

8EHQ-0699-14497

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 (L Contains CBI). Submit a sanitized cover sheet with CBI deleted. Mark the sanitized copy, "Public Display Copy" in the heading.

1.0 SUBMISSION TYPE - 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- Intial 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			CONTAINS NO CBI		
2.1 SUMMARY/ABSTRACT ATTACHED (may be required for 8(e): optional for §4, 8(d) & FYI) X - YES <input type="checkbox"/> NO	2.2 SUBMITTER TRACKING NUMBER OR INTERNAL ID Cert# P 917006915 99-2-49	2.3 FOR EPA USE ONLY			
3.0 CHEMICAL/TEST SUBSTANCE IDENTITY -Contains CBI <i>Reported Chemical Name (specify nomenclature if other than CAS name):</i> CAS#: 120983-64-4 2-(1-Chlorcyclopropyl)-1-(2-chlorophenyl) = -3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol Purity _____% <input type="checkbox"/> - Single Ingredient <input type="checkbox"/> Commerical/Tech Grade <input type="checkbox"/> Mixture Trade Name: SXX 0665 Common Name: _____					
4.0 REPORT/STUDY TITLE - Contains CBI Untersuchungen auf Embryotoxische Wirkungen an Kaninchen Nach Oraler Verabreichung Report # 21091, Study # T9037397 <input type="checkbox"/> Continuation sheet attached					
5.1 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS [CHECK ONE] HEALTH EFFECTS (HE): <input checked="" type="checkbox"/> ENVIRONMENTAL EFFECTS (EE): _____ ENVIRONMENTAL FATE (EF): _____					
5.2 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS (see instructions for 4 digit codes) STUDY TYPE: <u>TOX</u> SUBJECT ORGANISM (HE, EE only): <u>RABB</u> ROUTE OF EXPOSURE (HE only): _____ VEHICLE OF EXPOSURE (HEonly) _____ Other: _____ Other: _____ Other: _____ Other: _____					
6.0 REPORT/STUDY INFORMATION L Contains CBI <input type="checkbox"/> Study is GLP Laboratory <u>Bayer Ag - Wuppertal Tox Lab</u> Report/Study Date: <u>2/17/92</u> Source of Data/Study Sponsor (if different than submitter) <u>Bayer AG</u> Number of pages : <u>182</u> <input type="checkbox"/> continuation sheet attached					
7.0 SUBMITTER INFORMATION L Contains CBI Submitter: <u>Donald W. Lamb, Ph.D</u> Title: <u>V. P., Prod. Safety & Reg. Affrs</u> Phone: <u>412-777-7431</u> Company Name: <u>Bayer Corporation</u> Company Address: <u>100 Bayer Road</u> <u>Pittsburgh, PA 15205-9741</u> Submitter Address (if different): _____ Technical Contact: <u>Donald W. Lamb, Ph.D</u> Phone: <u>(412)777-7431</u> <input type="checkbox"/> continuation sheet attached					
8.0 ADDITIONAL/OPTIONAL STUDY COMMENTS L 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 11:51
RECEIVED
OPT HCIC

99 JUL 29 AM 9:53

RECEIVED
OPT HCIC

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



8EHQ-99-14497



88990000216

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
99-2-49

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 resorptions and malformations), thus, this study is being reported.

To put the findings of the developmental toxicity in rabbits 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 rabbit developmental toxicity study with JAU 6476 (TX 8662/AC 108657), the parent compound, which was reported to the EPA under TSCA 8(e) on 11/5/98 (Submitter No. P 9170066752). In the JAU 6476 study, abortions, total resorptions, and a decrease in fetal body weight were observed in the 350 mg/kg/day dose group, with the findings probably being due to maternal toxicity. No teratogenic findings were observed.

Abstract

An oral developmental toxicity/post-natal pup evaluation study with SXX 0665 was conducted with rabbits using doses of 0 (control), 2, 10, and 50 mg/kg. The rabbits were administered the test compound from gestation days 6 to 18.

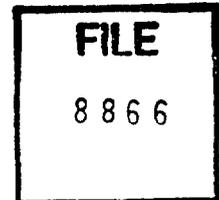
There was a statistically significant and compound-related (report pages 103-107): 1. increase in the number of resorptions in all treatment groups, and 2. increase in malformations in the 50 mg/kg dose group. No other reproductive or developmental effects were observed.

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

Bericht Nr. 21091

Berichtsdatum: 17.2.1992

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



SXX 0665

UNTERSUCHUNGEN AUF EMBRYOTOXISCHE WIRKUNGEN AN KANINCHEN
NACH ORALER VERABREICHUNG

von

Dr. K. Bartmann

Studiennummer: T9037397

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 DER VERSUCHSLEITER —

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

Cloburn

.....
Dr. B. Holzum

15.04.1991

.....
Datum

—

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

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

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ERKLÄRUNG DER QUALITÄTSSICHERUNGSEINHEIT.....	7
2.	UNTERSCHRIFTEN.....	8
3.	ZUSAMMENFASSUNG.....	9
4.	EINLEITUNG.....	10
5.	STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN.....	11
5.1.	Studien-Nummer.....	11
5.2.	Verantwortlichkeiten.....	11
6.	MATERIAL UND METHODE.....	12
6.1.	Prüfmuster und Wirkstoffanalytik in den Appli- kationsformulierungen.....	12
6.2.	Versuchstiere und Tierhaltung.....	13
6.2.1.	Versuchstiere.....	13
6.2.2.	Tierhaltung.....	14
6.2.3.	Tierraumbedingungen.....	14
6.2.4.	Ernährung.....	14
6.2.5.	Identifizierung der Versuchstiere.....	15
6.2.6.	Reinigung und Desinfektion.....	15
6.3.	Prüfrichtlinien.....	15
6.4.	Verpaarung und Gestationsbeginn.....	15
6.5.	Wirkstoffdosierung, Versuchsgruppen und Dosis- begründung.....	16
6.6.	Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen.....	17
6.6.1.	Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere.....	17
6.6.1.1.	Aussehen, Verhalten, Futter- und Wasseraufnahme, Ausscheidungsprodukte und Mortalität.....	17
6.6.1.2.	Körpergewichtsentwicklung.....	17
6.6.1.3.	Pathologisch-anatomische Untersuchungen, Leber- gewichte und histopathologische Untersuchungen.....	17

Vertraulich

SXX 0665

... der Firma Bayer AG
... Verwertung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

T9037397

6.6.2.	Untersuchungen im Rahmen der Schnittentbindung.....	18
6.7.	Statistik.....	18
6.8.	Einhaltung der GLP-Grundsätze und Archivierung.....	19
7.	ERGEBNISSE.....	20
7.1.	Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere.....	20
7.1.1.	Aussehen, Verhalten und Mortalität.....	20
7.1.2.	Futter- und Wasseraufnahme sowie Ausscheidungs- produkte.....	20
7.1.3.	Körpergewichtsentwicklung.....	21
7.1.4.	Pathologisch-anatomische Befunde, Lebergewichte und histopathologische Befunde.....	21
7.2.	Allgemeine Reproduktionsdaten.....	22
7.3.	Wirkung des Prüfmusters auf die intrauterine Ent- wicklung.....	22
7.3.1.	Trächtigkeitsrate.....	22
7.3.2.	Gewicht und äußere Beschaffenheit der Placenten.....	23
7.3.3.	Resorptionsquote, Anzahl der Feten.....	23
7.3.4.	Geschlecht der Feten.....	24
7.3.5.	Gewicht der Feten.....	24
7.3.6.	Mißbildungen.....	24
7.3.7.	Veränderungen am Skelettsystem.....	26
8.	BEURTEILUNG.....	27
9.	LITERATUR.....	29
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	30
11.	ANHANG: Tabellen mit klinischen und pathologischen Befunden, Tabellen mit Einzelwerten, Mittel- werten und Statistik, Randomliste, Daten zur Wirkstoffanalytik, zur Futterspezifikation, zur Klassifizierung fetaler Skelettveränderungen sowie historische Kontrollwerte.....	31

1. ERKLÄRUNG DER QUALITÄTSSICHERUNGSEINHEIT

Studie: T9037397

Prüfsubstanz: SXX 0665

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

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/Inspektion

26.10.1990 (Prüfplan)
02.10.1990
26.10.1990
08.11.1990
10.01.1991

Datum der Weiterleitung
des Inspektionsberichtes

26.10.1990
09.10.1990
26.10.1990
08.11.1990
10.01.1991

Die Versuchsergebnisse und die Methoden sind im Bericht korrekt wiedergegeben.

Qualitätssicherung/GLP, BAYER AG

Datum 29.08.91.....

Verantwortlich.....
Dr. H. Lehn

2. UNTERSCHRIFTEN

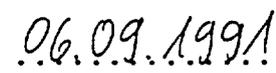
Prüfleitung:


.....
Dr. B. Holzum


.....
Datum

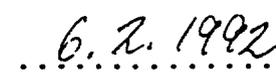
Berichterstellung:


.....
Dr. K. Bartmann


.....
Datum

Institutsleitung:


.....
Dr. L. Machemer


.....
Datum

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Benennung, Verwendung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

3. —ZUSAMMENFASSUNG

Je 15 weibliche Himalaya-Kaninchen erhielten täglich von Tag 6 bis 18 p.c. SXX 0665 mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 2, 10 bzw. 50 mg/kg Körpergewicht. Am Tag 29 p.c. wurden die Tiere schnittentbunden. Untersucht wurden die allgemeine Verträglichkeit des Wirkstoffes für die Muttertiere sowie die Wirkung auf die intrauterine Entwicklung.

Aussehen, Verhalten sowie der Wasserverbrauch und die Ausscheidungsprodukte der Muttertiere waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst.

Die Futtermaufnahme war in der 50 mg/kg-Gruppe marginal erniedrigt. Die Körpergewichtsentwicklung der Tiere war in der 50 mg/kg-Gruppe während der Trächtigkeit vermutlich als Folge der erhöhten Resorptionsrate beeinträchtigt.

Behandlungsbedingte Todesfälle traten nicht auf.

Bei der Sektion wurden keine bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde erhoben. Die durchschnittlichen Lebergewichte waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Bei der histopathologischen Untersuchung der Lebern wurden in der 10 mg/kg- und in der 50 mg/kg-Gruppe vermehrt zelluläre Abräumhäufchen als Folge eines verstärkten Unterganges einzelner Hepatozyten sowie eine geringe Glykogenentspeicherung gesehen.

Das Gewicht und die äußere Beschaffenheit der Placenten, das Geschlecht und das Gewicht der Feten sowie die Entwicklung des Skelettsystems waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. In der 50 mg/kg-Gruppe waren infolge einer erhöhten Resorptionsrate die Trächtigkeitsrate und die Fetenzahl erniedrigt. Die Mißbildungsrate war ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht. In der 10 mg/kg-Gruppe handelte es sich um Veränderungen (Wirbelkörper- und Rippenveränderungen, Arthrogrypose, multiple Mißbildung), die bei dem verwendeten Kaninchenstamm spontan auftreten können. In der 50 mg/kg-Gruppe wurden Hinweise auf eine spezifische teratogene Wirkung (Gaumenspalten) von SXX 0665 gesehen.

Die schädigungslos vertragenen Dosen waren somit:

Muttertiere:	2 mg/kg Körpergewicht/Tag
Intrauterine Entwicklung:	2 mg/kg Körpergewicht/Tag

4. EINLEITUNG

Mit SXX 0665, einem Prüfmuster mit fungiziden Eigenschaften, wurden Untersuchungen zur möglichen maternalen und fruchtschädigenden Wirkung an trächtigen Kaninchen durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgten in der Zeit vom 25.09.1990 bis zum 14.02.1991 im Institut für Toxikologie Landwirtschaft des Fachbereiches Toxikologie der BAYER AG, 5600 Wuppertal 1, Friedrich-Ebert-Straße 217-333.

Die histopathologischen Untersuchungen erfolgten im Institut für Pathologie des Fachbereiches Toxikologie der BAYER AG.

5. —STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN —

5.1. Studien-Nummer

Die Studie hatte die Studien-Nr. T9037397.

5.2. Verantwortlichkeiten

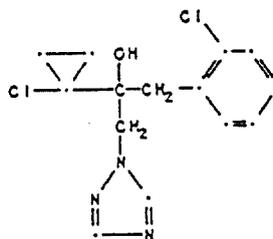
Institutsleitung:	Dr. L. Machemer
Studienleitung:	Dr. B. Holzum
Histopathologische Untersuchungen:	Dr. M. Rinke
Berichterstellung:	Dr. K. Bartmann
Wirkstoffanalytik:	Dr. Tengler
Wirkstoffanalytik in den Applikationsformulierungen:	Dipl.-Ing. K. Riegner
Qualitätssicherung:	Dr. H. Lehn
Archivierung:	Dr. E. A. Löbbcke

6. MATERIAL UND METHODE

6.1. Prüfmuster und Wirkstoffanalytik in den Applikationsformulierungen

Prüfsubstanzbezeichnung: SXX 0665 techn.
 Hersteller: BAYER AG
 Partie-Nr.: 17005/89
 Gehalt: 94,7 bzw. 94,0 % (Analytik vom 13.06.1990 und 09.10.1990, siehe Anhang S. 170)
 Freigabe: bis 13.12.1990
 Aggregatzustand: fest
 Aussehen: beiges-braunes Pulver
 Aufbewahrung der Prüfsubstanz: 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: $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$

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 den Applikationsformulierungen über den Verwendungszeitraum (7 Tage) sowie die homogene Verteilung des Wirkstoffes in den Applikationsformulierungen wurden vor Versuchsbeginn bestätigt.

Eine Gehaltsüberprüfung der Formulierungen aller Konzentrationen in der 2. sowie in der 5. Behandlungswoche ergab mit Ausnahme einer sehr geringfügigen Abweichung keine Werte außerhalb des zulässigen Toleranzbereiches. Die in der 5. Behandlungswoche vor der Applikation gezogene Probe der Applikationsformulierung der 50 mg/kg-Gruppe ergab Hinweise auf eine geringfügige Inhomogenität. Bei der Doppelbestimmung der Einzelwerte schwankten die Konzentrationen um mehr als 20 % (21,8 %). (siehe Daten zur Wirkstoffanalytik im Anhang S. 170 -175)

6.2. Versuchstiere und Tierhaltung

6.2.1. Versuchstiere

Die Studie wurde mit Kaninchen - einer für Teratogenitätsstudien in Prüfrichtlinien empfohlenen Tierspezies - durchgeführt. Es wurden Kaninchen (Stamm CHBB:HM) der Zucht Fa. Thomae, Biberach a.d. Riss, eingesetzt. Tiere dieses Stammes werden bei der BAYER AG seit Jahren für Teratogenitätsstudien verwendet. Historische Daten zu den untersuchten Parametern liegen vor. Wie aus den historischen Daten zur Fertilitäts- und Trächtigkeitsrate (siehe Anhang S. 180) hervorgeht, wurde an Tieren dieses Stammes eine für Embryotoxizitätsstudien angemessen hohe Fruchtbarkeit nachgewiesen. Gegenüber embryotoxischen Substanzen besitzt dieser Stamm eine adäquate Empfindlichkeit (1, 2). Nach dem Tiereingang (11.04.1990 sowie 05.07.1990) wurden die für diese Studie vorgesehenen Tiere bis zum Behandlungsbeginn (01.10.1990) 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 männlichen Tiere waren zur Zeit der Verpaarung zuchtreif; die zuchtreifen weiblichen Tiere hatten am Tag 0 p.c. ein Gewicht von 2018 bis 3589 g.

6.2.2. Tierhaltung

Während der Akklimatisierung und während des Versuches wurden die Tiere einzeln in Cellidor-Käfigen mit gelochter Bodenplatte gehalten.

Alle Tiere dieser Studie waren im Tierraum 012 im Gebäude 500 untergebracht. In diesem Tierraum wurde gleichzeitig keine weitere Studie durchgeführt.

6.2.3. Tierraumbedingungen

Die Klimabedingungen in den Tierräumen waren standardisiert:

Raumtemperatur:	20,5 - 23,5 °C (im Mittel etwa 22 °C)
Luftfeuchtigkeit (relativ):	33 - 85 % (im Mittel etwa 55 %)
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 (Ssniff® Kaninchendiät K4, Hersteller: Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) und aus Leitungswasser, die beide den Tieren zur ad-libitum-Aufnahme zur Verfügung standen.

Das Futter wurde den Tieren in Futterraufen dargeboten, die aus Futterbehältern automatisch aufgefüllt wurden.

Zur Tränkung wurden 700 ml fassende Polycarbonatflaschen verwendet.

Die nutritive Zusammensetzung und der Schadstoffgehalt der Standarddiät wurden routinemäßig stichprobenweise kontrolliert und analysiert (Futterspezifikation siehe Anhang S. 176).

Das Leitungswasser entsprach Trinkwasserqualität (Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe vom 22. Mai 1986 (BGBl. I S. 760)).

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 Tiere erfolgte durch Käfigkarten, auf denen die Tiernummer, das Prüfmuster, die Dosis, die Studiennummer sowie das Einsetzungsdatum (Tag 0 der Trächtigkeit) angegeben waren, sowie durch Kennzeichnung des rechten Innenohres mit der Randomnummer unter Verwendung einer wasserunlöslichen Farbmarkierung (Marker 352, Fa. Staedtler).

6.2.6. Reinigung und Desinfektion

Der Tierraum wurde täglich gereinigt und dreimal wöchentlich desinfiziert (Rapidosept® oder Zephirol®). Bei Versuchsbeginn wurden die Tiere in saubere Käfige mit gereinigten Futterbehältern gesetzt. Das gesamte Käfigmaterial wurde mit heißem Wasser gereinigt. Kotbleche und Tränkflaschen wurden routinemäßig gewechselt.

6.3. Prüfrichtlinien

Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den von der US-EPA veröffentlichten Richtlinien (Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F: Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Series 83-3 Teratogenicity Study; Revised Edition November 1984) sowie in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der OECD (Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects No. 414, Teratogenicity (Adopted 12 May 1981)) durchgeführt.

6.4. Verpaarung und Gestationsbeginn

Die Verpaarung der Tiere erfolgte in der Zeit von 8.00 bis 10.00 Uhr. Unter Beobachtung wurde je ein männliches Kaninchen mit einem weiblichen verpaart. Nach erfolgter erster Kopulation wurden diese Tiere nach einer etwa einstündigen Pause noch einmal miteinander verpaart. Bei einzelnen Tieren wurde zur zweiten Verpaarung ein zweiter Bock verwendet. Der Tag, an dem die Kopulation beobachtet wurde, galt als Tag 0 der Trächtigkeit.

6.5. Wirkstoffdosierung, Versuchsgruppen und Dosisbegründung

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

Die weiblichen Tiere wurden nach der Kopulation nach einem mit einer EDV-Anlage erstellten Randomplan (Zufallszahlengenerator aus einer HP 3000-Anlage, Randomliste siehe Anhang S. 168 - 169) auf 4 Versuchsgruppen verteilt. Jede der 4 Versuchsgruppen bestand aus 15 Weibchen.

Die Behandlung der Tiere erfolgte täglich von Tag 6 bis 18 p.c. zwischen 8.00 und 12.00 Uhr.

Da die orale Applikation für Embryotoxizitätsstudien geeignet und international anerkannt ist, wurde den Tieren die Applikationsformulierung oral mit der Schlundsonde verabreicht (Gummisonde Nr. 18, Firma Rüschi).

Die Tiere aller Versuchsgruppen erhielten ein einheitliches Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht.

Folgende Dosierungen (bezogen auf den Gehalt an Wirkstoff) wurden entsprechend dem aktuellen Körpergewicht appliziert:

	mg/kg Körpergewicht	Konzentration in mg/ml
Kontrolle	0	0
Gruppe 1	2	0.4
Gruppe 2	10	2
Gruppe 3	50	10

Diese Dosierungen wurden aufgrund der Ergebnisse einer vorausgegangenen Dosisfindungsstudie mit SXX 0665 (30, 50 bzw 75 mg/kg Körpergewicht/Tag) gewählt.

Die Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde von den Muttertieren schädigungslos und ohne Beeinflussung der Resorptionsrate vertragen. Ab der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag zeigten die Tiere eine deutliche Körpergewichtsabnahme während des Behandlungszeitraumes. In der 50 mg/kg-Gruppe war die Resorptionsrate erhöht, in der 75 mg/kg-Gruppe traten bei allen Tieren Totalresorptionen auf.

6.6. —Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen— -----

6.6.1. Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere

Die allgemeine Verträglichkeit des Prüfmusters für die trächtigen Kaninchen 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, der Lebergewichte und der histopathologischen Befunde der Lebern beurteilt.

6.6.1.1. Aussehen, Verhalten, Futter- und Wasseraufnahme, Ausscheidungsprodukte und Mortalität

Vom Tag 0 bis zum Tag 29 p.c. wurden alle Versuchstiere 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 Futterverbrauch der Tiere wurde durch Wägung der angebotenen und durch Rückwägung der unverbrauchten Futtermenge für folgende Abschnitte der Trächtigkeit bestimmt: Tag 0 - 6, Tag 6 - 10, Tag 10 - 14, Tag 14 - 19, Tag 19 - 24 sowie Tag 24 - 29 p.c.. Die Beurteilung der Wasseraufnahme erfolgte im Rahmen der Inspektion durch die adspektorische Beurteilung der verbliebenen Menge.

6.6.1.2. Körpergewichtsentwicklung

Das Körpergewicht der Tiere wurde am Tag 0 p.c., täglich von Tag 6 bis Tag 18 p.c. sowie am Tag 29 p.c. ermittelt. Durch Subtraktion des Uterusgewichtes von der Körpergewichtszunahme von Tag 0 bis 29 p.c. wurde die korrigierte Körpergewichtszunahme ermittelt.

6.6.1.3. Pathologisch-anatomische Untersuchungen, Lebergewichte und histopathologische Untersuchungen

Die Tiere wurden im Rahmen der Schnittentbindung am Tag 29 p.c. pathologisch-anatomisch untersucht. Die Lebern der Tiere wurden gewogen und anschließend in 10 %iger wäßriger Formaldehydlösung fixiert und histopathologisch untersucht. Die Methode der histopathologischen Untersuchungen sowie die zugehörigen Befunde sind dem Histopathologie-Bericht im Anhang S. 49 - 102 zu entnehmen.

6.6.2. __ Untersuchungen im Rahmen der Schnittentbindung __

Für die Schnittentbindung wurden die Tiere am Tag 29 p.c. durch die intrapulmonale Injektion von 3 ml T 61® ad us. vet. (HOECHST AG) getötet.

Folgende Daten wurden im Rahmen der Schnittentbindung erhoben und ausgewertet:

- Anzahl der Corpora lutea
- Anzahl der Implantationen
- Uterusgewicht
- Einzelgewichte und äußere Beschaffenheit der Placenten
- Anzahl der lebenden und abgestorbenen Feten bzw. Embryonen
- Geschlecht aller lebenden Feten
- Feteneinzelgewichte
- Auftreten äußerlich erkennbarer Mißbildungen und sonstiger von der Norm abweichender Befunde
- Auftreten viszeraler Mißbildungen der Fetenschädel (Untersuchung nach der modifizierten WILSON-Technik (3,4))
- Auftreten von Veränderungen der Bauch- und Brustorgane sowie von Veränderungen am Knochensystem (Eviszeration, Klären der Feten mit verdünnter Kalilauge, Färbung des Knochensystemes mit Alizarinrot S, Beurteilung des Knochensystemes (DAWSON-Technik (5))

Die Untersuchungen der Feten nach der modifizierten WILSON-Technik und nach der DAWSON-Technik erfolgten nach standardisierten Methoden (6, 7), die für die Untersuchung von Kaninchenfeten modifiziert wurden.

6.7. Statistik

Zur statistischen Signifikanzprüfung wurden folgende Verfahren angewendet:

- a. verteilungsfreier Rangsummentest nach WILCOXON (WILCOXON-MANN-WHITNEY-U-Test) sowie bei auffälligen Unterschieden zusätzlich F-Test und t-Test (Gewichtszunahmen, Fetenanzahl, Fetengewicht) bzw. χ^2 -Test (Resorptionsrate und Mißbildungsrate) für
 - durchschnittliche Gewichtszunahme
 - Anzahl der Corpora lutea pro Muttertier
 - Anzahl der Implantationen pro Muttertier
 - Anzahl der Feten pro Muttertier
 - Anzahl der Resorptionen pro Muttertier
 - durchschnittliches Fetengewicht pro Muttertier
 - durchschnittliches Placentengewicht pro Muttertier
 - durchschnittliche Anzahl der nach WILSON bzw. DAWSON untersuchten Feten pro Muttertier
 - durchschnittliche Anzahl Feten mit geringen Knochenveränderungen pro Muttertier
 - durchschnittliche Anzahl Feten mit Mißbildungen pro Muttertier

Die Berechnungen nach WILCOXON erfolgten im Institut für Biometrie, BAYER AG, im Rahmen eines für Embryotoxizitätsuntersuchungen entwickelten Auswertungsprogrammes unter Verwendung einer IBM-Rechenanlage. F-Test und t-Test bzw. χ^2 -Test wurden mittels eines HP 97-Rechners durchgeführt. Die angegebenen Signifikanzen entsprechen den Ergebnissen des t-Testes bzw. des χ^2 -Testes.

- b. F-Test und t-Test bzw. t-Test nach Welch für
- korrigierte Körpergewichtszunahme
 - Futterverbrauch

Diese Berechnungen wurden unter Verwendung eines HP 97-Rechners durchgeführt. Die angegebenen Signifikanzen entsprechen den Ergebnissen des t-Testes bzw. des t-Testes nach Welch.

- c. exakter Fisher-Test auf den Signifikanzniveaus $\alpha=5\%$ und $\alpha=1\%$ (zweiseitig) für
- Fertilitätsrate
 - Trächtigkeitsrate
 - Anzahl Feten mit Mißbildungen pro Gruppe
 - Anzahl Würfe mit Mißbildungen pro Gruppe

Diese Berechnungen wurden unter Verwendung einer HP 3000-Anlage durchgeführt, falls auffällige Unterschiede zur Kontrollgruppe bestanden.

- d. Ausreißer-Test nach Nalimov
- Lebergewicht (Tier Nr. 774)

Die Durchführung des Ausreißer-Testes nach Nalimov erfolgte mit Hilfe eines HP 97-Rechners.

6.8. 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) im Fachbereich Toxikologie der BAYER AG, Wuppertal, archiviert.

7. ERGEBNISSE

7.1. Allgemeine Verträglichkeit der Behandlung für die Muttertiere

7.1.1. Aussehen, Verhalten und Mortalität

Die Tiere unterschieden sich im Aussehen und Verhalten bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht bedeutsam von den Kontrolltieren.

Während des Versuches starb kein Tier.

Eine Zusammenstellung der klinischen Befunde an den Einzeltieren sowie eine Inzidenztabelle hierzu finden sich zusammen mit den pathologisch-anatomischen Befunden im Anhang S. 33 - 37.

7.1.2. Futter- und Wasseraufnahme sowie Ausscheidungsprodukte

Die Futteraufnahme war bis einschließlich der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und die Wasseraufnahme bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Der Futterverbrauch der Tiere der 50 mg/kg-Gruppe lag von Tag 6 bis 24 p.c. geringfügig (nicht statistisch signifikant) unter dem der Kontrolltiere.

Die bei 3 Tieren der 50 mg/kg-Gruppe beobachtete blutige Ausscheidung ist vermutlich im Zusammenhang mit der vollständigen (Nr. 777, 779) bzw. nahezu vollständigen (Nr. 782) Resorption dieser Tiere und nicht als Hinweis auf eine spezifische maternaltoxische Wirkung zu sehen, zumal der Befund bei einem Tier (Nr. 777) bereits vor Behandlungsbeginn am Tag 5 p.c. erhoben wurde. Auch die blutige Ausscheidung eines einzelnen Tieres der 10 mg/kg-Gruppe (Nr. 772) 11 Tage nach der letzten Behandlung (Tag 29 p.c.) wird nicht als maternaltoxischer Effekt gewertet.

Angaben zum Futterverbrauch finden sich im Anhang S. 38 - 42. Angaben zum Wasserverbrauch sowie zu der Beurteilung der Ausscheidungsprodukte sind zusammen mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden im Anhang auf den Seiten 33 - 37 aufgeführt.

7.1.3. — Körpergewichtsentwicklung

Die folgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die durchschnittliche Körpergewichtszunahme der Tiere während der Behandlungszeit bzw. während der Trächtigkeit.

Tabelle 1

Dosis mg/kg KGW/Tag	Gewichtszunahme (g)		
	Tag 6-18 p.c.	mittlere Tag 0-29 p.c.	korrigierte Tag 0-29 p.c.
0	- 1.0	98.6	- 215.2
2	- 1.2	90.8	- 253.4
10	12.7	108.8	- 203.0
50	- 36.0	- 23.4*	- 263.2

* statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrolle $p < 0,05$

Wie aus der obigen Tabelle und dem Anhang S. 103 - 107 zu entnehmen ist, unterschied sich die Körpergewichtsentwicklung während der Trächtigkeit bis einschließlich der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht bedeutsam von der der Kontrolltiere. Die Tiere der 50 mg/kg-Gruppe zeigten vermutlich als Folge der erhöhten Resorptionsrate eine verminderte Körpergewichtszunahme während des Behandlungs- und Trächtigkeitszeitraumes (Tag 0 - 29 p.c. statistisch signifikant).

7.1.4. Pathologisch-anatomische Befunde, Lebergewichte und histopathologische Befunde

Bei der Sektion der Tiere im Rahmen der Schnittentbindung am Tag 29 p.c. wurden bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag keine toxikologisch bedeutsamen Befunde erhoben.

Die durchschnittlichen Lebergewichte in den 3 Dosisgruppen waren nicht behandlungsbedingt beeinflusst.

Die histopathologische Untersuchung der Lebern ergab bei den Dosierungen von 10 und 50 mg/kg Körpergewicht/Tag vermehrt zelluläre Abräumhäufchen als Folge eines verstärkten Unterganges einzelner Hepatozyten sowie eine leichte Glykogenentspeicherung.

Die bei der Sektion erhobenen Befunde sind zusammen mit den klinischen Befunden dem Anhang S. 33 - 36 zu entnehmen. Eine Inzidenztabelle hierzu findet sich im Anhang S. 37. Die Lebergewichte finden sich im Anhang S. 48, die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung auf den Seiten 49 - 102.

7.2. —Allgemeine Reproduktionsdaten

Wie die folgende Tabelle 3 zeigt, unterschied sich der Prozentsatz gedeckter Tiere mit Implantationen (Fertilitätsrate) bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht vom Kontrollwert.

Tabelle 3

Dosis mg/kg KGW/Tag	Gedekte Tiere	Tiere mit Implantationen gesamt	in % der gedeckten
0	15	15	100.0
2	15	15	100.0
10	14	14	100.0
50	12	12	100.0

Auch die durchschnittliche Anzahl der Corpora lutea und der Implantationen pro Tier unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht bedeutsam voneinander (siehe Anhang S. 107). Somit fehlen Hinweise auf eine inhomogene Verteilung des Tiermaterials auf die verschiedenen Versuchsgruppen im Hinblick auf die erwähnten Parameter.

7.3. Wirkung des Prüfmusters auf die intrauterine Entwicklung

Eine Mittelwertstabelle zu den in den Abschnitten 7.3.2. bis 7.3.7. aufgeführten Parametern der intrauterinen Entwicklung mit den Ergebnissen der statistischen Prüfung befindet sich im Anhang S. 107.

7.3.1. Trächtigkeitsrate

Wie die folgende Tabelle 4 auf S. 23 zeigt, unterschieden sich die Trächtigkeitsraten der 2 mg/kg-Gruppe und der 10 mg/kg-Gruppe nicht statistisch signifikant vom Kontrollwert und lagen im laborüblichen Streubereich (siehe Historische Daten im Anhang S. 180). In der 50 mg/kg-Gruppe, in der die Trächtigkeitsrate unterhalb des Kontrollwertes und marginal unterhalb des laborüblichen Streubereiches lag, ist ein behandlungsbedingter Effekt nicht auszuschließen.

Tabelle 4

Dosis mg/kg KGW/Tag	Tiere mit lebenden Feten	
	gesamt	in % der Tiere mit Implantationen
0	15	100.0
2	14	93.3
10	13	92.9
50	10	83.3

7.3.2. Gewicht und äußere Beschaffenheit der Placenten

An den Placenten wurden in keiner Versuchsgruppe von der Norm abweichende makroskopische Befunde erhoben.

7.3.3. Resorptionsrate, Anzahl der Feten

Die durchschnittliche Anzahl der Resorptionen war in allen Dosisgruppen statistisch signifikant erhöht. Da bis einschließlich zur Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag keine Dosisabhängigkeit erkennbar war, und die Resorptionsraten in der 2 mg/kg- und der 10 mg/kg-Gruppe innerhalb des laborüblichen Streubereiches lagen (siehe Historische Daten im Anhang S. 181), werden die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhten Resorptionsraten in diesen Gruppen nicht als Behandlungseffekt gewertet. In der 50 mg/kg-Gruppe war die durchschnittliche Anzahl der Resorptionen deutlich erhöht.

Eine Differenzierung der festgestellten Resorptionen in Früh- und Spätresorptionen findet sich im Anhang S. 165.

Die durchschnittliche Anzahl der Feten war bis einschließlich der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. In der 50 mg/kg-Gruppe war die durchschnittliche Fetenzahl auf Grund der hohen Resorptionsrate statistisch signifikant erniedrigt.

Vertraulich

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

7.3.4. — Geschlecht der Feten

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Feten war bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht toxikologisch bedeutsam beeinflusst (siehe Anhang S. 108).

7.3.5. Gewicht der Feten

Das durchschnittliche Fetengewicht war bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinträchtigt.

7.3.6. Mißbildungen

Die folgende Tabelle 5 auf S. 25 gibt eine Übersicht über die aufgetretenen Mißbildungen an den lebenden Feten. Eine Zusammenstellung der an den einzelnen Feten beobachteten Mißbildungen findet sich im Anhang S. 167.

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß bezüglich der Anzahl und Art der Mißbildungen bei der Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht/Tag keine toxikologisch bedeutsamen Effekte auftraten.

Ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag war die Anzahl der Feten mit Mißbildungen erhöht (50 mg/kg Körpergewicht/Tag statistisch signifikant).

Bei den in der 10 mg/kg-Gruppe beobachteten Mißbildungen (Wirbelkörper- und Rippenveränderungen, Arthrogrypose, multiple Mißbildung) handelte es sich um Veränderungen, die mit Ausnahme der Wirbelkörperveränderungen bereits als Spontanmißbildungen am gleichen Kaninchenstamm (siehe Historische Daten im Anhang S. 182) beobachtet wurden.

Die in der 50 mg/kg-Gruppe beobachteten Gaumenspalten sprechen für eine spezifische teratogene Wirkung von SXX 0665.

Erzeugt von Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe
nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

Tabelle 5

Mißbildung	Dosis (mg/kg KGW/Tag)			
	0	2	10	50
Gaumenspalte				5
Rippengabelung		1		
fliegende Rippe	1			
Wirbelkörper- und Rippenveränderungen			1	
Arthrogrypose		1	5	1
Schwanzverkürzung				1
multiple Mißbildung			2	
Verschluß der Nasenlöcher	1			
Anzahl der Feten pro Gruppe	77	78	66	37
Anzahl der Feten mit Mißbildungen				
- pro Gruppe	2	2	7	7*
- pro Muttertier (Mittelwert)	0.13	0.14	0.54	0.70**
Feten mit Mißb. pro Gruppe (%)	2.6	2.5	10.6	18.9
Anzahl Würfe pro Gruppe	15	14	13	10
Anzahl Würfe mit Mißbildungen	2	2	5	3
Würfe mit Mißb. pro Gruppe (%)	13.3	14.2	38.4	30.0

* statistisch signifikant $p < 0.05$

** statistisch signifikant $p < 0.01$

7.3.7. —Veränderungen am Skelettsystem —

Toxikologisch bedeutsame geringgradige Knochenveränderungen als Folge einer verzögerten Ossifikation traten bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht auf (siehe Anhang S. 166).

Die Einstufung aufgetretener Veränderungen am Skelettsystem als Variationen, Retardierungen bzw. Mißbildungen ergibt sich aus der Auflistung im Anhang S. 177 - 179.

Vertraulich

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

Vertraulich

Produkt der Firma Bayer AG
Behandlung, Verwendung oder Weiter-
gabe nur mit Erlaubigung der
Bayer AG gestattet

8. BEURTEILUNG

Je 15 weibliche Himalaya-Kaninchen erhielten täglich von Tag 6 bis 18 p.c. SXX 0665 mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 2, 10 bzw. 50 mg/kg Körpergewicht. Am Tag 29 p.c. wurden die Tiere schnittentbunden. Untersucht wurden die allgemeine Verträglichkeit des Wirkstoffes für die Muttertiere sowie die Wirkung auf die intrauterine Entwicklung.

Aussehen, Verhalten, Wasserverbrauch (adspektorische Beurteilung) und Ausscheidungsprodukte der Muttertiere waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Die Futteraufnahme war in der 50 mg/kg-Gruppe marginal erniedrigt, in den anderen mit SXX 0665 behandelten Versuchsgruppen war sie nicht beeinträchtigt.

Die Körpergewichtsentwicklung der Tiere war bis einschließlich der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag mit der der Kontrolltiere vergleichbar. In der 50 mg/kg-Gruppe war die Körpergewichtszunahme während der Trächtigkeit vermutlich als Folge der erhöhten Resorptionsrate vermindert.

Behandlungsbedingte Todesfälle traten nicht auf.

Bei der Sektion der Tiere wurden keine bedeutsamen pathologisch-anatomischen Befunde erhoben. Die durchschnittlichen Lebergewichte waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst.

Bei der histopathologischen Untersuchung der Lebern wurden in der 10 mg/kg- und in der 50 mg/kg-Gruppe vermehrt zelluläre Abräumhäufchen als Folge eines verstärkten Unterganges einzelner Hepatozyten sowie eine geringe Glykogenentspeicherung gesehen.

Das Gewicht und die äußere Beschaffenheit der Placenten, das Geschlecht und das Gewicht der Feten sowie die Entwicklung des Skelettsystems waren bis einschließlich der Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht behandlungsbedingt beeinflusst. Bis einschließlich der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden keine toxikologisch bedeutsamen Befunde bezüglich der Trächtigkeitsrate, der Resorptionsrate sowie der Anzahl der Feten erhoben. In der 50 mg/kg-Gruppe waren als Folge einer erhöhten Resorptionsrate die Trächtigkeitsrate und die Fetenzahl erniedrigt. In der 2 mg/kg-Gruppe wurden hinsichtlich Anzahl und Art der Mißbildungen keine toxikologisch bedeutsamen Befunde erhoben. Ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag war die Mißbildungsrate erhöht. Hierbei handelte es sich in der 10 mg/kg-Gruppe um Veränderungen (Wirbelkörper- und Rippenveränderungen, Arthrogrypose, multiple Mißbildung), die bei dem verwendeten Kaninchenstamm spontan auftreten können. In der 50 mg/kg-Gruppe wurden Hinweise auf eine spezifische teratogene Wirkung (Gaumenspalten) von SXX 0665 gesehen.

Die ab der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtete Embryotoxizität korrelierte mit maternaltoxischen Effekten.

Die schädigungslos vertragenen Dosen waren somit: —

Muttertiere: 2 mg/kg Körpergewicht/Tag

Intrauterine Entwicklung: 2 mg/kg Körpergewicht/Tag

9. LITERATUR

- (1) LEHMANN, H. and A. NIGGESCHULZE (1971):
The Teratologic Effects of Thalidomide in Himalayan Rabbits.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 208-219
- (2) LORKE, D. and L. MACHEMER (1975):
Studies of Embryo Toxicity in Rats and Rabbits.
in: Environmental Quality and Safety, Suppl. Vol. IV.
Eds.: F. COULSTON and F. KORTE, Thieme-Verlag, Stuttgart, p. 223-229
- (3) MACHEMER, L. und E. G. STENGER (1971):
Zur Beurteilung der Foeten im teratologischen Experiment.
Modifikation der "Wilson-Technik".
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21, 144-145
- (4) WILSON, J. G. (1965):
in: Teratology, Principles and Techniques.
Eds.: J. G. WILSON and J. WARKANY, The University of Chicago Press, Chicago and London p. 262-277
- (5) DAWSON, A.B. (1926):
A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S.
Stain Techn. 1, 123-124
- (6) LORKE, D. (1963):
Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer und teratogener Wirkungen an der Ratte.
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 246, 147-151
- (7) LORKE, D. (1965):
Embryotoxische Wirkungen an der Ratte.
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250, 360-382

Confidential

10. — ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

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

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

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

Seite	
33 - 102	Daten zur Verträglichkeit für die Muttertiere
33 - 37	- Klinische Beobachtungen und pathologisch-anatomische Befunde (Einzeltierbefunde und Inzidenztabelle)
38 - 42	- Futterverbrauch (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
43 - 46	- Körpergewichte (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
47	- Korrigierte Körpergewichtszunahme (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
48	- Lebergewichte (Muttertiereinzelwerte mit Gruppenmittelwerten)
49 - 102	- Histopathologie-Bericht
103 - 167	Daten der Schnittentbindung und der Fetenbeurteilung
103 - 107	- Gewichtszunahme während der Trächtigkeit sowie während der Behandlungszeit, Corpora lutea, Implantationen, Zahl der Feten, Verluste, Fetengewicht, Placentengewicht, Knochenveränderungen, Mißbildungen (Muttertiereinzelwerte sowie Gruppenmittelwerte mit Ergebnissen der statistischen Prüfung)
108	- Geschlechtsverhältnis (Gruppenmittelwerte)
109 - 164	- Resorptionen, Fetengeschlecht, Fetengewicht, Placentengewicht, Anzahl der Feten mit Mißbildungen (Feteneinzelwerte mit wurfbezogenen Mittelwerten)
165	- Differenzierung der Resorptionen (zusammenfassende Übersicht der Muttertiereinzelwerte)
166	- Retardierungen des Skelettsystemes (Feteneinzelbefunde)
167	- Mißbildungen (Feteneinzelbefunde)

Seite	
168 - 169	Randomliste
170 - 175	Ergebnisse der Wirkstoffanalytik
170	- Freigabebefund
171	- Stabilität
172 - 173	- Homogenität
174 - 175	- Kontrollanalysen
176	Futterspezifikation
177 - 179	Klassifizierung fetaler Skelettveränderungen
180 - 182	Historische Kontrollwerte
180	- Fertilitäts- und Trächtigkeitsrate
181	- Schnittentbindung und Fetenbeurteilung
182	- Spontanmißbildungen

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

Gruppe	Tier- Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag p.c.)
Kontrolle	751	wenig Wasseraufnahme	10-12,14-16, 18-20
		wenig Kot	12,13,15-20
		weißliche Ausscheidung	19
	752	weicher Kot/Durchfall	12,27
	754	wenig Wasseraufnahme	10-12,24
		weicher Kot	22
	757	weicher Kot	2,5
	758	kleine Kotballen	11
		weicher Kot	14
		wenig Kot	17
		weißliche Ausscheidung	16,19
	760	wenig Kot	6-21,23,24
		kleine Kotballen	19-21
		wenig Wasseraufnahme	6-14,16-21, 23,24,27
	762	weicher Kot	8,9
	773	wenig Wasseraufnahme	7,15,17,29
		weißliche Ausscheidung	8
		wenig Kot	15,17-20,22, 23
		kleine Kotballen	16,17
	780	wenig Wasseraufnahme	5
	Cyste am linken Eileiter, deutliche Leberläppchen- zeichnung	29 (Sektion)	
783	wenig Kot	1	
793	wenig Kot	15-17	
	wenig Wasseraufnahme	17	
794	Cysten am rechten Eileiter	29 (Sektion)	
797	wenig Kot	15-22	
	Cyste am linken Eileiter	29 (Sektion)	

Vertraulich

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

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

Gruppe	Tier- Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag p.c.)
2 mg/kg	753	wenig Wasseraufnahme	14,17
		weißliche Ausscheidung	15,27
	764	wenig Kot	17,18
		große Cyste am linken Eierstock	29 (Sektion)
		weicher Kot	4,22
	766	wenig Kot	15,19
		wenig Wasseraufnahme	15,19
		deutliche Leberläppchen- zeichnung	29 (Sektion)
		wenig Wasseraufnahme	11,14-24,29
		wenig Kot	15-23
	771	kleine Kotballen	29
		heller Kot	22,23
		Durchfall	16
	775	wenig Kot	6,11-20
		wenig Wasseraufnahme	7,12,11
	786	wenig Kot	14-26
		kleine Kotballen	15,22-25,29
		heller Kot	26
		wenig Wasseraufnahme	14-25,29
		Cysten an beiden Eileitern	29 (Sektion)
798	Magen und Dünndarm fast leer	29 (Sektion)	
801	Cysten an beiden Eileitern	29 (Sektion)	
802	Durchfall	18	
809	wenig Kot	11,15-18	
	weißliche Ausscheidung	14	
	wenig Wasseraufnahme	16	
810	wenig Wasseraufnahme	7	
	wenig Kot	15	
	weißliche Ausscheidung	22	
	wenig Kot,		
	kleine Kotballen	16-18	
	wenig Wasseraufnahme	16,18	

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

Gruppe	Tier- Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag p.c.)
10 mg/kg	765	wenig Wasseraufnahme	12,19,22,23, 26
		weißliche Ausscheidung	4,12
		wenig Kot	9
		deutliche Leberläppchen- zeichnung,	
		Cyste am linken Eileiter	29 (Sektion)
	768	wenig Kot	3-14,16-27,29
		kleine Kotballen	8,9,14,29
		heller Kot	21,23-25
		wenig Wasseraufnahme	8-10,14,16, 18-20,22-27
	772	weicher Kot	6,14
		wenig Kot	14,18,20, 22-24
		kleine Kotballen	14,15,17
		wenig Wasseraufnahme	7,23
		blutige Ausscheidung	29
	778	weicher Kot	4
		wenig Kot	18
		deutliche Leberläppchen- zeichnung,	
		Cyste am linken Eileiter	29 (Sektion)
	788	wenig Kot	9,10
		wenig Wasseraufnahme	9
	789	weicher Kot	7,9,26,27,29
		Durchfall	15,16
		deutliche Leberläppchen- zeichnung, Leber hell,	
		Magen fast leer	29 (Sektion)
	796	wenig Kot	15-18
		Cyste am rechten Eileiter	29 (Sektion)
	799	weicher Kot	13,14,18,28
		wenig Kot	27
		Dünndarm fast leer	29 (Sektion)
	800	wenig Kot	8,20,22,29
		kleine Kotballen	8,20,27-29
		weiße Tränen	8
		Cyste am rechten Eileiter	29 (Sektion)
	803	Magen leer,	
		Cyste am rechten Eileiter	29 (Sektion)
	804	wenig Kot	15,16
	807	wenig Kot	2,3,10-19

Symptome und Beobachtungen bei den Muttertieren

Gruppe	Tier- Nr.	Symptome und Beobachtungen	Beobachtung (Tag p.c.)
50 mg/kg	755	weicher Kot	11
		wenig Kot	15,17
	756	wenig Wasseraufnahme	15
		wenig Kot	16,17
	759	wenig Kot	10,11,15-17
		weicher Kot	10,11
		wenig Wasseraufnahme	15-17
	763	Cyste am linken Eileiter	29 (Sektion)
	767	wenig Wasseraufnahme	8
	774	weicher Kot	3,5,14
		wenig/kein Kot	8-13,15-27
		kleine Kotballen	17
		wenig Wasseraufnahme	7-26
		deutliche Leberläppchen- zeichnung,	
		Cysten an beiden Eileitern	29 (Sektion)
	776	wenig Wasseraufnahme	6-11,13, 15-23,28
		kleine Kotballen	8,14-22
		wenig Kot	18-22,29
		Cyste am linken Eileiter, deutliche Leberläppchen- zeichnung	
		Cyste im Lebergewebe	29 (Sektion)
	777	weicher Kot	3,12,14, 17-21,29
		kleine Kotballen	15,16
		wenig Wasseraufnahme	5-9,11-19, 21-23,28
	blutige Ausscheidung	5	
779	wenig Wasseraufnahme	4,5,16	
	wenig Kot	6,8	
	blutige Ausscheidung	18-23	
	blutige Vagina	18	
	Cyste am rechten Eileiter, Cyste im Lebergewebe	29 (Sektion)	
781	wenig Kot	4,5,22	
	Cyste am linken Eileiter	29 (Sektion)	
782	blutige Ausscheidung	16-18	
	wenig Kot	16	
	weicher Kot	17	
787	wenig Kot	14,15	

Vertraulich

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

S X X 0 6 6 5

Study no.: T9037397

Inzidenztabelle aufgetretener Symptome und Beobachtungen

Symptome und Beobachtungen	Dosis (mg/kg KGW/Tag)			
	0	2	10	50
Kotveränderungen				
- wenig/kein Kot	7	8	10	9
- weicher Kot/Durchfall	5	3	4	5
- kleine Kotballen	3	3	3	3
- heller Kot	0	2	1	0
Ausscheidungen				
- weißliche	3	3	1	0
- blutige	0	0	1	3
blutige Vagina	0	0	0	1
weiße Tränen	0	0	1	0
wenig Wasseraufnahme	6	8	4	7
bei der Sektion				
- Cyste(n) an Eileiter bzw. Eierstock	3	3	5	5
- Leberläppchenzeichnung	1	1	3	2
- Lebergewebe hell	0	0	1	0
- Cyste im Lebergewebe	0	0	0	2
- Magen/Dünndarm (fast) leer	0	1	3	0

FOOD CONSUMPTION (G)

Group: Control (0 mg/kg) Study No.: T9037397

S X X 0 6 6 5

Day p.c.

Animal No.	0-6	6-10	10-14	14-19	19-24	24-29	0-29
751	408	178	59	24	186	403	1258
752	513	361	320	238	374	291	2097
754	399	217	194	265	287	257	1619
757	339	196	230	346	338	387	1836
758	440	206	185	166	277	403	1677
760	353	66	43	38	210	369	1079
762	413	288	316	337	391	450	2195
773	363	199	173	66	178	235	1214
780	440	272	251	379	349	310	2001
783	381	262	271	326	335	408	1983
785	409	293	272	282	369	502	2127
790	350	273	288	343	396	470	2120
793	586	317	178	216	415	397	2109
794	393	249	207	285	436	388	1958
797	502	228	231	100	251	447	1759
sum	6289	3605	3218	3411	4792	5717	27032
g/animal	419	240	214	227	319	381	1802
g/animal/day	70	60	54	45	64	76	62

Confidential

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

FOOD CONSUMPTION (G)

Group: 2 mg/kg

S X X 0 6 6 5

Day p.c.

Study No.: T9037397

Animal No.	Day p.c.						
	0-6	6-10	10-14	14-19	19-24	24-29	0-29
753 *	372	230	263	186	375	392	1818
761	418	279	311	372	373	384	2137
764	367	246	170	167	334	388	1672
766	355	174	134	35	149	310	1157
770	514	314	274	373	354	401	2230
771	291	148	88	189	335	411	1462
775	397	216	133	49	43	194	1032
786	505	288	269	365	400	375	2202
795	379	226	259	321	313	353	1851
798	415	259	254	336	355	507	2126
801	463	353	258	416	484	519	2493
802	341	165	125	152	310	295	1388
808	405	283	257	353	412	468	2178
809	525	313	278	304	344	287	2051
810	358	240	199	191	300	346	1634
sum	5733	3504	3009	3623	4506	5238	25613
g/animal	410	250	215	259	322	374	1830
g/animal/day	68	63	54	52	64	75	63

* not used for calculation - not pregnant

FOOD CONSUMPTION (G)

Group: 10 mg/kg S X X 0 6 6 5 Study No.: T 9037397

Day p.c.

Animal No.	0-6	6-10	10-14	14-19	19-24	24-29	0-29
765	387	276	226	276	395	385	1945
768	215	46	30	80	141	212	724
772	392	206	145	190	102	198	1233
778	417	192	193	234	375	423	1834
788	467	201	280	413	379	315	2055
789	421	309	258	208	218	352	1766
791	426	243	244	360	407	477	2157
796	515	282	258	154	360	450	2019
799	517	232	281	339	386	270	2025
800	283	139	230	177	165	212	1206
803	424	251	307	374	421	400	2177
804	437	187	166	199	343	341	1673
805	372	245	244	319	340	332	1852
807*	333	200	151	209	277	296	1466
sum	5273	2809	2862	3323	4032	4367	22666
g/animal	406	216	220	256	310	336	1744
g/animal/day	68	54	55	51	62	67	60

*not used for calculation - not pregnant

FOOD CONSUMPTION (G)

Group: 50 mg/kg SXX 0665 Study No.: T9037397

Day p.c.

Animal No.	0-6	6-10	10-14	14-19	19-24	24-29	0-29
755	393	268	210	257	342	463	1933
756	409	247	224	145	282	341	1648
759	332	151	156	118	211	334	1302
763	408	217	227	275	349	409	1885
767	553	370	327	397	437	406	2510
774	453	48	72	5	12	189	779
776	421	116	117	74	188	192	1108
777*	432	205	239	264	219	313	1672
779*	333	155	213	252	281	315	1549
781	381	271	188	241	288	386	1755
782	337	261	198	200	309	376	1681
787	372	212	161	308	281	418	1752
sum	4059	2161	1880	2020	2699	3514	16353
g/animal	406	216	188	202	270	351	1635
g/animal/day	68	54	47	40	54	70	56

* not used for calculation - not pregnant

Food Consumption during Pregnancy

Mean Values (g/animal/day)

Dose mg/kg	n	Tag p.c.						
		0-6	6-10	10-14	14-19	19-24	24-29	0-29
0	\bar{x}	70	60	54	45	64	76	62
	SD	11.44	17.41	20.40	24.11	16.73	15.46	12.59
2	\bar{x}	68	63	54	52	64	75	63
	SD	11.66	15.09	17.87	25.18	21.80	17.67	15.32
10	\bar{x}	68	54	55	51	62	67	60
	SD	13.88	17.11	18.32	19.89	22.32	18.42	14.98
50	\bar{x}	68	54	47	40	54	70	56
	SD	10.58	22.81	17.27	23.54	22.92	18.52	16.54

BODY WEIGHT (G)

T9037397

SXX 0665

Group: Control

Animal No.	Gestation day																		
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	29				
751	3404	3294	3291	3270	3249	3245	3224	3204	3204	3188	3197	3147	3117	3130	3327				
752	2546	2693	2678	2670	2708	2747	2724	2759	2727	2733	2717	2740	2747	2738	2785				
754	2782	2780	2764	2757	2748	2733	2723	2715	2715	2736	2718	2731	2735	2726	2706				
757	2508	2456	2480	2457	2470	2465	2443	2477	2472	2469	2466	2468	2515	2517	2615				
758	2841	2809	2797	2778	2785	2772	2771	2777	2788	2772	2776	2779	2779	2770	2905				
760	2942	2869	2840	2796	2798	2778	2777	2739	2746	2740	2723	2713	2687	2675	2799				
762	2634	2743	2738	2732	2730	2748	2731	2758	2777	2800	2806	2841	2850	2890	3092				
773	3029	2994	2986	2999	2969	2982	2988	2985	2982	3006	2983	2997	2973	2973	2960				
780	2852	2811	2781	2797	2779	2769	2769	2756	2761	2778	2770	2760	2774	2801	2734				
783	2462	2476	2481	2480	2443	2501	2467	2469	2484	2503	2541	2561	2546	2562	2742				
785	2549	2494	2542	2505	2501	2505	2518	2538	2537	2549	2556	2551	2569	2558	2704				
790	2282	2287	2317	2321	2331	2330	2338	2334	2351	2380	2399	2415	2418	2428	2531				
793	3095	3089	3105	3084	3085	3106	3046	3027	3012	2991	2971	2972	2979	2989	3119				
794	2561	2566	2566	2577	2553	2532	2511	2545	2548	2538	2580	2627	2633	2640	2836				
797	2824	2847	2848	2807	2839	2815	2773	2775	2793	2782	2833	2783	2817	2796	2936				

N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mean	2754.1	2747.2	2747.6	2735.3	2732.5	2735.2	2720.2	2723.9	2726.5	2731.0	2735.7	2739.0	2742.6	2746.2	2852.7
SD	290.1	264.6	255.0	251.9	249.0	247.2	241.2	230.6	226.7	220.0	211.8	200.1	190.8	193.5	209.1

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

BODY WEIGHT (G)

T9037397

SXX 0665

Group: 2 mg/kg

Animal No.	Gestation day														
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	29
753*	2837	2790	2759	2777	2755	2766	2744	2723	2711	2707	2703	2646	2594	2564	2666
761	2826	2799	2800	2813	2790	2791	2792	2782	2807	2828	2846	2839	2833	2842	2716
764	2911	2855	2840	2835	2838	2838	2823	2829	2844	2844	2827	2821	2796	2822	2990
766	3105	3071	3067	3067	3066	3052	3050	3036	3040	3032	3039	3011	2990	2990	3091
770	3183	3233	3208	3258	3200	3183	3202	3175	3186	3216	3233	3229	3266	3240	3300
771	2904	2795	2756	2766	2752	2773	2748	2738	2747	2757	2760	2754	2727	2733	2916
775	3212	3176	3176	3181	3176	3170	3165	3164	3158	3143	3147	3133	3101	3100	3056
786	2685	2668	2663	2676	2667	2667	2654	2660	2676	2679	2698	2712	2699	2703	2775
795	2759	2638	2621	2619	2642	2621	2607	2597	2596	2613	2608	2609	2595	2598	2597
798	2454	2465	2485	2470	2481	2473	2462	2514	2498	2515	2537	2571	2542	2530	2721
801	2388	2513	2516	2489	2497	2500	2502	2547	2552	2594	2641	2656	2694	2659	2948
802	2733	2668	2653	2639	2620	2610	2616	2609	2599	2616	2612	2606	2609	2613	2807
808	2155	2164	2158	2171	2196	2184	2212	2208	2201	2228	2237	2291	2260	2251	2558
809	2880	2845	2831	2831	2815	2823	2833	2788	2802	2839	2843	2837	2838	2864	2906
810	2749	2733	2684	2685	2675	2680	2698	2676	2683	2683	2689	2685	2677	2661	2834
N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean	2781.7	2758.8	2747.0	2750.0	2743.9	2740.4	2740.3	2737.4	2742.1	2756.2	2765.5	2768.1	2759.1	2757.6	2872.5
SD	299.0	284.0	280.4	288.7	274.7	274.1	272.2	261.4	265.3	259.0	257.4	241.5	248.3	248.7	200.8

* not used for calculation - not pregnant

BODY WEIGHT (G)

T9037397

SXX 0665

Group: 10 mg/kg

Animal No.	Gestation day														
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	29
765	2760	2753	2752	2762	2770	2755	2754	2769	2770	2783	2828	2819	2826	2870	2951
768	2986	2890	2857	2823	2819	2828	2836	2810	2820	2839	2800	2785	2797	2785	2742
772	2836	2838	2821	2816	2796	2784	2785	2770	2777	2779	2783	2793	2795	2790	2732
778	2527	2556	2546	2539	2543	2546	2531	2531	2560	2580	2609	2636	2634	2639	2804
788	2224	2245	2253	2263	2168	2167	2172	2184	2218	2239	2255	2305	2330	2293	2321
789	2695	2697	2688	2686	2707	2702	2710	2703	2723	2742	2725	2721	2716	2724	2892
791	2241	2314	2305	2293	2295	2280	2292	2289	2301	2322	2355	2372	2347	2357	2561
796	2574	2613	2601	2614	2615	2604	2593	2604	2605	2626	2607	2595	2635	2593	2847
799	3024	2986	2979	2958	2944	2930	2928	2935	2928	2940	2940	2921	2947	2952	2969
800	2705	2639	2633	2625	2602	2591	2604	2609	2615	2623	2638	2642	2655	2634	2649
803	2699	2787	2729	2751	2721	2754	2746	2761	2805	2791	2847	2850	2865	2888	3092
804	2535	2551	2533	2514	2494	2517	2512	2536	2539	2535	2537	2585	2548	2562	2713
805	2480	2465	2472	2448	2401	2418	2415	2416	2406	2401	2417	2413	2408	2412	2428
806##	2018	2132	2098	2062	2043	2073	2077	2068	2098	2077	2085	2079	2094	2089	2268
807*	2671	2667	2663	2662	2651	2570	2581	2540	2523	2526	2531	2519	2540	2513	2443

N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Mean	2637.4	2641.1	2628.4	2622.5	2605.8	2605.8	2606.0	2609.0	2620.5	2630.8	2641.6	2659.0	2654.1	2653.8	2746.2
SD	244.4	217.5	209.7	207.6	222.3	220.9	219.7	216.4	213.4	211.3	206.8	192.7	199.1	208.3	218.5

* not used for calculation - not pregnant
##

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

BODY WEIGHT (G)

T9037397

SXX 0665

Group: 50 mg/kg

Animal No.	Gestation day																		
	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	29				
755	2620	2620	2635	2649	2644	2623	2631	2648	2650	2686	2679	2693	2703	2754	2939				
756	2703	2685	2681	2662	2687	2674	2671	2697	2690	2669	2634	2597	2630	2635	2754				
759	2857	2828	2845	2823	2789	2766	2808	2784	2780	2797	2806	2781	2774	2772	2855				
763	2875	2860	2843	2831	2812	2807	2804	2799	2820	2815	2805	2820	2814	2825	2872				
767	2986	3058	3059	3046	3024	3017	3008	3003	3000	3000	3004	3007	3003	3018	3004				
769##	2596	2640	2623	2609	2590	2569	2588	2568	2567	2579	2597	2584	2597	2593	2686				
774	3589	3522	3494	3468	3454	3462	3429	3421	3408	3409	3438	3403	3357	3350	3261				
776	3307	3268	3261	3228	3209	3206	3191	3194	3182	3181	3181	3158	3161	3126	3038				
777*	3339	3269	3252	3260	3244	3259	3253	3241	3222	3202	3172	3171	3172	3175	3185				
779*	2926	2896	2884	2878	2854	2860	2870	2858	2840	2852	2833	2812	2804	2787	2759				
781	2811	2733	2742	2703	2696	2669	2675	2676	2667	2685	2687	2694	2703	2688	2702				
782	2799	2717	2712	2697	2713	2721	2713	2704	2695	2729	2720	2755	2725	2735	2714				
784##	2543	2536	2467	2531	2396	2415	2388	2421	2394	2405	2398	2419	2436	2436	2516				
787	2417	2383	2360	2332	2371	2348	2375	2352	2365	2386	2380	2410	2406	2411	2591				
792##	2509	2457	2453	2443	2417	2430	2383	2373	2370	2355	2347	2355	2336	2327	2324				

N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	2896.4	2867.4	2863.2	2843.9	2839.9	2829.3	2830.5	2827.8	2825.7	2835.7	2833.4	2831.8	2827.6	2831.4	2873.0
SD	336.4	332.8	328.5	325.4	310.7	319.3	304.0	304.3	298.6	291.2	301.9	287.4	275.6	267.8	196.6

* not used for calculation - not pregnant
##

Body Weight Gain (corrected) during Pregnancy (Day 0 - 29 p.c.)

Individual Values and Means

0 mg/kg		2 mg/kg		10 mg/kg		50 mg/kg	
Animal no.	B.w.g. g						
751	-609	753*	-191	765	-166	755	-110
752	+ 11	761	-390	768	-406	756	-280
754	-172	764	-329	772	-299	759	-324
757	-197	766	-282	778	- 93	763	-141
758	-285	770	- 99	788	- 92	767	- 70
760	-371	771	-387	789	-256	769**	----
762	+ 59	775	-479	791	- 3	774	-572
773	-395	786	-136	796	-140	776	-372
780	-201	795	-312	799	-310	777*	-189
783	-187	798	-135	800	-344	779*	-193
785	-146	801	+ 53	803	-175	781	-302
790	- 13	802	-415	804	-219	782	-241
793	-326	808	- 22	805	-136	784**	----
794	- 81	809	-320	806**	----	787	-220
797	-315	810	-294	807*	-247	792**	----
n	15	14		13		10	
\bar{x}	-215.2	-253.4		-203.0		-263.2	
SD	175.67	159.00		115.42		145.59	

* not used for calculation - not pregnant (no viable fetuses)

** not used for calculation - uterusanomaly

Liver Weights

Individual Values and Means

0 mg/kg		2 mg/kg		10 mg/kg		50 mg/kg	
Anim. no.	L.w. g	Anim. no.	L.w. g	Anim. no.	L.w. g	Anim. no.	L.w. g
751	69.05	753	61.46	765	48.96	755	57.16
752	57.37	761	55.41	768	47.84	756	51.39
754	58.68	764	59.27	772	46.23	759	58.67
757	57.37	766	46.11	778	54.36	763	61.07
758	51.11	770	67.80	788	45.48	767	69.42
760	61.96	771	66.65	789	51.42	774	108.41+
762	59.11	775	52.67	791	52.23	776	63.71
773	49.68	786	78.13	796	55.66	777	51.89
780	52.05	795	59.41	799	63.77	779	44.72
783	44.88	798	47.83	800	45.02	781	63.07
785	64.17	801	67.29	803	60.92	782	53.23
790	52.47	802	47.62	804	44.98	787	49.36
793	71.99	808	45.20	805	49.78		
794	56.57	809	53.34	807	51.68		
797	58.77	810	48.73				
n	15		15		14		11
\bar{x}	57.68		57.13		51.31*		56.70
SD	7.22		9.73		5.79		7.31

+ not used for calculation

* significant difference to Control

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :

T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665

PATHOL. NR.: 03507 RIN

TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.

DATUM : 06-AUG-91

SPONSOR : BAYER AG

PDS PATHDATA SYSTEM TM

ERSTELLT VON: Dr. M. RINKE
Pathologe

PATHOLOGIEBERICHT :

SEITE : I
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE:

AUTHENTIZITAETSNACHWEIS	1
ZUSAMMENFASSENDEr TEIL ZUSAMMENFASSUNG	2
METHODEN	3
ERGEBNISSE	4 - 5
SCHLUSSFOLGERUNGEN	6 - 7
ZEICHENERKLAERUNG	8
INZIDENZ-TABELLEN INZIDENZ UND SCHWEREGRADE NICHT-NEOPLAST. VERAEND. PER ORGAN/GRUPPE/SEX SEKTIONSSTATUS: K0	9 - 10
EINZELBEFUNDE TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE	11 - 18
TIERDATEN DOSISGRUPPE 01	19
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE 01	20 - 27
TIERDATEN DOSISGRUPPE 02	28
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE 02	29 - 36
TIERDATEN DOSISGRUPPE 03	37
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE 03	38 - 44

PATHOLOGIEBERICHT :

SEITE : II
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE:

TIERDATEN DOSISGRUPPE 04

45

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE
BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE 04

46 - 51

PATHOLOGIEBERICHT :

SEITE : 1
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665

TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.

SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN

DATUM : 06-AUG-91

PDS PATHDATA SYSTEM TM

AUTHENTIZITAETSNACHWEIS

Ich versichere,

dass dieser Pathologiebericht von mir erstellt wurde.



Dr. M. RINKE
Pathologe

DATEN UEBERPRUEFT VON:



Dr. G. LUCKHAUS
ABTEILUNGSLEITER PATHOLOGIE

BAYER AG
Fachbereich Toxikologie
D-5600 Wuppertal

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 2
T9037397

TESTARTIKEL	: SXX 0665	PATHOL. NR.:	03507 RIN
TESTSYSTEM	: KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.	DATUM	: 06-AUG-91
SPONSOR	: BAYER AG	PDS PATHDATA SYSTEM	TM

ZUSAMMENFASSUNG

Die orale Verabreichung von SXX 0665 an weibliche Kaninchen im Rahmen einer Untersuchung auf embryotoxische Wirkung in den Dosierungen von 0 - 2 - 10 - 50 mg/kg fuehrte an der histologisch untersuchten Leber zu morphologisch fassbaren Veraenderungen bei Tieren der mittleren und oberen Dosisgruppe. Diese aeusserten sich in einer leichten Glykogenentspeicherung und einem vermehrten Auftreten zellulaerer Abraumhaefchen, die als Ausdruck eines stattgehabten verstaerkten Untergangs einzelner Hepatozyten gedeutet werden.

Alle anderen im Bericht aufgefuehrten Befunde sind als Spontanveraenderungen anzusehen. Aus Sicht der Pathologie wurde die Dosis von 2 mg/kg SXX 0665 in bezug auf die Leber schaedigungslos vertragen.

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDER TEIL

SEITE : 3
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

METHODEN

Als Versuchstiere fuer die vorliegende histologische Untersuchung dienten 60 weibliche Kaninchen vom Stamm CHBB : HM aus der Zucht der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, die im Rahmen einer Untersuchung auf embryotoxische Wirkung nach oraler Verabreichung SXX 0665 in den Dosierungen 0 - 2 - 10 - 50 mg/kg erhalten hatten. Fuer die histopathologische Untersuchung wurde den vier Dosisgruppen die Gruppendifinition 01 - 04 zugeordnet.

Alle Tiere wurden am 11. Tag (Tag 29 p.c.) nach der letzten Behandlung getoetet und im Rahmen der Schnittentbindung pathologisch-anatomisch untersucht. Aufgrund von Uterusanomalien wurden 4 Tiere (806, Gruppe 03 und 769, 784 und 792, Gruppe 04) aus dem Versuch eliminiert.

Von allen 56 Muttertieren wurde nur die Leber in 10 %igem waessrigen Formaldehyd fixiert und anschliessend in Paraplast eingebettet. Es wurden ca. 5 µm dicke Schnitte hergestellt, die mit Haemalaun-Eosin (HE) gefaerbt wurden.

Die uebermittelten makroskopischen Befunde wurden off-line, die Ergebnisse der histologischen Untersuchung on-line in das PATHDATA Computer-Programm eingegeben.

Das Material wird im Institut fuer Toxikologische Pathologie der BAYER AG unter der laufenden Pathologie-Nr. 3507 gefuehrt.

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDER TEIL

SEITE : 4
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665 PATHOL. NR.: 03507 RIN
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O. DATUM : 06-AUG-91
SPONSOR : BAYER AG PDS PATHDATA SYSTEM TM

ERGEBNISSE

1. MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

Bei der Sektion wurden bei mehreren Tieren aus allen Gruppen (Tiere 780, 794, 797 = Gruppe 01; 775, 798 = Gruppe 02; 765, 778, 796, 800, 803 = Gruppe 03; 763, 774, 776, 779, 781 = Gruppe 04) Zysten an den Eileitern und bei einem Tier (753, Gruppe 02) am linken Eierstock beobachtet. Bei Tier 786 (Gruppe 02) war bei der Sektion der Magen und der Duendarm, bei den Tieren 789 und 803 aus der Gruppe 03 nur der Magen und bei Tier 799 aus dieser Gruppe nur der Duendarm fast leer. Diese Organe sollten histologisch nicht untersucht werden.

Bei je 1 Tier der Gruppen 02 und 03 sowie bei 2 Tieren der Gruppe 04 waren Implantationsstellen im Uterus aber keine lebenden Feten vorhanden (Tiere 753, 807, 777, 779).

In der Leber zeigte je 1 Tier der Gruppen 01 (Nr. 780), 02 (Nr. 764) und 04 (Nr. 774) sowie 3 Tiere der Gruppe 03 (Nrn. 765, 778, 789) eine deutliche Zeichnung der Leberlaepchen. Bei dem letztgenannten Tier 789 war die Leber zudem auffaellig hell. Bei zwei Tieren (776, 779) aus der Gruppe 04 wurden bei der Sektion Zysten im Lebergewebe beobachtet.

2. HISTOLOGISCHE BEFUNDE

Die histologische Untersuchung ergab eine Reihe von Leberbefunden, die zum Teil auf die Behandlung zurueckzufuehren sind, zum ueberwiegenden Teil aber spontan entstanden sein duerften. So fand sich bei den mit 10 bzw. 50 mg/kg SXX 0665 behandelten Tieren (Gruppen 03 und 04) gegenueber den Kontrolltieren und den Tieren der Gruppe 02 (2 mg/kg) ein optisch dichteres Zytoplasma der Hepatozyten, das sich in einer verstaerkten Anfaerbbarkeit der Leberzellen aeusserte. Hiervon waren relativ haeufig auch die sonst eher wabig erscheinenden periportal gelegenen Zellen betroffen. Zwei Tiere der obersten Dosis (Nrn. 763, 777) wiesen zudem eine geringgradige, zentrolobulaere Leberzellhypertrophie auf. Ebenfalls vermehrt gegenueber den Tieren der Gruppen 01 und 02 war das Auftreten und der Auspraegungsgrad von fokalen Rundzellinfiltraten, bei denen es sich in der Mehrzahl um nodulaere Kupfferzellproliferate (zellulaere Abraumhaefchen) handelte, bei den Tieren der mittleren und oberen Dosisgruppe zu beobachten (Gruppe 03 - 9/14 und Gruppe 04 - 8/12 Tieren).

Vertraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 5
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

ERGEBNISSE

Relativ gleichmaessig ueber alle Gruppen verteilt fand sich eine teils diffuse, teils auf die Laeppchenperipherie beschraenkte ueberwiegend grosstropfige Vakuolisierung von Leberzellen. Hierbei handelt es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um Fetteinschluesse. Bei zwei Tieren war dieser Befund hochgradig (Tier 775, Gruppe 02) bzw. hoechstgradig (Tier 774, Gruppe 04) ausgepraegt. Bei einzelnen Tieren wurden fokale im Parenchym gelegene Herde von grossen, optisch leeren Zellen gefunden, die als Fettzellfokus bezeichnet wurden. Ausser bei den schon makroskopisch aufgefallenen Tieren 776 und 779 mit Zystenbildung aus der Gruppe 04 (50 mg/kg) wies ein weiteres Tier aus der Gruppe 02 (Nr. 753, 2 mg/kg) eine mittelgradige Zystenbildung auf. Diese Zysten waren von einem Endothel ausgekleidet und mit einer wabig-wolkigen Fluessigkeit gefuellt. Sie waren fast ausschliesslich subkapsulaer gelegen.

Periportale, z.T. sehr ausgepraegte Rundzellularinfiltrate, fanden sich bei mehreren Tieren, ebenfalls nahezu gleichmaessig ueber alle Gruppen verteilt. Einzelne fokale Nekroseherde fanden sich bei 2 Tieren aus der Kontrollgruppe und je 1 Tier aus den Dosisgruppen. Diese Nekroseherde wurden zum Teil von Riesenzellen und/oder (pseudo)eosinophilen Granulozyten und Blutungen begleitet. Je 1 Tier aus den Gruppen 01, 02, 03 wies paravasal schmutzig-gelbe Pigmente auf, ein Tier aus der Dosisgruppe 02 (Nr. 795) zeigte eine hochgradige Ablagerung eines braun-gelben Pigmentes, welches sowohl in der Laeppchenperipherie (Portalfelder und Interstitien) als auch in den Leberzellen selbst auftrat. Bemerkenswert war dabei das unvermittelte Auftreten der Pigmentierung neben voellig unauffaelligem Gewebe innerhalb eines Leberlappens.

Drei Tiere schliesslich fielen durch eine verminderte Anfaerbbarkeit der Hepatozyten und deren pflanzenzellartige Struktur auf (Nrn. 793, Gruppe 01; 786, Gruppe 02; 799, Gruppe 03), bei einem Tier fand sich fokale eine sehr geringgradige Gallengangsproliferation (Nr. 791, Gruppe 03).

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 6
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die histologische Untersuchung der Leber von 56 weiblichen Kaninchen, die im Rahmen einer Studie auf eine moegliche embryotoxische Wirkung mit SXX 0665 in den Dosierungen 0 - 2 - 10 - 50 mg/kg behandelt wurden, ergab bei Tieren der mittleren und oberen Dosisgruppe morphologische Veraenderungen, die auf die Substanz zurueckzufuehren sind.

Hierbei handelte es sich zum einen um ein optisch dichteres Zytoplasma der Hepatozyten bei 7/14 Tieren der Gruppe 03 (10 mg/kg) und bei 9/12 Tieren der Gruppe 04 (50 mg/kg), dem naechstliegend ein verringertes intrazellulaerer Glykogengehalt zugrunde liegt. Auch bei nichttragenden Tieren dieser beiden Gruppen wurde der Befund erhoben, waehrend die Leber eines nichttragenden Tieres der Gruppe 02 hinsichtlich der Anfaerbbarkeit unauffaellig war. Als Ausdruck einer gesteigerten Leberfunktion zeigten zwei Tiere der obersten Dosisgruppe eine leichte hepatozellulaere Hypertrophie.

Zum andern war ebenfalls bei den Tieren der Gruppen 03 und 04 gegenueber der Kontrollgruppe und der Gruppe 02 vermehrt (9/14 bzw. 8/12 gegenueber 4 bzw. 5/15 Tieren) eine fokale Infiltration mit Rundzellen zu beobachten. Hierbei handelte es sich vorwiegend um nodulaere Kupfferzellproliferate, die als Hinweis auf eine Abraumtaetigkeit vermehrt zugrundegelegener Zellen angesehen werden. Frische Einzelzellnekrosen wurden dagegen nicht beobachtet. Diese waren jedoch auch nicht zu erwarten, da zwischen dem Behandlungsende und der Toetung der Muttertiere 11 Tage lagen.

Die ueber alle Gruppen gleichmaessig verteilte Vakuolisierung der Leberzellen ist Ausdruck einer substanzunabhaengigen, traechtigkeitsbedingten Verfettung, bei den vier nichttragenden Tieren war dieser Befund nicht zu erheben. Die hoch- bzw. hoechstgradige Leberverfettung von je 1 Tier der Gruppen 02 (2 mg/kg) und 4 (50 mg/kg) ist Ausdruck einer sogenannten Gestationshepatose bzw. Gestationstoxikose, die bei Kaninchen als Spontanveraenderung bekannt ist.

Die Fettzellherde werden, ebenso wie die bei zwei Tieren makroskopisch und bei einem weiteren Tier histologisch beobachteten Zysten, bei denen es sich vermutlich um erweiterte Lymphgaenge des oberflaechlichen Lymphnetzes der Organkapsel handelt, als behandlungsunabhaengige Spontanveraenderungen angesehen. Die periportal, zum Teil recht stark ausgepraegten Rundzellinfiltrate sind aus anderen Studien bekannt und auf eine in Kaninchenbestaenden weitverbreitete Encephalitozoonose zurueckzufuehren.

PATHOLOGIEBERICHT :
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 7
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Auch die in Einzelfaellen beobachteten Nekroseherdchen, Pigmentierungen und die gesteigerte Glykogenspeicherung bei 3 Tieren, die sich in einer verminderten Anfaerbbarkeit der Hepatozyten aeusserte, werden als Veraenderungen im Normbereich angesehen und sind aus Studien mit Tieren gleichen Alters und gleicher Herkunft bekannt.

Aus Sicht der Pathologie wurde die Dosis von 2 mg/kg SXX 0665 von tragenden Kaninchen, soweit es die Leber betraf, schaedigungslos vertragen.

ENDE BERICHTSABSCHNITT

PATHOLOGIEBERICHT :

SEITE : 8
T9037397

TESTSUBSTANZ	: SXX 0665	PATHOL. NR.:	03507 RIN
TESTSYSTEM	: KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.	DATUM	: 06-AUG-91
SPONSOR	: BAYER AG	PDS PATHDATA SYSTEM	TM

ZEICHENERKLAERUNG

ZEICHENERKLAERUNG - TIERBEZOGEN

F = WEIBLICHES TIER
KO = TOETUNG BEI VERSUCHSENDE
n<10 = BASIS KLEINER ALS 10, KEIN PROZENTWERT BERECHNET

ZEICHENERKLAERUNG - ORGANBEZOGEN

G = MAKROSKOP. BEFUND HISTOLOGISCH UNTERSUCHT
! = MAKROSKOP. BEFUND HISTOLOGISCH NICHT UNTERS.
' = HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG NICHT ERFORDERLICH
+ = ORGAN UNTERSUCHT. BEFUNDE VORHANDEN
- = ORGAN UNTERSUCHT, KEIN BESONDERER BEFUND

ZEICHENERKLAERUNG - BEFUNDBEZOGEN

GRAD 1 = MINIMAL / SEHR WENIG(E) / SEHR KLEIN(E)
GRAD 2 = GERINGGRADIG / WENIG(E) / KLEIN(E)
GRAD 3 = MITTELGRADIG / MAESSIGE ZAHL / MITTELGROSS
GRAD 4 = HOCHGRADIG / VIEL(E) / GROSS(E)
GRAD 5 = EXTREM STARK / EXTREM VIEL(E) / EXTREM GROSS
* = KOMMENTAR IM EINZELTIERBLATT

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
INZIDENZ-TABELLEN

SEITE : 9
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

INZIDENZ UND SCHWEREGRADE NICHT-NEOPLAST. VERAEND. PER ORGAN/GRUPPE/SEX
SEKTIONSSTATUS: K0

ORGAN/BEFUND	GESCHLECHT :				WEIBLICH
	DOSISGRUPPE:	01	02	03	
	TIERZAHL:	15	15	14	12
LEBER	UNTERS. ::	15	15	14	12
- VERST.ANFAERBBARKHEIT	:	3	4	7	9
	PROZENT BETROFFEN :	20	27	50	75
	DURCHSCHN. GRAD :	1.3	1.3	1.6	1.9
- LEBERZELLHYPERTROPH.	:				2
	PROZENT BETROFFEN :				17
	DURCHSCHN. GRAD :				1.5
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	:	4	5	9	8
	PROZENT BETROFFEN :	27	33	64	67
	DURCHSCHN. GRAD :	1.3	1.0	1.4	1.5
- HEPATOZELL.VAKUOLIS.	:	7	5	7	5
	PROZENT BETROFFEN :	47	33	50	42
	DURCHSCHN. GRAD :	1.6	2.0	1.9	2.2
- FETTZELLFOKUS	:	1	5	1	2
	PROZENT BETROFFEN :	7	33	7	17
	DURCHSCHN. GRAD :	1.0	1.0	1.0	1.0
- ZYSTE(N)	:		1		2
	PROZENT BETROFFEN :		7		17
	DURCHSCHN. GRAD :		3.0		1.5
- PERIPORT.RUNDZELLINF	:	6	7	8	7
	PROZENT BETROFFEN :	40	47	57	58
	DURCHSCHN. GRAD :	1.5	1.7	2.0	1.3
- FOKALE NEKROSE(N)	:	2	1	1	1
	PROZENT BETROFFEN :	13	7	7	8
	DURCHSCHN. GRAD :	1.0	1.0	2.0	2.0
- FOK.GALLENANGANGSPROL.	:				1
	PROZENT BETROFFEN :				7
	DURCHSCHN. GRAD :				1.0

PATHOLOGIEBERICHT :
INZIDENZ-TABELLEN

SEITE : 10
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

INZIDENZ UND SCHWEREGRADE NICHT-NEOPLAST. VERAEND. PER ORGAN/GRUPPE/SEX
SEKTIONSSTATUS: KO

ORGAN/BEFUND	GESCHLECHT :				WEIBLICH
	DOSISGRUPPE:	01	02	03	
	TIERZAHL:	15	15	14	12
- PERIVASALE PIGMENTE	:	1	1	1	
PROZENT BETROFFEN :		7	7	7	
DURCHSCHN. GRAD :		1.0	1.0	2.0	
- PIGMENTATION	:		1		
PROZENT BETROFFEN :			7		
DURCHSCHN. GRAD :			4.0		
- VERM. ANFAERBBARKETT	:	1	1	1	
PROZENT BETROFFEN :		7	7	7	
DURCHSCHN. GRAD :		1.0	3.0	3.0	

ENDE BERICHTSABSCHNITT

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 11
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

TIERNUMMER :

	751	752	754	757	758	760	762	773	780	783
	FKO									
LEBER	+	+	+	+	-	+	+	+	+G	+
- VERST.ANFAERBBARKETT	.	1.	2*	.
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	1.	.	1.	1.	2.	.
- HEPATZELL.VAKUOLIS.	3.	.	1.	.	.	1.	.	2.	.	2.
- PERIPIPT.RUNDZELLINF	.	1.	.	3.	.	.	1.	1.	1.	.
- FOKALE NEKROSE(N)	.	.	1*	1.
- PERIVASALE PIGMENTE	.	.	.	1.
.....	/	/	/	/	/	/	/	/	/!	/
EILLETTER	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
OVARIEN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
MAGEN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
DUENNDAERM	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 12
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

TIERNUMMER :

	785	790	793	794	797
	FKO	FKO	FKO	FKO	FKO
LEBER	+	+	+	+	+
- VERST.ANFAERBBARKETT	1.
- HEPATIZELL.VAKUOLIS.	.	.	1.	.	1.
- FETTZELLFOKUS	.	1.	.	.	.
- PERIORT.RUNDZELLINF	.	.	.	2.	.
- VERM.ANFAERBBARKETT	.	.	1.	.	.
.....					
EILEITER	/	/	/	/!	/!
.....					
OVARIEN	/	/	/	/	/
.....					
MAGEN	/	/	/	/	/
.....					
DUENNDARM	/	/	/	/	/
.....					

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 13
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

TIERNUMMER :

	753	761	764	766	770	771	775	786	795	798
	FKO									
LEBER	+	+	+G	+	+	+	+	+	+	+
- VERST.ANFAERBBARKHEIT	.	1.
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	.	.	1.	.	.	1.	.	.	.	1.
- HEPATIZELL.VAKUOLIS.	.	1.	.	2.	.	.	4.	.	.	.
- FETTZELLFOKUS	1.	1.	.	1.	.	1.
- ZYSTE(N)	3.
- PERIPORT.RUNDZELLINF	.	1.	.	2.	1.	2.	1.	.	2.	.
- PIGMENTATION	4*	.
- VERM.ANFAERBBARKHEIT	3.	.	.
.....										
EILEITER	/	/	/	/	/	/	/!	/	/	/!
.....										
OVARIEN	/!	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....										
MAGEN	/	/	/	/	/	/	/	/!	/	/
.....										
DUENNDARM	/	/	/	/	/	/	/	/!	/	/
.....										

Vortraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 14
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE

DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

TIERNUMMER :

	801	802	808	809	810
	FKO	FKO	FKO	FKO	FKO

LEBER	-	+	+	+	+
- VERST.ANFAERBBARKETT	.	1.	2.	.	1.
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	.	.	1.	1.	.
- HEPATOZELL.VAKUOLIS.	.	2.	.	1.	.
- FEITZELLFOKUS	.	.	.	1.	.
- PERIPORT.RUNDZELLINF	.	.	3.	.	.
- FOKALE NEKROSE(N)	.	.	1.	.	.
- PERIVASALE PIGMENTE	1.

.....
EILEITER / / / / /

.....
OVARIEN / / / / /

.....
MAGEN / / / / /

.....
DUENNDARM / / / / /

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 15
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

TIERNUMMER :

	765	768	772	778	788	789	791	796	799	800
	FKO									
LEBER	+G	+	+	+G	+	+G	+	+	+	+
- VERST. ANFAERBBARKETT	2*	1.	1.	.	3.	.	1.	.	.	.
- FOK. RUNDZELLINFILTR.	1.	.	1.	2.	2.	.	3.	1.	.	1.
- HEPATOZELL. VAKUOLIS.	2.	2.	2.	.	.	3.	.	.	1.	2.
- FETTZELLFOKUS	1.	.
- PERIPORT. RUNDZELLINF	.	.	.	2.	3.	.	3.	2.	.	3.
- FOKALE NEKROSE (N)	2*	.	.	.
- FOK. GALLENGANGSPROL.	1.	.	.	.
- PERIVASALE PIGMENTE	.	2.
- VERM. ANFAERBBARKETT	3.	.
.....										
EILEITTER	/!	/	/	/!	/	/	/	/!	/	/!
.....										
OVARIEN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....										
MAGEN	/	/	/	/	/	/!	/	/	/	/
.....										
DUENNDAERM	/	/	/	/	/	/	/	/	/!	/
.....										

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 16
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

TIERNUMMER :

	803	804	805	807
	FKO	FKO	FKO	FKO
LEBER	+	+	+	+
- VERST. ANFAERBBARKHEIT	.	.	1*	2.
- FOK. RUNDZELLINFILTR.	.	.	1.	1.
- HEPATOZELL. VAKUOLIS.	1.	.	.	.
- PERIPORT. RUNDZELLINF.	.	1.	1.	1.
.....				
EILEITER	!	/	/	/
.....				
OVARIEN	/	/	/	/
.....				
MAGEN	!	/	/	/
.....				
DUENNDARM	/	/	/	/
.....				

Vertraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 17
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE

DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

TIERNUMMER :

	755	756	759	763	767	774	776	777	779	781
	FKO									
LEBER	+	+	+	+	+	+G	+G	+	+G	+
- VERST.ANFAERBBARKEIT	2.	1.	2*	2.	.	.	2.	2.	2.	.
- LEBERZELLHYPERTROPH.	.	.	.	2*	.	.	.	1.	.	.
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	2.	.	.	2.	2.	1.	.	2.	1.	1.
- HEPATOZELL.VAKUOLIS.	2.	.	2.	.	.	5.	1.	.	.	1.
- FETTZELLFOKUS	1.	1.
- ZYSTE(N)	1.	.	2.	.
- PERIPORT.RUNDZELLINF	2.	.	.	2.	.	1.	1.	1.	.	.
- FOKALE NEKROSE(N)	.	.	.	2.
.....										
EILEITER	/	/	/	/!	/	/!	/!	/	/!	/!
.....										
OVARIEN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....										
MAGEN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....										
DUENNDAERM	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
.....										

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 18
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TABELLE MIKROSKOPISCHER EINZELBEFUNDE
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

TIERNUMMER :

782 787
FKO FKO

LEBER	+	+
- VERST.ANFAERBBARKETT	1.	3.
- FOK.RUNDZELLINFILTR.	.	1.
- PERIPORT.RUNDZELLINF	1.	1.

.....
EILEITER / /

.....
OVARIIEN / /

.....
MAGEN / /

.....
DUENNDARM / /

.....
ENDE BERICHTSABSCHNITT

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 19
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665 PATHOL. NR.: 03507 RIN
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O. DATUM : 06-AUG-91
SPONSOR : BAYER AG PDS PATHDATA SYSTEM TM

TIERDATEN
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL		TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH		SEKTIONS DATUM
751	F	KO	KO	30	25-SEP-90	24-OKT-90	24-OKT-90
752	F	KO	KO	30	25-SEP-90	24-OKT-90	24-OKT-90
754	F	KO	KO	30	25-SEP-90	24-OKT-90	24-OKT-90
757	F	KO	KO	30	26-SEP-90	25-OKT-90	25-OKT-90
758	F	KO	KO	30	26-SEP-90	25-OKT-90	25-OKT-90
760	F	KO	KO	30	26-SEP-90	25-OKT-90	25-OKT-90
762	F	KO	KO	30	27-SEP-90	26-OKT-90	26-OKT-90
773	F	KO	KO	30	02-OKT-90	31-OKT-90	31-OKT-90
780	F	KO	KO	30	04-OKT-90	02-NOV-90	02-NOV-90
783	F	KO	KO	30	08-OKT-90	06-NOV-90	06-NOV-90
785	F	KO	KO	30	08-OKT-90	06-NOV-90	06-NOV-90
790	F	KO	KO	30	09-OKT-90	07-NOV-90	07-NOV-90
793	F	KO	KO	30	10-OKT-90	08-NOV-90	08-NOV-90
794	F	KO	KO	30	10-OKT-90	08-NOV-90	08-NOV-90
797	F	KO	KO	30	11-OKT-90	09-NOV-90	09-NOV-90

Vertraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 20
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 751

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 3

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 752

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 21
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 754

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
-FOKALE NEKROSE(N), GRAD 1
MIT RIESENZELLBETEILIGUNG, INFILTRATION MIT EOSINOPHILEN
GRANULOZYTEN, BLUTUNG UND PIGMENTHALTIGEN MAKROPHAGEN

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 757

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
-PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
-FOKALE NEKROSE(N), GRAD 1
-PERIVASALE PIGMENTHALTIGE MAKROPHAGEN, GRAD 1

Vertraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 22
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 758

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

ORGAN UNTERSUCHT, KEIN BESONDERER BEFUND

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 760

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 23
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 762

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 773

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 24
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 780

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
DEUTLICHE LEBERLAEPFCHENZEICHNUNG
EILEITER:
CYSTE AM LINKEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
BESONDERS PERIPORTAL
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 783

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 25
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 785

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 790

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-FEITZELLFOKUS, GRAD 1

Vortraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 26
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM IM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 793

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
- VERMINDERTE ANFAERBBARKHEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 794

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:

CYSTEN AM RECHTEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 27
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 01, 0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 797

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:
CYSTE AM LINKEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 28
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TIERDATEN
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL	TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH	SEKTIONS DATUM
753	F	KO KO	30	25-SEP-90 24-OKT-90	24-OKT-90
761	F	KO KO	30	27-SEP-90 26-OKT-90	26-OKT-90
764	F	KO KO	30	27-SEP-90 26-OKT-90	26-OKT-90
766	F	KO KO	30	01-OKT-90 30-OKT-90	30-OKT-90
770	F	KO KO	30	01-OKT-90 30-OKT-90	30-OKT-90
771	F	KO KO	30	02-OKT-90 31-OKT-90	31-OKT-90
775	F	KO KO	30	02-OKT-90 31-OKT-90	31-OKT-90
786	F	KO KO	30	09-OKT-90 07-NOV-90	07-NOV-90
795	F	KO KO	30	10-OKT-90 08-NOV-90	08-NOV-90
798	F	KO KO	30	11-OKT-90 09-NOV-90	09-NOV-90
801	F	KO KO	30	15-OKT-90 13-NOV-90	13-NOV-90
802	F	KO KO	30	15-OKT-90 13-NOV-90	13-NOV-90
808	F	KO KO	30	16-OKT-90 14-NOV-90	14-NOV-90
809	F	KO KO	30	16-OKT-90 14-NOV-90	14-NOV-90
810	F	KO KO	30	16-OKT-90 14-NOV-90	14-NOV-90

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 29
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 753

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

OVARIEN:
GROSSE CYSTE AM LINKEN EIERSTOCK

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FEITZELLFOKUS, GRAD 1
-FLUESSIGKEITSGEFUELLTE ZYSTEN MIT ENDOTHELAUSKLEIDUNG,
GRAD 3

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 761

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

Vertraulich

Ergebnisse der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 30
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 764

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
DEUTLICHE LEBERLAEPFCHENZEICHNUNG

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 766

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2
-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SETTE : 31
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 770

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 771

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

-FETTZELLFOKUS, GRAD 1

-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 32
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 775

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:
CYSTEN AN BEIDEN EILEITERN

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 4
-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 786

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

MAGEN:
FAST LEER
DUENNDARM:
FAST LEER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FETTZELLFOKUS, GRAD 1
-VERMINDERTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 3

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 33
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 795

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- PIGMENTATION DER LEBERZELLEN UND DER LAEPPCHENPERIPHERIE,
GRAD 4
- GELB-BRAUN, GROSSFLAECHIG MIT ABRUPTEM UEBERGANG AUS SONST
UNAUFFAELLIGEM GEWEBE INNERHALB EINES LEBERLAPPENS

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 798

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:

CYSTEN AN BEIDEN EILEITERN

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- FETTZELLFOKUS, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SETTE : 34
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 801

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

ORGAN UNTERSUCHT, KEIN BESONDERER BEFUND

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 802

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1

-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

Vertraulich

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

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 35
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 808

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKETT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
- FOKALE NEKROSE(N), GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 809

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
- FEITZELLFOKUS, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 36
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 02, 2 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 810

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKETT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
- PERIVASALE PIGMENTHALTIGE MAKROPHAGEN, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 37
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TIERDATEN
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL	TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH	SEKTIONS DATUM
765	F	KO KO	30	27-SEP-90 26-OKT-90	26-OKT-90
768	F	KO KO	30	01-OKT-90 30-OKT-90	30-OKT-90
772	F	KO KO	30	02-OKT-90 31-OKT-90	31-OKT-90
778	F	KO KO	30	04-OKT-90 02-NOV-90	02-NOV-90
788	F	KO KO	30	09-OKT-90 07-NOV-90	07-NOV-90
789	F	KO KO	30	09-OKT-90 07-NOV-90	07-NOV-90
791	F	KO KO	30	10-OKT-90 08-NOV-90	08-NOV-90
796	F	KO KO	30	11-OKT-90 09-NOV-90	09-NOV-90
799	F	KO KO	30	11-OKT-90 09-NOV-90	09-NOV-90
800	F	KO KO	30	11-OKT-90 09-NOV-90	09-NOV-90
803	F	KO KO	30	15-OKT-90 13-NOV-90	13-NOV-90
804	F	KO KO	30	15-OKT-90 13-NOV-90	13-NOV-90
805	F	KO KO	30	15-OKT-90 13-NOV-90	13-NOV-90
807	F	KO KO	30	16-OKT-90 14-NOV-90	14-NOV-90

PATHOLOGIEBERICHT : SEITE : 38
EINZELBEFUNDE T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665 PATHOL. NR.: 03507 RIN
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O. DATUM : 06-AUG-91
SPONSOR : BAYER AG PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30 * TIER NR. : 765

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
DEUTLICHE LEBERLAEPPCHENZEICHNUNG
EILETTER:
CYSTE AM LINKEN EILETTER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
BESONDERS ZENTROLOBULAER
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30 * TIER NR. : 768

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2
-PERIVASALE PIGMENTHALTIGE MAKROPHAGEN, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 39
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 772

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 778

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

DEUTLICHE LEBERLAEPPCHENZEICHNUNG

EILEITTER:

CYSTE AM LINKEN EILEITTER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 40
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 788

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 3
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 789

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

DEUTLICHE LEBERLAEPFCHENZEICHNUNG, LEBER HELL

MAGEN:

FAST LEER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 3

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 41
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 791

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
- FOKALE NEKROSE(N), GRAD 2
- UEBERWIEGEND PERIPORTAL, ZUM TEIL MIT RIESENZELLBETEILIGUNG
- FOKALE GALLENGANGSPROLIFERATION, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 796

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILETTER:

CYSTE AM RECHTEN EILETTER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 41
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MACRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 791

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3
- FOKALE NEKROSE(N), GRAD 2
UEBERWIEGEND PERIPORTAL, ZUM TEIL MIT RIESENZELLBETEILIGUNG
- FOKALE GALLENGANGSPROLIFERATION, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 796

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:

CYSTE AM RECHTEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 42
T9037397

TESTARTIKEL : SYX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 799

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

DUENNDARM:
FAST LEER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
-FEITZELLFOKUS, GRAD 1
-VERMINDERTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 3

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 800

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:
CYSTE AM RECHTEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2
-PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 3

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 43
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTON., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG:
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 803

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITER:
CYSTE AM RECHTEN EILEITER
MAGEN:
FAST LEER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 804

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-PERIPOREALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

Vertraulich

Produkt der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe
nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 44
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 03, 10 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 805

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1
BESONDERS PERIPORTAL
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 807

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 45
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

TIERDATEN
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL	TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH	SEKTIONS DATUM
755	F	KO KO	30	25-SEP-90 24-OKT-90	24-OKT-90
756	F	KO KO	30	26-SEP-90 25-OKT-90	25-OKT-90
759	F	KO KO	30	26-SEP-90 25-OKT-90	25-OKT-90
763	F	KO KO	30	27-SEP-90 26-OKT-90	26-OKT-90
767	F	KO KO	30	01-OKT-90 30-OKT-90	30-OKT-90
774	F	KO KO	30	02-OKT-90 31-OKT-90	31-OKT-90
776	F	KO KO	30	04-OKT-90 02-NOV-90	02-NOV-90
777	F	KO KO	30	04-OKT-90 02-NOV-90	02-NOV-90
779	F	KO KO	30	04-OKT-90 02-NOV-90	02-NOV-90
781	F	KO KO	30	08-OKT-90 06-NOV-90	06-NOV-90
782	F	KO KO	30	08-OKT-90 06-NOV-90	06-NOV-90
787	F	KO KO	30	09-OKT-90 07-NOV-90	07-NOV-90

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 46
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 755

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 756

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 47
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 759

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
BESONDERS PERIPORTAL
- HEPATOZELLJULAERE VAKUOLISATION, GRAD 2

* SEKTIONSSTATUS : K0
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 763

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

EILEITTER:

CYSTE AM LINKEN EILEITTER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

- VERSTAERKTE ANFAERBBARKEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
- LEBERZELLHYPERTROPHIE, GRAD 2
MIT ZUNEHMENDER BASOPHILIE ZUR LEBERZELLGRENZE HIN
- FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- PERIPORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
- FOKALE NEKROSE(N), GRAD 2

Vertraulich
Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 48
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 767

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 774

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
DEUTLICHE LEBERLAEPFCHENZEICHNUNG
EILEITER:
CYSTEN AN BEIDEN EILEITERN

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 5
-PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

PATHOLOGIEBERICHT :
EINZELBEFUNDE

SEITE : 49
T9037397

TESTARTIKEL : SXX 0665
TESTSYSTEM : KANINCHEN, EMBRYOTOX., P.O.
SPONSOR : BAYER AG

PATHOL. NR.: 03507 RIN
DATUM : 06-AUG-91
PDS PATHDATA SYSTEM TM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : 04, 50 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 776

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
CYSTEN; DEUTLICHE LEBERLAEPFCHENZEICHNUNG
EILEITER:
CYSTE AM LINKEN EILEITER

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKHEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
-HEPATOZELLULAERE VAKUOLISATION, GRAD 1
-FLUESSIGKEITSGEFUELLTE ZYSTEN MIT ENDOTHELAUSKLEIDUNG,
GRAD 1
-PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 30

* TIER NR. : 777

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
-VERSTAERKTE ANFAERBBARKHEIT DES ZYTOPLASMAS, GRAD 2
-LEBERZELLHYPERTROPHIE, GRAD 1
-FOKALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 2
-PERIORTALE RUNDZELLINFILTRATE, GRAD 1