

1Wegwijzer

Gebruiken en melden van (Q)SAR's

Versie 3.1 – Oktober 2016

ABC

Versie	Wijzigingen	Datum
versie 1,0	Eerste versie	Maart 2010
versie 2,0	Herziening van de wegwijzer wat betreft structuur en inhoud. De update omvat: <ul style="list-style-type: none"> • correctie van niet-werkende hyperlinks in het hele document; • veranderingen in IUCLID-schermafbeeldingen en verbeteringen in de bijbehorende tekst ten behoeve van de duidelijkheid. • Hoofdstuk 2 'Aan de slag met (Q)SAR's' gaat in op het gebruik van hulpmiddelen die zijn ontwikkeld in onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten. 	December 2012
Versie 3.0	Herziening van de wegwijzer wat betreft structuur en inhoud. De update omvat: <ul style="list-style-type: none"> • Wijziging van informatie in hoofdstuk 2 en 3. • Toevoeging van een hoofdstuk (hoofdstuk 4) waarin voorbeelden worden gegeven van hoe u de betrouwbaarheid van QSAR-voorspellingen in sommige QSAR-programma's kunt beoordelen. • Toevoeging van een bijlage (bijlage 1) waarin voorbeelden worden gegeven (een niet-uitputtende lijst) van (Q)SAR-programma's voor elk van de voor REACH vereiste eindpunten. 	maart 2016
Versie 3.1	Herziening van hoofdstuk 3.4 om de wijzigingen weer te geven die het gevolg zijn van IUCLID 6.	Juli 2016

Referentie: ECHA-16-B-09-NL
Cat. nummer: ED-AE-16-105-NL-N
ISBN: 978-92-9495-214-1
ISSN: 1831-6638
DOI: 10.2823/310701
Uitgavedatum: Juli 2016
Taal: NL

© Europees Agentschap voor chemische stoffen, 2016
Schutblad © Europees Agentschap voor chemische stoffen

Als u naar aanleiding van dit document vragen of opmerkingen hebt, kunt u deze indienen met behulp van het formulier voor informatieverzoeken (onder vermelding van de referentie en datum van uitgave). Dit formulier is te vinden op de contactpagina van ECHA:
<http://echa.europa.eu/nl/contact>

Verklaring van afwijzing van aansprakelijkheid: Dit is een werkvertaling van een document dat oorspronkelijk in het Engels werd gepubliceerd en dat op de ECHA-website beschikbaar is.

Europees Agentschap voor chemische stoffen

Postadres: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
Bezoekadres: Annankatu 18, Helsinki, Finland

Inhoudsopgave

1. INLEIDING	4
2. AAN DE SLAG MET (Q)SAR'S	5
2.1 Definities	5
2.2 Stofkarakterisering	5
2.3 Experimentele resultaten.....	5
2.4 Voorwaarden voor het gebruik van (Q)SAR-resultaten.....	6
2.5 Strategie voor het gebruik van (Q)SAR-resultaten	6
3. EEN QSAR-VOORSPELLING CONTROLEREN	8
3.1 Is het (Q)SAR-model geldig?.....	8
3.2 Valt de stof binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model?	9
3.3 Is de voorspelling van het model toereikend voor indeling en etikettering en/of risicobeoordeling?	10
3.4 Hoe doe ik verslag van een (Q)SAR-voorspelling in IUCLID 5?.....	12
4. PRAKTIJKVOORBEELDEN	17
4.1 Log Kow (EPI Suite)	17
4.2 Gemakkelijke biologische afbreekbaarheid (VEGA)	21
4.3 Toxiciteit op korte termijn voor vissen.....	24
4.4 Acute toxiciteit voor ratten (T.E.S.T.)	31
APPENDIX 1. QSAR-MODELLEN VOOR REACH-EINDPUNTEN	35
APPENDIX 2. OVERIGE RICHTSNOEREN EN LINKS	41

1. Inleiding

REACH voorziet in bijlage XI in het gebruik van niet-testmethoden zoals (kwantitatieve) structuur-activiteitrelaties [(Q)SAR's], voor de aanpassing van de standaardtestregelingen, als aan bepaalde voorwaarden is voldaan.

Deze wegwijzer bevat een verlenging van het hoofdstuk over (Q)SAR's in de wegwijzer voor het gebruik van alternatieven voor dierproeven om te voldoen aan de informatie-eisen voor REACH-registratie.

De wegwijzer geeft een overzicht van de belangrijke aspecten voor het voorspellen van eigenschappen van stoffen met behulp van (Q)SAR-modellen, zoals gedefinieerd in de REACH-verordening – aspecten die ECHA ook meeweegt in de evaluatie van (Q)SAR-resultaten. Deze wegwijzer geeft ook nuttige voorbeelden van optimale werkwijzen voor het doen van voorspellingen op basis van veel gebruikte en gratis verkrijgbare (Q)SAR-softwareprogramma's.

Hoofdstuk 2 van dit document bevat algemene informatie over (Q)SAR's en het gebruik ervan.

In hoofdstuk 3 wordt uitgelegd aan welke voorwaarden moet worden voldaan om gebruik te kunnen maken van (Q)SAR-voorspellingen in het kader van REACH. Registranten wordt aangeraden om deze gronden uitdrukkelijk in hun registratiedossiers te vermelden.

In hoofdstuk 4 staan praktische voorbeelden van gratis verkrijgbare en veel gebruikte (Q)SAR-programma's.

In bijlage 1 worden voorbeelden gegeven (een niet-uitputtende lijst) van (Q)SAR-programma's voor elk van de voor REACH vereiste eindpunten.

In bijlage 2 staan links naar andere richtsnoeren en instrumenten die meer inzicht geven in het gebruik van QSAR's.

2. Aan de slag met (Q)SAR's

2.1 Definities

Modellen voor structuur-activiteitsrelaties (SAR's) en kwantitatieve structuur-activiteitsrelaties (QSAR's), gezamenlijk bekend onder de naam (Q)SAR's, zijn wiskundige modellen die kunnen worden gebruikt om vanuit de kennis van hun chemische structuur voorspellingen te doen over de fysisch-chemische en biologische eigenschappen van verbindingen en hun eindbestemming in het milieu.

Een SAR is een kwalitatieve relatie die een verband legt tussen een (sub)structuur en de aan- of afwezigheid van een bepaalde eigenschap of activiteit.

Een QSAR is een wiskundig model dat een of meer kwantitatieve parameters, die worden afgeleid van de chemische structuur, in verband brengt met een kwantitatieve maat voor een eigenschap of activiteit.

In dit document wordt de chemische stof waarvoor met een (Q)SAR-model een eindpunt wordt berekend, aangeduid als chemische doelstof. In andere bronnen kan een chemische doelstof worden aangeduid als een 'query-verbinding' of 'inputstructuur'.

2.2 Stofkarakterisering

De chemische structuur moet duidelijk gedefinieerd zijn conform het [richtsnoer voor identificatie en naamgeving van stoffen volgens REACH](#). Alle afzonderlijke bestanddelen van stoffen met meerdere bestanddelen moeten worden behandeld. De samenstelling van de duidelijk gedefinieerde stoffen moet ook de bekende onzuiverheden (en de eventuele additieven) bevatten.

UVCB Stoffen van onbekende of wisselende samenstelling, complexe reactieproducten of biologische stoffen

Voor UVCB's is een deskundig oordeel nodig om te bepalen of er structuren kunnen worden geïdentificeerd die representatief zijn voor de stof. Stabiele omzettingsproducten moeten ook worden geïdentificeerd. Een geschikte structuurweergave van de chemische stof (SMILES, molbestand, enz.) is doorgaans vereist.

2.3 Experimentele resultaten

Over het algemeen geldt dat als er betrouwbare en toereikende experimentele (gemeten) resultaten beschikbaar zijn, deze de voorkeur verdienen boven geschatte waarden voor de risicobeoordeling en de indeling en etikettering van de stof.

Een belangrijke eerste stap is dan ook het verzamelen van alle beschikbare informatie over de stof voordat gebruik wordt gemaakt van (Q)SAR-modellen om een specifieke eigenschap van een stof te voorspellen. Hiertoe zijn veel informatiebronnen beschikbaar en die worden nader beschreven in het [Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.3: Verzameling van informatie](#)

Van deze bronnen bevat de [QSAR Toolbox](#) van de OESO de grootste verzamelingen gepubliceerde beschikbare gegevens, en gedetailleerde informatie over het gebruik ervan.

Daarnaast wordt in de meeste (Q)SAR-softwareprogramma's aangegeven of de bijbehorende

trainingsset¹ experimentele resultaten voor chemische doelstoffen bevat. In dat geval geeft de gebruiker deze bestaande experimentele gegevens voorrang boven de voorspelde gegevens, als er voldoende aanwijzingen zijn dat de experimentele gegevens van goede kwaliteit zijn.

2.4 Voorwaarden voor het gebruik van (Q)SAR-resultaten

In softwareprogramma's zijn verschillende (Q)SAR-modellen opgenomen die eenvoudig in het gebruik zijn. Uit ervaring blijkt echter dat een grondige kennis van (Q)SAR's nodig is om te controleren of ze betrouwbaar en toereikend zijn.

Resultaten van (Q)SAR's kunnen worden gebruikt in plaats van proeven wanneer er is voldaan aan de voorwaarden die staan vermeld in bijlage XI van REACH (1.3):

- i) er moet een (Q)SAR-model worden gebruikt waarvan de wetenschappelijke geldigheid is vastgesteld;
- ii) De stof valt binnen het toepasbaarheidsdomein van het (Q)SAR-model.
- iii) de voorspelling moet geschikt zijn voor het regelgevingsdoel, en
- iv) de informatie moet goed gedocumenteerd zijn.

Een beoordeling van de eerste drie punten dient te worden opgenomen in het registratiedossier als de stofeigenschappen worden voorspeld met behulp van (Q)SAR-modellen.

In hoofdstuk 3 van deze wegwijzer wordt informatie gegeven over hoe deze beoordeling moet worden uitgevoerd.

2.5 Strategie voor het gebruik van (Q)SAR-resultaten

In het algemeen wordt aangeraden om **(Q)SAR-resultaten te gebruiken als onderdeel van een op bewijskracht gebaseerde aanpak** of als ondersteunende informatie. Zo kunnen (Q)SAR-voorspellingen dienen ter ondersteuning van resultaten van proeven die niet zijn uitgevoerd conform goede laboratoriumpraktijk (GLP) of algemeen aanvaarde richtlijnen, als die voorspellingen overeenkomen met de experimentele resultaten. Een compilatie van meerdere voorspellingen met onbekende kwaliteit is op zichzelf niet voldoende voor een aanpassing.

Registranten wordt **aangeraden om alle beschikbare (Q)SAR-modellen te gebruiken** om het eindpunt te behalen, vooral wanneer modellen onafhankelijk zijn van elkaar (algoritmen zijn bijvoorbeeld gebaseerd op andere descriptoren, structurele waarschuwingen of trainingssets). Overeenkomsten tussen de gegenereerde voorspellingen van onafhankelijke en wetenschappelijk geldige (Q)SAR-modellen vergroten de betrouwbaarheid van de voorspellingen.

Voorspellingen die slechts aan enkele van de in REACH-bijlage XI (1.3) genoemde voorwaarden voldoen moeten worden genegeerd of, als u denkt dat deze voorspellingen een positieve bijdrage leveren, vergezeld gaan van een motivering voor hun opname. Als de resterende (geldige en toereikende) voorspellingen kleine kwantitatieve verschillen laten zien, moet het meest conservatieve resultaat worden gekozen voor verdere behandeling. Als die resterende voorspellingen grote kwantitatieve verschillen laten zien, moet de registrant

¹ Gegevensverzameling gebruikt om het (Q)SAR-model op te bouwen.

beslissen of deze verschillen van invloed zouden kunnen zijn op de risicobeoordeling (om veilig gebruik aan te tonen) en/of indeling en etikettering.

Als de uitkomst van de (Q)SAR-voorspelling een kwantitatief resultaat is, dan geldt: **hoe dichter het voorspelde resultaat een wettelijke drempel nadert, hoe preciezer de voorspelling moet zijn.** Als een (Q)SAR-model bijvoorbeeld een LC₅₀ (voor vis na 96 uur) van 1,2 mg/l voorspelt, dan moet deze voorspelde waarde volledig betrouwbaar zijn om te waarborgen dat de feitelijke LC₅₀ van de stof niet onder de in het CLP vastgelegde wettelijke drempel van 1 mg/l komt. Daar staat tegenover dat als alle (Q)SAR-resultaten (en zelfs de ergste/te conservatieve voorspellingen) niet boven de betreffende wettelijke drempel uitstijgen, dit een argument kan zijn voor vrijstelling van het experimenteel onderzoek.

3. Een QSAR-voorspelling controleren

3.1 Is het (Q)SAR-model geldig?

Zoals aangegeven in bijlage XI (1.3) van REACH is de geldigheid van het (Q)SAR-model de eerste voorwaarde waaraan moet worden voldaan om gebruik te kunnen maken van een (Q)SAR-resultaat. Om dit te controleren volgt ECHA de beginselen van de OESO voor het valideren van (Q)SAR-modellen². Er zijn vijf beginselen die stellen dat een (Q)SAR-model gekoppeld moet zijn aan:

1. **een gedefinieerd eindpunt:** het model moet hetzelfde eindpunt voorspellen als het eindpunt dat zou zijn gemeten om te voldoen aan de in bijlagen VII tot en met X van REACH genoemde vereisten. Zo kunnen voorspellingen van een model dat op algemene wijze 'mutageniteit' voorspelt, niet als zodanig worden geaccepteerd. Het model moet de uitkomst van een specifieke test voorspellen, bijvoorbeeld 'positief', 'negatief', of 'ondubbelzinnig' in een terugmutatietest met bacteriën (Ames-test voorgeschreven in REACH-bijlage VII, 8.4.1). Een ander voorbeeld van een te breed eindpunt is een globale voorspelling van een 'laagste dosis of concentratie waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld' (LOAEL) uit een trainingsset van LOAEL-gegevens op basis van diverse werkingsmechanismen, doelorganen, soorten of testprotocollen. Dit beginsel is gekoppeld aan de toereikendheid van voorspellingen die later in dit document aan bod komt;
2. **een ondubbelzinnig algoritme:** het algoritme dat aan het model ten grondslag ligt moet beschikbaar zijn om transparantie en reproduceerbaarheid van de berekening te waarborgen. Voorspellingen van een model met een niet (voor ECHA) beschikbaar algoritme om de werking te verifiëren en om de voorspellingen ervan te reproduceren, wordt zelden geaccepteerd. Voorzichtigheid dient vooral te worden betracht waar niet-transparante en moeilijk reproduceerbare methoden zijn gebruikt voor de opbouw van het (Q)SAR-model (bijvoorbeeld kunstmatige neurale netwerken met gebruik van veel structurele descriptoren);
3. **een gedefinieerd toepassingsgebied:** het toepassingsgebied en de beperkingen van het model moeten worden beschreven om beoordeling van het toepassingsgebied voor de specifieke voorspelling mogelijk te maken (zie hoofdstuk 3.2 van dit document). De meest gebruikte methoden om het toepassingsgebied te beschrijven hebben betrekking op het bereik van de afzonderlijke descriptoren en de aanwezigheid van de structuurfragmenten in de trainingsset. Voorspellingen van een model zonder informatie over het toepassingsgebied kunnen niet worden geaccepteerd;
4. **passende maatregelen met betrekking tot deugdelijkheid, degelijkheid en voorspelbaarheid:** in dit beginsel komt de noodzakelijke statistische validatie van het model tot uitdrukking. Er moeten statistische gegevens beschikbaar zijn over interne validatie (deugdelijkheid en degelijkheid) en externe validatie (voorspelbaarheid). Zo kunnen de statistische gegevens van een regressiemodel worden gemeld aan de hand van de correlatiecoëfficiënt (R^2), gekruisvalideerde (bijvoorbeeld vanuit 'leave-one-out'-strategie) correlatiecoëfficiënt (Q^2) en de standaardfout van het model (s). Hierbij kan worden opgemerkt dat een R^2 lager dan 0,7, een Q^2 lager dan 0,5 of een s hoger dan 0,3 een waarschuwingssignaal voor de (Q)SAR-gebruiker zou moeten zijn voor mogelijk zwakke resultaten van het (Q)SAR-model. De externe validatie moet zijn gedaan aan de hand van voorspellingen van verbindingen van een externe set, dat wil zeggen niet

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)

gebruikt voor de ontwikkeling van het model. Statistische gegevens over de externe validatie zijn nuttig voor het bepalen van de onzekerheid van voorspellingen;

5. **een mechanistische interpretatie, indien mogelijk:** een redentatie met betrekking tot het causale verband tussen de in het model gebruikte descriptoren en het voorspelde eindpunt, maakt voorspellingen betrouwbaarder. Zo kan een SAR-model dat sensibilisatie van de huid voorspelt gebaseerd zijn op structurele waarschuwingen. Als een redentatie wordt opgenomen over de manier waarop de structurele waarschuwingen in verband staan met sensibilisatie van de huid (ze omvatten bijvoorbeeld elektrofiële groepen die in staat zijn om eiwitten te binden), dan neemt de betrouwbaarheid van de voorspelling toe omdat de uitkomst van het model kan worden geïnterpreteerd.

Het verdient, over het algemeen, aanbeveling om een verwijzing naar een goed gedocumenteerd model of een (Q)SAR Model Reporting Format (QMRF) aan het registratiedossier toe te voegen. Zie het Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.6: (Q)SARs and grouping of chemicals (R.6.1.10.1) voor meer informatie over QPRF. De [JRC \(Q\)SAR Model Database](#) (QMRF Inventory) is bedoeld om informatie te verschaffen over (Q)SAR-modellen die bij het JRC zijn ingediend voor intercollegiale toetsing.

Er is geen formeel aannemingsproces geregeld voor (Q)SAR-modellen; De geldigheid, toepasbaarheid en toereikendheid van (Q)SAR-modellen worden afzonderlijk afgezet tegen de voorspelling die voor de chemische doelstof is gegenereerd.

NB: Een geldig (Q)SAR-model levert niet per definitie een geldige voorspelling op. Het is noodzakelijk om te beoordelen of de stof binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model valt, of de resultaten toereikend zijn voor indeling en etikettering en/of risicobeoordeling en of er toereikende en betrouwbare documentatie van de toegepaste methode is verstrekt.

3.2 Valt de stof binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model?

Het is belangrijk dat wordt gecontroleerd of de stof binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model valt. Het begrip toepassingsgebied is geïntroduceerd om te beoordelen hoe waarschijnlijk het is dat een chemische stof binnen de (Q)SAR-trainingsset valt. Voorspellingen buiten het toepassingsgebied zijn normaliter niet betrouwbaar en hun gebruik is moeilijk te rechtvaardigen. Een praktische manier om te controleren of een stof binnen het toepassingsgebied valt, is de volgende elementen te controleren:

1. **descriptor domein:** zoals in het vorige hoofdstuk aangegeven kan het toepassingsgebied van een model zijn gebaseerd op het bereik van de descriptoren van de chemische stoffen in de trainingssets (bijvoorbeeld molecuulgewicht, log Kow...). Als dit bereik is gegeven moeten gebruikers van (Q)SAR-modellen controleren of de chemische doelstoffen binnen het betreffende bereik vallen. Normaal gesproken zal voor de descriptoren de normale spreiding gelden, en als er grote afwijkingen zijn moeten die worden uitgelegd. Clusters of andere afwijkingen in de spreiding van gegevens (over een of beide onafhankelijke variabelen) kunnen het model, en de daaruit voortvloeiende voorspelling, ongeldig maken;
2. **structuurfragment domein:** gebruikers van (Q)SAR-modellen moeten controleren of de (sub)structuren (dat wil zeggen functionele groepen of belangrijke fragmenten) van hun chemische doelstof in de trainingsset voorkomen. Bovendien moeten (Q)SAR-gebruikers ook controleren of een bepaald fragment vaker voorkomt in hun chemische doelstof dan maximaal in alle verbindingen in trainingssets (als de chemische doelstof bijvoorbeeld drie hydroxylgroepen heeft en geen enkele verbinding in de training heeft

van meer dan twee hydroxylgroepen, dan wordt de chemische doelstof geacht buiten het toepassingsgebied te vallen);

- 3. mechanistische en metabole domeinen, indien mogelijk:** deze punten zijn ingewikkeld om te controleren maar wel zeer waardevol als ondersteuning van de betrouwbaarheid van de voorspelling. Een manier kan zijn om de QSAR Toolbox van OESO te gebruiken. In deze tool kunnen de 'profiling methods' aangeven of de chemische stof relevante werkingsmechanismen vertoont die niet aan de orde komen in het (Q)SAR-model (dus niet opgenomen in de algoritmen/mechanistische domeinen) terwijl 'Metabolism/Transformations' (ook beschikbaar in de module 'Profiling' in de QSAR Toolbox) metabolieten/afbraakproducten kan aanduiden die in beschouwing moeten worden genomen. Ook belangrijke potentiële verschillen in absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie tussen de chemische doelstof en de chemische stoffen in de trainingsset kunnen de voorspelling van een overigens geldig model ongeldig maken. Deze zaken worden in de tools niet expliciet behandeld en moeten wellicht ook buiten het model om worden bestudeerd;
- 4. analogen in de trainingsset:** de aanwezigheid van nauw verwante structuuranalogen in de trainingsset van het model verhoogt de betrouwbaarheid van de voorspelling. Als de trainingsset beschikbaar is en de software dit niet automatisch doet, moet de gebruiker dan ook op zoek gaan naar nauw verwante analogen, hetzij handmatig (voor kleine sets) hetzij met de hulp van IT-tools die mogelijkheden bieden om de gehele structuur te doorzoeken;
- 5. nauwkeurigheid van modelvoorspellingen voor analogen:** als er stoffen zijn die vergelijkbaar zijn met de doelstof, en de experimentele resultaten voor het betreffende eindpunt zijn bekend (bijvoorbeeld analogen in de trainingssets, in de validatiesets of afkomstig van een andere bron), dan kan het model worden toegepast om deze analogen te voorspellen en deze voorspellingen te vergelijken met de experimentele resultaten (om te zien hoe nauwkeurig het model is voor deze vergelijkbare stoffen);
- 6. overwegingen voor specifieke stoffen:** in de eerste plaats, en zoals vermeld in hoofdstuk 2.2, dient er extra aandacht besteed te worden aan UVCB's, stoffen met meerdere bestanddelen, additieven, onzuiverheden, metabolieten en afbraakproducten. Ten tweede zijn de meeste (Q)SAR-modellen ontwikkeld voor organische chemische stoffen en zij richten zich niet op de specificiteit van sommige typen chemische stoffen zoals ioniseerbare stoffen (bijvoorbeeld zouten, zwakke zuren en basen), stoffen met een hoog molecuulgewicht (bijvoorbeeld polymeren), potentieel hydrolyseerbare stoffen (bijvoorbeeld esters, carbamaten), oppervlakteactieve stoffen (bijvoorbeeld koolwaterstofketen met hydrofiele kop) en isomeren (bijvoorbeeld stereo-isomeren, tautomeren).

3.3 Is de voorspelling van het model toereikend voor indeling en etikettering en/of risicobeoordeling?

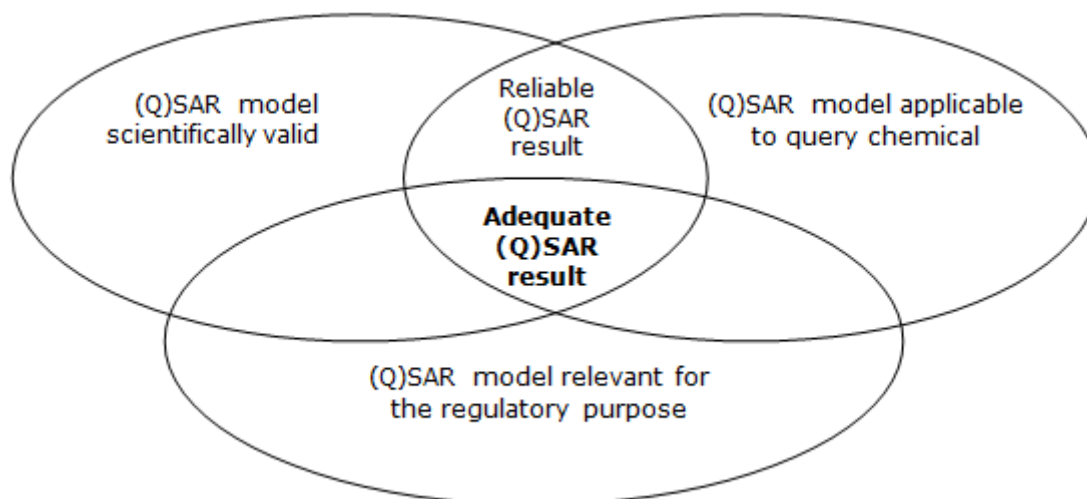
Een toereikende (Q)SAR-voorspelling is niet alleen betrouwbaar, maar ook relevant voor een regelgevingsbesluit (dat wil zeggen afgeleid van een geldig (Q)SAR-model en binnen het betreffende toepassingsgebied).

De toereikendheid van de voorspelling van het model voor indeling en etikettering en/of risicobeoordeling hangt sterk af van het eindpunt. Er kan aanvullende informatie nodig zijn om de toereikendheid van de gegenereerde voorspelling te beoordelen in de context van een regelgevingsbesluit.

Daarom moeten de geldigheid (is er voldaan aan de vijf OESO-beginselen voor wetenschappelijke geldigheid van een model?), toepasselijkheid (zijn er betrouwbare voorspellingen te verwachten als het model op de betreffende stof wordt toegepast?) en

relevantie (is de gegenereerde informatie de informatie er nodig is voor de risicobeoordeling en/of indeling en etikettering?) voor elke afzonderlijke voorspelling worden beoordeeld.

Afbeelding 1: Criteria voor identificatie van een toereikend (Q)SAR-model



(Q)SAR model scientifically valid

Reliable (Q)SAR result

Adequate (Q)SAR result

(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose

(Q)SAR model applicable to query chemical

(Q)SAR-model wetenschappelijk geldig

Betrouwbaar (Q)SAR-resultaat

Toereikend (Q)SAR-resultaat

(Q)SAR-model relevant voor regelgevingsdoel

(Q)SAR-model van toepassing op onderzochte chemische stof

Indeling en etikettering en risicobeoordeling zijn gebaseerd op duidelijk gedefinieerde vereisten in termen van proeven (en eindpunten), drempels en onzekerheidsanalyse.

De resultaten die uit de (Q)SAR-modellen voortkomen, moeten dan ook gelijkwaardig zijn aan de resultaten die zijn verkregen met de voorgeschreven experimentele test.

Voorbeelden van ontoereikendheid zijn hieronder gegeven:

- Er bestaan nog geen (Q)SAR-modellen die ook de complexiteit van geraffineerdere eindpunten volledig dekken (bijvoorbeeld toxiciteit bij herhaalde toediening of giftigheid voor de voortplanting). Tot op heden kan het gebruik van (Q)SAR's als enige informatie voor deze eindpunten niet worden geaccepteerd. Proeven naar toxiciteit bij herhaalde toediening leveren bijvoorbeeld veel gegevenspunten op voor effecten in bepaalde weefsels (specifieke doelorgaantoxiciteit) en het gaat niet alleen om de dosis of concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld (NOAEL). Effectresultaten zijn juist nodig om aanleiding te geven tot andere proeven, zoals giftigheid voor de voortplanting of voor indeling onder specifieke doelorgaantoxiciteit bij eenmalige blootstelling/herhaalde blootstelling (STOT SE/RE).
- Als een kwantitatieve uitkomst nodig is (bijvoorbeeld om een afgeleide dosis zonder effect (DNEL) te genereren of voor de indeling) en het model geeft alleen kwalitatieve voorspellingen (bijvoorbeeld negatief of positief resultaat), dan is het model waarschijnlijk niet toereikend voor het doel.

- Onzekerheden in deze voorspellingen die zich dicht in de buurt van een wettelijke drempel bevinden, moeten nauwgezet worden bestudeerd. Als de voorspelde orale LD50 bij ratten bijvoorbeeld niet boven de drempel voor indeling uitstijgt, maar de standaardfout van het model en/of de fout van de schatting is groter dan dit verschil, dan is de voorspelling waarschijnlijk niet toereikend.
- Zoals voor een terugmutatietest met bacteriën (Ames-test) is vereist, moet de trainingsset van het (Q)SAR-model experimentele resultaten bevatten met betrekking tot de vijf bacteriestammen in de aan- en afwezigheid van metabole activering (S9). Deze informatie moet deel uitmaken van de documentatie van het model en idealiter ook in het verslag van de voorspelling staan.
- (Q)SAR-modellen voor de toxiciteit van vis waarbij de experimentele resultaten voor de chemische stoffen in de trainingsset zijn uitgevoerd in overeenstemming met OESO-testrichtsnoer 204 (14-daagse studies) kunnen niet worden gebruikt om langetermijntoxiciteit van vis te voorspellen omdat de duur van de test te kort is.
- (Q)SAR-modellen die de halfwaardetijd van de biologische afbraak van een verbinding voorspellen, kunnen niet worden gebruikt als op zichzelf staande vervanging van een simulatietest omdat ze niet ingaan op de voorgeschreven identificatie van de afbraakproducten (vereiste van punt 9.2.3 in bijlage IX bij REACH).

3.4 Hoe doe ik verslag van een (Q)SAR-voorspelling in IUCLID 5?

Zoals eerder besproken in de hoofdstukken 2.4, 3.1, 3.2 en 3.3, moet de volgende informatie worden gemeld in IUCLID:

- informatie over de geldigheid van het (Q)SAR-model;
- verificatie dat de stof binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model valt;
- beoordeling van de toereikendheid van de resultaten voor indeling en etikettering en/of risicobeoordeling.

De informatie over deze drie punten moet worden verzameld met het (Q)SAR Model Reporting Format (QMRF) en het (Q)SAR Prediction Reporting Format (QPRF).

Deze formats zijn respectievelijk beschikbaar in de hoofdstukken R.6.1.10 en R.6.1.9 van het [richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling](#), dat is te vinden op:

Het QMRF wordt gewoonlijk meegeleverd door de ontwikkelaar van het model, en het QPRF is specifiek gericht op de voorspelling en dient te worden opgesteld door de registrant met behulp van de informatie in het softwarerapport en de handleiding.

Het eindpuntonderzoeksrecord voor een (Q)SAR-voorspelling moet als volgt in IUCLID worden gemeld.

Blok "Administrative data"

- Het veld "Type of information" vermeldt "(Q)SAR".
- In het veld "Purpose flag" moet worden aangegeven of de schatting wordt gebruikt als een primair onderzoek, ondersteunende informatie of in een op bewijskracht gebaseerde aanpak.
- Selecteer een geschikte betrouwbaarheidsscore in het veld "Reliability", maar denk eraan dat deze voor (Q)SAR-voorspellingen normaliter maximaal 2 mag zijn.

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

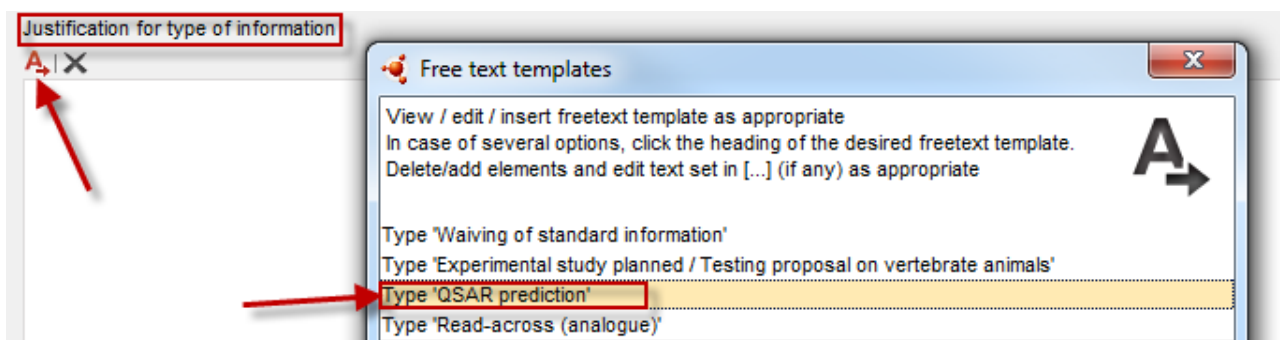
Study period

...

Reliability

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

- Het veld "Justification for type of information" kan worden gebruikt om informatie in te voeren die gelijkwaardig is aan de informatie in QMRF en QPRF. Voor een veld voor vrije tekst klikt u op de knop  en selecteert u "Type 'QSAR prediction'".



- Of u kunt gebruikmaken van het veld "Attached justification" als u het QMRF en QPRF wilt bijvoegen.

Attached justification

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

Blok "Data source"

- Het veld "Title" wordt gebruikt om de naam en versie van het programma en/of de titel van de publicatie te vermelden. Het veld "Year" moet het jaar van uitgave van het softwareprogramma vermelden of wanneer het (Q)SAR-model werd gepubliceerd. Ook het veld "Bibliographic source" is bedoeld om informatie over het (Q)SAR-model te verschaffen.
- Het veld "Data access" moet informatie over de toegankelijkheid van de voorspelling bevatten.

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 ...

Blok "Materials and methods"

Ofwel het veld "Guideline" (in tabel "Test guideline") ofwel het veld "Principles of method if other than guideline" moet worden ingevuld.

- In het veld "Guideline" kan de gebruiker "other guideline" selecteren en tekst invoeren in het aangrenzende veld. Deze tekst zou bijvoorbeeld kunnen verwijzen naar het REACH-richtsnoer voor QSAR's R.6 of naar de richtsnoeren voor proeven die zijn gebruikt om de gegevens te genereren voor de trainingsset.
- Anders kan de gebruiker in het veld "Principles of method other than guideline" meer details/verwijzingen met betrekking tot het (Q)SAR-model invoeren.

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 ...

Blok "Test materials"

- Het veld "Test material information" dient een koppeling te bevatten naar de stof waar de voorspelling voor is gemaakt.
- De SMILES-notatie moet worden vermeld in het veld "Specific details on test material used for the study".

Test material ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

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

NB: De geregistreerde stof kan meer dan één bestanddeel en/or onzuiverheid bevatten. In dergelijke gevallen kan het nuttig zijn een afzonderlijk eindpuntonderzoeksrecord en een QPRF op te stellen voor elk bestanddeel/elke onzuiverheid om elke chemische stof afzonderlijk te kunnen behandelen (aanbevolen als de bestanddelen verschillende eigenschappen hebben en er dus verschillende modellen, beoordelingen e.d. moeten worden toegepast).

Blok "Results and discussion"

- De met (Q)SAR voorspelde resultaten moeten worden vermeld in de gestructureerde resultaatvelden. Dit stelt de gebruiker in staat om informatie uit deze velden automatisch over te brengen naar het chemisch veiligheidsrapport wanneer de report generator in IUCLID wordt gebruikt. De lijst met in te vullen velden in het blok "Results and discussion" is afhankelijk van het eindpunt.

We adviseren u dan ook om de handleiding over het opstellen van PPORD en registratiedossiers te raadplegen voor instructies over het invullen van de 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 ^

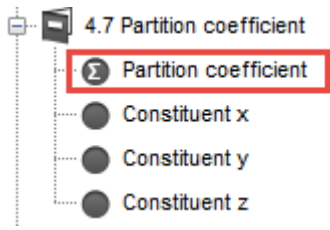
Normal Default font A B I U

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

- Als het niet mogelijk is om alle gestructureerde velden in te vullen die vereist zijn om aan de technische volledigheidscntrole te voldoen, kunt u de velden "Remarks" (rechts aan het einde van de tabel) of "Any other information on results incl. tables" in plaats daarvan gebruiken.

Eindpuntonderzoekssamenvatting

Het is raadzaam tevens een eindpuntonderzoekssamenvatting te maken als er meerdere eindpuntonderzoeksrecords beschikbaar zijn en een algehele beoordeling van het betreffende eindpunt te geven. Op die manier kunt u deze informatie automatisch overbrengen naar het CSR als u de CSR-plugin van IUCLID 5 gebruikt.



4. Praktijkvoorbeelden

In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe u de betrouwbaarheid van QSAR-voorspellingen kunt beoordelen. De beoordeling is afhankelijk van de software en het beoogde eindpunt. De gebruikte voorbeelden zijn gebaseerd op computerprogramma's die veel worden gebruikt en gratis verkrijgbaar zijn. Het feit dat deze programma's worden gebruikt in deze voorbeelden betekent niet dat ze door ECHA worden onderschreven.

Meestal blijft het gebruik van QSAR's beperkt tot deskundigen. Met deze praktische voorbeelden willen we minder ervaren mensen ook de kans bieden om in ieder geval voor een aantal eindpunten QSAR's te gebruiken en te interpreteren (zoals in de volgende voorbeelden).

Het in deze voorbeelden gebruikte programma kan verschillende eindpunten voorspellen. Er is voor elk voorbeeld echter maar één eindpunt per programma gebruikt (overeenkomend met één REACH-vereiste). In de meeste gevallen worden de voorspellingen voor verschillende eindpunten van hetzelfde programma op dezelfde manier gemeld (en beoordeeld).

De vier eindpunten die in de volgende voorbeelden worden voorspeld zijn log Kow, gemakkelijk biologisch afbreekbaar, toxiciteit op korte termijn voor vissen en acute toxiciteit voor zoogdieren. Deze eindpunten zijn geselecteerd als representatief voor de vereisten in bijlage VII of VIII bij REACH voor fysisch-chemische eigenschappen, lot in het milieu, ecotoxicologische and toxicologische informatie.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Inleiding

Verdelingscoëfficiënt n-octanol/water is een REACH-vereiste voor alle stoffen waarvan een ton of meer per jaar wordt vervaardigd of ingevoerd (bijlage VII bij REACH). Dit wordt meestal uitgedrukt als een logaritmische waarde, aangeduid als log Kow of log P.

Voor het voorspellen van log Kow zijn veel QSAR-modellen voorhanden. KOWWIN – een onderdeel van EPI Suite – is een van de meest gebruikte programma's. KOWWIN maakt gebruik van een methode met 'fragmentconstante' voor het voorspellen van Kow. Methoden met een fragmentconstante verdelen de chemische structuur in kleinere structuurfragmenten (atomen of grotere functionele groepen). Elk fragment is gekoppeld aan een vooraf toegewezen coëfficiëntwaarde die de fragmentconstante wordt genoemd. De voorspelde waarde van de log Kow wordt verkregen door alle fragmentconstanten die in de chemische structuur verschijnen, bij elkaar op te tellen.

Op het moment dat deze handleiding werd geschreven was versie 4.11 de actuele versie van EPI Suite™, en die is gebruikt voor het maken van dit voorbeeld.

Link naar het (Q)SAR-programma: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

b) De betrouwbaarheid van de voorspelling controleren

Informatie over het QSAR-model	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Beschrijving van het merk	Beschikbaar in de KOWWIN Help ³ , in de rubriek "Methodology".	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer.
Statistische gegevens (deugdelijkheid en degelijkheid)	Beschikbaar in de KOWWIN Help, in de rubriek "Accuracy & Domain".	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer.
Informatie over het toepassingsgebied	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Het algemene toepassingsgebied (chemische klassen die wel/niet aan de orde komen in het model)	Beschikbaar op de voorpagina van EPI Suite (" <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> ") en in de KOWWIN Help, in de rubrieken "Ionisation" en "Zwitterion Considerations".	Zoals aangegeven in hoofdstuk 3.2, punt 6, van deze wegwijzer moet speciale aandacht worden geschonken aan bepaalde typen chemische stoffen. KOWWIN bevat enkele "corrections" voor ioniseerbare stoffen en zwitterionen om de lage voorspelbaarheid van deze stoffen bij te schaven.
Descriptor domein	Beschikbaar in de KOWWIN Help, in de rubriek "Accuracy & Domain".	De gebruiker dient te controleren of de chemische doelstof binnen het bereik van het molecuulgewicht van de verbindingen in de trainingsset valt (dus tussen 18 en 720).
Structuur-fragmenten-domein	In het KOWWIN-resultatenvenster staan de fragmenten (en hun aantal) die in de chemische doelstof zijn aangetroffen. In bijlage D van de KOWWIN Help staat het maximaal aantal fragmenten dat voorkomt in elke afzonderlijke verbinding van de trainingsset.	De gebruiker dient te controleren of het aantal fragmenten dat in de chemische doelstof is aangetroffen (kolom "NUM" in het KOWWIN-resultatenvenster) niet meer is dan het maximaal aantal fragmenten dat voorkomt in elke afzonderlijke verbinding van de trainingsset (kolom "Training set/Max" van bijlage D in de KOWWIN Help). Opmerkingen over specifieke substructuren: - Voor sommige substructuren geeft KOWWIN correctiefactoren. In dit geval voert de gebruiker dezelfde controle uit als hierboven beschreven voor het aantal fragmenten. - Voor sommige substructuren is de coëfficiënt geschat (als dat het geval is, staat daar een opmerking over in het

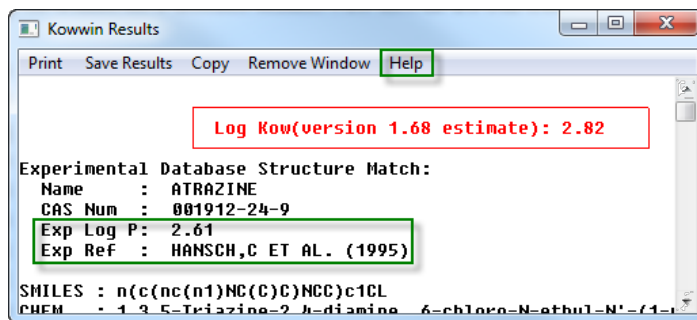
³ KOWWIN Help kan worden bezocht door te klikken op de tab "Help" bovenaan in het KOWWIN-venster.

		KOWWIN-resultatenvenster). U dient hierbij te onthouden dat deze schatting de onzekerheid van de algehele voorspelling vergroot.
Trainingsset en validatieset	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
	<p>De trainings- en validatiesets kunt u downloaden via de links die u onderaan de rubriek "Accuracy & Domain" van de KOWWIN Help vindt.</p> <p>De eerste link is een Excelbestand met chemische namen, experimentele en geschatte waarden van log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>De tweede link is een SDF-bestand met dezelfde informatie als het Excelbestand plus informatie over de structuur⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	De gebruiker dient te controleren of er nauw verwante analogen in de trainings- en validatiesets aanwezig zijn (handmatig in het Excelbestand of automatisch met het SDF-bestand). Als er nauw verwante analogen zijn, controleert de gebruiker hoe goed ze zijn voorspeld door KOWWIN.

c) Aanvullende informatie over EPI Suite

- De inhoudsopgaven van de verschillende schattingsprogramma's (bijvoorbeeld KOWWIN, BOWIN...) zijn niet allemaal gelijk in de bestanden van EPI Suite Help. Om de betrouwbaarheid van de voorspelling te controleren moet de gebruiker daarom elk specifiek Help-bestand doornemen om de benodigde informatie te vinden (zoals gedaan is voor KOWWIN in de bovenstaande tabel).
- Verscheidende programma's van EPI Suite geven het experimentele resultaat van de chemische doelstof weer als dit deel uitmaakt van de trainings- of validatiesets. KOWWIN bevat bijvoorbeeld een databank van ongeveer 13.500 experimentele log Kow en als een experimentele waarde van log Kow beschikbaar is voor de chemische doelstof zal deze worden weergegeven in het venster "Results" (zie groene rechthoek in onderstaande afbeelding). In dit geval wordt aangeraden deze experimentele gegevens en de schatting van EPI Suite in twee verschillende eindpuntonderzoeksrecords te melden.

⁴ Er zijn veel programma's verkrijgbaar voor het lezen van SDF-bestanden. Deze programma's stellen gebruikers in staat de chemische stoffen te visualiseren, te zoeken naar de meest verwante structurele analogen of te zoeken naar specifieke substructuren. Sommige van deze programma's zijn gratis (bijvoorbeeld Knime of de QSAR Toolbox van OESO).



4.2 Gemakkelijke biologische afbreekbaarheid (VEGA)

a) Inleiding

Gemakkelijke biologische afbreekbaarheid is een REACH-vereiste voor alle stoffen die per ton of meer per jaar worden vervaardigd of ingevoerd (bijlage VII bij REACH). De belangrijkste uitkomst van een test op gemakkelijke biologische afbreekbaarheid is de indeling van de chemische stof als "gemakkelijk biologisch afbreekbaar" of als "niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar".

Het VEGA-platform bevat verscheidene QSAR-modellen voor diverse eindpunten. Een van deze modellen voorspelt gemakkelijke biologische afbreekbaarheid (model ontwikkeld door het Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Dit model is gebaseerd op structurele waarschuwingen.


In dit model zijn vier sets van substructuren (fragmenten) opgenomen, en die sets zijn ingedeeld als "niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar", "mogelijk niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar", "gemakkelijk biologisch afbreekbaar" en "mogelijk gemakkelijk biologisch afbreekbaar". Een chemische doelstof wordt altijd geacht niet biologisch afbreekbaar te zijn als er minimaal één fragment verwant met "niet gemakkelijke biologische afbreekbaarheid" wordt aangetroffen.

Op het moment dat deze handleiding werd geschreven was de actuele versie van VegaNIC versie 1.1.0, die ook is gebruikt voor het maken van dit voorbeeld.

Link naar het (Q)SAR-programma: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) De betrouwbaarheid van de voorspelling controleren

Informatie over het (Q)SAR-model	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Beschrijving van het merk	Beschikbaar in "Guide to Ready Biodegradability Model" ⁵ (in de rubrieken 1.2, 1.4 en 1.5).	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer.
Statistische gegevens (deugdelijkheid en degelijkheid)	Beschikbaar in "Guide to Ready Biodegradability Model" (in rubriek 1.6).	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer.


⁵ Deze handleiding kunt u downloaden in VEGA door op de tab "SELECT" te klikken, dan op de tab "Environ", dan op het icoon met vraagteken  naast het "Ready Biodegradability model (IRFMN)".

Informatie over het toepassingsgebied	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Het algemene toepassingsgebied (chemische klassen die wel/niet aan de orde komen in het model)	Gedeeltelijk beschikbaar in het prediction report in VEGA.	<p>Als er minder dan drie "gouden sterren" worden weergegeven in rubriek 1 van het rapport, wil dit zeggen dat er minimaal één probleem is gevonden voor de voorspelling en dat daarom de voorspelling misschien niet betrouwbaar is. In dit geval dient de gebruiker de problemen grondig te onderzoeken. De problemen worden verder uitgewerkt in rubriek 3.2 van het VEGA-rapport.</p> <p>Bovendien moet, zoals aangegeven in hoofdstuk 3.2 punt 6 van deze wegwijzer, speciale aandacht worden geschonken aan bepaalde typen chemische stoffen.</p>
Descriptor domein	Niet van toepassing omdat het model alleen is gebaseerd op fragmenten/structurele waarschuwingen	<p>De trainingsset van het model is gebaseerd op testen die zijn uitgevoerd conform OESO-testrichtsnoer 301C. Sommige stoffen leiden tot onbetrouwbare resultaten bij gebruik van dit richtsnoer (bijvoorbeeld stoffen die slecht in water oplossen, vluchtige of absorberende stoffen). Dus als de doelstof slecht oplost in water, een hoge dampspanning of een hoge log Koc-waarde heeft, dient de gebruiker er rekening mee te houden dat de voorspelling misschien onjuist is.</p> <p>Bovendien moet de gebruiker verifiëren of zich nauw verwante analogen bevinden in de trainingsset (met name als de doelstof een hoog molecuulgewicht heeft).</p>
Structuurfragmenten-domein	Beschikbaar in "Guide to Ready Biodegradability Model" (en in het prediction report in VEGA).	<p>Als de chemische doelstof geen van de fragmenten bevat die worden genoemd in de rubrieken 1.4 en 1.5 van de handleiding bij het model, dan geeft de tool geen voorspelling.</p> <p>Bovendien staat in rubriek 3.2 van het prediction report in VEGA dat als de "Atom Centred Fragments similarity check" een ACF-index van <1 oplevert, dit een aanwijzing zou moeten zijn dat er minimaal één atoomgecentreerd fragment van de chemische doelstof is dat niet is aangetroffen in de verbindingen van de trainingsset (of dat zelden aanwezig is). In dit geval moet de gebruiker vaststellen of deze ontbrekende/zeldzame fragmenten (vermeld in rubriek 4.1 van het rapport, indien aanwezig) een impact zouden kunnen hebben op de biologische afbraak.</p>

Trainingsset en validatieset	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
	Beschikbaar in het bestand genaamd "Training set (plain text with SMILES)" ⁶ .	Dit bestand bevat de SMILES van de verbindingen in de trainingsset en van de verbindingen in de testset. Het VEGA-rapport geeft de meest gelijkende verbindingen weer die zijn gevonden in de trainingsset en in de testset in rubriek 3.1. De gebruiker dient in deze rubriek te controleren of deze verbindingen sterk lijken op de chemische doelstof en of hun experimentele uitkomst overeenkomt met de voorspelde uitkomst.

c) Aanvullende informatie over gebruik

Als zich een experimenteel resultaat voor de chemische doelstof in de trainingsset of in de testset bevindt, worden deze gegevens weergegeven in het VEGA-rapport (in rubriek 1 van het rapport). In dat geval kijkt de gebruiker of er meer informatie over deze test te vinden is, bijvoorbeeld door deze experimentele test op te zoeken in de QSAR Toolbox. Vervolgens meldt de gebruiker de gegevens van deze test in een eindpuntonderzoeksrecord dat alleen dit experimentele onderzoek betreft.

⁶ Dit bestand kunt u downloaden in VEGA door op de tab "SELECT" te klikken, dan op de tab "Environ", dan op het icoon met vraagteken  naast het "Ready Biodegradability model (IRFMN)".

4.3 Toxiciteit op korte termijn voor vissen

a) Inleiding

Toxiciteit op korte termijn voor vissen is een REACH-vereiste voor alle stoffen waarvan 10 ton of meer per jaar wordt vervaardigd of ingevoerd (bijlage VII bij REACH). Het afgeleide eindpunt is de LC50, de concentratie die dodelijk is voor 50% van de vissen.

Het softwareprogramma voor indeling naar ecologische structuur-activiteitrelaties (ECOSAR) is een verzameling QSAR-modellen voor de schatting van aquatische toxiciteit, zoals toxiciteit op korte termijn voor vissen. De meeste modellen in ECOSAR zijn gebaseerd op de relaties tussen log Kow en toxiciteit (LC50 of EC50) en omvatten verschillende structuurklassen.

NB: Voor wat betreft EPI Suite en ECOSAR, is ECOSAR ontwikkeld als een op zichzelf staand programma (en wordt ook als zodanig onderhouden). Ook al is de laatste versie van ECOSAR (v.1.11) opgenomen in de laatste versie van EPI Suite (v.4.11), het blijft raadzaam om het zelfstandige softwareprogramma van ECOSAR te gebruiken omdat dit de gebruiker informeert als er een experimentele waarde beschikbaar is voor de chemische doelstof terwijl de in EPI Suite geïntegreerde ECOSAR deze functie niet heeft.

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

b) De betrouwbaarheid van de voorspelling controleren

Informatie over het (Q)SAR-model	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Beschrijving van het merk	Beschikbaar in de ECOSAR Help ⁷ , in rubriek "Interpreting QSAR Class Ref Docs" en in elk "QSAR Equation Document" van de verschillende chemische klassen.	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer.

⁷ ECOSAR Help kan worden bezocht door te klikken op de tab "Help" bovenaan in het ECOSAR-venster.

Statistische gegevens (deugdelijkheid en degelijkheid)	Beschikbaar in de ECOSAR Help, in elk "QSAR Equation Document" van de verschillende chemische klassen.	Zie hoofdstuk 3.1 van deze wegwijzer. De gebruiker dient bijvoorbeeld te controleren: <ul style="list-style-type: none">- R^2 (correlatie- of determinatiecoëfficiënt) is niet te laag (bijvoorbeeld niet onder 0,7).- Er zijn niet te weinig gegevenspunten. Dit is vooral belangrijk omdat meerdere ECOSAR-klassen slechts één of zeer weinig gegevenspunten bevatten, wat kan leiden tot onbetrouwbare voorspellingen.- De lineaire regressie is niet gebaseerd op verspreide gegevenspunten.
--	--	---

Informatie over het toepassingsgebied	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
<p>Het algemene toepassingsgebied (chemische klassen die wel/niet aan de orde komen in het model)</p>	<p>Beschikbaar in de ECOSAR Help, in de rubrieken "Chemicals that should not be profiled", "Surfactants" en "Special ECOSAR classes/dyes".</p>	<p>De gebruiker dient te controleren of de chemische stof behoort tot de stoffen "that should not be profiled" met ECOSAR of dat de stof voorspeld dient te worden met toepassing van een speciale ECOSAR-klasse.</p> <p>Bovendien dient de gebruiker te bedenken dat de meeste modellen in ECOSAR zijn gebaseerd op de relaties tussen log Kow en toxiciteit (LC50 of EC50), gericht op de opname van chemische stoffen in de aquatische fase.</p> <p>Voor zeer hydrofobe of zeer sorptieve stoffen kan de opname van voeding ook een belangrijke blootstellingsroute zijn.</p> <p>Bovendien kunnen andere eigenschappen van de stof aanleiding geven tot specifieke werkingsmechanismen (de stof is bijvoorbeeld reactiever als het eiwitbindend is).</p> <p>Tot slot dient ook rekening te worden gehouden met het feit dat sommige chemische klassen die overmatige toxiciteit uitdrukken (vergeleken met het baseline toxiciteitsmodel) nog niet zijn opgenomen in ECOSAR.</p>

Descriptordomein	Beschikbaar in de ECOSAR Help, in elk "QSAR Equation Document" van de verschillende chemische klassen en in het ECOSAR-resultatenvenster.	<p>De gebruiker dient te controleren of het molecuulgewicht (MW) van de chemische doelstof niet meer is dan 1.000. Het MW van de chemische doelstof wordt aangegeven in het ECOSAR-resultatenvenster.</p> <p>Als de log Kow van de verbinding hoger is dan de maximale log Kow van het classespecifieke model (voor vis 96 uur LC50 varieert de maximale log Kow tussen klassemodellen bijvoorbeeld van 2,6 tot 8,2 en is vaak 5) of als het voorspelde effect (bijvoorbeeld vis 96 uur LC50) de oplosbaarheid in water van de verbinding overstijgt, dan kan de voorspelling onbetrouwbaar zijn en is langetermijninformatie over toxiciteit wellicht geschikter. Gedetailleerde instructies over het controleren van deze punten wordt in onderstaande rubriek c) beschreven.</p>
------------------	---	---

Structuurfragmentendomein	Kan worden bepaald vanuit elk "QSAR Equation Document" van de verschillende chemische klassen (behalve voor de speciale klassen "dyes" en "surfactants").	<p>Elk "QSAR Equation Document" geeft de trainingsset van het model van de specifieke klasse. In deze trainingssets worden de CAS-nummers en de chemische namen gegeven (als er geen vertrouwelijkheidsclaim (CBI) op rust).</p> <p>Dit vereist handmatig zoekwerk aangezien de trainingssets niet worden geleverd met een structurele zoekfunctie.</p> <p>Er zijn softwareprogramma's⁸ beschikbaar om de gebruiker zo nodig te helpen de chemische structuren af te leiden. Bovendien kan niet het gehele structurele domein van het model worden bepaald als er CBI-verbindingen in de trainingsset aanwezig zijn.</p>
---------------------------	---	---

⁸ Er zijn diverse softwareprogramma's waarmee gebruikers de chemische structuur kunnen afleiden van het CAS-nummer of van de chemische naam. Sommige van deze programma's zijn gratis (bijvoorbeeld Chemspider of de QSAR Toolbox van OESO).

Trainingsset en validatieset	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
	<p>De trainingssets van alle modellen (behalve de speciale klassen voor kleurstoffen en oppervlakteactieve stoffen) zijn beschikbaar in het "QSAR Equation Document" van elke chemische klasse.</p> <p>Sommige verbindingen in de trainingsset zijn echter vertrouwelijk (CBI).</p> <p>Er bestaan geen (test)sets voor validatie in ECOSAR.⁹</p>	<p>De gebruiker dient te controleren of er nauw verwante analogen van het specifieke klassemiddel in de trainingsset aanwezig zijn (op basis van de gegeven CAS-nummers of chemische namen).</p> <p>Als er nauw verwante analogen zijn, vergelijkt de gebruiker de voorspelde en experimentele waarden.</p>

c) Aanvullende informatie over gebruik

- In ECOSAR zijn alle voorspellingen (behalve voor oppervlakteactieve stoffen en kleurstoffen) gebaseerd op log Kow. ECOSAR schat Kow standaard met behulp van KOWWIN. Als gebruikers echter een betrouwbaar gemeten log Kow hebben, kunnen ze deze noteren in het scherm voor het invoeren van gegevens (zie onderstaand screenshot). Deze waarde zal worden meegenomen in het model en de onzekerheid van de voorspelling verminderen.

- Als er zich een experimenteel resultaat voor de chemische doelstof in de trainingsset bevindt, worden deze gegevens weergegeven in het ECOSAR-resultatenvenster (zie "Available Measured Data from ECOSAR Training Set" in onderstaande afbeelding). In dit geval wordt aangeraden deze experimentele gegevens en de schatting van ECOSAR in twee verschillende eindpuntonderzoeksrecords te melden.

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

- Als de verbinding aan een bepaalde klasse is toegewezen (bijvoorbeeld "Aldehyden, monofunctioneel"), dan moet ook het effectniveau van deze klasse worden meegenomen en niet alleen het effectniveau van de klasse "Neutrale organische stoffen" (het baseline toxiciteitspotentieel). Als het programma meerdere klassen identificeert, wordt over het algemeen aangeraden om het meest behoudende effectniveau van al deze klassen te gebruiken (en om het potentiële synergistische toxiciteitseffect van deze verschillende klassen in aanmerking te nemen).
- Elk van de "QSAR Equation Documents" is classespecifiek en sommige bevatten meer informatie dan andere onder de koppen "APPLICATION" en "LIMITATIONS" (zie onderstaande voorbeelden). Daarom dienen gebruikers het "QSAR Equation Document" van de specifieke klasse/het specifieke eindpunt waar zij een voorspelling voor willen doen, aandachtig door te lezen.

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.

- Als de log Kow van de verbinding hoger is dan de maximale log Kow van het classespecifieke model of als de voorspelde effectwaarde de oplosbaarheid in water van de verbinding overstijgt, dan kan de voorspelling onbetrouwbaar zijn, zoals aangegeven naast het descriptordomein in de tabel van rubriek b) (zie onderstaand ECOSAR-resultatenvenster).

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

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)

- De waarden voor chronische ecotoxiciteit (ChV) kunnen worden voorspeld met ECOSAR. Gebruikers dienen echter rekening te houden met de volgende punten:
 - De (Q)SAR-modellen die beschikbaar zijn voor het voorspellen van deze chronische waarden, zijn vaak gebaseerd op kleine tot zeer kleine trainingssets.
 - De chronische waarde (ChV) wordt gedefinieerd als het geometrische gemiddelde van de concentratie zonder waargenomen effecten (NOEC) en de laagste concentratie waarbij een effect werd vastgesteld (LOEC). Onder REACH zijn NOEC's echter de effectconcentraties die worden gebruikt voor de beoordeling van langetermijngegevens met betrekking tot toxiciteit voor in water levende organismen. Een manier om de NOEC af te leiden is door de ChV te delen door $\sqrt{2}$.
 - In ECOSAR wordt gebruik gemaakt van verhoudingsgetallen tussen acute en chronische toxiciteit (acute-to-chronic ratio, ACR) wanneer gemeten gegevens in een klasse ontbreken. Dergelijke voorspellingen zijn gevlagd met een uitroepteken (!) in het ECOSAR-resultatenvenster (zie onderstaand screenshot) en voorzichtigheid is geboden bij gebruik ervan.

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

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 Acute toxiciteit voor ratten (T.E.S.T.)

a) Inleiding

Acute toxiciteit via de mond is een REACH-vereiste voor alle stoffen waarvan een ton of meer per jaar wordt vervaardigd of ingevoerd (bijlage VII bij REACH). De geprefereerde testsoort volgens de OESO-testrichtsnoeren is de rat, en het af te leiden eindpunt is de LD50 (meestal uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht).

De meeste softwareprogramma's die acute orale toxiciteit voorspellen zijn commercieel, met uitzondering van T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), dat gratis wordt aangeboden door de Amerikaanse EPA. Dit programma biedt vier verschillende methoden voor het voorspellen van acute orale toxiciteit voor ratten: hiërarchisch, FDA, naaste-buur en consensus.

De consensusmethode voorspelt de toxiciteit eenvoudigweg door een gemiddelde van de voorspelde toxiciteiten van de drie andere methoden (hiërarchisch, FDA, naaste-buur) te nemen.

Deze consensusmethode dient de geprefereerde methode te zijn omdat deze de beste resultaten voor nauwkeurigheid en kracht van de voorspelling opleverde in vergelijking met de drie andere methoden. Om de betrouwbaarheid van de voorspellingen van deze consensusmethode te controleren dient de gebruiker de betrouwbaarheid van de drie andere methoden te controleren. De informatie in de volgende tabel heeft dan ook betrekking op alle vier de methoden.

Op het moment dat deze handleiding werd geschreven was de actuele versie van T.E.S.T. versie 4.1, die ook is gebruikt voor het maken van dit voorbeeld.

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

b) De betrouwbaarheid van de voorspelling controleren

Informatie over het (Q)SAR-model	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?
Beschrijving van het merk	Beschikbaar in de User's Guide van T.E.S.T. ¹⁰ , in de rubrieken 1.2 en 2.2 genaamd "QSAR methodologies".	<p>De vier methoden worden helder besproken in rubriek 2.2. van de User's Guide. Hierbij dient te worden aangemerkt dat mechanistische interpretaties in geen van deze methoden aan de orde komen.</p> <p>De hiërarchische en FDA-methode zijn gebaseerd op cluster- en genetische algoritmen die leiden tot vergelijkingen (en beschrijvingen) die per chemische doelstof verschillen.</p> <p>In de methode van naaste-buur is de voorspelde toxiciteit het gemiddelde van de toxiciteiten van de drie meest gelijkende chemische stoffen (structurele analogen) in de trainingsset.</p>
Statistische gegevens (deugdelijkheid en degelijkheid)	Beschikbaar in de User's Guide van T.E.S.T., in de rubrieken 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 en 4.4.1.	<p>In rubriek 4.4.1 van de User's Guide staat dat R^2 kleiner is dan 0,6 voor hiërarchisch, FDA en naaste-buur en dat $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ groter is dan 0,1 voor alle vier de methoden.</p> <p>Daarom voldoen deze methoden niet aan de voorwaarden voor een acceptabel voorspellend vermogen zoals aangegeven in rubriek 2.3.1 van de User's Guide Land van de gebruiker</p> <p>Bovendien staat in rubriek 4.4.1 van die handleiding dat „<i>The prediction statistics for this endpoint were not as good as those for the other endpoints. This is not surprising since this endpoint has a higher degree of experimental uncertainty and has been shown to be more difficult to model than other endpoints</i>”.</p>
Informatie over het toepassingsgebied	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?

¹⁰ Deze gebruikershandleiding kan worden bezocht door te klikken op de tab "Help" rechts bovenaan in het T.E.S.T.-venster.

Het algemene toepassingsgebied (chemische klassen die wel/niet aan de orde komen in het model)	Beschikbaar in de User's Guide van T.E.S.T., in de rubriek 3.4.	<p>In rubriek 3.4 van de User's Guide staat bijvoorbeeld dat „salts, undefined isomeric mixtures, polymers, or mixtures were removed [from the training set]”.</p> <p>Die typen stoffen mogen dan ook niet worden voorspeld met T.E.S.T.</p>
Descriptor domein	Meer informatie is te vinden in de User's Guide van T.E.S.T. (rubrieken 2.1 en 2.2.1, 2.2.2).	<p>Voor de hiërarchische en FDA-methode kunnen 797 descriptorren in de modelvergelijking worden gebruikt, afhankelijk van de chemische doelstof.</p> <p>Deze methoden geven alleen een voorspelling als de chemische doelstof binnen het bereik van de descriptorwaarden voor de chemische stoffen in de cluster valt (voor de descriptorren die in het clustermodel voorkomen).</p> <p>Wat betreft de methode van naaste-buur wordt in T.E.S.T. geen rekening gehouden met descriptorverschillen tussen de chemische doelstof en de structurele analogen ervan.</p> <p>Om het vertrouwen in de door deze drie methoden gegeven voorspellingen te vergroten, kan de gebruiker eventueel controleren of de chemische doelstof valt binnen het bereik van log Kow en molecuulgewicht van de verbindingen in de cluster (of van de drie naaste burenen).</p>
Structuur-fragmenten-domein	Meer informatie is te vinden in de User's Guide van T.E.S.T. (rubrieken 2.2.1 en 2.2.2).	<p>De hiërarchische en FDA-methode geven alleen een voorspelling als de verbindingen in de cluster minimaal één voorbeeld bevatten van elk van de fragmenten in de chemische doelstof.</p> <p>Wat betreft de methode van naaste-buur wordt in T.E.S.T. geen rekening gehouden met structuurverschillen tussen de chemische doelstof en de structurele analogen ervan.</p> <p>Daarom moeten gebruiker dit visueel controleren in het T.E.S.T.-rapport.</p>
Trainingsset en validatieset	Waar kunt u achtergrondinformatie vinden?	Hoe deze handleiding te gebruiken?

Het resultatenrapport van elk van de vier methoden geeft de voorspellingen weer van de meest gelijkende chemische stoffen in de validatieset (de zogeheten prediction set of external test set) gevolgd door de voorspellingen voor de meest gelijkende chemische stoffen in de trainingsset.

Bovendien kunt u de trainings- en validatiesets downloaden als SDF-bestanden via de link onderaan deze webpagina: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

In het resultatenrapport van elke methode moet de gebruiker het volgende controleren voor de voorspellingen die op de analogen in de validatie- en trainingssets zijn uitgevoerd:

- of deze voorspelde waarden dicht in de buurt liggen van de experimentele waarden, en
- of de gemiddelde absolute fout voor deze analogen niet groter is dan de gemiddelde absolute fout voor de gehele set (dit zou als een rode in plaats van een groene cel worden weergegeven).

c) Aanvullende informatie over gebruik

- Als zich een experimenteel resultaat voor de chemische doelstof in de trainingsset of in de validatieset bevindt (de zogeheten prediction set of external test set), worden deze gegevens weergegeven in het resultatenrapport van T.E.S.T. (zie "aNote" in onderstaand screenshot). De gebruiker kan deze experimentele waarde controleren door op de naam van de bron te klikken (in het voorbeeld hieronder "ChemidPlus"). In dit geval wordt aangeraden deze experimentele gegevens en de schatting van T.E.S.T. in twee verschillende eindpuntonderzoeksrecords te melden.

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.

- Sommige methoden (hiërarchisch, FDA en groepsbijdrage) geven een "Prediction interval" (90% betrouwbaarheidsinterval) in het resultatenrapport. Bij toepassing van deze methoden dient de gebruiker te controleren of deze interval geen wettelijke drempel (bijvoorbeeld vanuit CLP, persistente, bioaccumulerende en toxische stof of risicobeoordeling) overstijgt.

Appendix 1. QSAR-modellen voor REACH-eindpunten

De in deze bijlage genoemde QSAR-computerprogramma's zijn algemeen bekend en worden gegeven om REACH-registranten te informeren over de beschikbaarheid van QSAR-modellen voor elk van de eindpunten in REACH. Dit vormt echter noch een uitputtende lijst van beschikbare programma's noch een lijst van reglementair gevalideerde QSAR-modellen. Tot nu toe kan de meeste voor REACH vereiste toxicologische en ecotoxicologische informatie zelden worden verkregen met uitsluitend QSAR-voorspellingen.

a. Fysisch-chemische eindpunten:

Eindpunt	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
Smelt-/vriespunt	EPI Suite (VS EPA)	MPBPVP	Gratis
Kookpunt	EPI Suite (VS EPA)	MPBPVP	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Tb = normaal kookpunt	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Boiling Point/Vapor Pressure Module	Commercieel
Relatieve dichtheid	T.E.S.T. (VS EPA)	Dichtheid	Gratis
Dampspanning	EPI Suite (VS EPA)	MPBPVP	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Dampspanning bij 25°C	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Boiling Point/Vapor Pressure Module	Commercieel
Oppervlaktetension	T.E.S.T. (VS EPA)	Surface tension at 25°C	Gratis
Oplosbaarheid in water	EPI Suite (VS EPA)	WSKOW en WATERNT	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Water solubility at 25°C	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Aqueous Solubility Module	Commercieel
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET Descriptors	Commercieel
Verdelingscoëfficiënt (log Kow)	EPI Suite (VS EPA)	KOWWIN	Gratis
	VEGA (IRFMN)	LogP-modellen	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP Module	Commercieel
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module	Commercieel
	JChem (ChemAxon)	LogP/logD predictor	Commercieel
Vlampunt	T.E.S.T. (VS EPA)	Vlampunt	Gratis
Dissociatieconstante	Danish QSAR Database (DTU)	pKa van ACD/Labs	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa Module	Commercieel
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Physicochemical and Biopharmaceutical Module	Commercieel
	JChem (ChemAxon)	pKa predictor	Commercieel
Viscositeit	T.E.S.T. (VS EPA)	Viscositeit bij 25°C	Gratis

b. Uiteindelijk lot in het milieu en routes

Eindpunt ¹¹	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
Hydrolyse	EPI Suite (VS EPA)	HYDROWIN	Gratis
Gemakkelijk biologisch afbreekbaar	Danish QSAR Database (DTU)	Not Ready Biodegradability model van DTU	Gratis
	EPI Suite (VS EPA)	BIOWIN en BioHCwin	Gratis
	VEGA (IRFMN)	IRFMN model	Gratis
	CATALOGIC (LMC)	Diverse OECD 301 modellen	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Aerobic Biodegradability model	Commercieel
	Meta-PC (MultiCASE)	Aerobic Microbial Biodegradation expert rules	Commercieel
Bioaccumulatie bij aquatische soorten	EPI Suite (VS EPA)	BCFBAF	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Bioaccumulation factor	Gratis
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan en KNN/Read-Across modellen	Gratis
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Commercieel
	CATALOGIC (LMC)	Twee BCF baseline modellen	Commercieel
Screening op adsorptie/desorptie	EPI Suite (VS EPA)	KOCWIN	Gratis

11 De REACH-vereiste "Simulatietesten in water, bodem of sediment en identificatie van afbraakproducten" wordt niet vermeld in deze tabel omdat er (voor zover wij weten) geen QSAR-software/modellen bestaan voor dit eindpunt.

c. Ecotoxicologische eindpunten

Eindpunt ¹²	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
Toxiciteit op korte termijn voor vissen	Danish QSAR Database (DTU)	Fathead minnow 96h LC50 van DTU	Gratis
	ECOSAR (VS EPA)	Fish, 96-hr, LC50	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Fathead minnow LC50 (96 hr)	Gratis
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN classification en KNN/Read-Across model	Gratis
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicity module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Fathead Minnow LC50	Commercieel
Toxiciteit op lange termijn voor vissen	ECOSAR (VS EPA)	Fish, ChV ¹³	Gratis
Toxiciteit op korte termijn voor aquatische ongewervelde dieren	Danish QSAR Database (DTU)	Daphnia magna 48h EC50 van DTU	Gratis
	ECOSAR (VS EPA)	Daphnid, 48-hr, LC50	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Daphnia magna LC50 (48 hr)	Gratis
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia Magna LC50 (48 h)	Gratis
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicity module	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia EC50	Commercieel
Toxiciteit op lange termijn voor aquatische ongewervelde dieren	ECOSAR (VS EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Gratis
Toxiciteit voor aquatische planten (algen)	Danish QSAR Database (DTU)	Pseudokirchneriella s. 72h EC50 van DTU	Gratis
	ECOSAR (VS EPA)	Green Algae, 96-hr, EC50	Gratis
Toxiciteit op korte termijn voor aquatische ongewervelde dieren	ECOSAR (VS EPA)	Earthworm, 14-day, LC50	Gratis

12 De volgende REACH-vereisten worden niet vermeld in deze tabel omdat er (voor zover wij weten) geen QSAR-software/modellen bestaan voor deze eindpunten: toxiciteit voor aquatische micro-organismen (onderzoek naar ademhalingsremming met actief slib), toxiciteit op lange termijn voor organismen in het sediment, toxiciteit op lange termijn voor aquatische ongewervelde dieren, toxiciteit op korte termijn voor planten, toxiciteit voor terrestrische planten, toxiciteit voor terrestrische micro-organismen, en langetermijntoxiciteit voor vogels.

13 Zie hoofdstuk 4.3 c) van deze wegwijzer voor meer informatie over deze chronische waarden.

d. Toxicologische eindpunten

Eindpunt	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
Acute toxiciteit	Danish QSAR Database (DTU)	Modellen voor acute toxiciteit bij knaagdieren van ACD/Labs	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Oral rat LD50	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Acute Toxicity 5 (Acute toxiciteit 5)	Commercieel
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicity module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox model bundle	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Rat oral LD50 en rat inhalation toxicity LC50	Commercieel
Skin irritation or skin corrosion [Huidirritatie of huidcorrosie]	Danish QSAR Database (DTU)	Categorie voor huidirritatie	Gratis
	OESO QSAR Toolbox	Skin irritation/corrosion Inclusion (and Exclusion) rules van BfR	Gratis
	ToxTree (JRC)	Skin irritation or skin corrosion [Huidirritatie of huidcorrosie]	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation Module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Commercieel
	Derek (Lhasa)	Irritation (of the skin) alerts	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Skin irritancy	Commercieel
Oogirritatie	OESO QSAR Toolbox	Eye irritation/corrosion Inclusion (and Exclusion) rules van BfR	Gratis
	ToxTree (JRC)	Irritatie en corrosie	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation Module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Commercieel
	Derek (Lhasa)	Irritation (of the eye) alerts	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Voor de ogen irriterende stof:	Commercieel
Huidsensibilisering	Danish QSAR Database (DTU)	Allergic Contact Dermatitis model	Gratis
	OESO QSAR Toolbox	Protein binding alerts for skin sensitisation van OASIS	Gratis
	ToxTree (JRC)	Skin sensitisation reactivity domains	Gratis
	VEGA (IRFMN)	CAESAR model	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation Module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity model bundle	Commercieel
	Derek (Lhasa)	Huidsensibilisering	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Huidsensibilisering	Commercieel
Toxiciteit bij herhaalde toediening	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicity module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diverse modellenbundels voor toxiciteit bij herhaalde toediening	Commercieel

Eindpunt	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
	Derek (Lhasa)	Diverse eindpunten voor 7.5. Toxiciteit bij herhaalde toediening	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Rat Chronic (Oral) LOAEL	Commercieel
	Leadscope	Diverse modellen voor toxiciteit bij herhaalde toediening	Commercieel
In-vitro-onderzoek genetische mutatie bij bacteriën (Ames-test)	Danish QSAR Database (DTU)	Modellen voor Ames-test	Gratis
	OESO QSAR Toolbox	Diverse profilers (alerts) voor dit eindpunt	Gratis
	T.E.S.T. (VS EPA)	Mutagenicity [Mutageniteit]	Gratis
	ToxTree (JRC)	<i>In vitro</i> mutagenicity (Ames test) alerts van ISS	Gratis
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS en KNN/Read-Across modellen	Gratis
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoxicity Module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bacterial mutagenicity model bundle	Commercieel
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenicity <i>in vitro</i>	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Ames Mutagenicity	Commercieel
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite en Non-human Genetic Toxicity Suite	Commercieel
	TIMES (LMC)	Ames mutagenicity	Commercieel
Mutagenicity [Mutageniteit] (andere eindpunten dan in-vitro-genmutatie bij bacteriën)	Danish QSAR Database (DTU)	Models for genotoxicity endpoints	Gratis
	OESO QSAR Toolbox	Diverse profilers (alerts) voor mutageniteit	Gratis
	ToxTree (JRC)	Diverse beslisbomen (decision trees) voor mutageniteit	Gratis
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Commercieel
	Derek (Lhasa)	Chromosome damage <i>in vitro</i>	Commercieel
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Commercieel
	TIMES (LMC)	Diverse modellen voor mutageniteit	Commercieel
Voortplantingstoxiciteit	Danish QSAR Database (DTU)	Modellen voor Endocrine endpoints en model voor Teratogenic Potential in Humans	Gratis
	VEGA (IRFMN)	CAESAR en PG models	Gratis
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicity module	Commercieel
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diverse modellenbundels voor voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit	Commercieel
	Derek (Lhasa)	Diverse eindpunten voor voortplantingstoxiciteit	Commercieel
	Discovery Studio (Accelrys)	Developmental Toxicity Potential	Commercieel
	Leadscope	Diverse modellen voor voortplantings- en	Commercieel

Eindpunt	TCC-hulpmiddel:	Modellen/modulen	Gratis of commercieel
		ontwikkelingstoxiciteit	
	TIMES (LMC)	Androgen, AHR and Estrogen (receptor) binding affinity modellen	Commercieel

e. Informatie over de Danish (Q)SAR Database

Er is een nieuwe versie van de Danish (Q)SAR Database gepubliceerd in november 2015 en deze is openbaar toegankelijk via de volgende link: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Deze databank bevat (Q)SAR-voorspellingen voor fysisch-chemische eigenschappen, ecotoxiciteit, lot in het milieu, ADME en toxiciteit van meer dan 600.000 chemische structuren.

Waar mogelijk zijn modellen van de Technische Universiteit van Denemarken en enkele commercieel verkrijgbare modellen ontwikkeld in de drie softwaresystemen Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) en SciQSAR. Enkele modelvoorspellingen van ACD/Labs en de Amerikaanse EPA (EPI Suite en ECOSAR) zijn ook in de databank geïntegreerd.

Er dient echter te worden aangemerkt dat de databank geen mogelijkheden biedt om de voorspellingen te verfijnen zoals sommige originele softwareprogramma's (bijvoorbeeld ECOSAR) dat wel doen. Bovendien geeft deze databank niet zoveel details over de resultaten als de originele softwareprogramma's, en de databank wordt ook niet regelmatig bijgewerkt. Daarom dienen de voorspellingen van deze databank waar mogelijk te worden vergeleken met de resultaten die zijn verkregen met behulp van de oorspronkelijke softwareprogramma's.

Een REACH-registrant die een voorspelling van de Deense (Q)SAR-databank wil opnemen in zijn IUCLID-registratiedossier dient ook te controleren of het (Q)SAR-model geldig is – door de punten uit rubriek 3.1 van deze wegwijzer te vergelijken met de informatie uit het QMRF van het model, en het QMRF (voor elke voorspelling) bij het eindpuntonderzoeksrecord in IUCLID te voegen.

Appendix 2. Overige richtsnoeren en links

a. Richtsnoeren met informatie over (Q)SAR's

Diverse hoofdstukken in het [Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling](#) bieden nuttige informatie:

Hoofdstuk R.4: Evaluation of available information. Met een overzicht met betrekking tot het gebruik van niet-testgegevens die zijn verkregen met behulp van (Q)SAR's (chapter R.4.3.2.1 (Q)SAR data)

Hoofdstuk R.6: (Q)SARs and grouping of chemicals. Met een deel dat speciaal gericht is op computationele methodologieën (chapter R.6.1 Guidance on (Q)SARs)

Hoofdstuk R.7: Endpoint specific Guidance. Met relevante tools en methoden voor de betreffende eindpunten, en specifiek voor elk eindpunt.

(paragraaf 4.2.2) Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Identificeert op het vlak van menselijke gezondheid de beschikbare (Q)SAR's die geschikt zouden kunnen zijn voor gevarenidentificatie, in het bijzonder in een op bewijskracht gebaseerde aanpak.

Hoofdstuk R.12: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. Geeft verschillende (Q)SAR-instrumenten die kunnen worden gebruikt voor het vaststellen van de voorspelde concentraties zonder effect (PNEC's) (chapter R.10.2.2.2 (Q)SAR and grouping approaches).

Hoofdstuk R.11: PBT Assessment. Dit verwijst naar informatie over het gebruik van niet-testgegevens over afbraak en bioaccumulatie voor persistente, bioaccumulerende en toxische stoffen (PBT's).

b. Andere nuttige informatie

QSAR Toolbox OESO: <http://www.qsartoolbox.org/>

Wereldwijd portaal van de OESO (eChemPortal)
http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en;

Handleiding voor het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers:
<http://echa.europa.eu/manuals>

Wegwijzer voor het gebruik van alternatieven voor dierproeven om aan de REACH-informatie-eisen te voldoen: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Wegwijzer voor managers in het midden- en kleinbedrijf en REACH-coördinatoren over hoe te voldoen aan de informatievereiste bij 1-10 ton per jaar en 10-100 ton per jaar:
<http://echa.europa.eu/practical-guides>

EUROPEES AGENTSCHAP VOOR CHEMISCHE STOFFEN
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU