

ジフェニルアミンのマウスを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混餌試験）報告書

試験番号：0670

CAS No. 122-39-4

2008年1月18日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

標題

ジフェニルアミンのマウスを用いた経口投与による 13 週間毒性試験（混餌試験）

試験目的

ジフェニルアミンの経口投与によるがん原性試験の投与濃度決定試験として、ジフェニルアミンをマウスに 13 週間経口（混餌）投与して、その生体影響を検索した。

試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 408（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験 1998 年 9 月 21 日採択）を参考にして実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和 63 年 9 月 1 日付け、労働省告示第 76 号「試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（一部改正。平成 12 年 3 月 29 日付け、労働省告示第 13 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
副所長 長野 嘉介
神奈川県秦野市平沢 2445

ジフェニルアミンのマウスを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混餌試験）報告書

試験番号：0670

本文

本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	2
I-1 被験物質の性状等	2
I-1-1 名称等	2
I-1-2 構造式及び分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	2
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	3
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	4
II-1 投与	4
II-1-1 投与経路	4
II-1-2 被験物質の投与方法	4
II-1-3 投与期間	4
II-1-4 投与濃度	4
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
II-1-6 被験物質混合飼料の調製方法	5
II-1-7 調製時における被験物質混合飼料中の被験物質の濃度及び均一性	5
II-1-8 被験物質混合飼料中の被験物質の安定性	5
II-1-9 被験物質の摂取量	6
II-2 動物管理	6
II-2-1 各群の使用動物数	6
II-2-2 群分け及び個体識別方法	6
II-2-3 飼育条件	7
(1) 飼育環境	7
(2) 飼料	7
(3) 飲水	7

II-3 観察・検査項目及び方法	8
II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察	8
II-3-2 体重測定	8
II-3-3 摂餌量測定	8
II-3-4 血液学的検査	8
II-3-5 血液生化学的検査	8
II-3-6 尿検査	9
II-3-7 病理学的検査	9
(1) 剖検	9
(2) 臓器重量	9
(3) 病理組織学的検査	9
II-4 数値処理と統計方法	9
II-4-1 数値の取り扱いと表示	9
II-4-2 統計処理	10
III 試験成績	11
III-1 生死状況	11
III-2 一般状態	11
III-3 体重	11
III-4 摂餌量	12
III-5 被験物質摂取量	12
III-6 血液学的検査	13
III-7 血液生化学的検査	13
III-8 尿検査	13
III-9 病理学的検査	14
III-9-1 剖検	14
III-9-2 臓器重量	14
III-9-3 病理組織学的検査	15
IV 考察及びまとめ	17
IV-1 用量-反応関係	17
IV-2 無毒性量 (NOAEL)	18
IV-3 他の文献との比較	18
IV-4 がん原性試験の濃度決定	19

V 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び 試験計画書に従わなかつたこと	19
VI 文献	20

III 試験成績

III-1 生死状況

生死状況を TABLE A 1, 2 に示した。

－雌雄－

雌雄とも全ての群に死亡動物はみられなかった。

III-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE B 1, 2 に示した。

－雌雄－

全ての投与群に一般状態の変化はみられなかった。

III-3 体重

体重の推移を TABLE C 1~4、及び FIGURE 1, 2 に示した。

－雄－

10000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。4000 ppm 群では 6 週から 13 週にかけて体重の低値が認められた。1600 ppm 群では 10 週から 13 週にかけて体重の低値が認められた。640 ppm 以下の投与群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、256 ppm 群：98%、640 ppm 群：96%、1600 ppm 群：91%、4000 ppm 群：88%、10000 ppm 群：79% であった。

－雌－

10000 ppm 群では、1 週目と 2 週目に体重の低値が認められた。4000 ppm 以下の投与群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、256 ppm 群：103%、640 ppm 群：100%、1600 ppm 群：103%、4000 ppm 群：103%、10000 ppm 群：97% であった。

III-4 摂餌量

摂餌量を TABLE D 1~4 及び FIGURE 3, 4 に示した。

－雄－

10000 ppm 群では 1 週目に、4000 ppm 群では 1 週目、3 週目及び 10 週目に、1600 ppm 群では 1 週目と 10 週目に摂餌量の低値が認められた。640 ppm 以下の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.0g (100%)、256 ppm 群：3.9 g (98%)、640 ppm 群：4.0 g (100%)、1600 ppm 群：3.9 g (98%)、4000 ppm 群：3.8 g (95%)、10000 ppm 群：3.9 g (98%) であった。

－雌－

10000 ppm 群では 1 週目、2 週目及び 4 週目に摂餌量の低値が認められた。4000 ppm 群では 2 週目に摂餌量の低値が認められた。1600 ppm 以下の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：3.5 g (100%)、256 ppm 群：3.6 g (103%)、640 ppm 群：3.5 g (100%)、1600 ppm 群：3.5 g (100%)、4000 ppm 群：3.4 g (97%)、10000 ppm 群：3.3 g (94%) であった。

III-5 被験物質摂取量

体重、摂餌量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を TABLE E 1, 2 に示した。

－雄－

各投与群の 1 日当たりの被験物質摂取量 (mg/kg body weight per day) は、256 ppm 群：31~44 (平均：35)、640 ppm 群：76~112 (平均：90)、1600 ppm 群：204~263 (平均：227)、4000 ppm 群：517~623 (平均：560)、10000 ppm 群：1338~1824 (平均：1611) の範囲にあった。256 ppm 群から 4000 ppm 群の平均被験物質摂取量は、ほぼ設定濃度比 (公比 2.5) と同様の値を示した。しかし、10000 ppm 群の平均被験物質摂取量は、設定濃度比より多い値を示した。

－雌－

各投与群の 1 日当たりの被験物質摂取量 (mg/kg body weight per day) は、256 ppm 群：40~45 (平均：43)、640 ppm 群：101~113 (平均：106)、1600 ppm 群：240~275 (平均：262)、4000 ppm 群：613~679 (平均：644)、10000 ppm 群：1316~1843 (平均：1619) の範囲にあった。各投与群の平均被験物質摂取量は、ほぼ設定濃度比 (公比 2.5) と同様の値を示した。

III-6 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE F 1, 2 に示した。

－雄－

赤血球数とヘマトクリット値の低値、並びに MCH とメトヘモグロビン濃度の高値が全投与群に認められた。また、ヘモグロビン濃度の低値が 256 ppm 群と 4000 ppm 以上の群に、高値が 1600 ppm 群にみられ、MCV の高値が 256 ppm 群、640 ppm 群及び 4000 ppm 以上の群に、血小板数、分葉核好中球比及び単球比の低値、並びにリンパ球比とその他の白血球（異型リンパ球比）の高値が 10000 ppm 群に認められた。その他、MCHC の高値が 640 ppm から 4000 ppm 群に、低値が 10000 ppm 群に認められた。

－雌－

赤血球数の低値、並びに MCH とメトヘモグロビン濃度の高値が全投与群に認められた。また、ヘマトクリット値の低値が 640 ppm 以上の群に、MCV の高値が 256 ppm、640 ppm 及び 10000 ppm 群に、白血球数の高値が 4000 ppm 以上の群に、ヘモグロビン濃度と血小板数の低値が 10000 ppm 群に認められた。その他、MCHC の高値が 640 ppm から 4000 ppm 群に、低値が 10000 ppm 群に認められた。

III-7 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示した。

－雄－

総ビリルビンの高値が全投与群に、アルブミンと A/G 比の高値が 1600 ppm 以上の群に、総蛋白と LDH の高値が 4000 ppm 以上の群に、グルコースの低値、並びに AST、ALP、ナトリウム、カルシウム及び無機リンの高値が 10000 ppm 群に認められた。

－雌－

アルブミンと総ビリルビンの高値が 640 ppm 以上の群に、総蛋白の高値が 1600 ppm 以上の群に、A/G 比、総コレステロール、リン脂質、LDH 及びカリウムの高値が 4000 ppm 以上の群に、トリグリセライドの低値、並びに AST、ALP、尿素窒素、カルシウム及び無機リンの高値が 10000 ppm 群に認められた。

III-8 尿検査

尿検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

雄の 4000 ppm 群の一部と雌雄の 10000 ppm 群では、被験物質もしくはその代謝物によると考えられる尿の着色のため、ケトン体が測定不能となり、データが欠測となった。

-雄-

蛋白の陽性度の減少が全投与群に認められた。その他、pH の上昇が 4000 ppm 群に認められた。

-雌-

蛋白の陽性度の減少が 4000 ppm 以上の群に認められた。

III-9 病理学的検査

III-9-1 剖検

剖検所見を TABLE I 1, 2 に示した。

-雌雄-

雌雄とも脾臓の腫大が 1600 ppm 以上の群に認められた。640 ppm 以下の群では、被験物質投与による変化は認められなかった。

III-9-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量を TABLE J 1, 2 に、体重比を TABLE K 1, 2 に示した。

-雄-

脾臓の実重量と体重比の高値が全投与群に認められた。

肝臓の実重量の高値が 4000 ppm 以上の群に、体重比の高値が 640 ppm 以上の群に認められた。

その他、1600 ppm、4000 ppm 及び 10000 ppm 群で、副腎、精巣、心臓、肺、腎臓及び脳の実重量や体重比に変化がみられたが、1600 ppm、4000 ppm 及び 10000 ppm 群の搬出時体重は低く、これらの臓器重量の変化は、搬出時体重の低値に関連した変化と考えた。

-雌-

脾臓の実重量と体重比の高値が全投与群に認められた。

肝臓の実重量と体重比の高値が 4000 ppm 以上の群に認められた。

III-9-3 病理組織学的検査

非腫瘍性病変及びそれらの発生数を TABLE L 1, 2 に示した。

一雄一

[10000 ppm 群]

骨髄に造血亢進（軽度 10 回）が認められた。

脾臓にヘモジデリン沈着（中等度 10 回）、髄外造血（重度 10 回）及び赤血球充満（軽度 10 回）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（軽度 10 回）及び小葉中心性の肝細胞肥大（重度 10 回）が認められた。

腎臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）が認められた。

[4000 ppm 群]

骨髄に造血亢進（軽度 6 回）が認められた。

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（中等度 10 回）、赤血球充満（軽度 10 回）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（軽度 10 回）及び小葉中心性の肝細胞肥大（中等度 10 回）が認められた。

腎臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）が認められた。

[1600 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（軽度 2 回、中等度 8 回）及び赤血球充満（軽度 9 回）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 5 回）と髄外造血（軽度 1 回）が認められた。

[640 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（軽度 8 回、中等度 2 回）及び赤血球充満（軽度 8 回）が認められた。

[256 ppm 群]

脾臓に髄外造血（軽度 10 回）とヘモジデリン沈着（軽度 2 回）が認められた。

一雌一

[10000 ppm 群]

骨髄に造血亢進（軽度 9 回）が認められた。

脾臓にヘモジデリン沈着（中等度 10 回）、髄外造血（中等度 3 回、重度 7 回）及び赤血球充満（軽度 10 回）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）、髄外造血（軽度 10 回）及び小葉中心性の肝細胞肥大（中等度 10 回）が認められた。

腎臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 回）が認められた。

[4000 ppm 群]

骨髓に造血亢進（軽度 5 匹）が認められた。

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 9 匹、中等度 1 匹）、髓外造血（軽度 2 匹、中等度 8 匹）及び赤血球充满（軽度 10 匹）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 匹）、髓外造血（軽度 10 匹）及び小葉中心性の肝細胞肥大（軽度 10 匹）が認められた。

腎臓にヘモジデリン沈着（軽度 9 匹）が認められた。

[1600 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 匹）、髓外造血（軽度 1 匹、中等度 9 匹）及び赤血球充满（軽度 9 匹、中等度 1 匹）が認められた。

肝臓にヘモジデリン沈着（軽度 1 匹）が認められた。

[640 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 匹）、髓外造血（軽度 4 匹、中等度 6 匹）及び赤血球充满（軽度 7 匹）が認められた。

[256 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 9 匹）と髓外造血（軽度 7 匹、中等度 2 匹）が認められた。

IV 考察及びまとめ

ジフェニルアミンの B6D2F1/Crlj マウスを用いた経口投与による 2 年間（104 週間）のがん原性試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するために 13 週間試験を実施した。被験物質の投与は、ジフェニルアミンを混合した粉末飼料を自由摂取させることにより行った。1 群当たりの動物数は雌雄各 10 匹とし、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で行った。投与濃度は、雌雄とも 0、256、640、1600、4000 及び 10000 ppm (w/w) とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

IV-1 用量-反応関係

ジフェニルアミン投与の結果、全ての投与群に死亡はみられなかった。一般状態の観察では、著変は認められなかった。体重は、雄の 10000 ppm 群で全投与期間を通して体重の低値が認められた。4000 ppm 群では投与期間後半に、1600 ppm 群では投与期間終期に体重の低値が認められた。雌では、10000 ppm 群の投与初期に体重の低値が認められた。投与了時の体重は、対照群に対して、雄は 256 ppm 群 : 98%、640 ppm 群 : 96%、1600 ppm 群 : 91%、4000 ppm 群 : 88%、10000 ppm 群 : 79%、雌は 256 ppm 群 : 103%、640 ppm 群 : 100%、1600 ppm 群 : 103%、4000 ppm 群 : 103%、10000 ppm 群 : 97% であった。摂餌量は、雄の 1600 ppm 以上の群と雌の 4000 ppm 以上の群で投与期間中に低値が散見された。

血液学的検査では、赤血球数の低値が雌雄の全投与群に認められ、また、雌雄投与群によつて異なるが、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の低値もみられ、貧血が示された。また、これらの変化に伴なつて MCV、MCH 等の値も変化した。メトヘモグロビン濃度の高値が雌雄とも全投与群にみられ、貧血の原因は被験物質によるメトヘモグロビン生成に起因した赤血球傷害であると考えられた（文献 6）。

血液生化学的検査では、総ビリルビンの高値が雄の全投与群と雌の 640 ppm 以上の群に、LDH の高値が雌雄の 4000 ppm 以上の群に、AST と ALP の高値が雌雄の 10000 ppm 群に認められた。尿素窒素の高値が雌の 10000 ppm 群にみられたが、僅かな変化であった。その他、雌雄の投与群に総蛋白、アルブミン、A/G 比、カルシウム及び無機リンの高値が、さらに雄ではナトリウムの高値とグルコースの低値が、雌では総コレステロール、リン脂質及びカリウムの高値、並びにトリグリセライドの低値が高濃度投与群を中心に認められた。これらのうち、総ビリルビンの高値は赤血球傷害に伴なつた変化と考えられた（文献 6）。AST と ALP の高値は肝臓に対する影響と考えられた。なお、LDH の高値は、肝細胞傷害及び赤血球傷害の 2 つの要因によると考えられた（文献 7,8,9）。

剖検では、脾臓の腫大が雌雄の 1600 ppm 以上の群に認められた。この変化は赤血球傷

害に対応したものと考えられた。臓器重量では脾臓重量の高値が雌雄の全投与群に、肝臓重量の高値が雄の 640 ppm 以上の群と雌の 4000 ppm 以上の群に認められた。臓器重量の変化のうち、脾臓重量の高値は赤血球傷害に対応したものと考えられた。肝臓重量の高値は、主に病理組織学的検査で認められた小葉中心性の肝細胞肥大によるものと考えられた。

病理組織学的検査において、脾臓では髓外造血亢進とヘモジデリン沈着が雌雄の全投与群に、赤血球充満が雌雄の 640 ppm 以上の群に認められた。腎臓ではヘモジデリン沈着が雌雄の 4000 ppm 以上の群に認められた。肝臓では髓外造血が雄の 1600 ppm 以上の群と雌の 4000 ppm 以上の群に、ヘモジデリン沈着が雌雄の 1600 ppm 以上の群に、小葉中心性の肝細胞肥大が雌雄の 4000 ppm 以上の群に認められた。これらの病理組織学的所見のうち、脾臓でのヘモジデリン沈着、赤血球充満及び髓外造血亢進、腎臓でのヘモジデリン沈着、肝臓でのヘモジデリン沈着と髓外造血は、いずれも赤血球傷害に伴なった変化であると考えられた。また、肝臓にも投与による直接的な影響を示す小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

その他、尿蛋白の陽性度の減少が雄の全投与群と雌の 4000 ppm 以上の群に認められたが、減少性変化であることから、その毒性学的意義は不明であった。

IV-2 無毒性量 (NOAEL)

ジフェニルアミンの 13 週間混餌投与により血液系（貧血）、肝臓、腎臓への影響が示めされた。その中で、最も低い用量まで認められた毒性変化は、血液系（貧血）への影響であり、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、メトヘモグロビン濃度の高値、並びに MCV や MCH の高値が最低投与濃度の 256 ppm 群まで、雌でも赤血球数の低値、メトヘモグロビン濃度の高値、並びに MCV と MCH の高値が最低投与濃度の 256 ppm 群まで認められた。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも求められず、最低毒性量 (LOAEL) が 256 ppm (平均 雄 : 35 mg/kg body weight per day、雌 : 43 mg/kg body weight per day) であると考えられた。

IV-3 他の文献との比較

(1) 毒性

短期間の反復経口投与試験として以下の報告がある。FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues : JMPR) (文献 10) では、Botta による CD-1 マウスを用い 90 日間の混餌試験（未発表）を引用している。それによると、雌雄とも 0、10、520、2600、5200 ppm の濃度で 90 日間の混餌試験を実施したところ、520 ppm 以上の投与群で一般状態の変化、貧血に関連した変化及び肝臓、腎臓への影響等が、また、雄の 5200 ppm 群では膀胱炎がみられ、死亡が認められたと報告している。本試験でも、貧血や肝臓、腎臓への影響が認められており、毒性のエンドポイントはこの報告と

同様であった。しかし、本試験では最高投与濃度の 10000 ppm 群でも膀胱炎や死亡はみられなかつた。

(2) 代謝

マウスを用いたジフェニルアミンの代謝に関する報告はない。

IV-4 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果より、がん原性試験の投与濃度を以下の通り決定した。

ジフェニルアミン 13 週間経口投与の結果、全ての投与群に死亡はみられなかつた。10000 ppm 群では、雄で体重増加の抑制（最終体重値は対照群に対し、79%）、雌雄に脾臓及び肝臓重量の高値がみられた。血液学的検査では、雌雄ともにメトヘモグロビンの増加及び貧血を示すパラメータの顕著な変化がみられた。また、病理組織学的検査でも貧血に関連した変化が、雌雄の骨髄、脾臓、腎臓に認められた。その他、肝臓には雌雄ともに小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。4000 ppm 群では、雄の最終体重値は対照群に対し 88% であった。また、雌雄ともに 10000 ppm 群と同様な変化が認められたが、変化の程度は 10000 ppm 群よりも減弱した。1600 ppm 以下の投与群では、体重増加の抑制は雄の 1600 ppm 群（最終体重値は対照群に対し 91%）にみられたのみで、雌雄とも貧血に関連した変化は投与濃度に対応してさらに減弱し、最低投与濃度の 256 ppm 群では、雌雄に貧血を示す血液学的検査値の変化と脾臓重量の高値がみられただけであった。

以上の結果から、10000 ppm 群では、雄に顕著な体重増加抑制（最終体重値は対照群に対し 79%）がみられ、雌雄ともに顕著な貧血が認められることから、がん原性試験の最高濃度としては高すぎると考えられた。一方、4000 ppm の濃度では、雄の最終体重値は対照群に対し 88% であるが、雌雄とも貧血の程度は 10000 ppm 群より減弱しており、がん原性試験の最高濃度として適切であると考えた。

従つて、がん原性試験の投与濃度は、4000 ppm を最高濃度とし、以下 1000 及び 250 ppm（公比 4）と決定した。

V 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

尿検査において、ケトン体は被験物質もしくはその代謝物によると考えられる尿の着色のため、雌の 4000 ppm 群の一部と雌雄の 10000 ppm 群で判定が不能となり、データが欠測となつた。

VI 文献

1. 化学工業日報社. 2006. 14906 の化学商品. 東京：化学工業日報社, 705.
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
3. 和光純薬工業(株). 2006. ジフェニルアミン, 赤外吸収スペクトル.
4. 日本バイオアッセイ研究センター. 2007. ジフェニルアミンのマウスを用いた経口投与による 2 週間毒性試験（混餌試験）報告書. 神奈川：中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター.
5. 阿部正信. 1986. 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立. 薬理と治療, 14: 7285-7302.
6. 石津澄子. 1994. 芳香族ニトロ・アミノ化合物による中毒. 現代労働衛生ハンドブック. (増補改定第 2 版・本編). 神奈川：労働科学研究所出版部, 855-860.
7. 金井泉. 1993. 乳酸脱水素酵素 (LDH) および LDH アイソエンザイム. 臨床検査法提要. (改定第 30 版) 東京：金原出版, 662-670.
8. Suber RL. 1989. Lactate dehydrogenase (LDH). In: Principles and methods of toxicology. Chapter 16 Clinical pathology for toxicologists. (Hayes AW. eds.). New York: Raven Press, 511-512.
9. Plaa GL, Hewit WR. 1989. Other enzymes. In: Principles and methods of toxicology. Chapter 20 Detection and evaluation of chemically induced liver injury. (Hayes AW. eds.). New York: Raven Press, 605-606.
10. FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues. 1998. Diphenylamine (addendum). JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological, Vol 949.
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr07.htm>
[accessed 2 August 2007].