

8EHQ-0699-14496

TSCA HEALTH & SAFETY STUDY COVER SHEET

TSCA CBI STATUS:

-CHECK IF THIS PAGE CONTAINS CONFIDENTIAL BUSINESS INFORMATION (CBI)

Clearly mark the confidential information with bracketing and check the box in the appropriate section (Contains CBI). Submit a sanitized cover sheet with CBI deleted. Mark the sanitized copy, "Public Display Copy" in the heading.

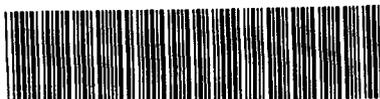
CONTAINS NO CBI

<b>1.0 SUBMISSION TYPE</b> - Contains CBI <input type="checkbox"/> 8(d) <input checked="" type="checkbox"/> 8(e) <input type="checkbox"/> FYI <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> OTHER: Specify _____ XX- Initial Submission    -Follow-up Submission <input type="checkbox"/> Final Report Submission Previous EPA Submission Number or Title if update or follow-up: _____ Docket Number, if any: # _____ <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
<b>2.1 SUMMARY/ABSTRACT ATTACHED</b> (may be required for 8(e): optional for §4, 8(d) & FYI) X - YES <input type="checkbox"/> NO	<b>2.2 SUBMITTER TRACKING NUMBER OR INTERNAL ID</b> Cert# P 917006915 99-2-48	<b>2.3 FOR EPA USE ONLY</b>
<b>3.0 CHEMICAL/TEST SUBSTANCE IDENTITY</b> - Contains CBI <i>Reported Chemical Name (specify nomenclature if other than CAS name):</i> CAS#: 120983-64-4    2-(1-Chlorocyclopropyl)-1-(2-chlorophenyl) = -3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol Purity _____ % <input type="checkbox"/> - Single Ingredient <input type="checkbox"/> Commercial/Tech Grade <input type="checkbox"/> Mixture    Trade Name: SXX 0665    Common Name: _____		
<b>4.0 REPORT/STUDY TITLE</b> - Contains CBI Embryotoxische Untersuchungen Zur Postnatalen Entwicklung Uberzahliger Rippen an Ratten Nach Oraler Verabreichung Report # 21792, Study # T4039958 <input type="checkbox"/> Continuation sheet attached		
<b>5.1 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS</b> [CHECK ONE] HEALTH EFFECTS (HE): X    ENVIRONMENTAL EFFECTS (EE): _____    ENVIRONMENTAL FATE (EF): _____		
<b>5.2 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS</b> (see instructions for 4 digit codes) STUDY TYPE: TOX    SUBJECT ORGANISM (HE, EE only): RATS    ROUTE OF EXPOSURE (HE only): _____    VEHICLE OF EXPOSURE (HEonly): _____ Other: _____    Other: _____    Other: _____    Other: _____		
<b>6.0 REPORT/STUDY INFORMATION</b> <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI <input type="checkbox"/> Study is GLP Laboratory Bayer Ag - Wuppertal Tox Lab    Report/Study Date: 10/27/92 Source of Data/Study Sponsor (if different than submitter) Bayer AG    Number of pages : 169 <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
<b>7.0 SUBMITTER INFORMATION</b> <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI Submitter: Donald W. Lamb, Ph.D    Title: V. P., Prod. Safety & Reg. Affrs    Phone: 412-777-7431 Company Name: Bayer Corporation    Company Address: 100 Bayer Road Pittsburgh, PA 15205-9741    Submitter Address (if different): _____ Technical Contact: Donald W. Lamb, Ph.D    Phone: (412)777-7431 <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
<b>8.0 ADDITIONAL/OPTIONAL STUDY COMMENTS</b> <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI SXX 0665 is a metabolite of toxicological concern for a compound (JAU 6476) which is under development as a fungicide. <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		

1999 JUN 30 AM 11:52 RECEIVED OPPT CBI/C

95 JUL 29 AM 9:52 RECEIVED OPPT NCIC

Submitter Signature: Donald W. Lamb Date: 6/23/99



8EHQ-99-14496



88990000215

## 9.0 CONTINUATION SHEET

TSCA CBI STATUS:

**CHECK IF THIS PAGE CONTAINS CONFIDENTIAL BUSINESS INFORMATION (CBI)**

Clearly mark the confidential information with bracketing and check the box in the appropriate section (*☐ Contains CBI*).  
Submit a sanitized cover sheet with CBI deleted. Mark the sanitized copy, "Public Display Copy" in the heading.

Submitter Tracking Number/Internal ID

P917006915  
99-2-48

CONTINUED FROM COVER SHEET SECTION # 2.1

SXX 0665 is a compound which was under development as a potential fungicide, but development of this compound was ceased due to the toxicity profile of the compound. A related fungicide, JAU 6476 is presently under development, and it has been shown that JAU 6476 breaks down to SXX 0665, upon drying, after application to plants/seeds, and upon administration to test animals. (Note: The extent of breakdown varies considerably based on the plant/seed to which JAU 6476 is applied). However, as JAU 6476 has fungicide properties, and the development of JAU 6476 as a fungicide is not based on the conversion of JAU 6476 to SXX 0665, JAU 6476 is not considered to be a delivery system for applying SXX 0665 to plants/seeds. Therefore, although SXX 0665 does have fungicide activity and may be of toxicological concern for evaluating risk assessment and in determining RFD values for JAU 6476, SXX 0665 is strictly a metabolite of JAU 6476 and is not a compound which is being developed for commercial use. Thus, SXX 0665 is not regulated by TSCA 8(e) Adverse Effects Regulations. However, as SXX 0665 is a metabolite of toxicological concern for a compound (i.e., JAU 6476) which is under development as a fungicide, and this study contains data that triggers reporting (i.e., there was an increase in the number of 14th rib variations and a decrease in the day 21 viability index in the 30 mg/kg/day dose group), this study is being submitted under TSCA 8(e).

To put the findings of the developmental toxicity in rats with SXX 0655 in perspective, relative to the development of JAU 6476, the results of this study have been compared to the results from a rat developmental toxicity study with JAU 6476, the parent compound, which was reported to the EPA under TSCA 8(e) on 5/14/99 (Submitter No. P 917006909 99-2-28). In the JAU 6476 study, the findings were: 1. An increased incidence of engorged placentas and slightly lower fetal weight in the 1000 mg/kg/day dose group. 2. An increased incidence of renal pelvis dilation and microphthalmia in the 1000 mg/kg/day dose group. 3. A slight increase in incomplete ossification in single skeletal locations and an increased incidence of supernumerary lumbar rib formation in the 1000 mg/kg/day dose group. There was, however, no increase in the number of variations in the 14th rib or an increase in placental weight, as noted in this developmental toxicity study with SXX 0665.

### Abstract

An oral developmental toxicity/post-natal pup evaluation study with SXX 0665 was conducted with rats using doses of 0 (control) and 30 mg/kg. The rats were administered the test compound from gestation days 6 to 15.

There was a statistically significant and compound-related: 1. increase in the number of fetuses with 14th rib variations (report pages 52-54), 2. increase in placental weight (report page 59), and 3. decrease in pup viability on post-natal day 21 (report pages 133 & 134). No other reproductive or developmental effects were observed.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG  
Benutzung, Verwertung oder Weiter-  
gabe nur mit Einwilligung der  
Bayer AG gestattet

BAYER AG  
Fachbereich Toxikologie  
Friedrich-Ebert-Str. 217-333  
D-5600 Wuppertal 1

Bericht Nr. 21792

Berichtsdatum: -27.10.1992

FILE

8865

SXX 0665

EMBRYOTOXISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR POSTNATALEN ENTWICKLUNG  
ÜBERZÄHLIGER RIPPEN AN RATTEN NACH ORALER VERABREICHUNG

von

Dr. B. Holzum

Studiennummer: T4039958

---

Solange die in diesem Bericht enthaltenen Ergebnisse nicht  
publiziert worden sind, dürfen sie nur mit Einverständnis der  
BAYER AG verwendet werden. Eine Vervielfältigung dieses Berichtes  
-auch auszugsweise- ist nicht gestattet.

— —

This page is intentionally left blank for the purpose of submitting administrative information that is required by regulations promulgated by various countries.

GLP-ERKLÄRUNG DES PRÜFLEITERS

Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) (Bundesanzeiger Nr. 42 a vom 02.03.1983 und BGI. I vom 22.03.1990) durchgeführt.

  
Dr. B. Holzum

15.02.1992  
.....  
Datum

— —

This page is intentionally left blank for the purpose of submitting administrative information that is required by regulations promulgated by various countries.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ERKLÄRUNG DER QUALITÄTSSICHERUNGSEINHEIT.....	8
2.	UNTERSCHRIFTEN.....	9
3.	ZUSAMMENFASSUNG.....	10
4.	EINLEITUNG.....	11
5.	STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN.....	12
5.1.	Studien-Nummer.....	12
5.2.	Verantwortlichkeiten.....	12
6.	MATERIAL UND METHODE.....	13
6.1.	Prüfmuster und Wirkstoffanalytik in den Appli- kationsformulierungen.....	13
6.2.	Versuchstiere und Tierhaltung.....	14
6.2.1.	Versuchstiere.....	14
6.2.2.	Tierhaltung.....	14
6.2.3.	Tierraumbedingungen.....	15
6.2.4.	Ernährung.....	15
6.2.5.	Identifizierung der Versuchstiere.....	15
6.2.6.	Reinigung und Desinfektion.....	16
6.3.	Verpaarung, Gestations- und Laktationsbeginn.....	16
6.4.	Wirkstoffdosierung, Versuchsgruppen und Dosis- begründung.....	16
6.5.	Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen.....	17
6.5.1.	Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere.....	17
6.5.1.1.	Aussehen, Verhalten, Futter- und Wasseraufnahme, Ausscheidungsprodukte und Mortalität.....	17
6.5.1.2.	Körpergewichtsentwicklung.....	18
6.5.1.3.	Pathologisch-anatomische Befunde.....	18
6.5.2.	Untersuchungen im Rahmen der Schnittentbindung.....	18

6.5.3.	Untersuchungen im Rahmen der Aufzucht.....	18
6.5.3.1.	Untersuchungen an den Muttertieren.....	18
6.5.3.2.	Untersuchungen an den Jungtieren.....	19
6.6.	Statistik.....	19
6.7.	Einhaltung der GLP-Grundsätze und Archivierung.....	20
7.	ERGEBNISSE.....	21
7.1.	Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere (Schnittentbindungs- und Aufzuchtgruppen).	21
7.1.1.	Aussehen, Verhalten und Mortalität.....	21
7.1.2.	Futter- und Wasseraufnahme sowie Ausscheidungsprodukte.....	21
7.1.3.	Körpergewichtsentwicklung.....	21
7.1.4.	Pathologisch-anatomische Befunde.....	21
7.2.	Wirkung des Prüfmusters auf die Reproduktion.....	22
7.2.1.	Fertilitätsindex, Gestationsindex, Viabilitätsindex (Schnittentbindungs- und Aufzuchtgruppen).....	22
7.3.	Reproduktionsdaten der Schnittentbindungsgruppen.....	23
7.3.1.	Gewicht und äußere Beschaffenheit der Placenten.....	23
7.3.2.	Anzahl der Feten, Resorptionsrate.....	23
7.3.3.	Geschlecht der Feten.....	23
7.3.4.	Gewicht der Feten.....	23
7.3.5.	Retardierung der Skelettentwicklung der Feten.....	23
7.3.6.	Überzählige Rippen der Feten.....	24
7.3.7.	Mißbildungen der Feten.....	25
7.4.	Reproduktionsdaten der Aufzuchtgruppen.....	26
7.4.1.	Dauer der Trächtigkeit.....	26
7.4.2.	Verlauf der Geburt.....	26
7.4.3.	Laktationsverhalten.....	26
7.4.4.	Wurfgröße.....	26
7.4.5.	Geschlecht der Jungtiere.....	26
7.4.6.	Klinische Beobachtungen an den Jungtieren.....	27
7.4.7.	Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere.....	27
7.4.8.	Sterblichkeit der Jungtiere.....	27
7.4.9.	Pathologisch-anatomische Befunde der Jungtiere.....	27
7.4.10.	Überzählige Rippen der Jungtiere.....	28
8.	BEURTEILUNG.....	29
9.	LITERATUR.....	31

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....32

---

11. ANHANG: Tabellen mit Befunden, Tabellen mit Einzelwerten, Mittelwerten und Statistik, Randomliste, Daten zur Wirkstoffanalytik, zur Futterspezifikation, zur Klassifizierung fetaler Skelettveränderungen sowie historische Kontrollwerte...33

## 1. ERKLÄRUNG DER QUALITÄTSSICHERUNGSEINHEIT

Studie: T4039958

Prüfsubstanz: SXX 0665

Diese Studie wurde durch die Qualitätssicherung zu den unten stehenden Terminen überprüft. Die Ergebnisse der Überprüfungen und Inspektionen wurden dem Prüfleiter und, wenn notwendig, auch dem Institutsleiter oder weiteren betroffenen Personen schriftlich mitgeteilt.

Datum der  
Überprüfung/InspektionDatum der Weiterleitung  
des Inspektionsberichtes

28.02.1991 (Prüfplan)  
12.03.1991  
13.03.1991  
25.03.1991  
02.04.1991  
15.05.1991  
01.10.1991

28.02.1991  
12.03.1991  
13.03.1991  
25.03.1991  
02.04.1991  
15.05.1991  
01.10.1991

Die Versuchsergebnisse und die Methoden sind im Bericht korrekt wiedergegeben.

Qualitätssicherung/GLP, BAYER AG

Datum 13.10.92

Verantwortlich.....  
Dr. H. Lehn

2.            UNTERSCHRIFTEN

Prüfleitung:

  
.....  
Dr. B. Holzum

  
.....  
Datum

Institutsleitung:

  
.....  
Dr. L. Machemer

  
.....  
Datum

3. ZUSAMMENFASSUNG

SXX 0665 führte in einer Embryotoxizitätsstudie an Wistar-Ratten nach oraler Applikation ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einer Zunahme von Feten mit 14. Rippe (1, 2). Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die postnatale Entwicklung pränatal überzähliger Rippen zu prüfen.

Hierzu erhielten 30 bzw. 39 weibliche Wistar-Ratten täglich von Tag 6 bis Tag 15 der Trächtigkeit SXX 0665 oral in Dosierungen von 0 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht. Am Tag 20 p.c. wurde etwa die Hälfte der Tiere schnittentbunden. Die übrigen Muttertiere durften werfen. Nach dem Absetzen wurden ihre Jungtiere bis zum Alter von 6 Wochen aufgezogen. Untersucht wurden die allgemeine Verträglichkeit des Prüfmusters für die Muttertiere sowie die Wirkung auf die intrauterine und postnatale Entwicklung.

Hinweise auf eine maternale Toxizität wurden bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht gesehen. Die Untersuchungen zur Wirkung des Prüfmusters auf die intrauterine Entwicklung zeigten, daß in der Schnittentbindungsgruppe alle Feten der 30 mg/kg-Gruppe skeletale Mißbildungen (Dysplasie von Radius und Ulna, vereinzelt Humerusdysplasie bzw. Gaumenspalte) sowie 14. Rippen (punkt- bzw. kommaförmig bzw. mehr als halb so lang wie die 13. Rippe) aufwiesen. Einzelne Feten zeigten zusätzlich punktförmige 15. bzw. 16. Rippen. Außerdem war bei der Mehrzahl der Feten die Ossifikation des Skelettsystemes verzögert. Das Placentengewicht war in dieser Gruppe deutlich erhöht.

In der Aufzuchtgruppe wurden bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag vermehrt tote Jungtiere bei Geburt gesehen. Während der Aufzucht wurden an den Jungtieren vermehrt Abmagerung, vereinzelt erniedrigte Körpertemperatur sowie eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet. Die Jungtiere zeigten außerdem im Alter von 6 Wochen vermehrt 14. Rippen (punkt- bzw. kommaförmig bzw. mehr als halb so lang wie die 13. Rippe).

Bezüglich der postnatalen Entwicklung überzähliger Rippen zeigte sich, daß bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag während der Aufzucht eine Reduktion der Zahl der Jungtiere mit punkt- bzw. kommaförmiger 14. Rippe in einer mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Größenordnung erfolgte. Die Zahl der betroffenen 6 Wochen alten Tiere lag jedoch in der 30 mg/kg-Gruppe noch oberhalb des Kontrollwertes. Für 14. Rippen, die am Ende der fetalen Entwicklung mehr als die Hälfte der Länge der 13. Rippe haben, ist eine postnatale Persistenz anzunehmen. Punktförmige 15. bzw. 16. Rippen, wie sie in der 30 mg/kg-Gruppe an einzelnen Feten gesehen wurden, traten an 6 Wochen alten Tieren nicht mehr auf.

Somit handelt es sich bei der 14. Rippe, die nach der Applikation von SXX 0665 im teratogenen Dosisbereich von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag an Feten beobachtet wurde, um eine Veränderung, die nicht in allen Fällen postnatal reversibel war. Die Ergebnisse zeigen, daß für die Reversibilität im Verlauf der postnatalen Entwicklung die Länge der überzähligen Rippen (punkt- bzw. kommaförmig) des Feten entscheidend ist, und nicht die Lokalisation (14., 15. oder 16. Rippe).

Eigentum der Firma Bayer AG  
Benutzung, Verwertung oder Weiter-  
gabe nur mit Einwilligung der  
Bayer AG gestattet

4. EINLEITUNG

SXX 0665, ein Wirkstoff mit fungiziden Eigenschaften, führte in einer Embryotoxizitätsstudie an Ratten nach oraler Applikation ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einer Zunahme von Feten mit 14. Rippe (1, 2). Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die postnatale Entwicklung überzähliger Rippen zu prüfen.

Die Untersuchungen erfolgten in der Zeit vom 05.03.1991 bis zum 01.10.1991 im Institut für Toxikologie Landwirtschaft des Fachbereiches Toxikologie der BAYER AG, 5600 Wuppertal 1, Friedrich-Ebert-Straße 217 - 333.

## 5. STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN

### 5.1. Studiennummer

Die Studie hat die Studien-Nr. T4039958.

### 5.2. Verantwortlichkeiten

Institutsleitung:	Dr. L. Macheimer
Prüfleitung:	Dr. B. Holzum
Wirkstoffanalytik:	Dr. W. Gau / Dipl.-Ing. K. Riegner
Qualitätssicherung:	Dr. H. Lehn
Archivierung:	Dr. E. A. Löbbbecke

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG  
Benutzung, Verwertung oder Weiter-  
gabe nur mit Einwilligung der  
Bayer AG gestattet

## 6. MATERIAL UND METHODE

## 6.1. Prüfmuster und Wirkstoffanalytik in den Applikationsformulierungen

-----

Prüfmusterbezeichnung: SXX 0665 techn.

Hersteller: BAYER AG

Partie-Nr.: 17005/89

Gehalt: 93,9 % (Analytik vom 18.12.1990, siehe Anhang S. 148)

Freigabe: bis 17.06.1991

Aggregatzustand: fest

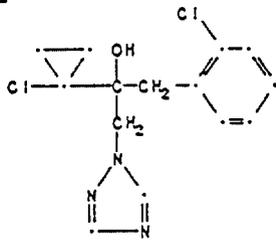
Aussehen: beige-braunes Pulver

Aufbewahrung des Prüfmusters: bei Raumtemperatur

Common name: -

Chemische Bezeichnung: 2-(1-chlorcyclopropyl)-1-(2-chlorphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol

CAS-Nr.: -

Konstitutionsformel: 

Molare Masse: 312,0 g/mol

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

Für die Applikationsformulierungen (Suspension) wurde demineralisiertes Wasser mit 0,5 % Cremophor EL (BASF) verwendet. Cremophor EL übt keinen Einfluß auf die untersuchten Parameter aus. Die Applikationsformulierungen wurden während des Verwendungszeitraumes bei Raumtemperatur gelagert. Die Stabilität des Wirkstoffes in der Applikationsformulierung über den Verwendungszeitraum (7 Tage) sowie die homogene Verteilung des Wirkstoffes in der Applikationsformulierung wurde vor Versuchsbeginn im Rahmen der oralen Embryotoxizitätsstudie mit SXX 0665 am Kaninchen (T9037397) bestätigt. Eine Gehaltsüberprüfung der Formulierung in der 2. sowie in der 5. Behandlungswoche ergab keine bedeutsamen Abweichungen vom Sollwert. (siehe Analytikbefunde im Anhang S. 149 - 153)

## 6.2. Versuchstiere und Tierhaltung

---

### 6.2.1. Versuchstiere

Die Studie wurde mit SPF-gezüchteten Wistar-Ratten (Stamm Bor:WISW(SPF Cpb)) der Versuchstierzucht Winkelmann, Borchen durchgeführt. Tiere dieses Stammes werden bei der BAYER AG seit Jahren für toxikologische Studien verwendet.

Der Gesundheitsstatus der Zucht wird routinemäßig stichprobenweise auf die wichtigsten spezifischen Infektionserreger untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden bei der BAYER AG aufbewahrt.

Nach dem Tiereingang (04.02.1991, 18.02.1991 sowie 04.03.1991) wurden die für diese Studie vorgesehenen Tiere mindestens 7 Tage lang bis zum Behandlungsbeginn an die Tierraumbedingungen adaptiert und in dieser Zeit sorgfältig auf Krankheitsanzeichen beobachtet. Es wurden keine Impfungen und keine Behandlungen mit Antiinfektiva durchgeführt. Es wurden nur gesunde symptomfreie Tiere für den Versuch verwendet. Die Weibchen waren nullipar und nicht trächtig.

Die zuchtreifen männlichen Tiere hatten zur Zeit der Verpaarung ein Gewicht von mehr als 300 g und die zuchtreifen weiblichen Tiere am Tag 0 p.c. ein Gewicht von 189 bis 237 g.

### 6.2.2. Tierhaltung

Während der Akklimatisierung wurden die weiblichen Elterntiere zu mehreren in Makrolon-Käfigen Typ III (nach SPIEGEL, A. und R. GÖNNERT, Zschr. Versuchstierkunde 1, 38 (1961)) und ab Tag 0 p.c. einzeln bzw. bis zum Ende der 3-wöchigen Aufzucht zusammen mit ihren Jungtieren in Makrolon-Käfigen Typ II auf staubarmem Holzgranulat (Lieferant Fa. Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gehalten. Nach dem Absetzen wurden die Jungtiere eines Wurfes zusammen bis zur Sektion in Makrolon-Käfigen Typ III gehalten. Die männlichen Elterntiere wurden einzeln in Makrolon-Käfigen Typ III gehalten.

Das Holzgranulat wurde stichprobenweise auf Schadstoffgehalte untersucht (Unterlagen werden bei der BAYER AG archiviert). Die Käfige wurden mindestens dreimal wöchentlich, bei Muttertieren mit Jungen täglich gegen saubere Käfige mit frischer Einstreu gewechselt.

Alle Tiere dieser Studie waren im Tierraum 011 im Gebäude 500 untergebracht.

### 6.2.3. Tierraumbedingungen

Die Klimabedingungen in den Tierräumen waren standardisiert:

Raumtemperatur:	22 - 26°C (im Mittel 25°C)
Luftfeuchtigkeit (relativ):	23 - 60 % (im Mittel 37 %)
Hell-/Dunkelrhythmus:	12-stündig von 6 bis 18 Uhr MEZ künstliche Beleuchtung
Luftwechsel:	mindestens 10 mal pro Stunde

Gelegentliche Abweichungen von diesen Vorgaben, z. B. infolge Reinigung des Tierraumes, kamen vor. Sie hatten keinen erkennbaren Einfluß auf die Tierhaltung.

### 6.2.4. Ernährung

Während der Akklimatisierung und während des Versuches bestand die Ernährung aus einer Standarddiät (Altromin® 1324, Hersteller: Altromin, Lage) und aus Leitungswasser, die beide den Tieren zur ad-libitum-Aufnahme zur Verfügung standen. Das Futter wurde den Tieren in Futterraufen im Käfigdeckel dargeboten. Zur Tränkung wurden 300 ml (Typ II-Käfige) bzw. 700 ml (Typ III-Käfige) fassende Polycarbonatflaschen (nach SPIEGEL, A. und R. GÖNNERT, Zschr. Versuchstierkunde 1, 38 (1961)) verwendet.

Die nutritive Zusammensetzung und der Schadstoffgehalt der Standarddiät wurden routinemäßig stichprobenweise kontrolliert und analysiert (Futterspezifikation siehe Anhang S. 154 - 156). Das Leitungswasser entsprach Trinkwasserqualität (Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe vom 05. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2613)).

Unterlagen über die Analysen im Hinblick auf die Einhaltung der Spezifikationen von Futter und Wasser werden bei der BAYER AG aufbewahrt.

### 6.2.5. Identifizierung der Versuchstiere

Die Identifizierung der Muttertiere erfolgte durch Käfigschildchen, auf denen die Tiernummer, das Prüfmuster, die Dosis, die Studiennummer sowie das Einsetzungsdatum (Tag 0 der Trächtigkeit) angegeben waren, sowie durch Ohrmarken (Fa. Hauptner). Die Jungtiere wurden nach der Geburt mit einem schwarzen Filzschreiber (MARKER 22, Firma Faber-Castell) gekennzeichnet. Bei ausreichender Fellbildung wurden sie mit gesättigter wäbriger Pikrinsäurelösung markiert.

### 6.2.6. Reinigung und Desinfektion

Der Tierraum wurde einmal pro Woche unter Verwendung eines Desinfektionsmittels (Rapidosept oder Zephirol) gereinigt. Bei Versuchsbeginn wurden die Tiere in saubere Käfige mit sauberen Käfigdeckeln und Wasserflaschen gesetzt. Das gesamte Käfigmaterial wurde mit heißem Wasser gereinigt. Dem letzten Spülgang wurde ein Detergens zugesetzt, das nur mit den Käfigaußenwänden in Berührung kam.

### 6.3. Verpaarung, Gestations- und Laktationsbeginn

-----

Die Verpaarung der Tiere erfolgte über Nacht, indem zwei weibliche Ratten zu einer männlichen Ratte in einen Typ III-Käfig gesetzt wurden. Wurden an dem der Verpaarung folgenden Morgen Spermien im vaginalen Abstrich nachgewiesen, so galt dieser Tag als Tag 0 der Trächtigkeit (Tag 0 p.c.). Als Tag 0 der Laktation (Tag 0 p.p.) galt der Tag, an dem das jeweilige Muttertier alle Jungtiere geworfen hatte.

### 6.4. Wirkstoffdosierung, Versuchsgruppen und Dosisbegründung

-----

Die männlichen Tiere wurden nur zur Paarung verwendet und blieben unbehandelt.

Die weiblichen Tiere wurden nach festgestellter Besamung nach einem mit einer EDV-Anlage erstellten Randomplan (Zufallszahlengenerator aus einer HP 3000-Anlage, Randomliste siehe Anhang S. 146 - 147) auf 2 Versuchsgruppen, getrennt nach Schnittentbindung und Aufzucht, verteilt. Jede der beiden Gruppen bestand aus 30 Weibchen (15 für Schnittentbindung, 15 für Aufzucht). In der 30 mg/kg-Gruppe wurden aufgrund des Todes eines Tieres in der Schnittentbindungsgruppe sowie wegen der hohen Jungtiermortalität in der Aufzuchtgruppe 9 zusätzliche Weibchen in den Versuch eingesetzt (1 für Schnittentbindung, 8 für Aufzucht).

Die Behandlung der Tiere erfolgte täglich von Tag 6 bis Tag 15 p.c. zwischen 8.00 und 12.00 Uhr. Die Applikationsformulierungen wurden den Tieren oral mit der Schlundsonde verabreicht. Die Tiere beider Versuchsgruppen erhielten ein einheitliches Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht. Folgende Dosierungen (bezogen auf Wirkstoff) wurden entsprechend dem aktuellen Körpergewicht appliziert:

	mg/kg Körpergewicht	Konzentration in mg/ml
Kontrolle	0	0
Gruppe 1	30	3

Die Dosierungen wurden auf Grund der Ergebnisse der vorausgegangenen Embryotoxizitätsstudie an Ratten mit SXX 0665 nach oraler

Verabreichung gewählt (1, 2). In dieser Studie wurde die Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag von den Muttertieren schädigungslos vertragen. Bei der Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag zeigten die Tiere eine Beeinflussung der Körpergewichtszunahme sowie des Futtermittelsverbrauches. Außerdem zeigte in dieser Gruppe die Leber der Tiere ein erhöhtes Gewicht sowie histopathologische Veränderungen (zentrolobuläre Hypertrophie und zentrolobuläre/peroportale Verfettung, stärkere Ausprägung von Entzündungszellherden).

Die Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde ohne eine embryotoxische Wirkung vertragen. Ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden vermehrt Feten mit überzähligen (14.) Rippen gesehen. Bei der Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag waren die Resorptionsrate erhöht und die Ossifikation verzögert. Außerdem wurden bei dieser Dosierung drei mißgebildete Feten gesehen, für die ein Behandlungseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte.

Da die Anzahl Feten mit überzähligen Rippen in der 30 mg/kg- der in der 100 mg/kg-Gruppe entsprach, bei 30 mg/kg die übrigen Parameter der intrauterinen Entwicklung jedoch nicht beeinflußt waren, wurden für diese Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung der überzähligen Rippen die Dosierungen 0 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag gewählt.

## 6.5. Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen

---

### 6.5.1. Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere

Die allgemeine Verträglichkeit des Prüfmusters für die Muttertiere wurde auf Grund des Aussehens und des Verhaltens, der Futter- und Wasseraufnahme, der Beschaffenheit der Ausscheidungsprodukte, der Körpergewichtsentwicklung und der Mortalität der Tiere sowie auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde beurteilt.

#### 6.5.1.1. Aussehen, Verhalten, Futter- und Wasseraufnahme, Ausscheidungsprodukte und Mortalität

Die Versuchstiere wurden zweimal täglich, an Wochenenden und Feiertagen einmal täglich inspiziert und aufgetretene Befunde protokolliert. Hierbei wurde auf Störungen des Allgemeinbefindens, des Aussehens, des Verhaltens und auf Veränderungen bei Ausscheidungsprodukten geachtet.

Der Futtermittelverbrauch der Muttertiere wurde durch Wägung der angebotenen und durch Rückwägung der unverbrauchten Futtermenge für folgende Abschnitte der Trächtigkeit bestimmt: Tag 0 - 6, Tag 6 - 11, Tag 11 - 16 sowie Tag 16 - 20 p.c.. Eine Futtermittelverbrauchsbestimmung während der Aufzucht erfolgte nicht.

Die Beurteilung der Wasseraufnahme erfolgte im Rahmen der Inspektion durch die adspektorische Beurteilung der verbliebenen Menge.

#### 6.5.1.2. Körpergewichtsentwicklung

Das Körpergewicht der Muttertiere wurde am Tag 0 p.c., täglich von Tag 6 bis Tag 15 p.c. sowie am Tag 20 p.c. und bei den Tieren der Aufzuchtgruppen zusätzlich am Tag 0, 7, 14 und 21 p.p. ermittelt.

Durch Subtraktion des Uterusgewichtes von der Körpergewichtszunahme von Tag 0 bis 20 p.c. wurde bei den Muttertieren der Schnittentbindungsgruppen die korrigierte Körpergewichtszunahme ermittelt.

#### 6.5.1.3. Pathologisch-anatomische Befunde

Die Muttertiere wurden im Rahmen der Schnittentbindung am Tag 20 p.c. bzw. am Ende der 3-wöchigen Aufzucht oder nach dem Tod aller Jungtiere ihres Wurfes in tiefer Kohlendioxid-Narkose durch Herzschnitt getötet und pathologisch-anatomisch untersucht.

#### 6.5.2. Untersuchungen im Rahmen der Schnittentbindung

Im Rahmen der Schnittentbindung am Tag 20 p.c. wurde das Gewicht des geschlossenen Uterus ermittelt. Außerdem wurden die Anzahl der Gelbkörper sowie der Implantationen (ggf. nach Anfärbung (3)), das Gewicht und die äußere Beschaffenheit der Placenten, die Anzahl der lebenden und abgestorbenen Feten bzw. Embryonen sowie das Geschlecht und das Gewicht der lebenden Feten ermittelt. Die Feten wurden bei der Schnittentbindung auf äußerlich erkennbare Mißbildungen sowie auf sonstige von der Norm abweichende Befunde untersucht. Bei der anschließenden Eviszeration der Feten wurden Veränderungen der Bauch- und Brustorgane erfaßt. Nach der Aufarbeitung aller Feten nach der DAWSON-Technik (4, 5, 6) wurde das Skelettsystem im Hinblick auf Mißbildungen, Retardierungen (verzögerte Ossifikation) sowie auf das Vorhandensein und das Aussehen von überzähligen (mehr als 13) Rippen untersucht. Das Vorkommen von 14. Rippen wurde auf Grund der hohen Spontanrate von Feten mit 14. Rippe im verwendeten Rattenstamm (bis 18 %) als Variation und das Vorkommen von mehr als 14. Rippen wegen des seltenen Vorkommens in Kontrollgruppen als Mißbildung bewertet.

#### 6.5.3. Untersuchungen im Rahmen der Aufzucht

##### 6.5.3.1. Untersuchungen an den Muttertieren

An den für die Aufzucht ausgewählten Muttertieren wurden zusätzlich zu den im Abschnitt 6.5.1. aufgeführten Parametern die Trächtigkeitsdauer bestimmt, der Geburtsverlauf (soweit möglich) beurteilt und das Laktationsverhalten beobachtet. Im Rahmen der Sektion der Muttertiere am Ende der Aufzucht wurde die Anzahl der Implantationsstellen im Uterus nach Anfärbung (3) bestimmt.

### 6.5.3.2. Untersuchungen an den Jungtieren

Kurz nach der Geburt (Tag 0 p.p.) wurden die Anzahl lebender und toter Jungtiere sowie das Geschlecht der Jungtiere, soweit möglich auch an toten Jungtieren, ermittelt. Bis zum Alter von 6 Wochen wurden die Jungtiere täglich im Hinblick auf Aussehen, Verhalten, Ausscheidungsprodukte und Mortalität beurteilt. Das Gewicht der Jungtiere wurde zu folgenden Zeitpunkten erfaßt: Tag 0, 7, 14, 21, 28, 35 sowie 42 p.p..

Eine Standardisierung der Wurfgröße erfolgte nicht, um eine möglichst große Jungtierzahl für die Auswertung der Rippen zur Verfügung zu haben.

Am Tag 42 (+ 2) p.p. wurden die Jungtiere in tiefer Kohlendioxid-Narkose durch Herzschnitt getötet und nach Eröffnen der Körperhöhlen pathologisch-anatomisch untersucht. Der Brustkorb der regulär getöten 6 Wochen alten Tiere wurde entnommen und nach der DAWSON-Technik (4, 6) aufgearbeitet. Ausgewertet wurde die Anzahl der Rippen sowie die Länge der überzähligen Rippen.

Gestorbene Jungtiere wurden, soweit Autolyse und Kannibalismus eine Befunderhebung nicht unmöglich machten, ebenso wie moribund getötete Jungtiere nach Eröffnung der Körperhöhlen pathologisch-anatomisch untersucht.

### 6.6. Statistik

Zur statistischen Signifikanzprüfung wurden folgende Verfahren angewendet:

- a. verteilungsfreier Rangsummentest nach WILCOXON (WILCOXON-MANN-WHITNEY-U-Test) für
- Gewichtszunahme der Muttertiere
  - Anzahl der Corpora lutea pro Muttertier
  - Anzahl der Implantationen pro Muttertier (Schnittentbindungsgruppen)
  - Anzahl der Feten pro Muttertier
  - Anzahl der Resorptionen pro Muttertier
  - Fetengewicht pro Muttertier
  - Placentengewicht pro Muttertier
  - Anzahl der Feten mit geringen Knochenveränderungen pro Muttertier
  - Anzahl der Feten mit Mißbildungen pro Muttertier
  - Anzahl der Feten mit 14. Rippe pro Muttertier
  - Wurfgröße pro Muttertier
  - Jungtiergewicht pro Muttertier

Die Berechnungen nach WILCOXON erfolgten mit einem für Reproduktionsstudien entwickelten Auswertungsprogramm unter Verwendung einer IBM-Rechenanlage im Institut für Biometrie, BAYER AG, bzw. unter Verwendung eines HP Vectra PCs.

Die Reproduktionsparameter der Schnittentbindungsgruppen wurden zusätzlich mit Hilfe des Chi'-Testes, des F- und t-Testes bzw. des t-Testes nach Welch auf Einzel- bzw. Wurfbasis unter Verwendung eines HP 97-Rechners bzw. eines HP Vectra PCs ausgewertet. Welche statistischen Tests jeweils zur Anwendung kamen, ist den Tabellen S. 55 - 59 zu entnehmen.

b. Chi<sup>2</sup>-Test für

- Anzahl der Feten bzw. Würfe mit Mißbildungen pro Gruppe
- Anzahl der Feten bzw. Würfe mit überzähligen Rippen pro Gruppe
- Anzahl der Feten mit verzögerter Ossifikation pro Gruppe
- Aufzuchtindex der Muttertiere
- Überlebensrate der Jungtiere von Tag 0 bis 21 p.p.
- Anzahl der Jungtiere bzw. Würfe mit 14. Rippe pro Gruppe

Diese Berechnungen wurden unter Verwendung einer HP 3000-Anlage durchgeführt.

## c. F-Test und t-Test für

- Futterverbrauch der Muttertiere
- korrigierte Körpergewichtszunahme der Muttertiere
- Trächtigkeitsdauer
- Anzahl Jungtiere am Tag 0 p.p. sowie am Tag 21 p.p.

Diese Berechnungen wurden unter Verwendung eines HP 97-Rechners bzw. eines HP Vectra PCs durchgeführt.

## d. t-Test nach Welch für

- Anzahl Implantationen pro Muttertier (Aufzuchtgruppen)

Diese Berechnungen wurden unter Verwendung eines HP Vectra PCs durchgeführt.

In den Tabellen im Anhang sind vom verwendeten DV-System gerundete Werte aufgeführt; die Berechnung von Mittelwerten erfolgte aus ungerundeten Werten.

#### 6.7. Einhaltung der GLP-Grundsätze und Archivierung

Die Untersuchungen wurden nach den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) (Bundesanzeiger Nr. 42 a vom 02.03.1983 und BGBl. I vom 22.03.1990) durchgeführt. GLP-Erklärung siehe S. 3. Entsprechend diesen Grundsätzen werden die Versuchsunterlagen (wie z.B. Versuchsplan, Berichtsexemplar, Rohdaten und Feten sowie die Brustkörbe der Jungtiere) im Fachbereich Toxikologie der BAYER AG, Wuppertal, archiviert.

## 7. ERGEBNISSE

### 7.1. Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere (Schnittentbindungs- und Aufzuchtgruppen)

-----

#### 7.1.1. Aussehen, Verhalten und Mortalität

An den Muttertieren der 30 mg/kg-Gruppe wurden keine behandlungsbedingten klinischen Befunde erhoben.

Ein Tier der 30 mg/kg-Gruppe starb vor Behandlungsbeginn (Tag 3 p.c.). Da keine weiteren Tiere starben, fehlen Hinweise auf eine behandlungsbedingt erhöhte Mortalität.

Eine Zusammenstellung der klinischen Befunde findet sich zusammen mit den pathologisch-anatomischen Befunden im Anhang S. 36 - 39.

#### 7.1.2. Futter- und Wasseraufnahme sowie Ausscheidungsprodukte

Die Futtermittelaufnahme und die Wasseraufnahme der Tiere sowie die Beschaffenheit der Ausscheidungsprodukte waren in der 30 mg/kg-Gruppe nicht behandlungsbedingt beeinflusst.

Die tierindividuellen Futterverbrauchswerte finden sich zusammen mit den Mittelwerten im Anhang S. 40 - 45.

#### 7.1.3. Körpergewichtsentwicklung

Die Körpergewichtsentwicklung der Tiere der 30 mg/kg-Gruppe unterschied sich während der Trächtigkeit und der anschließenden Aufzucht nicht bedeutsam von der der Kontrolltiere.

Die tierindividuellen Körpergewichte zu den einzelnen Wägeterminen finden sich zusammen mit den Mittelwerten im Anhang S. 46 - 49.

#### 7.1.4. Pathologisch-anatomische Befunde

Bei der Sektion der Tiere im Rahmen der Schnittentbindung bzw. am Ende der Aufzucht wurden keine toxikologisch bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde erhoben.

In beiden Gruppen wurden in vergleichbarer Häufigkeit bei der Sektion bei mehreren Tieren Darmwürmer festgestellt. Da jedoch keine sonstigen auf den Darmwurmbefall zurückzuführenden pathologisch-anatomischen bzw. klinischen Veränderungen gesehen wurden, ist nicht anzunehmen, daß der Darmwurmbefall die Versuchsauswertung beeinträchtigt hat.

Eine Zusammenstellung der Sektionsbefunde findet sich zusammen mit den klinischen Befunden im Anhang S. 36 - 39.

## 7.2. Wirkung des Prüfmusters auf die Reproduktion

---

### 7.2.1. Fertilitätsindex, Gestationsindex, Viabilitätsindex (Schnittentbindungs- und Aufzuchtgruppen)

Die Reproduktionsleistung der Muttertiere wurde mit Hilfe folgender Indices beurteilt:

Fertilitätsindex (%)

$$\frac{\text{Anzahl Weibchen mit Implantationen} \times 100}{\text{Anzahl besamter Weibchen}}$$

Gestationsindex (%)

$$\frac{\text{Anzahl Weibchen mit Feten/Jungen} \times 100}{\text{Anzahl Weibchen mit Implantationen}}$$

Aufzuchtindex (%) (nur Aufzuchtgruppen)

$$\frac{\text{Anzahl Weibchen, die Junge aufzogen} \times 100}{\text{Anzahl Weibchen, die Junge warfen}}$$

Das gestorbene Tier Nr. 4522 der 30 mg/kg-Gruppe (Schnittentbindungsguppe) wurde in die Berechnung der Indices nicht einbezogen.

Angaben zu den Indices finden sich im Anhang S. 51.

Der Fertilitäts- und der Gestationsindex unterschieden sich in der 30 mg/kg-Gruppe nicht bedeutsam von den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe. Der Aufzuchtindex war in der 30 mg/kg-Gruppe deutlich erniedrigt. 4 der 21 Würfe der 30 mg/kg-Gruppe starben innerhalb der ersten 3 und ein weiterer Wurf innerhalb der ersten 6 Lebenstage.

### 7.3. Reproduktionsdaten der Schnittentbindungsgruppen

---

Mittelwertstabellen zu den in den Abschnitten 7.3.1. bis 7.3.7. aufgeführten Parametern der intrauterinen Entwicklung finden sich im Anhang S. 54 - 59.

#### 7.3.1. Gewicht und äußere Beschaffenheit der Placenten

Das durchschnittliche Placentengewicht war in der 30 mg/kg-Gruppe erheblich erhöht.

Außerdem wurden in dieser Gruppe bei zwei Muttertieren pralle Placenten sowie bei 6 Muttertieren (0 mg/kg 1 Muttertier) Placenten mit nekrotischem Rand gesehen.

Die an den Placenten erhobenen makroskopischen Befunde sind dem Anhang S. 119 zu entnehmen.

#### 7.3.2. Anzahl der Feten, Resorptionsrate

Die durchschnittliche Anzahl der Feten sowie die Resorptionsrate unterschieden sich in der 30 mg/kg-Gruppe nicht bedeutsam von den entsprechenden Kontrollwerten und lagen im laborüblichen Streubereich (siehe Historische Daten im Anhang S. 162 - 163).

Eine Differenzierung der festgestellten Resorptionen in Früh- und Spätresorptionen findet sich im Anhang S. 88.

#### 7.3.3. Geschlecht der Feten

Der Anteil männlicher und weiblicher Feten war in der 30 mg/kg-Gruppe nicht statistisch signifikant verändert.

#### 7.3.4. Gewicht der Feten

Das Fetengewicht war in der 30 mg/kg-Gruppe nicht behandlungsbedingt beeinträchtigt.

#### 7.3.5. Retardierung der Skelettentwicklung der Feten

Die durchschnittliche Anzahl der Feten pro Muttertier mit geringen Knochenveränderungen als Folge einer verzögerten Ossifikation sowie der prozentuale Anteil dieser Feten an der Gesamtzahl lebender Feten pro Gruppe war in der 30 mg/kg-Gruppe erheblich erhöht. Betroffen waren das Brustbein, die Rippen und das Zungenbein.

Eine Übersicht über die in dieser Studie festgestellten geringen Veränderungen am Skelettsystem ist dem Anhang S. 115 zu entnehmen.

Die Einstufung skeletaler Befunde als Variationen, Retardierungen bzw. Mißbildungen ergibt sich aus der Auflistung im Anhang S. 157 - 159.

### 7.3.6. Überzählige Rippen der Feten

Die folgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Zahl der Feten bzw. Würfe mit 14. Rippe (Variation) bzw. mit 15. oder 16. Rippe (Mißbildung). Hierbei werden punkt- bzw. kommaförmige Rippen als rudimentär und vollständige bzw. geringfügig verkürzte Rippen mit mehr als der Hälfte der Länge der 13. Rippe als extra bezeichnet. Feten, die sowohl eine rudimentäre als auch eine extra Rippe aufwiesen, wurden lediglich bei der Verrechnung der Feten mit extra Rippen berücksichtigt.

Tabelle 1

Dosis mg/kg	Feten/Würfe mit überzähligen Rippen (in %)		
	gesamt	rudimentär	extra
<b>14. Rippe</b>			
0	15.3/57.1	14.6/50.0	0.7/7.1
30	100***/100*	84.2***/57.1	15.8***/42.9
<b>15. Rippe</b>			
0	0/0	0/0	0/0
30	3.0/14.3	3.0/14.3	0/0
<b>16. Rippe</b>			
0	0/0	0/0	0/0
30	1.5/14.3	1.5/14.3	0/0

\* signifikant  $p < 0.05$

\*\*\* signifikant  $p < 0.001$

Wie die obige Tabelle zeigt, war der Anteil Feten mit überzähligen Rippen in der 30 mg/kg-Gruppe erheblich erhöht. Alle Feten der 30 mg/kg-Gruppe wiesen 14. Rippen auf, bei denen es sich in der Mehrzahl um punkt- bzw. kommaförmige Rippen handelte. Auch der Anteil Feten mit 15. bzw. 16. Rippe war in der 30 mg/kg-Gruppe erhöht; die 15. bzw. 16. Rippe war in allen Fällen nur punkt-förmig angelegt.

## 7.3.7. Mißbildungen der Feten

Die folgende Inzidenztabelle (Tabelle 2) gibt eine Übersicht über die aufgetretenen Mißbildungen an den lebenden Feten. Die Zahl der Feten mit 15. und 16. Rippe, die bereits im Abschnitt 7.3.6. erwähnt wurde, wird in Tabelle 2 nicht aufgeführt. Da an einzelnen Feten mehr als eine Mißbildung festgestellt wurde, entspricht die Summe der aufgeführten Mißbildungen in dieser Gruppe nicht der Gesamtzahl Feten mit Mißbildungen. Eine Zusammenstellung der an den einzelnen Feten erhobenen Mißbildungen findet sich im Anhang S. 118.

Tabelle 2

Mißbildung	Dosis (mg/kg KGW/Tag)			
	0		30	
	Feten	Würfe	Feten	Würfe
Gesamt	0	0	133 (100%)***	14 (100%)***
Dysplasie von Radius und Ulna			133 (100%)***	14 (100%)***
Dysplasie des Humerus			5 (3.8%)	3 (21.4%)
Gaumenspalte			10 (7.5%)**	3 (21.4%)
Untersuchte Feten/Würfe	137	14	133	14

\*\* signifikant  $p < 0.01$

\*\*\* signifikant  $p < 0.001$

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß alle Feten der 30 mg/kg-Gruppe skeletale Mißbildungen aufwiesen. Zusätzlich zu der an allen Feten dieser Gruppe beobachteten Dysplasie von Radius und Ulna wiesen einzelne Feten eine Humerusdysplasie bzw. eine Gaumenspalte auf.

#### 7.4. Reproduktionsdaten der Aufzuchtgruppen

---

##### 7.4.1. Dauer der Trächtigkeit

Die Dauer der Trächtigkeit war in der 30 mg/kg-Gruppe nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Muttertiereinzelwerte und Gruppenmittelwerte finden sich im Anhang S. 120.

##### 7.4.2. Verlauf der Geburt

Der Geburtsvorgang konnte nur selten beobachtet werden, da die Tiere meistens in der Nacht warfen. Bei der Dosierung von 30 mg/kg fehlen Hinweise auf eine Beeinflussung des Geburtsverlaufes.

##### 7.4.3. Laktationsverhalten

Einzelne Jungtiere von 4 Muttertieren der 30 mg/kg-Gruppe waren am Tag 0 p.p. nicht gesäugt worden (kein Milchfleck), sodaß eine Beeinträchtigung des Laktationsverhaltens der Muttertiere nicht ausgeschlossen werden kann.

##### 7.4.4. Wurfgröße

Die durchschnittliche Wurfgröße (lebende Jungtiere) bei Geburt lag in der 30 mg/kg-Gruppe geringfügig unter der Kontrollgruppe. Die Geringfügigkeit der Differenz ist möglicherweise die Folge von 3 sehr kleinen Würfen mit nur 3 Jungtieren in der Kontrollgruppe mit einer sehr geringen durchschnittlichen Wurfgröße bei Geburt, die unterhalb des laborüblichen Streubereiches für Segment I- und im unteren Streubereich für Segment III-Studien lag (siehe Historische Daten im Anhang S. 169). Die Zahl der toten Jungtiere bei Geburt war in der 30 mg/kg-Gruppe (16,4 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (0 %) erheblich erhöht. Angaben zur Wurfgröße und zur Anzahl der toten Jungtiere finden sich im Anhang S. 128 - 132.

##### 7.4.5. Geschlecht der Jungtiere

Der prozentuale Anteil männlicher und weiblicher Jungtiere war bei Geburt in der 30 mg/kg-Gruppe nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Angaben zum Jungtiergeschlecht finden sich im Anhang S. 127.

#### 7.4.6. Klinische Beobachtungen an den Jungtieren

In der 30 mg/kg-Gruppe wurden vermehrt abgemagerte Jungtiere und vereinzelt Jungtiere mit erniedrigter Körperoberflächentemperatur gesehen. Ein Jungtier dieser Gruppe zeigte bei Geburt eine von der Norm abweichende Schädelform (sehr schmal, flach). Eine Zusammenstellung der klinischen Jungtierbefunde findet sich zusammen mit den pathologisch-anatomischen Befunden im Anhang S. 123 - 126.

#### 7.4.7. Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere

Das Körpergewicht der Jungtiere war bei Geburt sowie bis zum Alter von 42 Tagen nicht behandlungsbedingt beeinträchtigt. Jungtiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte finden sich im Anhang S. 135 - 143.

#### 7.4.8. Sterblichkeit der Jungtiere

Die Sterblichkeit der Jungtiere war in der 30 mg/kg-Gruppe erhöht. Wie im Abschnitt 7.2.1. auf S. 22 erwähnt, starben 4 der 21 Würfe der 30 mg/kg-Gruppe innerhalb der ersten 3 und ein weiterer Wurf innerhalb der ersten 6 Lebensstage. Die übrigen während der Aufzucht gestorbenen Jungtiere dieser Gruppe starben innerhalb der ersten 2 Lebenswochen. Zwei weitere Jungtiere starben nach dem Absetzen. Angaben zur Zahl der Jungtiere zu den einzelnen Wägeterminen bis Tag 42 p.p. sowie zur Überlebensrate während der 3-wöchigen Aufzucht finden sich im Anhang S. 128 - 134.

#### 7.4.9. Pathologisch-anatomische Befunde der Jungtiere

An den gestorbenen Jungtieren konnten auf Grund fortgeschrittener Autolyse bzw. auf Grund von Kannibalismus in der Mehrzahl der Fälle keine makroskopischen Befunde erhoben werden. An den übrigen Jungtieren wurden keine bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde erhoben.

In der 0 mg/kg- sowie in der 30 mg/kg-Gruppe wurden bei der Sektion der Tiere im Alter von 6 Wochen in vergleichbarer Häufigkeit vermehrt Jungtiere mit Darmwurmbefall festgestellt. Da jedoch an diesen Tieren keine auf den Darmwurmbefall zurückzuführenden klinischen bzw. pathologisch-anatomischen Veränderungen erhoben wurden, ist nicht anzunehmen, daß der Darmwurmbefall einen Einfluß auf die Versuchsergebnisse hatte. Die an den Jungtieren bei der Sektion erhobenen Befunde finden sich zusammen mit den klinischen Befunden im Anhang S. 122 - 126.

7.4.10. Überzählige Rippen der Jungtiere

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Anzahl Jungtiere bzw. Würfe im Alter von 6 Wochen mit überzähligen Rippen.

Tabelle 3

Dosis mg/kg	Jungtiere/Würfe mit überzähligen Rippen (in %)		
	gesamt	rudimentär	extra
14. Rippe			
0	3.7/15.4	3.7/15.4	0/0
30	31.9***/75.0*	13.4***/18.8	18.5***/56.3*
15. bzw. 16. Rippe			
0	0/0	0/0	0/0
30	0/0	0/0	0/0

\* signifikant  $p < 0.05$

\*\*\* signifikant  $p < 0.001$

Die obige Tabelle zeigt, daß der Anteil Jungtiere mit 14. Rippe in der 30 mg/kg-Gruppe erhöht war. Die Häufigkeit des Vorkommens von ausschließlich punkt- bzw. kommaförmigen 14. Rippen war in dieser Gruppe vergleichbar mit der von vollständigen bzw. nahezu vollständigen 14. Rippen. In der Kontrollgruppe wurden einzelne Jungtiere mit punkt- bzw. kommaförmiger 14. Rippe gesehen. 15. bzw. 16. Rippen wurden weder in der Kontrollgruppe noch in der 30 mg/kg-Gruppe gesehen. Eine Zusammenstellung der Jungtiereinzelfunde bezüglich überzähliger Rippen findet sich im Anhang S. 144 - 145.

## 8. BEURTEILUNG

---

SXX 0665 führte in einer Embryotoxizitätsstudie an Wistar-Ratten nach oraler Applikation ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einer Zunahme von Feten mit 14. Rippe (1, 2). Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die postnatale Entwicklung pränatal überzähliger Rippen zu prüfen.

Hierzu erhielten 30 bzw. 39 weibliche Wistar-Ratten täglich von Tag 6 bis Tag 15 der Trächtigkeit SXX 0665 oral in Dosierungen von 0 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht. Am Tag 20 p.c. wurde etwa die Hälfte der Tiere schnittentbunden. Die übrigen Muttertiere durften werfen. Nach dem Absetzen wurden ihre Jungtiere bis zum Alter von 6 Wochen aufgezogen. Untersucht wurden die allgemeine Verträglichkeit des Prüfmusters für die Muttertiere sowie die Wirkung auf die intrauterine und postnatale Entwicklung.

Das Aussehen, das Verhalten, die Mortalität, die Futter- und Wasseraufnahme, die Ausscheidungsprodukte, die Körpergewichtsentwicklung sowie die Sektionsbefunde der Muttertiere waren bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst.

Die Untersuchungen zur Wirkung des Prüfmusters auf die intrauterine Entwicklung zeigten, daß der Fertilitätsindex sowie der Gestationsindex in der 30 mg/kg-Gruppe nicht beeinträchtigt waren.

In der Schnittentbindungsgruppe wurden in der 30 mg/kg-Gruppe keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Resorptionsrate, des Fetengeschlechtes sowie des Fetengewichtes gesehen. Alle Feten dieser Gruppe wiesen skeletale Mißbildungen (Dysplasie von Radius und Ulna, vereinzelt Humerusdysplasie bzw. Gaumenspalte) sowie 14. Rippen (punkt- bzw. kommaförmig bzw. mehr als halb so lang wie die 13. Rippe) auf. Einzelne Feten zeigten zusätzlich punktförmige 15. bzw. 16. Rippen. Außerdem war bei der Mehrzahl der Feten die Ossifikation des Skelettsystemes verzögert. Das Placentengewicht war in dieser Gruppe deutlich erhöht.

In der Aufzuchtgruppe waren bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag die Trächtigkeitsdauer, der Geburtsverlauf das Jungtiergeschlecht und das Jungtiergewicht nicht beeinflusst. Als Folge der erhöhten Anzahl toter Jungtiere bei Geburt war die Wurfgröße bei Geburt erniedrigt. Es wurden in dieser Gruppe vermehrt abgemagerte Jungtiere und vereinzelt Jungtiere mit einer erniedrigten Körpertemperatur gesehen. Die Mortalität der Jungtiere war während der ersten beiden Lebenswochen deutlich erhöht. 4 der 21 Würfe starben innerhalb der ersten 3 und ein weiterer innerhalb der ersten 6 Lebenstage. An den Jungtieren wurden bei der Sektion keine bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde erhoben. Die Jungtiere der 30 mg/kg-Gruppe zeigten vermehrt 14. Rippen (punkt- bzw. kommaförmig bzw. mehr als halb so lang wie die 13. Rippe).

Die folgende Übersicht gibt den Anteil Feten bzw. Jungtiere mit überzähligen Rippen wieder.

Tabelle 4

	0 mg/kg		30 mg/kg	
	Tag 20 p.c.	Woche 6 p.p.	Tag 20 p.c.	Woche 6 p.p.
14. Rippe (%)	15.3	3.7	100	31.9
- rudimentär	14.6	3.7	84.2	13.4
- extra	0.7	0	15.8	18.5
15./16. Rippe (%)	0	0	3.8	0
- rudimentär	0	0	3.8	0
- extra	0	0	0	0

Die obige Tabelle zeigt, daß in der 0 mg/kg-Gruppe die 6 Wochen alten Jungtiere im Vergleich zu den Feten eine Abnahme der punkt- bzw. kommaförmigen 14. Rippen (auf 25 % des Ausgangswertes) zeigten. Auch in der 30 mg/kg-Gruppe wurde eine erhebliche Abnahme (auf 16 % des Ausgangswertes) der punkt- bzw. kommaförmigen 14. Rippen gesehen. Die Zahl der nahezu vollständig oder vollständig ausgebildeten 14. Rippen blieb jedoch nach 6-wöchiger Aufzucht unverändert. Punktförmige 15. bzw. 16. Rippen, wie sie in der 30 mg/kg-Gruppe an einzelnen Feten gesehen wurden, traten an den 6 Wochen alten Tieren nicht mehr auf.

Somit erfolgt bei der Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag während der Aufzucht eine Reduktion der Zahl der Jungtiere mit punkt- bzw. kommaförmiger 14. Rippe in einer Größenordnung, die mit der der Kontrollgruppe vergleichbar ist. Die Zahl der betroffenen 6 Wochen alten Tiere liegt jedoch noch oberhalb derjenigen der in der Kontrollgruppe betroffenen Tiere. Für 14. Rippen, die am Ende der fetalen Entwicklung mehr als die Hälfte der Länge der 13. Rippe haben, ist eine postnatale Persistenz anzunehmen.

Somit ist nach der oralen Applikation von SXX 0665 im teratogenen Dosisbereich von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht mit einer vollständigen postnatalen Reversibilität der 14. Rippe zu rechnen. Die Ergebnisse zeigen, daß für die Reversibilität im Verlauf der postnatalen Entwicklung die Länge der überzähligen Rippen (punkt- bzw. kommaförmig) im Feten entscheidend ist, und nicht die Lokalisation (14., 15. oder 16. Rippe).

## 9. LITERATUR

- (1) BECKER, H. (1991):  
Embryotoxicity study (including teratogenicity) with  
SXX 0665 technical in the rat (project 236144).  
unveröffentlichter RCC-Bericht Nr. R 5436 vom 03.12.1991
- (2) BECKER, H. (1991):  
Supplementary embryotoxicity study (including teratogeni-  
city) with SXX 0665 in the rat (project 281518).  
unveröffentlichter RCC-Bericht Nr. R 5437 vom 06.12.1991
- (3) SALEWSKI, E. (1964):  
Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implanta-  
tionsstellen am Uterus der Ratte.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.  
247, 367
- (4) DAWSON, A.B. (1926):  
A note on the staining of the skeleton of cleared specimens  
with alizarin red S.  
Stain Techn. 1, 123-124
- (5) LORKE, D. (1963):  
Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer und  
teratogener Wirkungen an der Ratte.  
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 246, 147-151
- (6) LORKE, D. (1965):  
Embryotoxische Wirkungen an der Ratte.  
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250, 360-382

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG  
Benutzung, Verwertung oder Weiter-  
gabe nur mit Einwilligung der  
Bayer AG gestattet

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABSOL.	absolut
Anim.	animal
ANZ.; N.	Anzahl
B.w.g.	body weight gain
CONTR.	Kontrolle
CORP.	corpora
EINGES.	eingesetzt
E/L	early / late
FEM;F	female
G	gross
g; G.	Gramm
GES.	gesamt
GRP.; GR.	Gruppe; group
IMPL.; impl.	Implantationen; implantations
KGW	Körpergewicht
KNOCHENVERAENDER.	Knochenveränderung
LEB.	lebende
LFD.-Nr.	laufende Nummer
LIV.	living
MALE; male	male
MEZ	mitteleuropäische Zeit
Mißb.	Mißbildungen
MITTELW.; $\bar{x}$	Mittelwert
MNL.; MAENNL.; M	männlich
NO.; no.; N; Nr.	number; Nummer
o.b.	ohne Befund
p.	page
P.C.; p.c.	post coitum
PLACENT.	Placenten
p.p.	post partum
RAND-NO (NR)	Randomnummer
RESO.	Resorptionen; resorptions
Retard.	Retardierung
S	skeletal
S.D.; SD; s; st. dev.	Standardabweichung; standard deviation
SPEZ.	spezielle
STANDARD-ABW.	Standardabweichung
THEOR.	theoretic
TOT.	total
V	visceral
WBL.; WEIBL.	weiblich
$\Sigma$	Summe

11. — ANHANG: Tabellen mit Befunden, Tabellen mit Einzelwerten, Mittelwerten und Statistik, Randomliste, Daten zur Wirkstoffanalytik, zur Futterspezifikation, zur Klassifizierung fetaler Skelettveränderungen sowie historische Kontrollwerte
- 

Seite		
36 - 50		Daten zur Verträglichkeit der Muttertiere (Schnittentbindungs- und Aufzuchtgruppe)
36 - 39		- Klinische und pathologisch-anatomische Befunde (Einzeltierbefunde, Inzidenztabelle)
40 - 45		- Futterverbrauch (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
46 - 49		- Körpergewichte (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
50		- korrigierte Körpergewichtszunahme der Schnittentbindungsgruppe (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
51		Fertilitätsindex, Gestationsindex, Aufzuchtindex
52 - 119		Daten der Schnittentbindung und der Fetenbeurteilung
52 - 59		- Gewichtszunahme während der Trächtigkeit sowie während der Behandlungszeit, Corpora lutea, Implantationen, Zahl der Feten, Verluste, Fetengewicht, Placentengewicht, Knochenveränderungen, Mißbildungen (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
60 - 87		- Resorptionen, Fetengeschlecht, Fetengewicht, Placentengewicht, Anzahl der Feten mit Mißbildungen (Feteneinzelwerte mit wurfbezogenen Mittelwerten)
88		- Differenzierung der Resorptionen (zusammenfassende Übersicht der Muttertiereinzelwerte)
89 - 115		- Geringgradige Knochenveränderungen (Feteneinzelbefunde, Häufigkeit in den einzelnen Versuchsgruppen)
116 - 117		- Vorkommen der 14. Rippe (Feteneinzelbefunde)
118		- Mißbildungen an den Feten (Feteneinzelbefunde)
119		- Äußere Beschaffenheit der Placenten (Einzelbefunde)

Seite	
120 - 143	Daten der Aufzucht
120	- Trächtigkeitsdauer (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
121	- Anzahl der Implantationsstellen (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
122	- Mißbildungen der Jungtiere
123 - 126	- Symptome und Beobachtungen an den Jungtieren (Jungtiereinzelbefunde, Inzidenztabelle)
127	- Geschlechtsverhältnis der Jungtiere (Gruppenmittelwerte)
128 - 132	- Wurfgröße (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
133 - 134	- Überlebensrate (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
135 - 143	- Jungtiergewichte (Jungtiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte)
144 - 145	- Vorkommen der 14. Rippe (Jungtiereinzelbefunde)
146 - 147	Randomliste
148 - 153	Ergebnisse der Wirkstoffanalytik
148	- Freigabe
149 - 150	- Homogenität
151	- Stabilität
152 - 153	- Konzentration
154 - 156	Futterspezifikation
157 - 159	Klassifizierung fetaler Skelettveränderungen
160 - 169	Historische Kontrollwerte
160 - 161	- Fertilitäts- und Trächtigkeitsrate
162 - 163	- Schnittentbindung und Fetenbeurteilung
164 - 165	- Placentenbefunde

## Seite

166 - 167	- Mißbildungen
168	- Retardierungen des Skelettsystemes
169	- Wurfgröße bei Geburt (Segment I und III-Studien)

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

(Schnittentbindungsgruppen)

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag p.c.)
0	4471	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4474	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4476	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4478	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4485	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4509	weicher Kot	10
	4515	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4517	Darmwürmer	20 (Sektion)
	4518	Darmwürmer	20 (Sektion)
	30	4479	Darmwürmer
4483		Darmwürmer	20 (Sektion)
4490		Darmwürmer	20 (Sektion)
4495		Darmwürmer	20 (Sektion)
4507		Darmwürmer	20 (Sektion)
4512		Darmwürmer	20 (Sektion)
4513		Darmwürmer	20 (Sektion)
4516		Darmwürmer	20 (Sektion)
4522		Exitus	3
4524		Darmwürmer	20 (Sektion)

Inzidenztabelle  
aufgetretener Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren  
ab 6. Tag p.c.  
(Schnittentbindungsgruppen)

Symptome und Beobachtungen	Dosis in mg/kg KGW	
	0	30
Darmwürmer	8	9
weicher Kot	1	

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

(Aufzuchtgruppen)

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag)	
			p.c.	p.p.
0	4473	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4482	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4488	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4493	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4501	weicher Kot	10	
	4505	weicher Kot	11	
	4506	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4521	Darmwürmer		21 (Sektion)
30	4480	Schiefhaltung des Kopfes		0-1
	4481	Darmwürmer		4 (Sektion)
	4487	Darmwürmer		3 (Sektion)
	4504	Darmwürmer		4 (Sektion)
	4523	Darmwürmer		22 (Sektion)
	4525	Darmwürmer		22 (Sektion)
	4526	Darmwürmer		22 (Sektion)
	4529	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4048	Darmwürmer		21 (Sektion)
	4065	Darmwürmer	24	(Sektion)

Inzidenztabelle  
aufgetretener Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren  
ab 6. Tag p.c.  
(Aufzuchtgruppen)

Symptome und Beobachtungen	Dosis in mg/kg KGW	
	0	30
Darmwürmer	6	9
weicher Kot	2	
Schiefhaltung des Kopfes		1

FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY)

(Cesarean section group)

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

Group: 0 mg/kg

Animal No.	Day p.c.				
	0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
4471	13.7	14.4	16.8	19.8	15.9
4474	16.0	15.0	16.6	19.8	16.7
4476	14.7+	15.6+	14.2+	12.8+	14.4+
4478	16.7	17.2	19.6	19.0	18.0
4485	17.7	17.0	17.8	19.0	17.8
4496	16.5	16.2	17.6	18.5	17.1
4500	19.7	16.6	18.6	17.5	18.2
4503	18.8	17.0	17.8	20.8	18.5
4508	17.5	17.4	17.4	18.5	17.7
4509	17.7	16.6	17.6	19.0	17.7
4511	18.0	16.4	18.6	22.0	18.6
4515	17.8	17.0	18.8	18.0	17.9
4517	17.3	15.8	16.8	18.5	17.1
4518	18.3	16.6	18.6	18.8	18.1
4520	16.8	15.6	18.2	20.0	17.5
n :	14	14	14	14	14
$\Sigma$ :	242.5	228.8	250.8	269.0	246.5
$\bar{x}$ :	17.3	16.3	17.9	19.2	17.6
SD :	1.42	0.87	0.87	1.16	0.74

+ = not used for calculation

FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY)

(Cesarean section group)

Group: 30 mg/kg

Animal No.	Day p.c.				
	0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
4472	15.8	14.8	17.2	18.0	16.4
4479	16.0	14.6	17.0	18.8	16.5
4483	18.7	17.2	19.4	19.5	18.7
4486	14.2+	13.4+	14.6+	13.3+	13.9+
4490	16.5	18.0	19.8	20.5	18.5
4495	18.7	19.0	19.4	19.5	19.1
4497	15.7	15.6	16.4	18.5	16.4
4499	18.2	15.4	17.8	17.8	17.3
4502	18.7	17.8	18.2	19.0	18.4
4507	16.7	16.4	17.4	19.0	17.3
4512	17.2	16.2	18.0	20.3	17.8
4513	17.5	16.0	17.2	21.0	17.8
4516	18.2	17.0	20.2	19.8	18.7
4522	-	-	-	-	-
4524	16.3	16.2	17.6	18.3	17.0
4046	15.7	14.2	17.0	17.8	16.1
n :	14	14	14	14	14
Σ :	239.7	228.4	252.6	267.5	245.7
$\bar{x}$ :	17.1	16.3	18.0	19.1	17.5
SD :	1.17	1.38	1.19	1.03	1.01

+ = not used for calculation  
 - = no values

Food Consumption during Pregnancy

Mean Values (g/animal/day)

(Cesarean section groups)

Dose mg/kg		Day p.c.				
		0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
0	n	14	14	14	14	14
	$\bar{x}$	17.3	16.3	17.9	19.2	17.6
	SD	1.42	0.87	0.87	1.16	0.74
30	n	14	14	14	14	14
	$\bar{x}$	17.1	16.3	18.0	19.1	17.5
	SD	1.17	1.38	1.19	1.03	1.01

FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY)

(Rearing group)

Group: 0 mg/kg

Animal No.	Day p.c.				
	0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
4470	17.8	17.2	18.4	20.0	18.3
4473	18.0	18.4	19.8	20.8	19.1
4482	16.2	16.2	18.2	19.5	17.4
4484	16.2	16.4	18.6	21.0	17.8
4488	18.0	19.0	21.8	21.8	20.0
4489	16.5	16.6	18.6	19.0	17.6
4492	16.7	16.2	16.8	18.8	17.0
4493	15.3	14.6	16.2	16.8	15.7
4494	17.5	17.6	20.0	20.3	18.7
4501	19.2	17.4	19.2	20.0	18.9
4505	17.7	15.2	14.6	18.5	16.5
4506	18.5	18.0	19.0	21.0	19.0
4510	18.2+	15.8+	14.0+	14.3+	15.8+
4519	19.5	18.0	20.0	22.3	19.8
4521	18.0	16.2	14.2	19.0	16.8
n :	14	14	14	14	14
Σ :	245.0	237.0	255.4	278.5	252.3
$\bar{x}$ :	17.5	16.9	18.2	19.9	18.0
SD :	1.20	1.24	2.13	1.45	1.29

+ = not used for calculation

FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY)

(Rearing group)

Group: 30 mg/kg

Animal No.	Day p.c.				
	0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
4475	18.2	17.6	19.8	22.3	19.3
4477	16.3	17.6	18.8	20.0	18.0
4480	15.7	16.6	18.4	19.5	17.4
4481	17.5	17.8	19.0	20.5	18.6
4487	17.8	17.8	19.8	17.8	18.3
4491	17.7	17.0	19.6	18.3	18.1
4498	15.2	16.4	17.2	19.0	16.8
4504	17.7	16.0	18.0	17.0	17.2
4514	18.5	16.8	19.0	-	-
4523	17.8	15.0	-	18.8	-
4525	19.0	16.8	-	19.0	-
4526	18.7	15.4	-	19.8	-
4527	17.0	-	-	18.5	-
4528	17.7	16.4	-	17.5	-
4529	17.3	16.8	-	19.0	-
4047	-	15.4	18.4	20.5	-
4048	-	15.8	18.8	19.0	-
4049	-	15.2	18.4	19.0	-
4060	14.7+	17.0+	15.8+	-	-
4065	18.3+	14.8+	14.4+	-	-
4066	14.8	15.0	16.8	-	-
4072	16.5	16.8	17.0	-	-
4084	18.7	17.2	18.8	-	-
n :	18	20	15	17	8
Σ :	312.0	329.4	277.8	325.3	143.5
$\bar{x}$ :	17.3	16.5	18.5	19.1	17.9
SD :	1.21	0.93	0.94	1.26	0.81

+ = not used for calculation

- = no values

Food Consumption during Pregnancy

Mean Values (g/animal/day)

(Rearing groups)

Dose mg/kg		Day p.c.				
		0-6	6-11	11-16	16-20	0-20
0	n	14	14	14	14	14
	$\bar{x}$	17.5	16.9	18.2	19.9	18.0
	SD	1.20	1.24	2.13	1.45	1.29
30	n	18	20	15	17	8
	$\bar{x}$	17.3	16.5	18.5	19.1	17.9
	SD	1.21	0.93	0.94	1.26	0.81

BODY WEIGHT (G)

T4039958

SXX 0665

Group: 0 mg/kg

(Caesarean section group)

Animal No.	Gestation day															
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20				
4471	210	227	227	228	232	236	238	241	242	243	250	292				
4474	216	232	227	229	229	240	239	235	238	240	247	294				
4476**	189	212	212	212	218	216	222	218	215	213	210	207				
4478	207	223	223	228	224	229	234	237	238	242	250	290				
4485	206	228	230	230	235	241	241	244	245	249	251	270				
4496	203	223	226	228	230	233	235	237	238	244	248	298				
4500	212	233	231	236	239	240	242	245	250	253	256	302				
4503	213	235	234	238	240	243	249	247	251	256	262	303				
4508	213	230	234	234	238	240	246	247	253	256	258	309				
4509	208	221	223	223	227	228	231	235	238	238	245	284				
4511	222	239	242	245	247	251	254	259	263	263	269	319				
4515	193	213	216	221	224	230	224	237	239	243	247	282				
4517	220	237	241	242	245	247	251	253	254	255	257	312				
4518	202	226	226	223	233	233	240	244	244	250	247	299				
4520	209	225	227	230	231	229	236	237	240	247	250	296				

N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean	209.6	228.0	229.1	231.1	233.9	237.1	240.0	242.7	245.2	248.5	252.6	296.4
SD	7.5	7.0	7.0	7.1	7.2	7.2	8.1	7.2	7.8	7.3	6.9	12.8

\*\* not used for calculation - no implantations

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

T4039958

BODY WEIGHT (G)

SXX 0665

Group: 30 mg/kg

(Caesarean section group)

Animal No.	Gestation day										20	
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15
4472	202	226	228	224	229	230	232	236	231	234	240	253
4479	201	222	221	222	223	226	228	228	232	234	234	273
4483	210	229	228	234	235	238	239	240	245	249	254	293
4486**	205	202	205	202	208	207	208	206	204	207	208	207
4490	203	230	237	236	243	241	245	244	245	251	247	281
4495	208	231	234	237	238	243	248	245	247	256	257	318
4497	204	217	219	220	228	229	230	230	231	238	241	301
4499	200	221	224	220	225	226	231	236	239	235	244	292
4502	208	230	232	234	233	232	245	248	246	251	258	317
4507	204	223	225	227	223	229	237	237	236	241	243	269
4512	201	225	234	230	233	235	237	242	245	249	251	294
4513	199	220	227	224	230	232	237	241	244	246	251	314
4516	193	224	226	226	231	239	240	243	249	249	258	302
4522##	210	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
4524	200	223	223	227	227	231	236	237	237	241	251	303
4046	193	218	218	219	214	220	225	228	233	237	240	292

N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean	201.9	224.2	226.9	227.1	229.4	232.2	236.4	238.4	240.0	243.6	247.8	293.0
SD	5.0	4.5	5.8	6.2	7.2	6.4	6.8	6.3	6.6	7.4	7.6	18.8

-- no value  
\*\* not used for calculation - exitus  
##

BODY WEIGHT (G)

T4039958

SXX 0665

Group: 0 mg/kg

(Rearing group)

Animal No.	Gestation day														Day post partum				
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	0	7	14	21			
4470	213	238	237	240	243	246	253	254	253	253	260	317	234	251	264	241			
4473	226	250	252	251	260	258	265	268	268	270	276	300	276	287	293	291			
4482	197	218	223	225	227	231	233	236	236	244	247	290	224	247	255	233			
4484	210	228	233	234	237	243	249	252	253	258	263	331	229	246	262	268			
4488	211	235	238	240	248	250	253	255	258	264	268	322	249	272	280	251			
4489	204	226	230	230	234	236	240	240	242	246	249	274	236	256	266	257			
4492	202	220	218	227	229	232	234	231	235	238	243	289	207	240	254	246			
4493	196	210	215	214	219	219	221	223	220	229	234	273	211	237	235	230			
4494	196	218	223	224	227	230	233	236	235	243	244	273	252	--	--	--			
4501	208	229	228	233	235	232	242	244	243	249	252	298	208	241	242	244			
4505	202	222	224	227	228	232	237	238	244	232	239	275	219	244	248	244			
4506	220	239	239	245	245	248	255	255	256	260	262	288	254	267	272	264			
4510	215#	237#	238#	239#	243#	242#	242#	235#	236#	236#	237#	234#	--	--	--	--			
4519	206	230	231	233	238	239	248	248	250	251	256	322	232	267	267	257			
4521	215	236	235	238	238	239	247	239	239	243	248	295	230	250	260	254			

N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13	13	13
Mean	207.6	228.5	230.4	232.9	236.3	238.2	243.6	244.0	245.1	248.6	252.9	296.2	232.9	254.2	261.4	252.3
SD	9.0	10.6	9.7	9.5	10.5	10.1	11.5	12.0	12.2	11.8	11.8	19.9	19.6	14.8	15.5	16.1

-- no value  
# value not used for calculation

BODY WEIGHT (G)

T4039958

SXX 0665

(Rearing group)

Group: 30 mg/kg

Animal No.	Gestation day										Day post partum					
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	0	7	14	21
4475	209	245	249	244	248	251	257	258	261	259	273	337	229	252	257	237
4477	200	223	226	227	231	234	242	242	242	245	252	302	212	270	260	254
4480	198	223	226	222	233	234	239	241	244	246	249	298	216	--	--	--
4481	207	230	229	234	232	238	239	237	240	248	256	309	210	--	--	--
4487	207	237	237	238	246	247	250	254	254	265	269	316	225	--	--	--
4491	212	235	240	237	243	245	251	251	253	261	263	316	233	256	267	261
4498	202	224	228	230	231	237	238	236	243	242	249	304	230	266	258	253
4504	202	224	226	231	230	236	242	247	247	248	257	309	221	--	--	--
4514	190	211	215	215	219	224	228	231	233	236	241	280	192	220	229	234
4523	193	213	218	215	218	217	219	226	226	231	236	284	213	224	228	231
4525	202	226	226	226	232	229	233	237	239	246	252	305	227	226	262	245
4526	207	231	235	231	236	233	238	237	245	247	252	290	227	245	249	240
4527	216	236	236	241	238	240	244	246	250	254	257	299	242	--	--	--
4528	190	209	208	208	210	219	221	223	228	235	238	273	222	236	236	234
4529	214	234	231	237	236	242	248	248	254	256	261	294	241	262	273	256
4047	207	230	234	233	230	238	238	240	249	253	253	290	241	261	267	264
4048	198	217	221	221	224	226	231	234	245	244	248	295	216	243	260	262
4049	200	227	221	221	228	232	232	235	243	244	246	297	228	233	235	240
4060	237#	240#	247#	250#	247#	248#	251#	254#	255#	261#	252#	242#	--	--	--	--
4065	220#	245#	242#	252#	245#	238#	232#	233#	238#	237#	230#	229#	--	--	--	--
4066	201	220	223	225	222	226	230	230	235	238	243	299	198	232	241	228
4072	197	228	231	225	227	232	239	238	235	244	251	304	204	239	248	243
4084	215	247	250	249	249	253	260	264	269	273	275	334	239	276	282	273

N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	16	16
Mean	203.2	227.1	229.0	229.0	231.6	234.9	239.0	240.7	244.5	248.3	253.4	301.7	222.2	246.3	253.2	247.2
SD	7.6	10.1	10.3	10.2	10.0	9.6	10.6	10.3	10.4	10.3	10.5	15.6	14.0	17.5	16.0	13.5

-- no value  
# value not used for calculation

Body Weight Gain (Corrected) during Pregnancy (Day 0-21) ---

Individual Values and Means  
(Cesarean section groups)

0 mg/kg		30 mg/kg	
Anim. no.	B.w.g. g	Anim. no.	B.w.g. g
4471	32	4472	36
4474	27	4479	32
4476+	17	4483	25
4478	19	4486+	-2
4485	39	4490	51
4496	29	4495	38
4500	28	4497	26
4503	36	4499	26
4508	29	4502	30
4509	25	4507	33
4511	37	4512	36
4515	36	4513	44
4517	29	4516	46
4518	37	4522++	-
4520	33	4524	31
		4046	30
n		14	14
$\bar{x}$		31.1	34.6
s		5.60	7.88

+ not used for calculation - no implantation sites  
++ Exitus

Fertilitätsindex, Gestationsindex, Aufzuchtindex

Dosis mg/kg KGW/Tag	Besamte Tiere n	Fertilitäts- index %	Gestations- index %	Aufzucht- index %
Schnittent- bindung				
0	15	93.3	100	-
30	16	93.3	100	-
Aufzucht				
0	15	93.3	100	92.9
30	23	91.3	100	76.2



Cesarean Section, Group / Schnittentbindungsgruppe

INDIVIDUAL VALUES / EINZELWERTE

STUDY NO.  
STUDIEN-NR.  
T4039958

EFFECT OF SXX 0665  
ON PREGNANT RATS AND THEIR FETUSES

WIRKUNG VON SXX 0665  
AN TRAECHTIGEN RATTEN UND DEREN FETEN

10 DAILY TREATMENTS PER OS  
FROM DAY 6 TO 15 OF PREGNANCY

10 TAEIGIGE BEHANDLUNG PER OS  
VOM 6. BIS 15. TAG DER TRAECHTIGKEIT

DOSE GROUP  
DOSISGRUPPE

30 MG/KG

30 MG/KG

ANIMAL NO.	WEIGHT DURING PREGNANCY	GAIN (G)	NUMBER (CORP.)	PER DAM	OF FETUSES	MEAN WEIGHT IN GRAMS	NO. OF FETUSES EXAMINED BY WILSON	FOETUSES WITH MINOR SKELETAL DEVIATIONS	14th rib					
TIER-NR.	TRAECHTIGKEIT	BEHANDLUNGSDAUER	ZAHL (CORP.)	MUTTERTIER	FETEN	DURCHSCHNITTL. GEWICHT IN GRAMM FETEN	ANZAHL DER FETEN BEURTEILT NACH WILSON	FETEN MIT GERINGEN KNOCHENVERAENDER.	14. Rippe					
4046	99	22	14	9	4	13	1	3.14	0.65	13	0	13	13	13
4472	51	14	13	2	0	2	0	3.79	0.94	2	0	2	1	2
4479	72	12	12	5	1	6	0	4.04	0.90	6	0	6	4	6
4483	83	25	14	4	6	10	3	3.83	0.62	10	0	10	6	10
4486	2*	6	10*	0*	0*	0*	0*							
4490	78	17	11	1	3	4	1	4.13	0.81	4	0	4	3	4
4495	110	26	13	12	4	12	0	3.66	0.80	12	0	12	10	12
4497	97	24	12	7	5	12	0	3.70	0.76	12	0	12	10	12
4499	92	23	13	12	3	11	1	3.75	0.76	11	0	11	11	12
4502	109	28	13	7	6	13	0	3.69	0.77	13	0	13	9	13
4507	65	20	11	10	0	5	5	3.76	0.82	5	0	5	5	5
4512	93	26	13	12	3	10	2	3.52	0.73	10	0	10	10	10
4513	115	31	13	13	4	12	1	3.75	0.66	12	0	12	11	12
4516	109	34	11	10	3	10	0	3.92	0.78	10	0	10	8	10
4522	-*	-*	11	MOTHER ANIMAL NOT EVALUATED	0	TIER WIRD NICHT GEMERTET	0							
4524	103	28	15	14	7	13	1	3.22	0.72	13	0	13	13	13

MEAN	91.1	23.6	12.7	10.6	5.5	4.0	9.5	1.1	3.71	0.77	0.0	9.50	7.64	9.50
MITTEL	WERT													

\* ) NOT USED FOR CALCULATION OF MEAN VALUE / NICHT ZUR ERRECHNUNG DER MITTELWERTE VERWENDET

Cesarean Section Group / Schnittentbindungsgruppe

MEAN VALUES + STANDARD DEV. / DURCHSCHNITTSWERTE + STANDARDABW.

STUDY NO.  
KLIEN-NR.  
039958

EFFECT OF SXX 0665  
ON PREGNANT RATS AND THEIR FOETUSES

WIRKUNG VON SXX 0665  
AN TRAECHTIGEN RATTEN UND DEREN FETEN

10 DAILY TREATMENTS PER OS  
FROM DAY 6 TO 15 OF PREGNANCY

10 TAEIGIGE BEHANDLUNG PER OS  
VOM 6. BIS 15. TAG DER TRAECHTIGKEIT

GROUP	WEIGHT GAIN (G) DURING PREGNANCY	TREATMENT	CORP. LUTEA	NUMBER (PER DAM) OF FOETUSES	MALE	FEM.	SUM	LOSS	MEAN IN GRAMS IN FOETUS	WEIGHT IN GRAMS	PLACENT.	NO. OF FOETUSES EXAMINED BY WILSON	DAWSON	MINOR SKELETAL DEVIATIONS	WITH MALFORMATIONS	14th rib
GROUP	86.9	24.6	12.7	10.5	4.8	5.0	9.8	0.7	3.65	0.61	0.06	0.0	9.79	4.00	0.0	1.50
	9.5	4.6	0.9	2.1	1.8	1.9	1.9	0.7	0.14	0.06	0.0	0.0	1.93	2.57	0.0	1.51
GROUP	91.1	23.6	12.7	10.6	5.5	4.0	9.5	1.1	3.71	0.77*x	0.09	0.0	9.50	7.64*x	9.50	9.50*x
	19.0	6.2	1.2	3.7	2.6	2.4	3.7	1.4	0.27	0.09	0.0	0.0	3.70	3.95	3.70	3.70

) SIGNIFICANT DIFFERENCE TO CONTROL ( P < 0.05 ) / SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED ZUR KONTROLLE ( P < 0.05 )  
 ) SIGNIFICANT DIFFERENCE TO CONTROL ( P < 0.01 ) / SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED ZUR KONTROLLE ( P < 0.01 )

## SUMMARY OF REPRODUCTION DATA

- Cesarean Section Group -

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

Group (mg/kg)	0	30	
<u>Number of dams</u>			Stat.
with implantations (a)	14	14	Test
with viable fetuses (b)	14	14	

Corpora lutea			
per group	178	178	
per dam: mean	12.7	12.7	F
st. dev.	0.91	1.20	
n (a)	14	14	

Corpora lutea			
per group	178	178	
per dam: mean	12.7	12.7	F
st. dev.	0.91	1.20	
n (b)	14	14	

Implantations			
per group	147	148	
% of Corp. lutea	82.6	83.1	
per dam: mean	10.5	10.6	F
st. dev.	2.10	3.67	
n (a)	14	14	

Implantations			
per group	147	148	
% of Corp. lutea	82.6	83.1	
per dam: mean	10.5	10.6	F
st. dev.	2.10	3.67	
n (b)	14	14	

Preimplantation Loss			
per group	31	30	
% of Corp. lutea	17.4	16.9	
per dam: mean	2.2	2.1	C
st. dev.	2.75	3.23	
No. of dams affected	9	10	
n (a)	14	14	

Chi-Square C  
F-, t-Test F

## SUMMARY OF REPRODUCTION DATA

Group (mg/kg)	- Cesarean Section Group -		Stat. Test
	0	30	
<u>Number of dams</u>			
with implantations (a)	14	14	
with viable fetuses (b)	14	14	
Preimplantation Loss			
per group	31	30	
% of Corp. lutea	17.4	16.9	
per dam: mean	2.2	2.1	C
st. dev.	2.75	3.23	
No. of dams affected	9	10	
n (b)	14	14	
Live Fetuses			
per group	137	133	
per dam: mean	9.8	9.5	F
st. dev.	1.93	3.70	
n (b)	14	14	
% of Implantations			
per group	93.2	89.9	
per dam: mean	93.2	90.0	F
st. dev.	7.02	13.98	
n (b)	14	14	
Sex Ratio of Fetuses			
per group			
males	67	77	
% males	48.9	57.9	C
females	70	56	
% females	51.1	42.1	
litter mean			
% males: mean	49.0	60.7	F
st. dev.	15.24	24.14	
% females: mean	51.0	39.3	F
st. dev.	15.24	24.14	
n (b)	14	14	

Chi-Square C  
F-, t-Test F

## SUMMARY OF REPRODUCTION DATA

- Cesarean Section Group -

Group (mg/kg)	0	30	
---------------	---	----	--

<hr/>			
<u>Number of dams</u>			Stat.
with implantations (a)	14	14	Test
with viable fetuses (b)	14	14	

---

## Resorptions

total per group	10	15	
% of implantations	6.8	10.1	
per dam: mean	0.7	1.1	C
st. dev.	0.73	1.44	
No. of dams affected	8	8	
n (a)	14	14	

## Resorptions

total per group	10	15	
% of implantations	6.8	10.1	
per dam: mean	0.7	1.1	C
st. dev.	0.73	1.44	
No. of dams affected	8	8	
n (b)	14	14	

## Early Resorptions

per group	1	1	
% of implantations	0.7	0.7	
per dam: mean	0.1	0.1	C
st. dev.	0.27	0.27	
No. of dams affected	1	1	
n (a)	14	14	

## Early Resorptions

per group	1	1	
% of implantations	0.7	0.7	
per dam: mean	0.1	0.1	C
st. dev.	0.27	0.27	
No. of dams affected	1	1	
n (b)	14	14	

---

Chi-Square C

## SUMMARY OF REPRODUCTION DATA

Group (mg/kg)	- Cesarean Section Data -		Stat. Test
	0	30	
<hr/>			
Number of dams			
with implantations (a)	14	14	
with viable fetuses (b)	14	14	
<hr/>			
Late Resorptions			
per group	9	14	
% of implantations	6.1	9.5	
per dam: mean	0.6	1.0	C
st. dev.	0.74	1.24	
No. of dams affected	7	8	
n (a)	14	14	
Late Resorptions			
per group	9	14	
% of implantations	6.1	9.5	
per dam: mean	0.6	1.0	C
st. dev.	0.74	1.24	
No. of dams affected	7	8	
n (b)	14	14	
Weight of Live Fetuses			
Litter Basis			
total fetuses			
n (litters)	14	14	
mean	3.65	3.71	F,T
st. dev.	0.139	0.273	
male fetuses			
n (litters)	14	14	
mean	3.73	3.75	F,T
st. dev.	0.154	0.249	
female fetuses			
n (litters)	14	12	
mean	3.54	3.59	F,T
st. dev.	0.155	0.317	

Chi-Square C  
F-, t-Test F  
t-Test (Welch) T

Group (mg/kg)	SUMMARY OF REPRODUCTION DATA		Stat.
	- Cesarean Section Group -		
	0	30	
<u>Number of dams</u>			
with implantations (a)	14	14	Test
with viable fetuses (b)	14	14	
<u>Weight of Live Fetuses</u>			
<u>Individual Basis</u>			
total fetuses			
n (fetuses)	137	133	
mean	3.65	3.65	F,T
st. dev.	0.242	0.343	
male fetuses			
n (fetuses)	67	77	
mean	3.76	3.70	F,T
st. dev.	0.214	0.325	
female fetuses			
n (fetuses)	70	56	
mean	3.54	3.57	F,T
st. dev.	0.215	0.355	
<u>Placental Weight</u>			
<u>Litter Basis</u>			
n (litters)	14	14	
mean	0.61	0.77***	F,T
st. dev.	0.056	0.089	
<u>Placental Weight</u>			
<u>Individual Basis</u>			
n (placentas)	137	133	
mean	0.60	0.74***	F,T
st. dev.	0.073	0.110	

Confidential  
 Copyright by Bayer AG  
 the use, utilisation or distribution  
 is only permitted with the consent  
 of Bayer AG

\*\*\* p < 0.001

F-, t-Test F  
 t-Test (Welch) T

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4471 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	1	3.10	0.56			
2			X		2	3.80	0.61			
3				X	3	3.54	0.54			
4			X		4	3.52	0.61			
5				X	5	3.02	0.46			
6 left			X		6	3.76	0.63			
7			X		7	3.82	0.72			
8				X	8	3.65	0.61			
9				X	9	3.38	0.70			
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{4}{9}$	$\frac{5}{9}$		$\frac{31.59}{9}$	$\frac{5.44}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$
%	0	0	44	56				0	0	0
$\bar{x}$						3.51	0.60			
SD						0.29	0.08			

Uterus weight: 50 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4474 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	10	3.38	0.56			
2			X		11	3.90	0.69			
3			X		12	3.82	0.56			
4 left			X		13	3.58	0.61			
5				X	14	3.39	0.49			
6			X		15	3.77	0.64			
7			X		16	3.90	0.58			
8				X	17	3.66	0.56			
9				X	18	3.31	0.59			
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{4}{9}$		$\frac{32.71}{9}$	$\frac{5.28}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$
%	0	0	56	44				0	0	0
$\bar{x}$						3.63	0.59			
SD						0.23	0.06			

Uterus weight: 51 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4478 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right	X									
2			X		19	3.51	0.51			
3				X	20	3.65	0.62			
4				X	21	3.61	0.49			
5			X		22	3.89	0.62			
6				X	23	3.75	0.55			
7				X	24	3.85	0.56			
8			X		25	3.91	0.57			
9			X		26	3.77	0.55			
10 left			X		27	4.11	0.64			
11			X		28	3.73	0.54			
12			X		29	3.75	0.63			
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{7}{11}$	$\frac{4}{11}$		$\frac{41.53}{11}$	$\frac{6.28}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$
%	8	0	64	36				0	0	0
$\bar{x}$						3.78	0.57			
SD						0.16	0.05			

Uterus weight: 64 g

Corpora lutea (right/left): 9/ 3

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4485 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1	left		X		48	3.77	0.75			
2				X	49	3.67	0.70			
3			X		50	3.52	0.70			
4		X								
5				X	51	3.70	0.72			
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{2}{4}$	$\frac{2}{4}$		$\frac{14.66}{4}$	$\frac{2.87}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{4}$
%	0	20	50	50				0	0	0
$\bar{x}$						3.66	0.72			
SD						0.11	0.02			

Uterus weight: 25 g

Corpora lutea (right/left): 9/ 5

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4496 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		52	4.18	0.73			
2			X		53	3.47	0.60			
3				X	54	3.69	0.68			
4			X		55	3.60	0.81			
5 left			X		56	3.74	0.62			
6				X	57	3.54	0.73			
7				X	58	3.56	0.63			
8			X		59	3.58	0.70			
9				X	60	3.84	0.59			
10			X		61	3.89	0.82			
11			X		62	3.66	0.64			
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{7}{11}$	$\frac{4}{11}$		$\frac{40.75}{11}$	$\frac{7.55}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$
%	0	0	64	36				0	0	0
$\bar{x}$						3.70	0.69			
SD						0.20	0.08			

Uterus weight: 66 g

Corpora lutea (right/left): 4/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4500 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	91	3.61	0.56			
2				X	92	3.58	0.59			
3		X								
4				X	93	3.50	0.58			
5 left			X		94	3.69	0.64			
6				X	95	3.61	0.60			
7				X	96	3.46	0.60			
8			X		97	3.77	0.59			
9			X		98	3.89	0.65			
10			X		99	3.61	0.57			
11			X		100	3.71	0.68			
12				X	101	3.45	0.59			
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{5}{11}$	$\frac{6}{11}$		$\frac{39.88}{11}$	$\frac{6.65}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{11}$
%	0	8	45	55				0	0	0
$\bar{x}$						3.63	0.60			
SD						0.13	0.04			

Uterus weight: 62 g

Corpora lutea (right/left): 5/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4503 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		113	3.78	0.65			
2			X		114	4.14	0.78			
3				X	115	3.46	0.53			
4 left			X		116	4.01	0.61			
5				X	117	3.86	0.63			
6			X		118	3.91	0.65			
7			X		119	4.24	0.66			
8				X	120	3.89	0.55			
9				X	121	3.59	0.68			
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{4}{9}$		$\frac{34.88}{9}$	$\frac{5.74}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$
%	0	0	56	44				0	0	0
$\bar{x}$						3.88	0.64			
SD						0.25	0.07			

Uterus weight: 54 g

Corpora lutea (right/left): 5/ 8

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4508 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation			
	E	L	M	F				G	V	S	
1	right			X	122	3.74	0.65				
2				X	123	3.70	0.62				
3				X	124	3.61	0.60				
4	left			X	125	3.78	0.55				
5				X	126	3.67	0.53				
6				X	127	3.55	0.56				
7				X	128	3.72	0.50				
8			X		129	3.68	0.52				
9				X	130	3.53	0.60				
10			X		131	3.83	0.56				
11				X	132	3.49	0.53				
12			X		133	3.69	0.61				
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
Total		$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$		$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{4}{12}$	$\frac{8}{12}$		$\frac{43.99}{12}$	$\frac{6.83}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$
%		0	0	33	67				0	0	0
$\bar{x}$							3.67	0.57			
SD							0.10	0.05			

Uterus weight: 67 g

Corpora lutea (right/left): 3/ 9

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4509 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	134	3.55	0.60			
2			X		135	3.81	0.67			
3				X	136	3.79	0.58			
4 left				X	137	3.78	0.65			
5			X		138	3.75	0.64			
6				X	139	3.61	0.66			
7				X	140	3.63	0.58			
8			X		141	3.91	0.57			
9			X		142	3.06	0.64			
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{4}{9}$	$\frac{5}{9}$		$\frac{32.89}{9}$	$\frac{5.59}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$	$\frac{0}{9}$
%	0	0	44	56				0	0	0
$\bar{x}$						3.65	0.62			
SD						0.25	0.04			

Uterus weight: 51 g

Corpora lutea (right/left): 5/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4511 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right		X								
2				X	161	3.59	0.71			
3			X		162	4.01	0.74			
4			X		163	3.86	0.64			
5			X		164	3.89	0.67			
6 left			X		165	3.97	0.74			
7			X		166	3.96	0.60			
8			X		167	3.99	0.66			
9		X								
10			X		168	3.79	0.62			
11			X		169	3.86	0.59			
12				X	170	3.02	0.65			
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{2}{12}$	$\frac{8}{10}$	$\frac{2}{10}$		$\frac{37.94}{10}$	$\frac{6.62}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{10}$
%	0	17	80	20				0	0	0
$\bar{x}$						3.79	0.66			
SD						0.30	0.05			

Uterus weight: 60 g

Corpora lutea (right/left): 5/ 7

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4515 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	171	3.40	0.55			
2			X		172	3.68	0.51			
3		X								
4				X	173	3.67	0.50			
5				X	174	3.58	0.55			
6			X		175	3.28	0.45			
7 left				X	176	3.69	0.54			
8				X	177	3.45	0.47			
9				X	178	3.20	0.59			
10				X	179	3.24	0.52			
11				X	180	3.55	0.54			
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{1}{11}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{8}{10}$		$\frac{34.74}{10}$	$\frac{5.22}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{10}$
%	0	9	20	80				0	0	0
$\bar{x}$						3.47	0.52			
SD						0.19	0.04			

Uterus weight: 53 g

Corpora lutea (right/left): 7/ 5

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4517 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	213	3.61	0.47			
2		X								
3				X	214	3.60	0.56			
4			X		215	4.02	0.58			
5			X		216	3.65	0.57			
6			X		217	3.96	0.59			
7 left				X	218	4.07	0.65			
8		X								
9				X	219	3.69	0.61			
10			X		220	3.80	0.71			
11			X		221	3.87	0.60			
12				X	222	3.57	0.51			
13			X		223	4.05	0.53			
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{2}{13}$	$\frac{6}{11}$	$\frac{5}{11}$		$\frac{41.89}{11}$	$\frac{6.38}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$
%	0	15	55	45				0	0	0
$\bar{x}$						3.81	0.58			
SD						0.19	0.07			

Uterus weight: 63 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 7

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4518 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1			X		224	3.69	0.52			
2				X	225	3.66	0.51			
3			X		226	3.48	0.56			
4				X	227	3.62	0.53			
5			X		228	3.53	0.59			
6				X	229	3.05	0.50			
7			X		230	3.59	0.56			
8		X								
9				X	231	3.22	0.55			
10				X	232	3.44	0.45			
11				X	233	3.05	0.52			
12			X		234	3.52	0.57			
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{5}{11}$	$\frac{6}{11}$		$\frac{37.85}{11}$	$\frac{5.86}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{0}{11}$
%	0	8	45	55				0	0	0
$\bar{x}$						3.44	0.53			
SD						0.23	0.04			

Uterus weight: 60 g

Corpora lutea (right/left): 7/ 6

Confidential

Copyright by Bayer AG  
 the use, utilisation or distribution  
 is only permitted with the consent  
 of Bayer AG

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4520 Group: Control

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right		X								
2			X		235	3.31	0.54			
3				X	236	3.61	0.69			
4			X		237	3.80	0.59			
5				X	238	3.68	0.64			
6				X	239	3.35	0.62			
7 left			X		240	3.43	0.68			
8				X	241	3.41	0.58			
9				X	242	3.34	0.71			
10				X	243	3.24	0.60			
11				X	244	3.31	0.71			
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{11}$	$\frac{1}{11}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{7}{10}$		$\frac{34.48}{10}$	$\frac{6.36}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{10}$
%	0	9	30	70				0	0	0
$\bar{x}$						3.45	0.64			
SD						0.19	0.06			

Uterus weight: 54 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 5

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4472 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1	left			X	30	3.67	0.92			X
2				X	31	3.92	0.97			X
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{0}{2}$		$\frac{7.59}{2}$	$\frac{1.89}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{2}{2}$
%	0	0	100	0				0	0	100
$\bar{x}$						3.80	0.94			
SD						0.18	0.04			

Uterus weight: 15 g

Corpora lutea (right/left): 8/ 5

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4479 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1			X		32	3.67	0.73			X
2			X		33	4.00	1.15			X
3			X		34	4.31	0.90			X
4			X		35	4.42	0.91			X
5			X		36	4.13	0.79			X
6				X	37	3.71	0.91			X
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{1}{6}$		$\frac{24.24}{6}$	$\frac{5.39}{6}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{6}{6}$
%	0	0	83	17				0	0	100
$\bar{x}$						4.04	0.90			
SD						0.31	0.14			

Uterus weight: 40 g

Corpora lutea (right/left): 4/ 8

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4483 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		38	3.77	0.56			X
2				X	39	3.79	0.59			X
3		X								
4		X								
5		X								
6				X	40	3.89	0.62	X		X
7				X	41	3.80	0.61			X
8 left			X		42	4.03	0.65			X
9			X		43	3.79	0.60	X		X
10				X	44	4.14	0.64			X
11				X	45	3.50	0.68			X
12			X		46	3.98	0.71			X
13				X	47	3.62	0.57	X		X
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{3}{13}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{6}{10}$		$\frac{38.31}{10}$	$\frac{6.23}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{10}{10}$
%	0	23	40	60				30	0	100
$\bar{x}$						3.83	0.62			
SD						0.19	0.05			

Uterus weight: 58 g

Corpora lutea (right/left): 8/ 6

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4490 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	63	4.08	0.60			X
2			X		64	3.79	0.82			X
3 left		X								
4				X	65	4.35	1.00			X
5				X	66	4.31	0.83			X
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$		$\frac{16.53}{4}$	$\frac{3.25}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{4}{4}$
%	0	20	25	75				0	0	100
$\bar{x}$						4.13	0.81			
SD						0.26	0.16			

Uterus weight: 27 g

Corpora lutea (right/left): 7/ 4

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4495 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		67	3.87	0.87			X
2			X		68	3.69	0.76			X
3				X	69	3.26	0.77			X
4			X		70	3.57	0.75			X
5				X	71	3.56	0.64			X
6				X	72	3.55	0.72			X
7			X		73	3.64	0.95			X
8 left			X		74	3.69	0.92			X
9			X		75	3.85	0.70			X
10				X	76	3.75	0.80			X
11			X		77	3.84	0.79			X
12			X		78	3.60	0.89			X
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{8}{12}$	$\frac{4}{12}$		$\frac{43.87}{12}$	$\frac{9.56}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{12}{12}$
%	0	0	67	33				0	0	100
$\bar{x}$						3.66	0.80			
SD						0.17	0.09			

Uterus weight: 72 g

Corpora lutea (right/left): 7/ 6

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4497 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		79	4.08	0.84			X
2				X	80	3.58	0.81			X
3				X	81	3.75	0.87			X
4			X		82	3.69	0.74			X
5			X		83	4.03	0.79			X
6				X	84	3.70	0.73			X
7 left				X	85	3.56	0.64			X
8			X		86	3.98	0.67			X
9			X		87	4.10	0.87			X
10			X		88	3.58	0.70			X
11			X		89	3.17	0.71			X
12				X	90	3.16	0.80			X
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{7}{12}$	$\frac{5}{12}$		$\frac{44.38}{12}$	$\frac{9.17}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{12}{12}$
%	0	0	58	42				0	0	100
$\bar{x}$						3.70	0.76			
SD						0.32	0.08			

Uterus weight: 71 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 6

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4499 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right			X		102	3.74	0.69			X
2			X		103	4.09	0.66			X
3			X		104	4.01	0.69			X
4				X	105	3.69	0.70			X
5			X		106	4.03	0.65			X
6			X		107	3.39	0.83			X
7 left				X	108	3.41	0.77			X
8				X	109	3.55	0.82			X
9			X		110	3.99	0.86			X
10			X		111	3.65	0.82			X
11			X		112	3.65	0.85			X
12		X								
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	0	1	8	3		$\frac{41.20}{11}$	$\frac{8.34}{11}$	0	0	$\frac{11}{11}$
%	0	8	73	27				0	0	100
$\bar{x}$						3.75	0.76			
SD						0.25	0.08			

Uterus weight: 66 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 7

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4502 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	143	3.52	0.83			X
2			X		144	3.82	0.90			X
3				X	145	3.49	0.77			X
4			X		146	3.91	0.71			X
5			X		147	3.70	0.71			X
6			X		148	4.09	0.72			X
7				X	149	3.68	0.78			X
8			X		150	3.60	0.84			X
9 left			X		151	3.96	0.63			X
10				X	152	3.35	0.72			X
11				X	153	3.54	0.68			X
12				X	154	3.51	0.75			X
13			X		155	3.78	0.96			X
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{7}{13}$	$\frac{6}{13}$		$\frac{47.95}{13}$	$\frac{10.00}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{13}{13}$
%	0	0	54	46				0	0	100
$\bar{x}$						3.69	0.77			
SD						0.21	0.09			

Uterus weight: 79 g

Corpora lutea (right/left): 8/ 5

~~Confidential~~

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4507 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right	X									
2			X		156	3.75	0.80	X		X
3		X								
4			X		157	3.74	0.95			X
5 left		X								
6		X								
7		X								
8			X		158	3.85	0.69			X
9			X		159	3.88	0.75	X		X
10			X		160	3.59	0.89			X
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{0}{5}$		$\frac{18.81}{5}$	$\frac{4.08}{5}$	$\frac{2}{5}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{5}{5}$
%	10	40	100	0				40	0	100
$\bar{x}$						3.76	0.82			
SD						0.11	0.10			

Uterus weight: 32 g

Corpora lutea (right/left): 5/ 6

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4512 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right		X								
2			X		181	3.82	0.89			X
3				X	182	3.26	0.70	X		X
4				X	183	3.75	0.79	X		X
5 left				X	184	3.59	0.78	X		X
6			X		185	3.69	0.70	X		X
7				X	186	2.98	0.69			X
8				X	187	3.37	0.66			X
9				X	188	3.57	0.78			X
10			X		189	3.85	0.71	X		X
11				X	190	3.31	0.62			X
12		X								
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{2}{12}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{7}{10}$		$\frac{35.19}{10}$	$\frac{7.32}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{10}{10}$
%	0	17	30	70				50	0	100
$\bar{x}$						3.52	0.73			
SD						0.28	0.08			

Uterus weight: 57 g

Corpora lutea (right/left): 4/ 9

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4513 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1			X		191	3.60	0.62			X
2			X		192	3.64	0.60			X
3			X		193	3.73	0.68			X
4			X		194	3.67	0.62			X
5				X	195	3.81	0.71			X
6			X		196	3.75	0.83			X
7				X	197	3.87	0.76			X
8			X		198	4.12	0.59			X
9			X		199	3.84	0.60			X
10			X		200	3.82	0.71			X
11				X	201	3.55	0.60			X
12		X								
13				X	202	3.61	0.65			X
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$		$\frac{N1}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{1}{13}$	$\frac{8}{12}$	$\frac{4}{12}$		$\frac{45.01}{12}$	$\frac{7.97}{12}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{12}{12}$
%	0	8	67	33				0	0	100
$\bar{x}$						3.75	0.66			
SD						0.16	0.08			

Uterus weight: 71 g

Corpora lutea (right/left): 6/ 7

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4516 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1 right				X	203	3.75	0.58			X
2				X	204	4.15	0.79			X
3			X		205	4.23	0.72			X
4				X	206	3.70	0.77			X
5				X	207	3.37	0.80			X
6			X		208	4.06	0.87			X
7 left			X		209	3.81	0.79			X
8				X	210	4.07	0.94			X
9				X	211	4.25	0.81			X
10				X	212	3.79	0.74			X
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{7}{10}$		$\frac{39.18}{10}$	$\frac{7.81}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{10}{10}$
%	0	0	30	70				0	0	100
$\bar{x}$						3.92	0.78			
SD						0.28	0.09			

Uterus weight: 63 g

Corpora lutea (right/left): 7/ 4

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4524 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1			X		245	3.03	0.76			X
2		X								
3			X		246	3.15	0.76			X
4				X	247	2.96	0.70			X
5			X		248	3.29	0.71			X
6			X		249	3.45	0.71			X
7				X	250	3.39	0.73			X
8			X		251	3.11	0.65			X
9			X		252	3.51	0.69			X
10			X		253	3.34	0.74			X
11				X	254	3.28	0.71			X
12				X	255	3.20	0.61			X
13				X	256	3.36	0.77			X
14				X	257	2.83	0.80			X
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$		$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$			$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$ $\frac{N2}{N}$ $\frac{N3}{N}$		
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{14}$	$\frac{1}{14}$	$\frac{7}{13}$	$\frac{6}{13}$		$\frac{41.90}{13}$	$\frac{9.34}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{13}{13}$
%	0	7	54	46				0	0	100
$\bar{x}$						3.22	0.72			
SD						0.20	0.05			

Uterus weight: 72 g

Corpora lutea (right/left): 8/ 7

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Dam No. 4046 Group: 30 mg/kg

SXX 0665

T4039958

Impl. No.	Reso.		Sex		Fetus No.	Fetus Weight (g)	Placental Weight (g)	Malformation		
	E	L	M	F				G	V	S
1				X	258	3.11	0.62			X
2			X		259	2.95	0.65			X
3			X		260	2.96	0.52			X
4		X								
5			X		261	3.20	0.74			X
6			X		262	3.16	0.65			X
7			X		263	3.17	0.50			X
8			X		264	3.37	0.63			X
9				X	265	3.39	0.71			X
10				X	266	2.85	0.86			X
11			X		267	3.32	0.73			X
12			X		268	3.31	0.67			X
13				X	269	2.80	0.56			X
14			X		270	3.17	0.63			X
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Total	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$		$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{N1}{N}$	$\frac{N2}{N}$	$\frac{N3}{N}$
$\frac{\Sigma}{N}$	$\frac{0}{14}$	$\frac{1}{14}$	$\frac{9}{13}$	$\frac{4}{13}$		$\frac{40.76}{13}$	$\frac{8.47}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{13}{13}$
%	0	7	69	31				0	0	100
$\bar{x}$						3.14	0.65			
SD						0.19	0.10			

Uterus weight: 69 g

Corpora lutea (right/left): 8/ 6

Präparat : SXX 0665

Studie : T4039958

Früh-/Spätresorptionen  
Early/Late resorptions

0 mg/kg		30 mg/kg	
No.	E/L	No.	E/L
4471	0/ 0	4472	0/ 0
4474	0/ 0	4479	0/ 0
4478	1/ 0	4483	0/ 3
4485	0/ 1	4490	0/ 1
4496	0/ 0	4495	0/ 0
4500	0/ 1	4497	0/ 0
4503	0/ 0	4499	0/ 1
4508	0/ 0	4502	0/ 0
4509	0/ 0	4507	1/ 4
4511	0/ 2	4512	0/ 2
4515	0/ 1	4513	0/ 1
4517	0/ 2	4516	0/ 0
4518	0/ 1	4524	0/ 1
4520	0/ 1	4046	0/ 1

Tote Feten werden als Spätresorptionen gewertet  
Dead foetuses were counted as late resorptions

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Confidential

Dose: 0 mg/kg

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

Type of retardation		Running no. of fetus								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded				X	X	X		X	
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform s-shortened right								p	
	k-comma-shape c-complete left							p		

Type of retardation		Running no. of fetus									
		10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Sternum	Missing osseous centers										
	Slight cleft										
Spine	Vertebral body retarded										
	Vertebral arch retarded										
Ribs	Thirteenth rib retarded										
	Eminences										
Pelvis	Missing osseous centers										
Metatarsals/metacarpals < 3											
Palate	Slight cleft										
Skull	Retarded ossification	X		X							
	Enlarged fontanel										
Hyoid bone missing											
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform s-shortened right										
	k-comma-shape c-complete left										

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4478		Running no. of fetus									
Type of retardation		19	20	21	22	23	24	25	26	27	
Sternum	Missing osseous centers										
	Slight cleft										
Spine	Vertebral body retarded	X	X	X		X		X		X	
	Vertebral arch retarded										
Ribs	Thirteenth rib retarded										
	Eminences										
Pelvis	Missing osseous centers										
Metatarsals/metacarpals < 3											
Palate	Slight cleft										
Skull	Retarded ossification										
	Enlarged fontanel										
Hyoid bone missing											
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform										
	s-shortened										
	k-comma-shape										
	right										
	left										

Dam no.: 4478		Running no. of fetus									
Type of retardation		28	29								
Sternum	Missing osseous centers										
	Slight cleft										
Spine	Vertebral body retarded		X								
	Vertebral arch retarded										
Ribs	Thirteenth rib retarded										
	Eminences										
Pelvis	Missing osseous centers										
Metatarsals/metacarpals < 3											
Palate	Slight cleft										
Skull	Retarded ossification										
	Enlarged fontanel										
Hyoid bone missing			X								
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform										
	s-shortened										
	k-comma-shape										
	right										
	left										

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose:  $\bar{0}$  mg/kg

Type of retardation		Running no. of fetus							
		48	49	50	51				
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded								
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification		X						
	Enlarged fontanel			X					
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform								
	s-shortened								
	k-comma-shape								
	c-complete								
	right								
	left								

Type of retardation		Running no. of fetus								
		52	53	54	55	56	57	58	59	60
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded					X				
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform									
	s-shortened									
	k-comma-shape									
	c-complete									
	right								P	
	left									

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4496		Running no. of fetus							
Type of retardation		61	62						
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded								
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification	X							
	Enlarged fontanel								
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation) right									
p-punctiform	s-shortened								
k-comma-shape	c-complete								
left									

Dam no.: 4500		Running no. of fetus								
Type of retardation		91	92	93	94	95	96	97	98	99
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded					X			X	
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation) right										
p-punctiform	s-shortened									
k-comma-shape	c-complete									
left									p	

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4500		Running no. of fetus							
Type of retardation		100	101						
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded	X	X						
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification								
	Enlarged fontanel								
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation)									
p-punctiform	s-shortened		p						
k-comma-shape	c-complete		k						
	right								
	left								

Dam no.: 4503		Running no. of fetus								
Type of retardation		113	114	115	116	117	118	119	120	121
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded									
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation)										
p-punctiform	s-shortened		p							
k-comma-shape	c-complete		p			p	p			
	right									
	left									

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Confidential

Copyright by Bayer AG  
the use, utilisation or distribution  
is only permitted with the consent  
of Bayer AG

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4508

Type of retardation		Running no. of fetus								
		122	123	124	125	126	127	128	129	130
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded	X	X	X				X	X	X
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification			X						
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation)	right			P						
	left	P		P		P				
p-punctiform	s-shortened									
k-comma-shape	c-complete									

Dam no.: 4508

Type of retardation		Running no. of fetus						
		131	132	133				
Sternum	Missing osseous centers							
	Slight cleft							
Spine	Vertebral body retarded	X						
	Vertebral arch retarded							
Ribs	Thirteenth rib retarded							
	Eminences							
Pelvis	Missing osseous centers							
Metatarsals/metacarpals < 3								
Palate	Slight cleft							
Skull	Retarded ossification	X						
	Enlarged fontanel							
Hyoid bone missing		X						
Fourteenth rib (variation)	right							
	left	P						
p-punctiform	s-shortened							
k-comma-shape	c-complete							

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose:  $\bar{0}$  mg/kg

Dam no.: 4509		Running no. of fetus								
Type of retardation		134	135	136	137	138	139	140	141	142
Sternum	Missing osseous centers									X
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded		X		X	X		X		
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences					X				
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										X
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification	X			X		X	X	X	X
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing		X			X			X	X	X
Fourteenth rib (variation) right										
p-punctiform s-shortened										
k-comma-shape c-complete left										

Dam no.: 4511		Running no. of fetus								
Type of retardation		161	162	163	164	165	166	167	168	169
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded		X			X		X	X	
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing					X				X	
Fourteenth rib (variation) right										
p-punctiform s-shortened										
k-comma-shape c-complete left										

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4511		Running no. of fetus							
Type of retardation		170							
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded								
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification	X							
	Enlarged fontanel								
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation)									
p-punctiform	s-shortened								
k-comma-shape	c-complete								
	right								
	left								

Dam no.: 4515		Running no. of fetus								
Type of retardation		171	172	173	174	175	176	177	178	179
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded								X	
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing										
Fourteenth rib (variation)										
p-punctiform	s-shortened									
k-comma-shape	c-complete									
	right				p					
	left								P	

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4515		Running no. of fetus							
Type of retardation		180							
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded								
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification								
	Enlarged fontanel								
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation)	right	p							
p-punctiform	s-shortened								
k-comma-shape	c-complete	left							

Dam no.: 4517		Running no. of fetus								
Type of retardation		213	214	215	216	217	218	219	220	221
Sternum	Missing osseous centers									
	Slight cleft									
Spine	Vertebral body retarded	X							X	
	Vertebral arch retarded									
Ribs	Thirteenth rib retarded									
	Eminences									
Pelvis	Missing osseous centers									
Metatarsals/metacarpals < 3										
Palate	Slight cleft									
Skull	Retarded ossification									
	Enlarged fontanel									
Hyoid bone missing						X				
Fourteenth rib (variation)	right				k					
p-punctiform	s-shortened									
k-comma-shape	c-complete				k					p

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose:  $\bar{0}$  mg/kg

Dam no.: 4517

Type of retardation	Running no. of fetus							
	222	223						
Sternum	Missing osseous centers							
	Slight cleft							
Spine	Vertebral body retarded							
	Vertebral arch retarded							
Ribs	Thirteenth rib retarded							
	Eminences							
Pelvis	Missing osseous centers							
Metatarsals/metacarpals < 3								
Palate	Slight cleft							
Skull	Retarded ossification							
	Enlarged fontanel							
Hyoid bone missing								
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform	s-shortened	right	k				
	k-comma-shape	c-complete	left	c				

Dam no.: 4518

Type of retardation	Running no. of fetus							
	224	225	226	227	228	229	230	231
Sternum	Missing osseous centers							
	Slight cleft							
Spine	Vertebral body retarded							
	Vertebral arch retarded							
Ribs	Thirteenth rib retarded							
	Eminences							
Pelvis	Missing osseous centers							
Metatarsals/metacarpals < 3								
Palate	Slight cleft							
Skull	Retarded ossification							
	Enlarged fontanel							
Hyoid bone missing								
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform	s-shortened	right					
	k-comma-shape	c-complete	left					

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose: 0 mg/kg

Dam no.: 4518		Running no. of fetus									
Type of retardation		233	234								
Sternum	Missing osseous centers										
	Slight cleft										
Spine	Vertebral body retarded	X									
	Vertebral arch retarded										
Ribs	Thirteenth rib retarded										
	Eminences										
Pelvis	Missing osseous centers										
Metatarsals/metacarpals < 3											
Palate	Slight cleft										
Skull	Retarded ossification	X	X								
	Enlarged fontanel										
Hyoid bone missing		X	X								
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform										
	s-shortened										
	k-comma-shape										
	c-complete										
	right										
	left										

Dam no.: 4520		Running no. of fetus									
Type of retardation		235	236	237	238	239	240	241	242	243	
Sternum	Missing osseous centers										
	Slight cleft										
Spine	Vertebral body retarded	X									
	Vertebral arch retarded										
Ribs	Thirteenth rib retarded										
	Eminences						X				
Pelvis	Missing osseous centers										
Metatarsals/metacarpals < 3											
Palate	Slight cleft										
Skull	Retarded ossification		X				X				
	Enlarged fontanel										
Hyoid bone missing											
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform										
	s-shortened										
	k-comma-shape										
	c-complete										
	right			P							
	left			k		P		P			

X = Type of retardation observed

Individual assessment of fetuses exhibiting osseous retardations;  
incidence of fourteenth rib (variation)

Dose:  $\bar{0}$  mg/kg

Dam no.: 4520		Running no. of fetus							
Type of retardation	244								
Sternum	Missing osseous centers								
	Slight cleft								
Spine	Vertebral body retarded								
	Vertebral arch retarded								
Ribs	Thirteenth rib retarded								
	Eminences								
Pelvis	Missing osseous centers								
Metatarsals/metacarpals < 3									
Palate	Slight cleft								
Skull	Retarded ossification								
	Enlarged fontanel								
Hyoid bone missing									
Fourteenth rib (variation)	p-punctiform	right							
	k-comma-shape	s-shortened							
		c-complete	left						

X = Type of retardation observed