



中华人民共和国国家标准

GB/T 24780—2009

化学品性质(Q)SAR模型的验证指南 理化性质

Guidance on the validation of (Q)SAR models for chemicals properties—
Physicochemical properties

2009-12-15 发布

2010-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

本标准参考采用经济合作与发展组织(OECD)指南文件 ENV/JM/MONO(2007)2《(定量)结构-活性关系[(Q)SAR]模型的验证的指南文件》(英文版),其有关的技术内容与上述文件完全一致。

本标准附录 A 为资料性附录。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准负责起草单位:国家质检总局进出口化学品安全研究中心。

本标准参加起草单位:中国检验检疫科学研究院、湖北出入境检验检疫局、中化化工标准化研究所、山东出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:程艳、陈会明、李畴、宋乃宁、周新、崔海容、郭坚。

本标准系首次发布。

引 言

欧盟于 2007 年 6 月 1 日立法通过《化学品的注册、评估、授权和限制法规》(以下简称 REACH 法规),并于 2008 年 6 月 1 日正式实施。该法规实施以后对进入欧盟市场上的化学品进行统一管理。我国为应对欧盟 REACH 法规,制定了化学品安全系列标准,等同转化了欧盟 REACH 法规的相关技术内容。

欧盟 REACH 法规和联合国《全球化学品统一分类和标签制度》(GHS)为了减少动物试验,明确规定了(Q)SAR 模型预测方法在特定情况下可用于化学品性质的预测。

本标准是为了应对欧盟 REACH 法规,在技术指标上参考采用了 OECD 指南文件 ENV/JM/MONO(2007)2《(定量)结构-活性关系[(Q)SAR]模型的验证的指南文件》(英文版)和 REACH 技术法规 EUR 21866 EN 2005《(定量)结构-活性关系的特征:初步指南》(英文版),并且其有关的技术内容与上述文件完全一致,建立了化学品理化性质(Q)SAR 模型的验证指南。

化学品性质(Q)SAR 模型的验证指南

理化性质

1 范围

本标准规定了化学品理化性质(Q)SAR 模型的验证指南。

本标准适用于现有的以及将来开发的各种(Q)SAR 模型。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1

符合度 *goodness-of-fit*

对模型运行进行评价的信息量的最小绝对量,表达了在建模集中模型描述符估算变量的程度。

2.2

适用度 *robustness*

当对建模集实施干扰以及当模型从受干扰的建模集中重新建立时,模型参数的稳定性以及因此而导致的预测结果的稳定性,提供了模型参数对建模集变化的敏感性的指示。

2.3

预测能力 *predictivity*

对所建模型预测化学物质性质的能力的评价,采用对测试集中的化学物质性质的预测来进行评价。

3 验证原则

3.1 确定的终点。

3.2 明确的运算算法。

3.3 确定的应用范围。

3.4 对符合度、适用度和预测能力的合适的评价。

3.5 如果可能,提供机制解释。

4 验证原则阐述

4.1 确定的终点

4.1.1 在采用(Q)SAR 模型对化学品理化性质进行预测时,常用的终点为物理化学参数,包括熔点/凝点、沸点、蒸汽压、水溶解度、正辛醇/水分配系数(K_{ow})、相对密度、表面张力、闪点等。

4.1.2 在采用(Q)SAR 模型对化学品理化性质进行预测时,常用的描述符包括正辛醇/水分配系数(K_{ow})、水溶解度、分子质量、分子体积等。

4.1.3 一个确定的终点至少包含以下因素:

- 产生建模集数据的详细信息;
- 测试方案的不同不会导致终点数值的明显不同;
- 测试方案内部因素的不同不会导致结果的不同;
- (Q)SAR 预测的化学品对象的范围包含在测试方案的化学品对象范围内;
- (Q)SAR 预测的终点与测试方案的终点相同;

d) 科学定义的终点能够反映化学品结构间的不同。

4.2 明确的运算算法

当评价(Q)SAR预测模型的运算算法时,需要考虑下列因素:

- a) 终点数值和描述符数值的数据集;
- b) 对描述符的来源和测量的说明;
- c) 对测试集和建模集的描述,并对异常点的剔除说明理由;
- d) 对数学模型进行描述;
- e) 对模型运行进行描述的统计学参数;
- f) 构成(Q)SAR预测模型的参数以及参数数值。

4.3 确定的应用范围

4.3.1 (Q)SAR的应用范围是多维空间中的一个理论区域,在这个区域中(Q)SAR模型的预测具有一定的可靠性。

4.3.2 (Q)SAR模型的应用范围需要考虑以下因素:

- a) 建立与应用范围相关联的可信度范围;
- b) 建立对应用范围的限制方法;
- c) 评价应用范围的限制方法,以更好地理解其长处、局限性和适用性;
- d) 将应用范围限制方法与传统的统计学方法联合应用。

4.4 对符合度、适用度和预测能力的合适的评价

4.4.1 包含两类信息:

- a) 模型的内部运行的评价,包括符合度和适用度,主要是应用建模集来确定;
- b) 模型的外部评价,包括预测能力,主要是采用合适的测试集来确定。

4.4.2 模型应具有统计学意义,一个具有高度统计学可执行意义的模型包括以下一个或几个特征:

- a) 当采用最少数量的变量时,具有最高的可能的预测能力;
- b) 预测变量之间的关联很小。

4.4.3 一个具有低的统计学可执行意义的模型包括以下一个或几个特征:

- a) 缺乏一个或多个相关变量,如:没有足够的拟合能力;
- b) 在拟合度和预测能力之间具有显著差别;
- c) 一个或多个(噪声)变量偶尔会与响应相关;
- d) 预测变量之间有高度的相关性。

4.5 如果可能,提供机制解释

4.5.1 鼓励在对(Q)SAR模型验证过程中寻找出机制解释,能够增加对于统计有效性和应用范围的理解。

4.5.2 当机制解释是可能的时候,将在前述原则的基础上更增进了(Q)SAR模型预测的可靠性。

5 验证的报告格式

5.1 (Q)SAR模型验证的报告格式是构建和总结模型重要信息的框架,包括:

- a) 模型的来源;
- b) 模型的类型;
- c) 模型的验证;
- d) 可能的模型应用,等。

5.2 附录A给出了化学品理化性质的(Q)SAR模型的验证指南示例。

附录 A
(资料性附录)

化学品理化性质的(Q)SAR模型的验证指南示例

A.1 模型说明

采用 MultiCASE MC4PC Release 2003 模型预测化学物质的正辛醇/水分配系数(K_{ow})。

A.2 模型验证报告(见表 A.1)

表 A.1 采用 MultiCASE MC4PC Release 2003 模型预测化学物质的 K_{ow} 的验证报告总结

验证原则	模型信息	是/否
a) 确定的终点	1) 模型预测目标明确,针对化学品的理化、毒性或生态毒性终点有明确要求	是
	2) 模型预测目标与特定的测试方法或技术对应	是
	3) 影响试验以及预测的重要因素,如性别、种群、温度、暴露时间、测试方案等	否
	4) 终点测试单位	否
b) 明确的运算算法	1) 对物质结构的明确描述,尤其是取代基团	是
	2) 涉及到定量预测时,对于物料平衡的明确描述	是
c) 确定的应用范围	1) 对于应用的限制性,如考虑到化学物质的结构时,需要包括在内和/或排除在外的化学物质的说明	是
	2) 对化学物质结构与性质相关规则的描述	是
	3) 涉及到定量预测时,分别针对描述型变量或响应型变量的、包括在内或者排除在外的规则	是
	4) 针对模型预测的终点数值,化学品描述符数值在建模集中分布的说明	是
d) 对符合度、适用度和预测能力的合适的评价	1) 对于给定的建模集的详细描述,包括:建模集中分子结构的数目、化学名称、分子结构、CAS 号、描述型或者响应型变量的数据、建模集数据质量分析	是
	2) 用来建立模型的数据是否来自于经过处理的原始测试数据(如平行样的平均值)。如果是,则需要提供原始数据以及处理过程	是
	3) 对用来选择描述符的方法的解释,包括用来选择原始描述符的方法,考虑的原始描述符的数目,从较大范围的原始描述符选集中筛选出较小范围的最终描述符的方法,包含在模型中的最终描述符的数目	是
	4) 对用来建立模型的统计学方法的描述,包括使用的软件包的细节,以及在此统计学方法下,模型是否已经独立的被确认过	是
	5) 基于建模集的对模型的符合度的基本统计,例如标准偏差的计算等	是
	6) 有否进行交叉验证或者重组,如果已有进行,那么所采用的具体方法的描述	否
	7) 针对建模集质量和/或已知的响应型变量,对模型的内部运行性的评价	是

表 A.1 (续)

验证原则	模型信息	是/否
d) 对符合度、适用度和预测能力的合适的评价	8) 模型是否已经采用独立于建模集的测试集验证过	是
	9) 如果已经对模型进行了测试集的外部验证,那么需要提供对于测试集的详细描述,包括:测试集中分子结构的数目、化学名称、分子结构、CAS 号、所有描述型变量的数据、所有响应型变量的数据、测试数据的质量等	是
	10) 如果已经对模型进行了测试集的外部验证,那么需要提供用来选择测试结构的方法的解释,包括测试集所代表的模型的应用范围的界定,外部集是否足够大能够代表建模集数据集,用来评估模型的预测能力的统计学方法的说明(包括使用的软件包),模型的预测能力的统计学分析,考虑到建模集和测试集的质量和/或已知的响应型变量时模型的预测能力的评价,模型的预测能力与以往确认的定量原则的比较	是
e) 可能的机制解释	1) 针对分子结构的特性描述(例如分子的亲核性或亲电性的描述,或者受体结合区域的描述)	是
	2) 涉及到定量时,与已知的(生物)活性机制相关的描述符的物理化学性质解释	否
	3) 支持机制解释的参考文献	是
	4) 模型机制的优先性(例如在建模前,保证原始建模集结构和/或描述符选自符合预先定义的作用机制)或者从属性(例如在建模后,再解释建模集结构和/或描述符)的说明	是

A.3 模型验证结论

根据以上验证报告总结,MultiCASE 模型能用来预测化学物质的 K_{ow} 。
