

# Praktisk vägledning

# Tillämpning och redovisning av (Q)SAR

Version 3.1 – juli 2016

# ABC

Version	Ändringar	Datum
Version 1.0	Första utgåvan	Mars 2010
Version 2.0	Omarbetning av praktisk vägledning med avseende på struktur och innehåll. Uppdateringen innefattar följande: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrigering av brutna hyperlänkar i hela dokumentet.</li> <li>• Ändringar i skärmbilder från IUCLID med tillhörande text för ökad tydlighet.</li> <li>• Avsnitt 2 "Börja använda (Q)SAR-modeller" med avseende på förhållningssätt till verktyg som utvecklats i forsknings- och utvecklingsprojekt.</li> </ul>	December 2012
Version 3.0	Omarbetning av praktisk vägledning med avseende på struktur och innehåll. Uppdateringen innefattar följande: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uppdatering av information i avsnitt 2 och 3.</li> <li>• Tillägg av avsnitt (avsnitt 4) med praktiska exempel på hur man kan bedöma QSAR-prediktionernas tillförlitlighet med vissa QSAR-program.</li> <li>• Tillägg av bilaga (bilaga 1) med exempel (en icke-uttömmande förteckning) av (Q)SAR-program för var och en av de endpoints som krävs enligt Reach.</li> </ul>	Mars 2016
Version 3.1	Omarbetning av avsnitt 3.4 för att spegla de ändringar som IUCLID 6 innebär.	Juli 2016

## Praktisk vägledning – Tillämpning och redovisning av (Q)SAR

**Referens:** ECHA-16-B-09-SV  
**Kat. nummer:** ED-AE-10-005-SV  
**ISBN:** 978-92-9495-213-4  
**ISSN:** 1831-6697  
**DOI:** 10.2823/63741  
**Publ.datum:** juli 2016  
**Språk:** SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2016  
Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Om du har frågor eller kommentarer om detta dokument kan du skicka in dem genom att använda formuläret för informationsförfrågan Ange referens och publiceringsdatum.

Formuläret finns på Echas webbsida "Kontakt":

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

Ansvarsfriskrivning: Detta är en arbetsöversättning av ett dokument som ursprungligen offentliggjorts på engelska. Originalet finns på Echas webbplats.

### Europeiska kemikaliemyndigheten

Postadress: P.O. Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland  
Besöksadress: Annegatan 18, Helsingfors, Finland

## Innehållsförteckning

<b>1. INLEDNING</b>	<b>4</b>
<b>2. Börja använda (Q)SAR-modeller</b>	<b>5</b>
2.1 Definitioner.....	5
2.2 Ämnesbeskrivning .....	5
2.3 Experimentresultat .....	5
2.4 Villkor för användning av (Q)SAR-resultat .....	6
2.5 Strategi för användning av (Q)SAR-resultat .....	6
<b>3. ATT KONTROLLERA QSAR-PREDIKTIONER</b>	<b>7</b>
3.1 Är (Q)SAR-modellen giltig? .....	7
3.2 Faller ämnet inom (Q)SAR-modellens tillämpningsområde?.....	8
3.3 Kan modellens prediktioner användas för klassificering och märkning och/eller riskbedömning? .....	9
3.4 Så redovisar du en (Q)SAR-prediktion i IUCLID .....	11
<b>4. PRAKTISKA EXEMPEL</b>	<b>15</b>
4.1 Log Kow (EPI Suite) .....	15
4.2 Biologisk lättnedbrytbarhet (Vega).....	18
4.3 Akut toxicitet för fisk (ECOSAR) .....	21
4.4 Akut toxicitet för råttor (T.E.S.T.) .....	26
<b>BILAGA 1. QSAR-MODELLER SOM ÄR RELATERADE TILL REACH-ENDPOINTS</b>	<b>30</b>
<b>BILAGA 2. FLER VÄGLEDNINGSDOKUMENT OCH LÄNKAR</b>	<b>36</b>

## 1. Inledning

Enligt bilaga XI till Reach kan testförfarandet anpassas genom att använda icke-testmetoder, till exempel (kvantitativa) struktur-aktivitetssamband, (Q)SAR, under förutsättning att vissa krav uppfylls.

Denna praktiska vägledning utgör en fördjupning av kapitlet om (Q)SAR i den praktiska vägledningen om hur man använder alternativ till djurförsök för att uppfylla informationskraven i samband med registrering enligt Reach.

Vägledningen ger en översikt över viktiga aspekter när man gör prediktioner om ämnens egenskaper med hjälp av (Q)SAR-modeller, såsom dessa definieras i Reach-förordningen. Dessa aspekter beaktas även av Echa i samband med utvärdering av (Q)SAR-resultat. Vägledningen ger också praktiska exempel på god sed när det gäller prediktioner. Dessa exempel baseras på vanligt förekommande (Q)SAR-program som är kostnadsfria.

Avsnitt 2 i detta dokument ger allmän information om (Q)SAR och dess användning.

I avsnitt 3 förklaras de villkor som måste uppfyllas enligt Reach för att få använda (Q)SAR-prediktioner. Som registrant rekommenderas du att på ett tydligt sätt ta hänsyn till dessa villkor i ditt registreringsunderlag.

I avsnitt 4 ges praktiska exempel baserade på vanliga och kostnadsfria (Q)SAR-program.

Bilaga 1 innehåller en icke uttömmande lista med (Q)SAR-program för var och en av de endpoints som krävs enligt Reach.

I bilaga 2 hittar du länkar till andra vägledningsdokument och verktyg som ger större insikt i hur QSAR ska användas.

## 2. Börja använda (Q)SAR-modeller

### 2.1 Definitioner

Modeller för struktur-aktivitetssamband (SAR) och kvantitativt struktur-aktivitetssamband (QSAR) – gemensamt benämnda (Q)SAR – är teoretiska modeller som kan användas för att göra en kvalitativ eller kvantitativ prediktion av föreningars fysikalisk-kemiska och biologiska egenskaper (t.ex. en [eko]toxikologisk endpoint) samt av deras spridning och nedbrytning i miljön utifrån kunskapen om deras kemiska struktur.

En SAR-modell utgörs av ett kvalitativt förhållande som knyter en (sub)struktur till förekomsten eller avsaknaden av en egenskap eller aktivitet som är av intresse.

En QSAR-modell är en matematisk modell som är knuten till en eller flera kvantitativa parametrar som kan härledas från den kemiska strukturen till ett kvantitativt mått på en egenskap eller aktivitet.

När en endpoint för en viss kemikalie beräknas genom en (Q)SAR-modell kallas kemikalien i fråga för "målkemikalie" i detta dokument. I andra dokument kan en sådan målkemikalie kallas för "förfrågande förening" eller "insatsstruktur".

### 2.2 Ämnesbeskrivning

Den kemiska strukturen ska vara väldefinierad enligt [vägledning om identifiering och namngivning av ämnen i enlighet med Reach](#). Alla enskilda beståndsdelar i ämnen som består av flera beståndsdelar ska beaktas. Sammansättningen av väldefinierade ämnen ska också omfatta alla kända föroreningar (och tillsatser i förekommande fall).

När det gäller ämnen med okänd eller varierande sammansättning, komplexa reaktionsprodukter eller biologiskt material krävs expertbedömningar för att avgöra om det är möjligt att identifiera strukturer som är representativa för ämnet. Stabila omvandlingsprodukter ska också identifieras. En lämplig strukturell återgivning av kemikalien (Smiles, mol-fil osv.) erfordras som regel.

### 2.3 Experimentresultat

I allmänhet ska tillförlitliga och lämpliga (uppmätta) experimentresultat ha företräde framför beräknade värden för riskbedömning samt klassificering och märkning av farliga ämnen.

Därför är det avgörande att som första steg samla in all tillgänglig information om ett ämne, innan en (Q)SAR-modell används för att göra en prediktion om det ämnets särskilda egenskaper. Det finns många informationskällor på det här området; de beskrivs närmare i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. Kapitel R.3: Insamling av information](#).

Det bör observeras att bland dessa källor innehåller OECD:s [verktygslåda för QSAR](#) (OECD Toolbox) en av de största samlingarna offentligt tillgängliga uppgifter, inbegripet detaljer om hur de får användas.

Dessutom indikerar de flesta (Q)SAR-program om deras testuppsättningar<sup>1</sup> innefattar experimentresultat för målkemikalien. I sådana fall ska användaren prioritera dessa befintliga

---

<sup>1</sup> Använd datamängd för att konstruera (Q)SAR-modellen.

experimentdata framför prognostiserade data, förutsatt att det finns tillräckliga indikationer på att dessa experimentdata håller god kvalitet.

## 2.4 Villkor för användning av (Q)SAR-resultat

Flera (Q)SAR-modeller har integrerats i programvaror som är enkla att använda. Men erfarenhet av och genomgripande förståelse för (Q)SAR krävs för att kunna bekräfta tillförlitlighet och korrekthet.

Resultaten från (Q)SAR kan användas i stället för tester när de krav som anges i bilaga XI (1.3) till Reach uppfylls:

- (i) Resultaten erhålls från en (Q)SAR-modell vars vetenskapliga validitet har fastställts.
- (ii) Ämnet ska falla inom (Q)SAR-modellens tillämplighetsområde.
- (iii) Prediktionen ska vara i linje med regleringssyftet.
- (iv) All information ska vara väl dokumenterad.

Det förväntas att en bedömning av de första tre punkterna ovan infogas i registreringsunderlaget när ämnets egenskaper förutsägs med hjälp av (Q)SAR-modeller.

Avsnitt 3 i denna praktiska vägledning ger närmare information om hur denna bedömning kan göras.

## 2.5 Strategi för användning av (Q)SAR-resultat

Generellt **rekommenderas att (Q)SAR-resultat används som en del av en sammanvägd bedömning** eller som stödjande uppgifter. Som exempel kan (Q)SAR-prediktioner stödja resultat från tester som inte har utförts enligt god laboratoriesed (GLP) eller andra godkända riktlinjer, om dessa prediktioner stämmer med experimentresultaten. En samling av flera prediktioner med en kvalitet som inte kan hänföras ("not assignable") får inte i sig utgöra en anpassning.

När en (Q)SAR används **rekommenderas att alla (Q)SAR-modeller tillämpas** som registranten har tillgängliga för att endpointen ska kunna uppfyllas, i synnerhet om modellerna är oberoende av varandra (till exempel om algoritmerna grundas på olika deskriptorer, strukturella varningssignaler eller testuppsättningar). Överensstämmelse mellan prediktioner från oberoende och vetenskapligt giltiga (Q)SAR-modeller ökar prediktionernas tillförlitlighet.

Prediktioner som bara uppfyller vissa av kraven i bilaga XI (1.3) till Reach ska normalt inte tas med. Om det anses att det finns fördelar med att ändå ta med dem måste en förklaring av dessa fördelar tas med. Om återstående (hållbara och fullgoda) prediktioner visar små kvantitativa skillnader ska det mest konservativa resultatet väljas ut för ytterligare bedömning. Om sådana återstående prediktioner visar väsentliga kvantitativa skillnader måste registranten besluta om dessa skillnader kan påverka riskbedömningen (för att påvisa säker användning) och/eller klassificering och märkning.

Om resultatet av en (Q)SAR-prediktion är kvantitativt gäller att **ju närmare prediktionsresultatet ligger det lagstadgade tröskelvärdet, desto mer exakt måste prediktionen vara**. Exempel: Om en (Q)SAR-modell förutsäger en LC<sub>50</sub> (för fisk inom 96 timmar) på 1,2 mg/l, måste det beräknade värdet vara fullständigt tillförlitligt för att säkerställa att koncentrationen i ämnet inte understiger CLP-förordningens tröskelvärde på 1 mg/l. På motsvarande sätt kan ett undantag från krav om en experimentstudie bli aktuellt om alla (Q)SAR-resultat (inbegripet de som innebär sämsta tänkbara förhållande eller är extremt konservativa) håller sig på rätt sida om det relevanta lagstadgade tröskelvärdet.

## 3. Att kontrollera QSAR-prediktioner

### 3.1 Är (Q)SAR-modellen giltig?

Som anges i bilaga XI (1.3) till Reach är det första villkoret som ska uppfyllas för att få använda ett (Q)SAR-resultat att (Q)SAR-modellen är giltig. För att kontrollera detta följer Echa OECD:s principer för validering av (Q)SAR-modeller<sup>2</sup>. Dessa fem principer definierar vad en (Q)SAR-modell ska uppfylla för krav:

1. **En definierad endpoint.** Modellen måste förutsäga samma endpoint som skulle mätas för att uppfylla kraven i bilagorna VII–X till Reach. Prediktioner från en modell som generiskt förutser "mutagenitet" kan till exempel inte godtas som sådan. Modellen måste beräkna resultatet av ett specifikt test, till exempel "positivt", "negativt" eller "tvetydigt" i ett bakteriellt omvänt mutationstest (till exempel Ames test, som krävs i bilaga VII, punkt 8.4.1 till Reach). Ett annat exempel på en alltför bred endpoint är en övergripande prediktion av "toxicitet vid upprepad dosering, lägsta observerade effektnivå (LOAEL)" från en testuppsättning med LOAEL-data baserat på flera olika verkningssätt, målorgan, arter eller testprotokoll. Denna princip hänger samman med huruvida de prediktioner som beskrivs senare i dokumentet är tillräckliga.
2. **En entydig algoritm.** Algoritmen som ligger till grund för modellen måste göras tillgänglig för att säkerställa öppenhet och möjlighet att återskapa beräkningen. Prediktioner som utgår från en modell med en algoritm som Echa inte har tillgång till för att kunna bekräfta funktionen och upprepa prediktionerna kommer troligen inte att godkännas. I synnerhet krävs det särskilda försiktighetsåtgärder när det används metoder som är icke-transparenta och svåra att återskapa för att bygga (Q)SAR-modellen (till exempel bygga konstgjorda neurala nätverk genom att använda strukturdeskriptorer).
3. **Ett definierat tillämplighetsområde.** Tillämplighetsområdet och modellens begränsningar måste beskrivas för att kunna bedöma området för den aktuella prediktionen (se avsnitt 3.2 i detta dokument). De vanligaste metoderna för att beskriva tillämplighetsområdet är att ta hänsyn till de olika deskriptorernas räckvidd och huruvida det finns strukturfragment i testuppsättningen. Prediktioner gjorda utifrån en modell utan information om tillämplighetsområde kan inte godkännas.
4. **Lämpliga åtgärder för anpassningsgrad, robusthet och förutsägbarhet.** Genom denna princip uttrycks behovet av att modellen valideras statistiskt. Det måste finnas både statistik på intern (anpassningsgrad och robusthet) och extern validering (förutsägbarhet). För regressionsmodeller kan modellen exempelvis rapporteras genom korrelationskoefficienten ( $R^2$ ), korsvalidering av korrelationskoefficienten ( $Q^2$ ) (till exempel genom att utelämna en) och modellens standardavvikelse ( $s$ ).  $R^2$  under 0,7,  $Q^2$  under 0,5 eller  $s$  över 0,3 bör till exempel tolkas som en varning till användaren om att (Q)SAR-modellen kan leverera dåliga resultat. Den externa valideringen skulle ha gjorts genom att förutsäga föreningar från ett externt paket och alltså inte ett som har använts för att utveckla modellen. Statistik på den externa valideringen är viktig för att kunna beräkna hur osäkra prediktionerna är.
5. **En mekanisk tolkning, i den mån det är möjligt.** Resonerande om den tillfälliga koppling mellan deskriptorerna som används i modellen och den beräknade endpointen förbättrar prediktionernas tillförlitlighet. En SAR-modell som förutsäger

---

<sup>2</sup> [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)

hudsensibilisering kan till exempel baseras på strukturella varningssignaler. Om det finns en förklaring som påvisar de strukturella varningssignalernas samband med hudsensibiliseringen (till exempel att de innefattar elektrofila grupper som kan binda till proteiner), ökar prediktionens tillförlitlighet tack vare möjligheten att tolka modellens resultat.

I allmänhet rekommenderas att hänvisning görs till en väldokumenterad modell eller ett rapporteringsformat för (Q)SAR-modeller (QMRF) som har bifogats registreringsunderlaget. För en närmare beskrivning av QMRF, se *Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6: (Q)SAR-modeller och gruppering av ämnen (R.6.1.9.1)*. [Gemensamma forskningscentrumets \(JRC\) \(Q\)SAR-modell databas](#) (QMRF Inventory) är avsedd att ge information om (Q)SAR-modeller som har lämnats in till JRC för kollegial granskning.

Det finns inte – och det planeras inte heller att inrättas – något formellt anpassningsförfarande som är speciellt avsett för (Q)SAR-modeller inom ramen för Reach. (Q)SAR-modellernas validitet, tillämplighet och lämplighet bedöms enskilt för den prediktion som gjorts för målkemikalien.

OBS! En giltig (Q)SAR-modell ger inte nödvändigtvis en giltig prediktion. Det är nödvändigt att bedöma om ämnet faller inom tillämpningsområdet för (Q)SAR-modellen, att resultaten är tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning samt att tillräcklig och tillförlitlig dokumentation om den tillämpade metoden ges.

### 3.2 Faller ämnet inom (Q)SAR-modellens tillämpningsområde?

Det är viktigt att kontrollera att kemikalien i fråga faller inom modellens tillämplighetsområde. Begreppet tillämplighetsområde infördes i syfte att bestämma sannolikheten för att en kemikalie täcks av (Q)SAR-modellens testuppsättning. Prediktioner som faller utanför det här området är i normalfallet inte tillförlitliga och användningen blir svår att försvara. Ett praktiskt sätt att kontrollera om ett ämne faller inom ramen för tillämplighetsområdet är att kontrollera följande delar:

1. **Deskriptorområde.** Som nämnts i föregående avsnitt kan en modells tillämplighetsområde baseras på deskriptorvärdena för de kemikalier som är med i testuppsättningarna (till exempel molekylvikt eller log Kow). Om dessa värden har definierats bör den som använder (Q)SAR-modellen kontrollera att målkemikalien faller inom ramen för dessa värden. Deskriptorerna förväntas följa normala fördelningar, och om avvikelserna är väsentliga ska de förklaras. Kluster eller andra anomalier i datafördelningen (för antingen de beroende eller de oberoende variablerna, eller bådadera) kan göra modellen och dess prediktion ogiltig.
2. **Strukturfragmentområde.** Den som använder (Q)SAR-modellen ska kontrollera om målkemikaliernas (sub)strukturer (det vill säga funktionella grupper eller viktiga fragment) representeras i testuppsättningen. Dessutom ska den som använder (Q)SAR kontrollera huruvida målkemikalien har fler förekomster av ett givet fragment än det högsta antalet för alla testuppsättningens föreningar (om målkemikalien har tre hydroxylgrupper och ingen av testets föreningar har fler än två hydroxylgrupper kan målkemikalien till exempel anses falla utanför tillämplighetsområdet).
3. **Mekaniska och metaboliska områden, om möjligt.** Att kontrollera dessa punkter är ett komplext arbete, men det är också mycket värdefullt för att öka prediktionens tillförlitlighet. Ett sätt kan vara att använda OECD:s verktygslåda för QSAR. Genom profileringsmetoderna i detta verktyg kan man påvisa om kemikalien har relevanta



verkningsmekanismer som inte ingår i (Q)SAR-modellen (dvs. inte ingår i dess algoritm/mekaniska område) medan metabolism/nedbrytning – som också det finns i modulen för profilering i verktygslådan – kan identifiera metaboliter/nedbrytningsprodukter som bör beaktas. Eventuella betydande skillnader i absorption, distribution, metabolism och eliminering mellan målkemikalien och kemikalierna i testuppsättningen kan också göra en i övrigt giltig modells prediktion ogiltig. Dessa faktorer beaktas inte på ett direkt sätt genom verktygen och kan därför behöva behandlas separat, utanför modellen.

4. **Besläktade ämnen i testuppsättningen.** Om modellens testuppsättning omfattar strukturellt nära besläktade ämnen ökar prediktionens tillförlitlighet. Om det finns en testuppsättning, och om programvaran inte gör det automatiskt, bör användaren därför söka efter nära besläktade ämnen, endera manuellt (i små uppsättningar) eller med hjälp av it-verktyg med strukturella sökfunktioner.
5. **Precisionen hos modellberäkningar för besläktade ämnen.** Om det finns ämnen som liknar kemikalien i fråga, där experimentresultaten för den endpoint som är av intresse är kända (till exempel besläktade ämnen i testuppsättningarna, valideringsuppsättningarna eller från någon annan källa), kan modellen användas för att förutsäga dessa besläktade ämnen och jämföra prediktioner med experimentresultaten (för att se hur exakta modellens prediktioner är för dessa näraliggande ämnen).
6. **Överväganden vid specifika ämnen.** För det första, vilket nämns i avsnitt 2.2, bör särskilda överväganden göras vid UVCB-ämnen, multikomponentämnen, tillsatser, föroreningar, metaboliter och nedbrytningsprodukter. För det andra är de flesta (Q)SAR-modeller utvecklade för organiska kemikalier och hanterar inte den specifika karaktären hos vissa typer av kemikalier, som joniserbara ämnen (till exempel salter, svaga syror och baser), ämnen med hög molekylmassa (till exempel polymerer), potentiellt hydrolyserbara ämnen (till exempel estrar, karbamater), ytaktiva ämnen (till exempel kolvätekedjor med hydrofilt huvud) och isomerer (till exempel stereoisomerer, tautomerer).

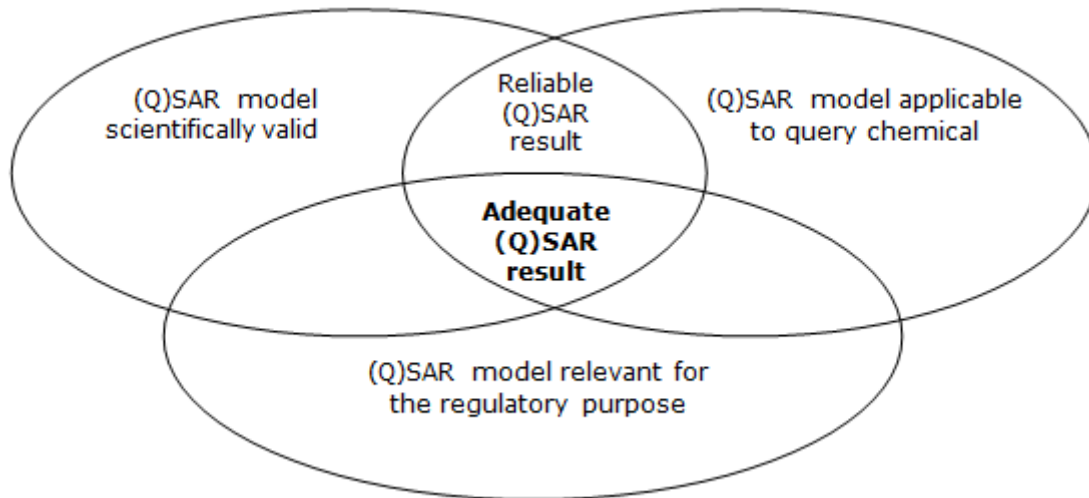
### 3.3 Kan modellens prediktioner användas för klassificering och märkning och/eller riskbedömning?

För att en (Q)SAR-prediktion ska kunna användas bör den inte bara vara tillförlitlig (dvs. baseras på en godkänd (Q)SAR-modell och dess tillämpningsområde), utan också vara relevant med avseende på regulatoriska beslut.

Frågan om kategoriprediktionen är tillräcklig för klassificering, märkning och/eller riskbedömning är i huvudsak beroende av endpointen. Ytterligare information kan behövas för att bedöma om den framtagna prediktionen är tillräcklig i samband med ett regulatoriskt beslut.

Det innebär att giltigheten (huruvida de fem OECD-principerna beträffande en modells vetenskapliga giltighet uppfylls), tillämpligheten (huruvida man kan förvänta sig tillförlitliga prediktioner om modellen tillämpas på det ifrågavarande ämnet) och relevans (huruvida man får fram den information som krävs för klassificering och märkning samt riskbedömning) måste fastställas för varje enskild prediktion.

**Figur 1: Kriterier för att identifiera en lämplig (Q)SAR-modell**



(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

Vetenskapligt giltig (Q)SAR-modell

Tillförlitliga (Q)SAR-resultat

Tillräckliga (Q)SAR-resultat

(Q)SAR-modell som ligger i linje med det lagstadgade syftet

(Q)SAR-modell som kan tillämpas på den kemikalie som ska undersökas

Klassificering och märkning samt riskbedömning baseras på väldefinierade krav i fråga om tester (och endpoints), tröskelvärden och analys av osäkerhetsfaktorer.

Därför bör de resultat som (Q)SAR-modellerna ger vara likvärdiga med resultat som inhämtas från det nödvändiga experimentella testet.

Exempel på otillräcklighet:

- Det finns ännu inga (Q)SAR-modeller som helt kan hantera komplexiteten hos endpoints på högre nivå (till exempel toxicitet vid upprepad dosering eller reproduktionstoxicitet). I nuläget kan inte användning av (Q)SAR-modeller godtas som enda underlag för dessa endpoints. Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering ger exempelvis många datapunkter för effekter i specifika vävnader (specifik organtoxicitet), och det är inte bara nivån där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL) som har betydelse. Effekter resultat behövs i själva verket för att få till stånd andra tester, som reproduktionstoxicitet, eller för klassificering av enstaka exponering/upprepad exponering för specifik organtoxicitet.
- Om ett kvantitativt resultat behövs (till exempel för att få en härledd nolleffektnivå [DNEL] eller för klassificering) och modellen bara ger kvalitativa prediktioner (till exempel ett negativt eller positivt resultat), så uppfyller modellen förmodligen inte syftet.
- Osäkerhet som hänger samman med att resultatet av en prediktion ligger nära ett tröskelvärde måste undersökas noggrant. Om till exempel beräknad LD50 för oral, rått, inte överstiger gränsen för klassificering, utan modellens standardfel och/eller beräkningsfelet är större, är prediktionen förmodligen inte tillräcklig.

- Enligt kraven för ett experimentellt, bakteriellt omvänt mutationstest (Ames test) ska (Q)SAR-modellens testuppsättning omfatta experimentresultat som täcker de fem bakteriestammarna, både med och utan förekomst av aktivering av metabolismen (S9). Denna information ska ingå i modellens dokumentation och helst också i prediktionsrapporten.
- (Q)SAR-modeller för toxicitet för fisk, där experimentresultaten för kemikalierna i testuppsättningen har utförts i enlighet med OECD:s testriktlinje 204 (14-dagarsstudier) kan inte användas för att förutsäga kronisk toxicitet för fisk, eftersom testperioden är för kort.
- (Q)SAR-modeller som förutsäger halveringstiden för biologisk lättnedbrytbarhet för en förening kan inte på egen hand ersätta ett simuleringstest, eftersom de inte uppfyller behovet av att identifiera nedbrytningsprodukterna (villkoren i 9.2.3 i bilaga IX till Reach-förordningen).

### 3.4 Så redovisar du en (Q)SAR-prediktion i IUCLID

Som nämndes i avsnitt 2.4, 3.1, 3.2 och 3.3 måste följande information rapporteras i IUCLID:

- Information om (Q)SAR-modellens giltighet.
- Bekräftelse av att ämnet faller inom (Q)SAR-modellens tillämplighetsområde.
- Bedömning av huruvida modellens resultat är tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.

Dessa tre uppgifter ska sammanställas enligt rapporteringsformatet för (Q)SAR-modeller (QMRF) och rapporteringsformatet för (Q)SAR-prediktioner (QPRF).

Formaten finns tillgängliga i kapitel R.6.1.9.1 och kapitel R.6.1.10.1 i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning](#).

QMRF tillhandahålls normalt av den som utvecklar modellen, medan QPRF är specifik för prediktionen och bör förberedas av den registrant som använder informationen i programvarans rapport och manual.

Endpoint-rapportposten för en (Q)SAR-prediktion måste rapporteras i IUCLID enligt följande.

#### Avdelningen för administrativa uppgifter

- I fältet "Type of information" ska "(Q)SAR" anges.
- I fältet "Adequacy of study" anger du om uppskattningen ska användas som en viktig studie, i en sammanvägd bedömning eller som stödande information.
- I fältet "Reliability" anges den uppskattade tillförlitligheten, med beaktande av att värdet för (Q)SAR-prediktioner normalt ska vara maximalt 2.

**Administrative data** ^

Endpoint

partition coefficient ... Remarks ...

Type of information

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

Adequacy of study

weight of evidence ...

Robust study summary

Used for classification


Used for SDS

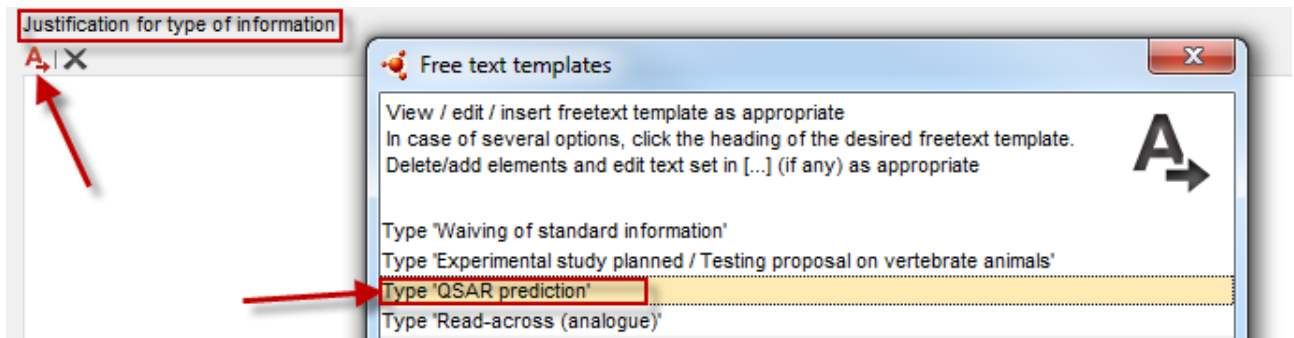
Study period

...

Reliability

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

- Fältet "Justification for type of information" kan användas för att rapportera information motsvarande den som anges i QMRF och QPRF. Klicka på -knappen och välj "Type 'QSAR prediction'" i listan för att komma till en fritextmall för detta fält.



- Du kan även använda fältet "Attached justification" för att bifoga QMRF och QPRF.

Attached justification

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

### Avdelningen om datakällan

- I fältet "Title" anges programvarans namn och version och/eller utgåva. I fältet "Year" måste det år anges då programvaran släpptes eller då (Q)SAR-modellen publicerades. Dessutom måste fältet "Bibliographic source" ge information om (Q)SAR-modellen.
- I fältet "Data access" ges information om hur man får åtkomst till modellen.

**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 ...

### Avdelningen om material och metoder

Se till att något av fälten "Guideline" (i tabellen "Test guideline") eller fältet "Principles of method if other than guideline" är ifyllt.

- I fältet "Guideline" kan användaren välja "other guideline" och fylla i text i fältet intill. Texten kan till exempel innehålla en hänvisning till vägledningsdokumentet R.6 från Reach om validering av (Q)SAR-modellerna eller till de testvägledningar som används för att ta fram data för testuppsättningen.
- Annars kan användaren ange fler detaljer/hänvisningar om (Q)SAR-modellen i fältet "Principles of method other than guideline".

**Materials and methods** ^

**Test guideline**

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

**Principles of method if other than guideline**

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

### Avdelningen om testmaterial

- Fältet "Test material information" bör innehålla en länk till det ämne som prediktionen avsåg.
- Smiles-notationen bör anges i fältet "Specific details on test material used for the study".

**Test material** ^

**Test material information**

4-Methyl-2-hexene > 🔗 ✕

**Specific details on test material used for the study**

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

OBS: Det registrerade ämnet kan innehålla mer än en beståndsdel och/eller förening. I sådana fall kan det vara lämpligt att för varje beståndsdel/förening ta fram en enskild endpoint-rapportpost och ett (Q)SAR-rapporteringsformat för prediktioner (QPRF), för att kunna behandla varje kemikalie separat (rekommenderas om beståndsdelarna har olika egenskaper, vilket innebär att olika modeller, bedömningar osv. ska tillämpas).

## Avdelningen för resultat och diskussion

- Resultatet av (Q)SAR-prediktionen ska rapporteras i fälten för strukturerade resultat. På så sätt kan användaren automatiskt överföra information från dessa resultatfält till kemikaliesäkerhetsrapporten (CSR) när IUCLID:s rapportgenerator används. Listan över fält som ska ifyllas i avdelningen "Results and discussion" varierar beroende på endpoint.

Därför rekommenderar vi att du läser avsnittet om hur du förbereder registrering och PPORD-underlag – "How to prepare registration and PPORD dossiers" – i manualen, för instruktioner om hur du fyller i resultaten.

**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** ^

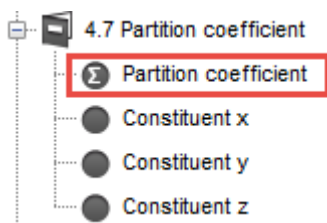
Normal Default font A<sup>↑</sup> B I U

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

- Om det inte går att fylla i alla de fält för strukturerade resultat som krävs för att fullgöra kontrollen av teknisk fullständighet kan fälten "Remarks" (till höger i tabellen) eller fältet "Any other information on results incl. tables" användas i stället.

## Endpoint-rapportsammanfattning

Det rekommenderas också att du skapar en endpoint-rapportsammanfattning om det finns mer än en endpoint-rapportpost och för att ge en helhetsbedömning av en specifik endpoint. Då kan man automatiskt överföra den information som finns i dessa resultatfält direkt till kemikaliesäkerhetsrapporten när IUCLID:s rapportgenerator används.



## 4. Praktiska exempel

I det här avsnittet beskrivs hur QSAR-prediktionernas tillförlitlighet bedöms. Hur bedömningen görs beror på programvara och på aktuell endpoint. Exempelen i det här avsnittet tar upp vanligt förekommande och kostnadsfria datorprogram. Det är inte på rekommendation av Echa som dessa program används i exemplen.

Användningen av QSAR begränsas vanligtvis till experter. Syftet med dessa praktiska exempel är att personer med mindre erfarenhet ska kunna använda och tolka QSAR för åtminstone vissa endpoints (som i exemplen nedan).

De program som används i exemplen kan förutsäga ett flertal endpoints, men här har vi bara använt en endpoint per program (i enlighet med ett av kraven i Reach-förordningen) för varje exempel. I de flesta fall rapporteras beräkningar för olika endpoints (och kan bedömas) från samma program på liknande sätt.

De fyra endpoints som beräknas i exemplen nedan är log Kow, biologisk lättnedbrytbarhet, akut toxicitet för fisk och akut toxicitet för däggdjur. Dessa endpoints har valts ut för att representera kraven i bilaga VII eller VIII till Reach-förordningen på fysikalisk-kemiska egenskaper, spridning och nedbrytning i miljön samt ekotoxikologisk och toxikologisk information.

### 4.1 Log Kow (EPI Suite)

#### a) Inledning

Fördelningskoefficient n-oktanol/vatten är ett krav i Reach-förordningen för alla ämnen som det produceras eller importeras över ett ton per år av (bilaga VII till Reach-förordningen). Den anges vanligtvis som ett logaritmiskt värde som kallas log Kow eller log P.

Det finns många QSAR-modeller som kan förutsäga log Kow. KOWWIN, som ingår i EPI Suite, är ett av de program som används mest. KOWWIN använder en metod med fragmentkonstanter för att förutsäga Kow. Vid metoder med fragmentkonstanter delas den kemiska strukturen i mindre strukturfragment (atomer eller större funktionella grupper). Varje fragment förknippas med en i förväg specificerad koefficient som kallas fragmentkonstant. Det förutsagda log Kow-värdet beräknas genom att alla de fragmentkonstanter som uppvisas i den kemiska strukturen slås ihop.

I skrivande stund är den aktuella versionen av EPI Suite™ version 4.11, som har används för att utarbeta detta exempel.

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

#### b) Hur kontrollerar jag prediktionernas tillförlitlighet?

Information om QSAR-modellen	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Beskrivning av algoritmen	Finns i hjälpavsnittet i KOWWIN <sup>3</sup> , i avsnittet "Methodology".	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning.

<sup>3</sup>För att komma till hjälpavsnittet i KOWWIN klickar du på "Help" högst upp i KOWWIN:s programfönster.

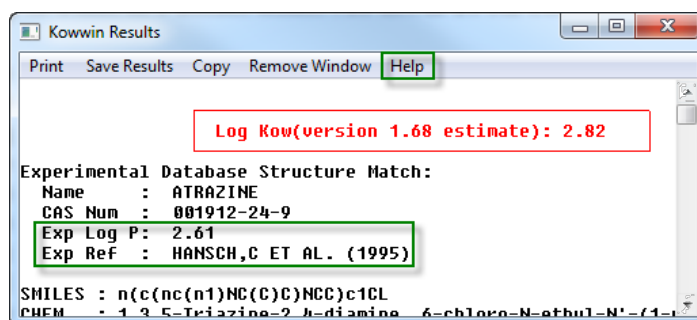
Statistik (anpassningsgrad och robusthet)	Finns i hjälpavsnittet i KOWWIN, avsnitt "Accuracy & Domain".	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning.
<b>Information om tillämplighetsområdet</b>	<b>Var du hittar denna information</b>	<b>Hur du använder denna information</b>
Allmänt tillämplighetsområde (ämnesgrupper som ingår/inte ingår i modellen)	Finns på förstasidan av EPI Suite ( <i>det avsedda tillämpningsområdet är organiska kemikalier; oorganiska och metallorganiska kemikalier befinner sig i allmänhet utanför det området</i> ) och i hjälpavsnittet i KOWWIN, i avsnitten "Ionisation" och "Zwitterion Considerations".	Som nämns i punkt 6 i avsnitt 3.2 i denna praktiska vägledning bör vissa typer av kemikalier ägnas särskild uppmärksamhet. KOWWIN innehåller vissa "korrigeringar" för joniserbara och zwitterjoniska ämnen, för att förbättra den begränsade förutsägbarheten för dessa ämnen.
Deskriptorområde	Finns i hjälpavsnittet i KOWWIN, avsnitt "Accuracy & Domain".	Användaren bör kontrollera att målkemikalien befinner sig i molekylviktsintervallen för föreningarna i testuppsättningen (dvs. mellan 18 och 720).
Strukturfragment område	I resultatfönstret i KOWWIN anges de fragment (och deras antal) som har hittats i målkemikalien.  I bilaga D i hjälpavsnittet i KOWWIN anges det högsta antal fragment som förekommer i en enskild förening i testuppsättningen.	Användaren bör kontrollera att antalet för varje fragment som återfinns i målkemikalien (kolumn "NUM" i resultatfönstret i KOWWIN) inte överstiger det högsta antal för det aktuella fragmentet som förekommer i någon enskild förening i testuppsättningen (kolumn "Training set/Max" i bilaga D i hjälpavsnittet i KOWWIN).  Kommentarer om särskilda understrukturer: - För vissa understrukturer rapporterar KOWWIN korrigeringsfaktorer. I dessa fall bör användaren utföra samma kontroll som beskrivs ovan för antalet fragment. - För vissa understrukturer har koefficienten räknats fram (om så är fallet anges den i en kommentar i resultatfönstret i KOWWIN). Glöm inte att denna beräkning gör den övergripande prediktionen osäkrare.
<b>Testuppsättning och valideringsuppsättning</b>	<b>Var du hittar denna information</b>	<b>Hur du använder denna information</b>
	Testuppsättningen och valideringsuppsättningen kan laddas ner via de länkar som finns längst ner i avsnittet "Accuracy & Domain" i	Användaren bör kontrollera om det finns nära besläktade kemikalier i test- eller valideringsuppsättningen (endera manuellt i Excel-filen eller automatiskt med SDF-filen). Om det finns nära



<p>hjälpavdelningen i KOWWIN.</p> <p>I den första länken finns en Excel-fil med kemiska benämningar, experimentellt framtagna och uppskattade värden av log Kow:  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm">http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm</a>.</p> <p>I den andra länken finns en SDF-fil med samma information som i Excel-filen plus strukturinformation<sup>4</sup>:  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm">http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</a></p>	<p>besläktade ämnen bör användaren kontrollera prediktionerna för ämnena i KOWWIN.</p>
--	--

### c) Ytterligare information om EPI Suite

- I hjälpfilerna i EPI Suite har inte de olika uppskattningsprogrammen exakt samma innehållsförteckning (till exempel KOWWIN jämfört med BIOWIN osv.). Användaren bör därför gå igenom varje enskild hjälpfil för att hitta den information som krävs för att kontrollera prediktionens tillförlitlighet (såsom gjorts för KOWWIN i tabellen ovan).
- Flera program i EPI Suite visar experimentresultatet för målkemikalien om det ingår i test- eller valideringsuppsättningen. KOWWIN innehåller till exempel en databas med omkring 13 500 experimentella log Kow och om det finns ett experimentellt log Kow-värde för målkemikalien visas det i resultatfönstret (se den gröna rektangeln i figuren nedan). I sådana fall rekommenderas att rapportera dessa experimentdata och beräkningen från EPI Suite i två olika endpoint-rapportposter.



<sup>4</sup> Det finns många verktyg att läsa SDF-filer i. Med dessa verktyg kan användaren se kemikalierna, söka efter närmaste strukturellt besläktade ämne och efter särskilda understrukturer. Vissa av dessa verktyg tillhandahålls gratis (till exempel Knime och OECD:s verktygslåda).

## 4.2 Biologisk lättnedbrytbarhet (Vega)

### a) Inledning

Biologisk lättnedbrytbarhet är ett krav i Reach-förordningen för alla ämnen som det produceras eller importeras över ett ton per år av (bilaga VII till Reach-förordningen). Det viktigaste resultatet av ett test av biologisk nedbrytbarhet är klassificeringen av kemikalien som endera "lätt biologiskt nedbrytbar" eller "ej lätt biologiskt nedbrytbar".

Vega-plattformen omfattar en rad QSAR-modeller för olika endpoints. En av dessa modeller förutsäger biologisk lättnedbrytbarhet (modellen utvecklades av Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Den här modellen baseras på strukturella varningssignaler.


Modellen omfattar fyra uppsättningar understrukturer (dvs. fragment) och dessa uppsättningar klassificeras som "ej lätt biologiskt nedbrytbar", "möjligen ej lätt biologiskt nedbrytbar", "lätt biologiskt nedbrytbar" och "möjligen lätt biologiskt nedbrytbar". En målkemikalie anses alltid vara ej biologiskt nedbrytbar om minst ett fragment hittas som hör till klassen "ej lätt biologiskt nedbrytbar".

I skrivande stund är version 1.1.0 den senaste versionen av VegaNIC. Det är därför den som använts för att utarbeta detta exempel.

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

### b) Hur du kontrollerar prediktionernas tillförlitlighet

Information om (Q)SAR-modellen	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Beskrivning av algoritmen	Finns i "Guide to Ready Biodegradability Model" <sup>5</sup> (i avsnitten 1.2, 1.4 och 1.5).	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning.
Statistik (anpassningsgrad och robusthet)	Finns i "Guide to Ready Biodegradability Model" (i avsnitt 1.6).	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning.

<sup>5</sup> Du laddar ner denna handledning från VEGA-programmet genom att klicka på "SELECT" och sedan på "Environ" och på frågetecken-ikonen  vid "Ready Biodegradability model (IRFMN)".


Information om tillämplighetsområdet	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Allmänt tillämplighetsområde (ämnesgrupper som ingår/inte ingår i modellen)	Delvis tillgängligt i prediktionsrapporten i Vega.	<p>Om färre än tre guldstjärnor visas i avsnitt 1 i prediktionsrapporten i Vega tyder det på att minst ett frågetecken har uppstått för prediktionen och att prediktionen därför kan vara opålitlig. I detta fall bör användaren undersöka frågan noggrant. Observera att frågorna beskrivs närmare i avsnitt 3.2 i prediktionsrapporten i Vega.</p> <p>Som nämns i punkt 6 i avsnitt 3.2 i denna praktiska vägledning bör dessutom vissa typer av kemikalier ägnas särskild uppmärksamhet.</p>
Deskriptorområde	Inte tillämpligt eftersom modellen baseras på fragment/strukturella varningssignaler.	<p>Modellens testuppsättning baseras på tester som har genomförts i enlighet med OECD:s riktlinje 301C. Vissa ämnen gav opålitliga resultat med denna riktlinje (till exempel ämnen med låg vattenlöslighet, flyktiga eller absorberande ämnen). Om målämnet har låg vattenlöslighet, högt ångtryck eller hög log Kow, bör användaren därför tänka på att prediktionen kan vara felaktig.</p> <p>Dessutom bör användaren kontrollera om det finns nära besläktade kemikalier i testuppsättningen (i synnerhet om målämnet har en hög molekylvikt).</p>
Strukturfragmentområde	Tillgängligt i "Guide to Ready Biodegradability Model" och i prediktionsrapporten i Vega.	<p>Om målkemikalien inte innehåller något av de fragment som anges i avsnitten 1.4 och 1.5 i modellens handledning ger inte verktyget någon prediktion.</p> <p>Om "Atom Centred Fragments similarity check" visar ett ACF-index på &lt;1, i avsnitt 3.2 i prediktionsrapporten i Vega, tyder detta dessutom på att målkemikalien har minst ett atomcentrerat fragment som inte har hittats i föreningarna i testuppsättningen (eller som förekommer i mycket låg grad). I detta fall bör användaren fastställa om dessa saknade/sällsynta fragment (som i förekommande fall anges i avsnitt 4.1 i rapporten) skulle kunna inverka på den biologiska lättnedbrytbarheten.</p>

Testuppsättning och valideringsuppsättning	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
	Finns i filen "Training set (plain text with SMILES)" <sup>6</sup> .	<p>Filen innehåller Smiles för testuppsättningarnas föreningar.</p> <p>Vega-rapporten visar de föreningar som är mest lika i testuppsättningen och i testuppsättningen i avsnitt 3.1. Användaren bör i detta avsnitt kontrollera om dessa föreningar liknar målkemikalien i hög grad och om det experimentella resultatet stämmer med det beräknade resultatet.</p>

### c) Ytterligare information om Vega

Om det finns ett experimentellt resultat för målkemikalien i testuppsättningen eller i testuppsättningen kommer dessa data att visas i Vega-rapporten (i avsnitt 1 i rapporten). I sådana fall bör användaren söka ytterligare information om testet – exempelvis genom att söka efter det experimentella testet i QSAR:s verktygslåda – och rapportera detaljerna från detta test i en endpoint-rapportpost som bara avser denna experimentella studie.

---

<sup>6</sup> Du kan ladda ner filen från Vega-programmet genom att klicka på "SELECT", sedan på "Environ" och på frågetecken-ikonen  vid "Ready Biodegradability model (IRFMN)".

## 4.3 Akut toxicitet för fisk (ECOSAR)

### a) Inledning

Test av akut toxicitet för fisk är ett krav i Reach-förordningen för alla ämnen som det produceras eller importeras över 10 ton per år av (bilaga VIII till Reach-förordningen). Den endpoint som ska beräknas är LC50, den dödliga koncentrationen för 50 procent av fiskpopulationen.

Klassificeringsprogrammet ECOSAR för ekologiskt struktur-/aktivitetssamband är en samling QSAR-modeller med vilka man beräknar akvatisk toxicitet, inklusive akut toxicitet för fisk. De flesta ECOSAR-modeller baseras på förhållandena mellan log Kow och toxicitet (LC50 eller EC50) och tar hänsyn till olika strukturella klasser.

OBS! När det gäller EPI Suite och ECOSAR har ECOSAR utvecklats och underhålls som ett fristående program. Även om den senaste versionen av ECOSAR (v.1.11) ingår i den senaste versionen av EPI Suite (v.4.11), rekommenderas du ändå att använda det fristående ECOSAR-programmet, eftersom det underrättar användaren om det finns ett experimentellt värde för målkemikalien, medan det ECOSAR som ingår i EPI Suite inte har den funktionen.

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

### b) Hur du kontrollerar prediktionernas tillförlitlighet

Information om (Q)SAR-modellen	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Beskrivning av algoritmen	Finns i hjälpavsnittet i ECOSAR <sup>7</sup> , i avsnittet "Interpreting QSAR Class Ref Docs" och i varje "QSAR Equation Document" för de olika ämnesgrupperna.	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning.
Statistik (anpassningsgrad och robusthet)	Finns i hjälpavsnittet i ECOSAR, i varje "QSAR Equation Document" för de olika ämnesgrupperna.	Se avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning. Användaren bör exempelvis kontrollera att <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>R^2</math> (dvs. korrelations- eller bestämningskoefficienten) inte är för låg (till exempel inte lägre än 0,7),</li> <li>- antalet datapunkter inte är för litet; detta är extra viktigt eftersom ett flertal ECOSAR-klasser bara innehåller en eller några få datapunkter, vilket kan leda till opålitliga prediktioner,</li> <li>- den linjära regressionen inte baseras på spridda datapunkter.</li> </ul>

<sup>7</sup> Du kommer till hjälpavsnittet i ECOSAR genom att klicka på "Help" högst upp i ECOSAR-fönstret.

Information om tillämplighetsområdet	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Allmänt tillämplighetsområde (ämnesgrupper som ingår/inte ingår i modellen)	Finns i hjälpavsnittet i ECOSAR, i avsnitten "Chemicals that should not be profiled", "Surfactants" och "Special ECOSAR classes/dyes".	<p>Användaren bör kontrollera om den aktuella kemikalien hör till dem som "inte bör ges en profil" med ECOSAR eller om dess egenskaper bör förutsägas med hjälp av en särskild ECOSAR-klass.</p> <p>Man får inte heller glömma att de flesta ECOSAR-modeller baseras på sambandet mellan log Kow och toxicitet (LC50 eller EC50) och hanterar intaget av kemikalier under vattenfasen.</p> <p>För mycket hydrofoba eller starkt sorptiva ämnen kan intag via föda också vara en betydelsefull exponeringsväg.</p> <p>Dessutom kan ämnets andra egenskaper utlösa särskilda verkningsmekanismer (det är till exempel sannolikt att ämnet är mer reaktivt om det är proteinbindande).</p> <p>Slutligen bör man tänka på att vissa ämnesgrupper som visar överskottstoxicitet (jämfört med referensmodellen för toxicitet) ännu inte finns i ECOSAR-programmet.</p>
Deskriptorområde	Finns i hjälpavsnittet i ECOSAR, i varje "QSAR equation document" för de olika ämnesgrupperna och i ECOSAR:s resultatfönster.	<p>Användaren bör kontrollera att målkemikalien molekylvikt inte överstiger 1 000. Målkemikalien molekylvikt anges i resultatfönstret i ECOSAR.</p> <p>Om föreningens log Kow överstiger högsta log Kow för den specifika modellen för gruppen (för ett 96-timmars LC50-värde för fisk varierar exempelvis högsta log Kow mellan gruppmodeller från 2,6 till 8,2, ofta 5), eller om den förväntade effekten (exempelvis 96-timmars LC50-värde för fisk) överstiger föreningens vattenlöslighet, kan prediktionen vara opålitlig och datan för kronisk toxicitet vara mer tillförlitlig. Detaljerade anvisningar om hur man kontrollerar dessa punkter ges i avsnitt c) nedan.</p>

Strukturfragmentområde	Kan fastställas utifrån varje "QSAR equation document" för de olika ämnesgrupperna (utom för specialgrupperna färgämnen (dyes) och ytaktiva ämnen (surfactants)).	Varje "QSAR equation document" visar testuppsättningen för den specifika gruppmodellen. I dessa testuppsättningar anges CAS-nummer och kemiskt namn (om de inte betraktas som konfidentiella (konfidentiell affärsinformation)).  Detta kräver manuella insatser, eftersom testuppsättningarna inte finns i strukturellt sökbar format.  Det finns programvaror <sup>8</sup> som användaren vid behov kan ta till hjälp för att fastställa den kemiska strukturen. Hela modellens strukturella område kan inte heller fastställas om testuppsättningen innehåller föreningar som utgör konfidentiell affärsinformation.
Testuppsättning och valideringsuppsättning	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
	<p>Samtliga modellens testuppsättningar (utom de särskilda grupperna för färgämnen och ytaktiva ämnen) finns tillgängliga i "QSAR equation document" för varje ämnesgrupp.</p> <p>Men vissa av föreningarna i testuppsättningen är konfidentiella (konfidentiell affärsinformation).</p> <p>Det finns inga validerings-/testuppsättningar i ECOSAR.<sup>9</sup></p>	<p>Användaren bör kontrollera om det finns nära besläktade kemikalier i testuppsättningen för den specifika gruppmodellen (baserat på CAS-nummer eller kemiskt namn).</p> <p>Om det finns nära besläktade kemikalier bör användaren jämföra deras förutsagda och experimentella värden.</p>

### c) Ytterligare information om ECOSAR

- I ECOSAR baseras alla prediktioner (utom för ytaktiva ämnen och färgämnen) på log Kow. I standardinställningen beräknar ECOSAR Kow med KOWWIN. Men om användaren har en log Kow som beräknats på ett tillförlitligt sätt bör den anges i dataregistreringsfönstret (se skärmbilden nedan). Modellen kommer att beakta det

<sup>8</sup> Det finns flera programvaror som gör det möjligt för användare att fastställa den kemiska strukturen utifrån CAS-nummer eller kemiskt namn. Vissa av dessa program finns tillgängliga utan kostnad (till exempel Chemspider och OECD:s verktygslåda).

<sup>9</sup> Det finns dock flera fackgranskade publikationer där ECOSAR:s externa resultat bedöms.

värdet och det kommer att öka prediktionens tillförlitlighet.

- Om det finns ett experimentellt resultat för målkemikalien i testuppsättningen kommer dessa data att visas i resultatfönstret i ECOSAR (se "Available Measured Data from ECOSAR Training Set" i figuren nedan). I detta fall rekommenderas att du rapporterar dessa experimentella data och beräkningen från ECOSAR i två olika endpointrapportposter.

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

- Om föreningen har tilldelats en specifik grupp (till exempel gruppen aldehyder, mono- (Aldehydes, mono), bör effektnivån för denna grupp beaktas, och inte bara effektnivån för gruppen neutrala organiska ämnen (Neutral organics) (dvs. utgångspunkten för toxicitetspotential). Om programmet identifierar flera grupper rekommenderas i allmänhet att man använder den mest konservativa effektnivån från någon av dessa grupper (och tar hänsyn till den potentiella synergistiska, toxiska effekten av dessa olika grupper).
- "QSAR equation documents" är specifika för varje grupp och vissa av dem innehåller mer information än andra under rubrikerna "APPLICATION" och "LIMITATIONS" (se exemplen nedan). Därför bör användarna noggrant läsa det "QSAR equation document" som gäller för den grupp/endpoint som de vill skapa en prediktion för.

**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 LC<sub>50</sub> values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- En prediktion kan, vilket framgår av tabellen från avsnitt b (se deskriptorområde), vara opålitlig om föreningens log Kow överstiger högsta log Kow för den gruppsspecifika modellen, eller om det förutsagda effektvärdet överstiger föreningens vattenlöslighet (se resultatfönstret i ECOSAR nedan).

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.

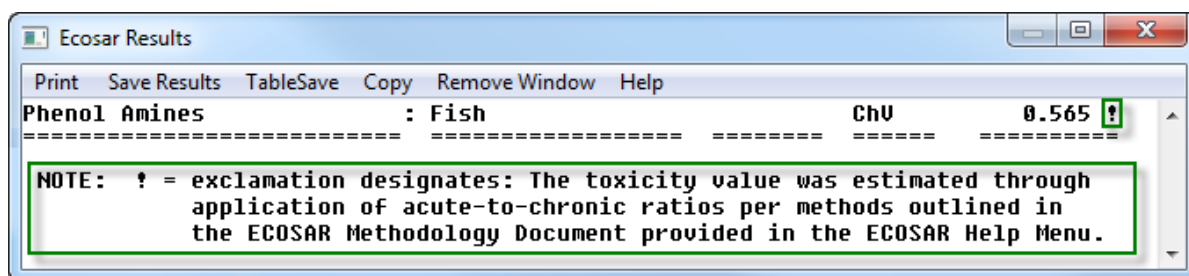
**Class Specific LogKow Cut-Offs**

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)

- Kroniska värden (ChV) för ekotoxicitet kan förutsägas med ECOSAR. Följande bör dock uppmärksammas:
  - De (Q)SAR-modeller som finns för prediktion av dessa kroniska värden baseras ofta på små till mycket små testuppsättningar.
  - Det kroniska värdet (ChV) definieras som det geometriska genomsnittet av nolleffektkoncentrationen (NOEC) och den lägsta koncentration vid vilken verkningar observeras (LOEC). Inom ramen för Reach är dock NOEC sådana effektkoncentrationer som används för att bedöma data för kronisk toxicitet för vattenorganismer. En beräkningsformel för att fastställa NOEC är att dela ChV med  $\sqrt{2}$ .
  - ECOSAR använder akut-kroniska förhållanden (Acute-to-chronic ratios, ACR) när det saknas uppmätta data inom en ämnesgrupp. Sådana prediktioner markeras med utropstecken (!) i resultatfönstret i ECOSAR (se skärmbilden nedan) och bör betraktas med förbehåll.



## 4.4 Akut toxicitet för råttor (T.E.S.T.)

### a) Inledning

Akut toxicitet med oral tillförsel är ett krav i Reach-förordningen för alla ämnen som det produceras eller importeras över ett ton per år av (bilaga VII till Reach-förordningen). Den djurart som testerna företrädesvis bör utföras på enligt OECD:s testriktlinjer är råttor, och den endpoint som ska beräknas är LD50 (anges i allmänhet i mg/kg kroppsvikt).

De flesta programvaror som förutsäger akut oral toxicitet är kommersiella, utom T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), som tillhandahålls kostnadsfritt av US EPA. Med detta verktyg finns fyra olika metoder för att förutsäga akut oral toxicitet för råttor: den hierarkiska metoden, FDA-metoden, "närmaste granne-metoden" och konsensusmetoden.

Med konsensusmetoden förutsägs toxiciteten helt enkelt genom att genomsnittet beräknas av den förutsagda toxiciteten från de övriga tre metoderna (den hierarkiska, FDA- och närmaste granne-metoden).

Konsensusmetoden är den som är lämpligast att använda, eftersom den har gett mest korrekta prediktionsresultat och resultat för hävstångseffekt jämfört med de tre andra metoderna. För att kontrollera tillförlitligheten hos de prediktioner som utförs med konsensusmetoden bör användaren bedöma tillförlitligheten hos de övriga tre metoderna. Därför omfattar den information som ges i tabellen nedan alla fyra metoderna.

I skrivande stund är version 4.1 den senaste versionen av T.E.S.T. Det är därför den som använts för att utarbeta detta exempel.

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

## b) Så kontrollerar du prediktionernas tillförlitlighet

Information om (Q)SAR-modellen	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Beskrivning av algoritmen	Finns i T.E.S.T. Användarmanualen <sup>10</sup> i avsnitten 1.2 och 2.2 kallas "QSAR methodologies".	<p>De fyra metoderna beskrivs tydligt i avsnitt 2.2 i användarmanualen. Tänk på att ingen mekanisk tolkning görs i någon av dessa.</p> <p>Den hierarkiska metoden och FDA-metoden baseras på klusteralgoritmer och genetiska algoritmer som ger formler (och deskriptorer) som varierar beroende på målkemikalie.</p> <p>Vad gäller närmaste granne-metoden är den förutsagda toxiciteten genomsnittet av toxiciteten hos de tre kemikalier i testuppsättningen som mest liknar målkemikalien (strukturellt besläktade ämnen).</p>
Statistik (anpassningsgrad och robusthet)	Finns i T.E.S.T. Användarmanual, i avsnitten 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 och 4.4.1.	<p>I avsnitt 4.4.1 i användarmanualen anges att <math>R^2</math> är lägre än 0,6 för den hierarkiska metoden, FDA-metoden och närmaste granne-metoden och att <math>\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}</math> är högre än 0,1 för samtliga fyra metoder.</p> <p>Därför uppfyller inte dessa metoder villkoren för en godtagbar prediktionsförmåga enligt avsnitt 2.3.1 i T.E.S.T. användarmanual.</p> <p>Följande framgår också i avsnitt 4.4.1 i användarmanualen: <i>Statistiken för prediktioner för denna endpoint var inte lika bra som för andra endpoints. Detta är förståeligt eftersom experimentresultaten för denna endpoint är opålitligare och har visat sig vara svårare att upprätta en modell av än andra endpoints.</i></p>

<sup>10</sup>Gå till användarmanualen genom att klicka på "Help" högst upp i T.E.S.T.-fönstret.

Information om tillämplighetsområdet	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
Allmänt tillämplighetsområde (ämnesgrupper som ingår/inte ingår i modellen)	Finns i T.E.S.T. Användarmanual, i avsnitt 3.4.	<p>I avsnitt 3.4 i användarmanualen står det till exempel att <i>salter, odefinierade isomeriska blandningar, polymerer eller blandningar togs bort [från testuppsättningen]</i>.</p> <p>Sådana ämnestyper bör därför inte förutsägas med T.E.S.T.</p>
Deskriptorområde	Information som finns tillgänglig i T.E.S.T. användarmanual (avsnitten 2.1 och 2.2.1, 2.2.2).	<p>För den hierarkiska metoden och FDA-metoden kan 797 deskriptorer användas i modellekvationen, beroende på målkemikalie.</p> <p>Med dessa metoder får man bara en prediktion om målkemikalien befinner sig inom deskriptorvärdenas räckvidd för kemikalierna i klustret (för de deskriptorer som visas i klustermodellen).</p> <p>Med närmaste granne-metoden redovisas inte skillnaden i deskriptorer mellan målkemikalien och dess strukturellt besläktade ämnen i T.E.S.T.</p> <p>För att öka tillförlitligheten hos de prediktioner som ges med dessa tre metoder kan användaren eventuellt kontrollera att målkemikalien befinner sig inom intervallet för log Kow och molekylvikten för föreningarna i klustret (eller för de tre närmaste grannarna).</p>
Strukturfragment område	Relaterad information som finns i T.E.S.T. Användarmanual (avsnitten 2.2.1 och 2.2.2).	<p>Med den hierarkiska metoden och FDA-metoden får man bara en prediktion om föreningarna i klustret har minst ett exempel på vart och ett av de fragment som målkemikalien består av.</p> <p>Med närmaste granne-metoden redovisas inte de strukturella skillnaderna mellan målkemikalien och dess strukturellt besläktade ämnen automatiskt av T.E.S.T.</p> <p>Användarna bör därför kontrollera dem i T.E.S.T.-rapporten.</p>

Testuppsättning och valideringsuppsättning	Var du hittar denna information	Hur du använder denna information
	<p>Resultatrapporten från var och en av de fyra metoderna visar prediktionerna för de kemikalier i valideringsuppsättningen som liknar varandra mest (dvs. prediktionsuppsättning eller extern testuppsättning), följt av prediktionerna för de kemikalier i testuppsättningen som liknar varandra mest.</p> <p>Dessutom kan test- och valideringsuppsättningarna laddas ner som SDF-filer via länken längst ner på följande webbsida:  <a href="http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test">http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</a></p>	<p>Användaren bör kontrollera följande i resultatrapporten för varje metod, för de prediktioner som har gjorts för de besläktade ämnena i validerings- och testuppsättningarna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Om de förutsagda värdena ligger nära de experimentella värdena.</li> <li>• Om den genomsnittliga avvikelser för dessa besläktade ämnen inte är större än den genomsnittliga avvikelser för hela uppsättningen (det skulle visas som en röd cell i stället för en grön cell).</li> </ul>

### c) Ytterligare information om T.E.S.T.

- Om det finns ett experimentresultat för målkemikalien i testuppsättningen eller i valideringsuppsättningen (dvs. prediktionsuppsättningen eller den externa testuppsättningen), visas dessa data i resultatrapporten i T.E.S.T. (se "aNote" på skärmbilden nedan). Användaren kan kontrollera detta experimentella värde genom att klicka på källans namn (i exemplet nedan genom att klicka på "ChemidPlus"). I detta fall rekommenderas att rapportera dessa experimentdata och T.E.S.T.-uppskattningen i två olika endpointrapportposter.

Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: <a href="#">ChemidPlus</a>	Predicted value <sup>a</sup>
Oral rat LD <sub>50</sub> -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD <sub>50</sub> mg/kg	1599.21	1762.18

<sup>a</sup>Note: the test chemical was present in the external test set.

- Vissa metoder (den hierarkiska, FDA-metoden och metoden med gruppbidrag) ger en "prediktionsintervall" (dvs. en 90-procentig konfidensintervall) i resultatrapporten. Vid användning av dessa bör användaren kontrollera att intervallen inte överlappar med ett tröskelvärde (exempelvis tröskelvärden i CLP-förordningen för långlivade, bioackumulerande och toxiska ämnen (PBT-ämnena) eller för riskbedömning).

## Bilaga 1. QSAR-modeller som är relaterade till Reach-endpoints

De QSAR-datorprogram som anges i denna bilaga är välkända och har som syfte att informera Reach-registranter om QSAR-modellernas tillgänglighet för varje Reach-endpoint. Detta är dock vare sig en uttömmande förteckning över tillgängliga program eller en förteckning över QSAR-modeller som godkänts enligt något regelverk. I nuläget kan den toxikologiska och ekotoxikologiska information som krävs inom ramen för Reach sällan uppfyllas uteslutande genom QSAR-prediktioner.

### a. Fysikalisk-kemiska endpoints

Endpoint	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfria eller kommersiella
Smält-/frys punkt	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostnadsfri
Kokpunkt	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Normal kokpunkt	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för kokpunkt/ångtryck	Kommersiell
Relativ densitet	T.E.S.T. (US EPA)	Densitet	Kostnadsfri
Ångtryck	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Ångtryck vid 25 °C	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för kokpunkt/ångtryck	Kommersiell
Surface tension (ytspänning)	T.E.S.T. (US EPA)	Ytspänning vid 25 °C	Kostnadsfri
Vattenlöslighet	EPI Suite (US EPA)	WSKOW och WATERNT	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Vattenlöslighet vid 25 °C	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för vattenlöslighet	Kommersiell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikalisk-kemisk och biofarmaceutisk modul	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET deskriptorer	Kommersiell
Fördelningskoefficient (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	LogP-modeller	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för LogP	Kommersiell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikalisk-kemisk och biofarmaceutisk modul	Kommersiell
	JChem (ChemAxon)	Predikator LogP/logD	Kommersiell
Flampunkt	T.E.S.T. (US EPA)	Flampunkt	Kostnadsfri
Dissociation constant (dissociationskonstant)	Danish QSAR Database (DTU)	pKa från ACD/Labs	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul pKa	Kommersiell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fysikalisk-kemisk och biofarmaceutisk modul	Kommersiell
	JChem (ChemAxon)	Predikator pKa	Kommersiell
Viscosity (viskositet)	T.E.S.T. (US EPA)	Viskositet vid 25 °C	Kostnadsfri

**b. Spridning och nedbrytning i miljön för endpoints**

Endpoint <sup>11</sup>	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfria eller kommersiella
Hydrolys	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Kostnadsfri
Biologisk lättnedbrytbarhet	Danish QSAR Database (DTU)	Modell från DTU för när lättnedbrytbarhet inte råder	Kostnadsfri
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN och BioHCwin	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	IRFMN-modell	Kostnadsfri
	CATALOGIC (LMC)	Flera OECD 301-modeller	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Modell för aerob nedbrytbarhet	Kommersiell
	Meta-PC (MultiCASE)	Expertregler för aerob mikrobiell nedbrytbarhet	Kommersiell
Bioackumulering i vattenlevande organismer	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Bioackumuleringsfaktor	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan och KNN/Read-Across-modeller	Kostnadsfri
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellpaket	Kommersiell
	CATALOGIC (LMC)	Två BCF basmodeller	Kommersiell
Screening av adsorption/desorption	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Kostnadsfri

<sup>11</sup> Reach-villkoret simuleringstestning i vatten, jord eller sediment och identifiering av nedbrytningsprodukter står inte med i tabellen eftersom det enligt vår kännedom inte finns några QSAR-verktyg/-modeller för denna endpoint.

### c. Ekotoxikologiska endpoints

Endpoint <sup>12</sup>	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfria eller kommersiella
Akut toxicitet för fisk	Danish QSAR Database (DTU)	Fathead minnow 96 h LC50 från DTU	Kostnadsfri
	ECOSAR (US EPA)	Fisk, 96 h, LC50	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Fathead minnow LC50 (96 h)	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN-klassificering och KNN/Read-Across-modell	Kostnadsfri
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul för toxicitet	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellpaket	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Fathead Minnow LC50	Kommersiell
Kronisk toxicitet för fisk	ECOSAR (US EPA)	Fisk, ChV <sup>13</sup>	Kostnadsfri
Akut toxicitet för ryggradslösa vattendjur (daphnia)	Danish QSAR Database (DTU)	Daphnia magna 48 h EC50 från DTU	Kostnadsfri
	ECOSAR (US EPA)	Daphnia, 48 h, LC50	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Daphnia magna LC50 (48 h)	Kostnadsfri
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia Magna LC50 (48 h)	Kostnadsfri
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul för toxicitet	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia EC50	Kommersiell
Kronisk toxicitet för ryggradslösa vattendjur (daphnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnia, ChV <sup>11</sup>	Kostnadsfri
Toxicitet för vattenväxter (alger)	Danish QSAR Database (DTU)	Pseudokirchneriella s. 72 h EC50 från DTU	Kostnadsfri
	ECOSAR (US EPA)	Grönalger, 96 h, EC50	Kostnadsfri
Akut toxicitet för landlevande, ryggradslösa djur	ECOSAR (US EPA)	Daggmask, 14 dagar, LC50	Kostnadsfri

12 Följande krav i Reach-förordningen står inte med i tabellen eftersom det enligt vår kännedom inte finns några QSAR-verktyg/-modeller för dessa endpoints: toxicitet för vattenlevande mikroorganismer (respirationshämningssök med aktiverat slam), kronisk toxicitet för sedimentlevande organismer, kronisk toxicitet för landlevande ryggradslösa djur, akut toxicitet för markväxter, kronisk toxicitet för markväxter, toxicitet för landlevande mikroorganismer och kronisk toxicitet för fåglar.

13 Se avsnitt 4.3 c i denna praktiska vägledning för mer information om dessa kroniska värden.



#### d. Toxikologiska endpoints

Endpoint	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfria eller kommersiella
Akut toxicitet	Danish QSAR Database (DTU)	Modeller för akut toxicitet hos gnagare från ACD/Labs	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Oral, rått LD50	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för akut toxicitet	Kommersiell
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul för toxicitet	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox modellpaket	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Råtta, oral LD50 och toxicitet, LC50 vid råttinhalation	Kommersiell
Irriterande på huden eller frätande på huden	Danish QSAR Database (DTU)	Hudirritationsmodell	Kostnadsfri
	OECD QSAR Toolbox	Irriterande/frätande på huden, regler för införande (och uteslutande) från Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	Kostnadsfri
	ToxTree (JRC)	Irriterande på huden eller frätande på huden	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Modellpaket för hud- och ögontoxicitet	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	(Hud)irritationssignaler	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Hudirritation	Kommersiell
Ögonirritation	OECD QSAR Toolbox	Irriterande/frätande för ögonen, regler för införande (och uteslutande) från Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	Kostnadsfri
	ToxTree (JRC)	Irriterande och frätande för ögonen	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Modellpaket för hud- och ögontoxicitet	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	(Ögon)irritationssignaler	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Ögonirritation	Kommersiell
Hud-sensibilisering	Danish QSAR Database (DTU)	Kontaktallergisk dermatit-modell	Kostnadsfri
	OECD QSAR Toolbox	Proteinbindningssignaler för hudsensibilisering från OASIS	Kostnadsfri
	ToxTree (JRC)	Reaktivitetsområden för hudsensibilisering	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-modell	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritationsmodul	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Modellpaket för hud- och ögontoxicitet	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	Hudsensibilisering	Kommersiell

Endpoint	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfri a eller kommersiella
	Discovery Studio (Accelrys)	Hudsensibilisering	Kommersiell
	TIMES (LMC)	Hudsensibilisering med autoxidation	Kommersiell
Toxicitet vid upprepad dosering	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul för toxicitet	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Flera modellpaket kopplade till toxicitet vid upprepad dosering	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	Flera endpoints kopplade till toxicitet vid upprepad dosering	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Råtta, kronisk (oral), LOAEL	Kommersiell
	Leadscope	Flera modeller kopplade till toxicitet vid upprepad dosering	Kommersiell
<i>In vitro</i> -undersökning av genmutation hos bakterier (Ames test)	Danish QSAR Database (DTU)	Modeller för Ames test	Kostnadsfri
	OECD QSAR Toolbox	Flera profilmättningsverktyg (signaler) kopplade till denna endpoint	Kostnadsfri
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenitet	Kostnadsfri
	ToxTree (JRC)	Signaler om <i>in vitro</i> -mutagenitet (Ames test) från ISS	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	CAESAR-, SarPy/IRFMN-, ISS- och KNN/Read-Across-modeller	Kostnadsfri
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul för genotoxicitet	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Modellpaket för bakteriell mutagenitet	Kommersiell
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenitet <i>in vitro</i>	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Ames-mutagenitet	Kommersiell
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite och Non-human Genetic Toxicity Suite	Kommersiell
	TIMES (LMC)	Ames-mutagenitet	Kommersiell
Mutagenitet (övriga endpoints förutom <i>in vitro</i> -genmutation hos bakterier)	Danish QSAR Database (DTU)	Modeller för genotoxicitetsendpoints	Kostnadsfri
	OECD QSAR Toolbox	Flera profilmättningsverktyg (signaler) kopplade till mutagenitet	Kostnadsfri
	ToxTree (JRC)	Flera beslutsträd kopplade till mutagenitet	Kostnadsfri
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modellpaket	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	Kromosomskada <i>in vitro</i>	Kommersiell
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Kommersiell
	TIMES (LMC)	Flera modeller kopplade till mutagenitet	Kommersiell
Reproduktionst oxicitet	Danish QSAR Database (DTU)	Modeller för endokrina endpoints och en modell för teratogena potentialer hos människor (Teratogenic Potential in Humans)	Kostnadsfri
	VEGA (IRFMN)	CAESAR- och PG-modeller	Kostnadsfri

Endpoint	Programvara	Modeller/moduler	Kostnadsfri a eller kommersiella
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul för toxicitet	Kommersiell
	CASE Ultra (MultiCASE)	Flera modellpaket kopplade till reproduktiv toxicitet och utvecklingstoxicitet	Kommersiell
	Derek (Lhasa)	Flera endpoints kopplade till reproduktionstoxicitet	Kommersiell
	Discovery Studio (Accelrys)	Potential för utvecklingstoxicitet	Kommersiell
	Leadscope	Flera modeller kopplade till reproduktiv toxicitet och utvecklingstoxicitet	Kommersiell
	TIMES (LMC)	Modeller för androgen, AHR- och östrogen-(receptor)-bindningsaffinitet	Kommersiell

### e. Information om den danska (Q)SAR-databasen

En ny version av den danska (Q)SAR-databasen släpptes i november 2015 och kan nås via följande länk: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Denna databas innehåller (Q)SAR-prediktioner för fysikalisk-kemiska egenskaper, ekotoxicitet, spridning och nedbrytning i miljön, ADME och toxicitet hos fler än 600 000 kemiska strukturer.

När det har gått att göra, har modeller från Danmarks Tekniska universitet och vissa företagsmodeller lagts in i tre mjukvarusystem: Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) och SciQSAR. Vissa modellprediktioner från ACD/Labs och USA:s EPA (EPI Suite och ECOSAR) har också lagts in i databasen.

Dock bör det noteras att databasen inte ger någon möjlighet att göra lika avancerade prediktioner som vissa av källornas mjukvaruprogram (till exempel ECOSAR). Denna databas ger inte heller lika noggranna detaljer om resultatet som källornas mjukvaruprogram, och uppdateras inte regelbundet. Därför bör i möjligaste mån prediktioner från denna databas jämföras med resultat från källornas egna mjukvaruprogram.

En registrant enligt Reach-förordningen som vill rapportera in en prediktion från den danska (Q)SAR-databasen till sin IUCLID-registreringsmapp bör också kontrollera att (Q)SAR-modellen är giltig. Detta görs genom att jämföra de punkter som anges i avsnitt 3.1 i denna praktiska vägledning med den information som anges i modellens QMRF. Dessutom ska registranten bifoga en QPRF (per prediktion) till akten i IUCLID-endpointstudien.

## Bilaga 2. Fler vägledningsdokument och länkar

### a. Vägledningsdokument med information om (Q)SAR

Flera kapitel i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning](#) innehåller relevant praktisk information:

Kapitel R.4: Evaluation of available information (utvärdering av tillgänglig information), med en sammanfattning om hur man ska använda icke-testdata som har erhållits genom att använda (Q)SAR (kapitel R.4.3.2.1, (Q)SAR data, endast på engelska).

Kapitel R.6: (Q)SAR and grouping of chemicals ((Q)SAR och gruppering av kemikalier) innehåller en särskild del om beräkningsmetoder (kapitel R.6.1 Guidance on (Q)SARs, endast på engelska).

Kapitel R.7: Endpoint specific guidance (endpointspecifik vägledning) med relevanta verktyg och angreppssätt för intressanta endpoints, specifika för varje endpoint.

Kapitel R.8: Characterisation of dose [concentration] – response for human health: i detta kapitel ligger fokus på människors hälsa och passande (Q)SAR för främst riskidentifiering fastställs, i synnerhet i en sammanvägd bedömning.

Kapitel R.10: Characterisation of dose [concentration] – response for environment: här presenteras flera (Q)SAR-verktyg som kan användas för att fastställa PNEC (Predicted No-Effect Concentrations, förutsagda koncentrationer utan effekt) (kapitel R.10.2.2.2, (Q)SAR and grouping approaches, endast på engelska).

Kapitel R.11: PBT Assessment (PBT-bedömning) ger information om användning av icke-testad nedbrytning och bioackumuleringsdata för långlivade, bioackumulativa och toxiska (PBT-)kemikalier.

### b. Andra användbara länkar

OECD:s verktygslåda för (Q)SAR: <http://www.qsartoolbox.org/>

OECD:s globala portal (eChemPortal):

[http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request\\_locale=en](http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en)

Handledning för att förbereda registrerings- och PPORD-underlag:

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

Praktisk vägledning om hur man använder alternativ till djurförsök för att uppfylla informationskraven: <http://echa.europa.eu/sv/practical-guides>

Practical guide for SME managers and REACH coordinators on How to fulfil your information requirements at tonnages 1–10 tpa and 10-100 tpa (endast på engelska):

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

EUROPEISKA KEMIKALIEMYNDIGHETEN  
ANNEGATAN 18, BOX 400,  
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU