhalmazban lévő egyes vegyületeket azonban bizalmasan kezelik (CBI). Ellenőrző (teszt) halmazok nem léteznek az ECOSAR-ban. ⁹	A felhasználónak ellenőrizni kell, hogy vannak-e szoros hasonlóságok az adott speciális osztályra vonatkozó modell tanulóhalmazában (a megadott CAS-számok vagy kémiai nevek alapján). Ha vannak szoros hasonlóságok, a felhasználónak össze kell hasonlítani a becült és a kísérleti értékeket.

c) További információk az ECOSAR-ral kapcsolatban

- Az ECOSAR-ban az összes becslés (a felületaktív anyagok és a festékek kivételével) a log Kow értéken alapul. Az ECOSAR a Kow értékre alapbeállításként a KOWWIN alkalmazásával ad becslést. Ha a felhasználók azonban rendelkeznek megbízható mért log Kow értékkel, azt kell megadniuk az adatbeviteli képernyőn (lásd az alábbi képernyőképet). A modell ezt az értéket figyelembe veszi, amely csökkenti a becslés bizonytalanságát.

⁸ Több szoftver lehetővé teszi a felhasználóknak a kémiai szerkezet meghatározását a CAS-számból vagy a kémiai névből. Néhány ilyen szoftver ingyenes (pl. a Chemspider vagy az OECD QSAR Toolbox).

⁹ Több szakmailag felülvizsgált publikáció értékeli azonban az ECOSAR külső teljesítményét.

- Ha a tanulólalmazban van a cél vegyi anyagra vonatkozó kísérleti eredmény, ez az adat az ECOSAR „Results” (Eredmények) ablakában megjelenik (lásd az alábbi ábrát: Elérhető mért adatok az ECOSAR tanulólalmazban). Ebben az esetben javasoljuk, hogy két külön végpontvizsgálati rekordban adja meg a kísérleti adatot és az ECOSAR becslést.

Available Measured Data from ECOSAR Training Set						
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

- Ha a vegyületet egy speciális osztályhoz (pl. „Aldehydes, mono” - Aldehydekek, mono - osztály) sorolták be, ezen osztály hatásszintjét kell figyelembe venni, és nem csak a „Neutral organics” (Semleges szerves anyagok) osztályét (vagyis az alaptoxicitási potenciál). Általában, ha a szoftver több osztályt azonosít, javasoljuk valamelyik osztályból a legkonzervatívabb hatásszint használatát (és ezen osztályok potenciális szinergista toxicitási hatását figyelembe venni).
- Minden „QSAR equation document” az adott osztályra jellemző, és közülük néhány több információt tartalmaz a többinél az „APPLICATION” (Alkalmazás) és a „LIMITATIONS” (Korlátozások) cím alatt (lásd az alábbi példákat). A felhasználóknak ezért alaposan át kell olvasni azon osztályra / végpontra vonatkozó „QSAR equation document”-et, amely tekintetében becslést kívánnak végezni.

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.

- Amint azt b) pont alatti táblázatban ismertettük (lásd a deszkriptor tartományt), ha a vegyület log Kow értéke meghaladja az adott osztályra vonatkozó modell maximális log Kow értékét, vagy ha a becsült hatás meghaladja a vegyület vízben való oldhatóságát, lehet, hogy a becslés nem megbízható (lásd az ECOSAR „Results” (Eredmények) ablakát lentebb).

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)

- Az ökotoxicitás krónikus értékeire (ChV) adható becslés az ECOSAR-ral. A felhasználóknak azonban az alábbi elemekre kell figyelni:
 - Az ezen krónikus értékekre becslést adó (Q)SAR-modellek gyakran kis és nagyon kis tanulóhalmazokon alapulnak.
 - A krónikus érték (ChV) a megfigyelhető hatást nem okozó koncentráció (NOEC) és a megfigyelhető hatást okozó legalacsonyabb koncentráció (LOEC) geometriai átlaga. A REACH értelmében azonban a NOEC-et a vízi élőlényekre gyakorolt hosszú távú toxicitás adatainak értékelésére használják. A NOEC meghatározható a ChV $\sqrt{2}$ -vel való elosztásával.
 - Az akut-krónikus arányokat (ARC-ket) az ECOSAR akkor használja, amikor a mért adatok hiányoznak valamely osztályon belül. Ezeket a becsléseket az ECOSAR „Results” (Eredmények) ablakában felkiáltójel (!) jelöli (lásd az alábbi képernyőképet), és körültekintő megfontolást igényelnek.

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 Akut toxicitás patkányokon (T.E.S.T.)

a) Bevezetés

Az akut orális toxicitás valamennyi évi 1 tonnát meghaladó mennyiségben gyártott vagy behozott anyag esetében REACH-előírás (REACH VII. melléklete). Az OECD vizsgált irányelvnek megfelelően vizsgált fajként a patkányt javasoljuk, és a megállapítandó végpont az LD50 (általában mg/testtömeg-kg).

Az akut orális toxicításra becslést adó legtöbb szoftver a US EPA által ingyenesen közzétett T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool) kivételével kereskedelmi. A szoftver az alábbi négy módszert kínálja a patkányokra gyakorolt akut orális toxicitás becslésére: hierarchikus, FDA, a legközelebbi szomszéd és a konszenzusos módszer.

A konszenzusos módszer egyszerűen úgy ad becslést a toxicításra vonatkozóan, hogy a másik három módszer (hierarchikus, FDA és a legközelebbi szomszéd módszer) alapján becsült toxicitási értékek átlagát veszi.

A konszenzusos módszert javasoljuk, mivel a másik három módszerrel összehasonlítva ezzel érhető el a legjobb eredmények a becslés pontosságát és áttételét illetően. A konszenzusos módszerből származó becslés megbízhatóságának ellenőrzéséhez a felhasználónak a másik három módszer megbízhatóságát kell vizsgálni. Ennélfogva, az alábbi táblázatban szereplő információk mind a négy módszerre vonatkoznak.

A T.E.S.T. jelen kézikönyv készítésekor aktuális verzióját – 4.1 – használtuk a példához.

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

b) A becslés megbízhatóságának ellenőrzése

A (Q)SAR-modellel kapcsolatos adatok	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
Az algoritmus leírása	Elérhető a T.E.S.T. Használati útmutatójának ¹⁰ 1.2 és 2.2, „QSAR methodologies” című fejezetében.	<p>A négy módszert átláthatóan ismerteti a Használati útmutató 2.2 fejezete. Felhívjuk a figyelmet, hogy egyik sem tartalmazza a hatásmechanizmus magyarázatát.</p> <p>A hierarchikus és az FDA módszer klaszterezésen és genetikai algoritmusokon alapul, amelyek a cél vegyi anyagtól függő egyenletekhez (és deskriptorokhoz) vezetnek.</p> <p>A legközelebbi szomszéd módszer esetén a toxicitás becsült értéke a tanulóhalmazban lévő három leginkább hasonló vegyi anyag (szerkezeti hasonlóságok) toxicitásának átlaga.</p>

¹⁰ A Használati útmutató a T.E.S.T. ablak jobb felső részén található „Help” (Súgó) fülre kattintva érhető el.

<p>Statisztika (illesztési képesség és robusztusság)</p>	<p>Elérhető a T.E.S.T. Használati útmutatójának 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 és 4.4.1 fejezetében.</p>	<p>A Használati útmutató 4.4.1 fejezetében foglaltak szerint R^2 a hierarchikus, az FDA és a legközelebbi szomszéd módszer esetén 0,6-nál kevesebb, és $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ mind a négy módszer esetén 0,1-nél több.</p> <p>Ennélfogva, ezek a módszerek nem teljesítik az elfogadható becslőképesség feltételeit a T.E.S.T. Használati útmutatójának 2.3.1 fejezetében foglaltak szerint.</p> <p>Továbbá, a Használati útmutató 4.4.1 fejezetében ez áll: <i>„Erre a végpontra a becslés statisztikája nem volt olyan jó, mint más végpontoknál. Ez nem meglepő, mivel ez a végpont magasabb fokú bizonytalanságot mutat, és a többi végpontnál nehezebb lemodellezni.”</i></p>
<p>Az alkalmazhatósági tartománnyal kapcsolatos adatok</p>	<p>Hol találja ezeket az adatokat?</p>	<p>Hogyan használja ezeket az adatokat?</p>
<p>Általános alkalmazhatósági tartomány (a modell által tartalmazott / nem tartalmazott kémiai osztályok)</p>	<p>Elérhető a T.E.S.T. Használati útmutatójának 3.4 fejezetében.</p>	<p>A Használati útmutató 3.4 fejezetében például ez áll: <i>„a sókat, a nem meghatározott izomeres keverékeket, a polimereket vagy keverékeket eltávolítottuk [a tanulóhalmazból]”.</i></p> <p>Ezekre az anyagtípusokra ezért nem adható becslés a T.E.S.T.-tel.</p>

<p>Deszkriptor tartomány</p>	<p>Információk a T.E.S.T. Használati útmutatójának 2.1, 2.2.1 és 2.2.2 fejezetében található.</p>	<p>A hierarchikus és az FDA módszer esetében a cél vegyi anyagtól függően 797 deszkriptor használható a modell egyenletében.</p> <p>Ezek a módszerek csak akkor adnak becslést, ha a cél vegyi anyag a klaszterben lévő vegyi anyagokra vonatkozó deszkriptor értékek tartományán belül van (a klaszter modellben megjelenő deszkriptorok esetén).</p> <p>A legközelebbi szomszéd módszer esetén a cél vegyi anyag és a szerkezetileg hasonló anyagok közötti deszkriptor-eltéréseket a T.E.S.T. nem veszi figyelembe.</p> <p>A fenti három módszerrel adott becslések megbízhatóságának növelése érdekében a felhasználó esetlegesen ellenőrizheti, hogy a cél vegyi anyag a klaszterben lévő vegyületek (vagy három legközelebbi szomszéd) log Kow és molekulatömeg tartományain belül van-e.</p>
<p>Szerkezeti fragmens tartomány</p>	<p>További információ a T.E.S.T. Használati útmutatójának 2.2.1 és 2.2.2 fejezetében található.</p>	<p>A hierarchikus és az FDA módszer csak akkor ad becslést, ha a klaszterben lévő vegyületek a cél vegyi anyagban lévő minden egyes fragmensből legalább egy példányt tartalmaznak.</p> <p>A legközelebbi szomszéd módszer esetén a cél vegyi anyag és a szerkezetileg hasonló anyagok közötti szerkezeti eltéréseket a T.E.S.T. nem veszi figyelembe.</p> <p>A felhasználóknak ezért ezt a T.E.S.T. jelentést átnézve kell ellenőrizni.</p>

Tanulóhalmaz és ellenőrző halmaz	Hol találja ezeket az adatokat?	Hogyan használja ezeket az adatokat?
	<p>A négy módszer eredményeiről készült jelentés először az ellenőrző halmazban (vagyis a becslő halmazban vagy külső teszhalmazban) lévő leginkább hasonló vegyi anyagokra vonatkozó becsléseket, ezután a tanulóhalmazban lévő leginkább hasonló vegyi anyagokra vonatkozó becsléseket jeleníti meg.</p> <p>Továbbá, a tanulóhalmazt és az ellenőrző halmazt SDF fájlként az alábbi weboldal alján található linken keresztül lehet letölteni: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>Az egyes módszerek eredményeiről készült jelentésben az ellenőrző és tanulóhalmazban lévő hasonló anyagokra vonatkozóan elvégzett becslések esetében a felhasználónak ellenőrizni kell az alábbiakat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ezek a becslött értékek közel vannak-e a kísérleti értékekhez; és • e hasonló anyagok esetén az átlagos abszolút hiba nem nagyobb-e a teljes halmaz átlagos abszolút hibájánál (zöld helyett piros cella jelenne meg).

c) További információk a T.E.S.T.-tel kapcsolatban

- Ha a tanulóhalmazban vagy az ellenőrző halmazban (vagyis a becslő halmazban vagy külső teszhalmazban) van a cél vegyi anyagra vonatkozó kísérleti eredmény, ez az adat az eredményekről készült T.E.S.T.-jelentésben szerepel (lásd a „Note”-ot (Megjegyzés) az alábbi képernyőképen). A felhasználó a forrás nevére kattintva ellenőrizheti a kísérleti értéket (az alábbi példában a „ChemidPlus”-ra kattintva). Ebben az esetben javasoljuk, hogy két külön végpontvizsgálati rekordban adja meg a kísérleti adatot és a T.E.S.T. becslést.

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.

- Néhány módszer (a hierarchikus, az FDA és a csoporthoz való hozzájárulás módszere) megadja a „Prediction interval”-t (predikciós intervallum, vagyis 90%-os megbízhatósági intervallum) az eredményekről szóló jelentésben. A módszerek alkalmazásakor a felhasználónak ellenőrizni kell, hogy ez az intervallum nincs átfedésben valamely szabályozási küszöbértékkel (pl. CLP, perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vagy kockázatértékelési küszöbértékkel).

1. függelék: A REACH szerinti végpontokhoz kapcsolódó QSAR-modellek

A jelen függelékben felsorolt QSAR szoftverek széles körben ismertek, és tájékoztatást adnak a REACH alapján regisztrálóknak az egyes REACH szerinti végpontokhoz kapcsolódó QSAR-modellekről. A függelékben azonban nem az összes elérhető szoftver szerepel, továbbá nem a szabályozási célból validált QSAR-modellek listáját tartalmazza. Mindenesetre, a REACH-ben előírt legtöbb toxikológiai és az ökotoxikológiai információ ritkán adható meg csak QSAR-becslésekkel.

a. Fiziko-kémiai végpontok

Végpont	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
Olvadáspont/fagyáspont	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Ingyenes
Forráspont	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Normál forráspont	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Forráspont/ gőznyomás modul	Díjköteles
Relatív sűrűség	T.E.S.T. (US EPA)	Sűrűség	Ingyenes
Gőznyomás	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Gőznyomás 25°C-on	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Forráspont/ gőznyomás modul	Díjköteles
Felületi feszültség	T.E.S.T. (US EPA)	Felületi feszültség 25°C-on	Ingyenes
Vízben való oldhatóság	EPI Suite (US EPA)	WSKOW és WATERNT	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Vízben való oldhatóság 25°C-on	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Aqueous Solubility Module (Vízben való oldhatóság modul)	Díjköteles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module (Fiziko-kémiai és biogyógyszerészeti modul)	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET deskriptorok	Díjköteles
Megoszlási együttható (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	LogP modellek	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP modul	Díjköteles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module (Fiziko-kémiai és biogyógyszerészeti modul)	Díjköteles
	JChem (ChemAxon)	LogP/logD prediktor	Díjköteles
Lobbanáspont	T.E.S.T. (US EPA)	Lobbanáspont	Ingyenes
Disszociációs állandó	Dán QSAR adatbázis (DTU)	pKa az ACD/Labs-tól	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa modul	Díjköteles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module (Fiziko-kémiai és	Díjköteles

		biogyógyszerészeti modul)	
	JChem (ChemAxon)	pKa prediktor	Díjköteles
Viszkozitás	T.E.S.T. (US EPA)	Viszkozitás 25°C-on	Ingyenes

b. Környezeti sorsra és terjedési útvonalra vonatkozó végpont

Végpont ¹¹	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
Hidrolízis	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Ingyenes
Könnyű biológiai lebonthatóság	Dán QSAR adatbázis (DTU)	A DTU-nak nincs a könnyű biológiai lebonthatósággal kapcsolatos modulja	Ingyenes
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN és BioHCwin	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	IRFMN modell	Ingyenes
	CATALOGIC (LMC)	Több OECD 301 modell	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Aerobic Biodegradability model (Aerob biológiai lebonthatósággal kapcsolatos modul)	Díjköteles
	Meta-PC (MultiCASE)	Aerobic Microbial Biodegradation (aerob mikrobiális biológiai lebonthatóság) szakértői szabályok	Díjköteles
Biológiai felhalmozódás vízi élőlényekben	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Biológiai felhalmozódással kapcsolatos tényező	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan és KNN/Read-Across modellek	Ingyenes
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellcsomag	Díjköteles
	CATALOGIC (LMC)	Két BCF alapmodell	Díjköteles
Adszorpció-/deszorpció-szűrés	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Ingyenes

¹¹ A vízben, üledékben vagy talajban végzendő szimulációs vizsgálatra és a bomlástermékek meghatározására vonatkozó REACH-előírás nem szerepel a táblázatban, mivel – tudásunk szerint – erre a végpontra vonatkozóan nem létezik QSAR szoftver / modell.

c. Ökotoxikológiai végpontok

Végpont ¹²	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
Rövid távú toxicitás halakon	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Tűzcselle (Pimephales promelas) 96 ó LC50 a DTU-tól	Ingyenes
	ECOSAR (US EPA)	Hal, 96 ó, LC50	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Tűzcselle (Pimephales promelas) LC50 (96 ó)	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN osztályozás és KNN/Read-Across modell	Ingyenes
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicitás modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellcsomag	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Tűzcselle (Pimephales promelas) LC50	Díjköteles
Long-term toxicity to fish (Hosszú távú toxicitás halakon)	ECOSAR (US EPA)	Fish, ChV ¹³	Ingyenes
Rövid távú toxicitás gerinctelen víziállatokon	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Nagy vízibolha (Daphnia magna) 48 ó EC50 a DTU-tól	Ingyenes
	ECOSAR (US EPA)	Daphnia, 48 ó, LC50	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Nagy vízibolha (Daphnia magna) LC50 (48 ó)	Ingyenes
	VEGA (DEMETRA)	Nagy vízibolha (Daphnia magna) LC50 (48 ó)	Ingyenes
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicitás modul	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia EC50	Díjköteles
Hosszú távú toxicitás gerinctelen víziállatokon (Daphnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Ingyenes
Toxicitás vízi növényeken (alga)	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Pseudokirchneriella subcapita 72 ó EC50 a DTU-tól	Ingyenes
	ECOSAR (US EPA)	Zöld alga, 96 ó, EC50	Ingyenes
Rövid távú toxicitás szárazföldi gerinctelen állatokon	ECOSAR (US EPA)	Földgiliszta, 14 napos, LC50	Ingyenes

12 Az alábbi REACH-előírások nem szerepelnek a táblázatban, mivel – tudomásunk szerint – ezekre a végpontokra vonatkozóan nem létezik QSAR szoftver / modell: toxicitás vízi mikroorganizmusokon (eleveniszap-respiráció gátlás vizsgálat),

Hosszú távú toxicitás üledéklakó organizmusokon,
Hosszú távú toxicitás szárazföldi gerinctelen állatokon,
Rövid távú toxicitás szárazföldi növényeken,
Hosszú távú toxicitás szárazföldi növényeken,
Toxicitás szárazföldi mikroorganizmusokon; és
Hosszú távú toxicitás madarakon.

13 Lásd a gyakorlati útmutató 4.3. fejezetének c) pontját e krónikus értékekkel kapcsolatos további információért.

d. Toxikológiai végpontok

Végpont	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
Akut toxicitás	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Modellek rágcsálókra gyakorolt akut toxicitásra vonatkozóan az ACD/Labs-tól	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Szájon át, patkány, LD50	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Akut toxicitás modul	Díjköteles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicitás modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox modellcsomag	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Szájon át, patkány, LD50 és inhalációs toxicitás patkányokon, LC50	Díjköteles
Bőrirritáció vagy bőrkorrózió	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Bőrirritációs modell	Ingyenes
	OECD QSAR Toolbox	Bőrirritáció vagy bőrkorrózió esetén a BfR felvételi (és kizárási) szabályai	Ingyenes
	ToxTree (JRC)	Bőrirritáció / bőrkorrózió	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation (irritációs) modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modellcsomag	Díjköteles
	Derek (Lhasa)	(Bőr)irritációs figyelmeztetések	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Skin irritancy (Bőrirritáció)	Díjköteles
Szemirritáció	OECD QSAR Toolbox	Szemirritáció / szemkorrózió esetén a BfR felvételi (és kizárási) szabályai	Ingyenes
	ToxTree (JRC)	Szemirritáció és -korrózió	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation (irritációs) modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modellcsomag	Díjköteles
	Derek (Lhasa)	(Szem)irritációs figyelmeztetések	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Ocular irritancy (Szemirritáció)	Díjköteles
Bőrszenzibilizáció	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Allergic Contact Dermatitis (allergiás kontakt dermatitisz) modell	Ingyenes
	OECD QSAR Toolbox	Bőrszenzibilizáció esetén fehérjekötődésre történő figyelmeztetések az OASIS-tól	Ingyenes
	ToxTree (JRC)	Skin sensitisation reactivity domains (Bőrszenzibilizáció reaktivitási területei)	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	CAESAR modell	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation (irritációs) modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modellcsomag	Díjköteles
	Derek (Lhasa)	Bőrszenzibilizáció	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Bőrszenzibilizáció	Díjköteles

Végpont	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
	TIMES (LMC)	Bőrszenzibilizáció autooxidációval	Díjköteles
Ismételt dózisu toxicitás	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicitás modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Több modellcsomag kapcsolódik az ismételt dózisu toxicitáshoz	Díjköteles
	Derek (Lhasa)	Több végpont kapcsolódik az ismételt dózisu toxicitáshoz	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Patkány, krónikus (szájon át) LOAEL	Díjköteles
	Leadscope	Több modell kapcsolódik az ismételt dózisu toxicitáshoz	Díjköteles
<i>In vitro</i> génmutációs vizsgálat baktériumokon (Ames-teszt)	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Modellek Ames-teszthez	Ingyenes
	OECD QSAR Toolbox	Több profil (figyelmeztetés) kapcsolódik ehhez a végponthoz	Ingyenes
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicity (Mutagenitás)	Ingyenes
	ToxTree (JRC)	<i>In vitro</i> mutagenitással (Ames-teszt) kapcsolatos figyelmeztetések az ISS-től	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS és KNN/Read-Across modellek	Ingyenes
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoxicity (genotoxicitás) modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bakteriális mutagenitás modellcsomag	Díjköteles
	Derek és Sarah (Lhasa)	<i>In vitro</i> mutagenitás	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Ames mutagenitás	Díjköteles
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite és Non-human Genetic Toxicity Suite	Díjköteles
	TIMES (LMC)	Ames mutagenitás	Díjköteles
Mutagenitás (nem <i>in vitro</i> génmutáció baktériumban)	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Genotoxicitás végpontokhoz kapcsolódó modellek	Ingyenes
	OECD QSAR Toolbox	Több profil (figyelmeztetés) kapcsolódik a mutagenitáshoz	Ingyenes
	ToxTree (JRC)	Több döntési fa kapcsolódik a mutagenitáshoz	Ingyenes
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellcsomag	Díjköteles
	Derek (Lhasa)	<i>In vitro</i> kromoszómakárosodás	Díjköteles
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Díjköteles
	TIMES (LMC)	Több modell kapcsolódik a mutagenitáshoz	Díjköteles
Reprodukciós toxicitás	Dán QSAR adatbázis (DTU)	Endokrin végpontokhoz kapcsolódó modellek és a Teratogenic Potential in Humans (teratogén potenciál emberekben) modell	Ingyenes
	VEGA (IRFMN)	CAESAR és PG modellek	Ingyenes
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicitás modul	Díjköteles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Több modellcsomag kapcsolódik a reprodukciós és fejlődési toxicitáshoz	Díjköteles

Végpont	Szoftver	Modell / modul	Ingyenes vagy díjköteles
	Derek (Lhasa)	Több végpont kapcsolódik a reprodukciós toxicitáshoz	Díjköteles
	Discovery Studio (Accelrys)	Developmental Toxicity Potential (fejlődési toxicitási potenciál)	Díjköteles
	Leadscope	Több modell kapcsolódik a reprodukciós és fejlődési toxicitáshoz	Díjköteles
	TIMES (LMC)	Androgén, AHR és ösztrogén (receptor) kötő affinitás modellek	Díjköteles

e. Tájékoztató a dán (Q)SAR adatbázisról

2015. novemberben közzétették a dán (Q)SAR adatbázis új verzióját, amely az alábbi linken elérhető: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Az adatbázis fizikokémiai tulajdonságokra, ökototoxicitásra, környezeti sorsra, ADME-re és több, mint 600 000 kémiai szerkezetre vonatkozóan tartalmaz (Q)SAR-bebecsléseket.

Amennyiben lehetséges, a dán műszaki egyetem modelljeit és egyes kereskedelmi forgalomban kapható modelleket integráltak három, a Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) és SciQSAR szoftverrendszerbe. Az ACD/Labs és a US EPA (EPI Suite és ECOSAR) egyes bebecslési modelljeit is integrálták az adatbázisba.

Felhívjuk azonban a figyelmet, hogy az adatbázis nem biztosít lehetőséget a bebecslések finomítására úgy, mint az egyes forrás szoftverek (pl. ECOSAR). Továbbá, az adatbázis nem ismerteti olyan részletesen az eredményeket, mint a forrás szoftverek, és nem frissítik rendszeresen. Ennélfogva, amennyiben lehetséges, az adatbázis bebecsléseit össze kell hasonlítani magukból a forrás szoftverekből megállapított eredményekkel.

Annak a REACH regisztrálónak, aki a dán (Q)SAR adatbázisból származó bebecslést szeretne megadni a IUCLID regisztrálási dokumentációjában, ellenőriznie kell a (Q)SAR-modell érvényességét – a gyakorlati útmutató 3.1. pontjában szereplő elemek és a modell QMRF-jében szereplő adatok összehasonlításával –, és csatolnia kell QPRF-et a IUCLID végpontvizsgálati rekordhoz (minden bebecslés esetén).

2. függelék: További útmutatók és linkek

a. A (Q)SAR-modellekről információt tartalmazó útmutatók

Az [Útmutató a tájékoztatási követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez](#) több fejezet tartalmaz hasznos információkat:

R.4. fejezet: A rendelkezésre álló információk értékelése: a (Q)SAR modellekből kinyert nem vizsgálati adatok alkalmazását foglalja össze (R.4.3.2.1 alfejezet: (Q)SAR adatok)

R.6. fejezet: (Q)SAR és anyagok csoportosítása: tartalmaz egy részt a számítási módszerekről ((Q)SAR-ról szóló útmutató R.6.1 alfejezete)

R.7. fejezet: A végpontokra vonatkozó útmutató az érintett végpontokkal kapcsolatos releváns eszközöket és megközelítéseket mutatja be minden egyes végpont esetében külön.

R.8. fejezet: A dózis [koncentráció]-válasz összefüggése jellemzése az emberi egészség szempontjából: meghatározza, hogy az elérhető (Q)SAR modellek közül melyik lehet a legmegfelelőbb az emberi egészség szempontjából a veszélyek azonosítására, különösen a bizonyítékok súlyán alapuló megközelítést.

R.10. fejezet: A dózis [koncentráció]-válasz összefüggése jellemzése a környezet szempontjából: bemutat több, a becsült hatásmentes koncentráció (PNEC) meghatározására használható (Q)SAR eszközt (R.10.2.2.2 alfejezet: (Q)SAR és a csoportosítás megközelítése).

R.11 fejezet: PBT értékelés: perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vegyi anyagok esetén a lebomlásra és biológiai felhalmozódásra vonatkozó, nem kísérletekből származó adatok használatáról nyújt tájékoztatást.

b. Egyéb hasznos linkek

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

Az OECD globális portálja (eChemPortal):

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

Regisztrálási és PPORD dokumentációk létrehozása c. kézikönyv:

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

Gyakorlati útmutató a REACH regisztrálás során az állatkísérletek alternatíváinak alkalmazásáról a tájékoztatási követelmények teljesítése érdekében

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

Gyakorlati útmutató a kkv-k vezetői és a REACH koordinátorok számára az 1-10 t/év és a 10-100 t/év mennyiségre vonatkozó tájékoztatási követelmények teljesítéséről:

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

EURÓPAI VEGYIANYAG-ÜGYNÖKSÉG
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINNORSZÁG
ECHA.EUROPA.EU