

- 1983: 12. **Mats Hagberg, Bengt Jonsson, Lars Brundin, Bengt-Eric Ericson och Anders Örtelius:**  
Besvär från rörelseorganen bland styckare.  
En epidemiologisk, ergonomisk och elektromyografisk studie.
13. **Blandexponering av människa för toluen och p-xylen.**  
**Maria Wallén, Stina Holm, Anders Bjurström och Marianne Byfält Nordqvist.**  
I. Upptag och elimination  
**Birgitta Anshelm Olson, Francesco Gamberale och Anders Iregren**  
II. Centralnervösa funktioner.
14. **Kurt Andersson, Ann Gudén, Jan-Olof Levin och Carl-Axel Nilsson:**  
Diisocyanater och polyuretaner i arbetsmiljön. Bildning. Förekomst. Analys.
15. **Pertti Kuusisto och Staffan Krantz:**  
Utvärdering av direktvisande mätinstrument för aerosoler.
16. **Christer Hogstedt, Annika Gustavsson, Bertil Frenning:**  
Svenska skorstenstjejares dödsorsaker och exponeringsförhållanden.
17. **Jørgen Jahr:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 41. Hydrogenfluorid.
18. **Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög:**  
EKG-förändringar hos koboltexponerade våtslipare före och efter arbetsuppehåll.
19. **E. J. Chatfield, P. C. Elmes, H. Muhle and F. Pott, F. D. Pooley:**  
Short and thin mineral fibres. Identification, exposure and health effects. Proceedings from a symposium in Stockholm 28 September 1982.
20. **Jan Rudling Bengt-Olov Hallberg, May Hultengren, Annica Hultman:**  
Utveckling och utvärdering av fältmetoder för bestämning av ammoniak i luft.
21. **Mogens L Christiansen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 42. Acrylater och metacrylater.
22. **Relativ leverskadande effekt av organiska lösningsmedel**  
**Ingvar Lundberg, Marianne Håkansson och Per Gustavsson:**  
1. Relativ leverskadande effekt av 14 organiska lösningsmedel vid intraperitoneal injektion på råttor.  
**Ingvar Lundberg, Marianne Håkansson, Tony Kronevi och Vitauts Lidums:**  
2. Relativ leverskadande effekt av fem organiska lösningsmedel vid inhalations-exponering av råttor.
23. **Ewa Wigaeus:**  
Kinetics of acetone and styrene in inhalation exposure.
24. **Ulla Ekholm, Ulf Ulfvarson, Erik Lindberg:**  
Exponeringsförhållanden i svensk förkromningsindustri.
25. **V Riihimäki:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 43. Metyletylketon.
26. **Kurt Andersson, Jan-Olof Levin, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:**  
Provtagning och analys av partikulära och gasformiga polycykliska aromatiska kolväten i arbetsplatsluft.
27. **Åke Swensson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 44. Propylenglykol.
28. **Brita Grenquist-Nordén:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 45. Nitroösa gaser.
29. **Per Lundberg, Eva Svensson, Bo Holmberg, Christer Hogstedt:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Polyaromatiska kolväten.
30. **Lena Sperling, Bengt Jonsson och Ingvar Holmér:**  
Handfunktion och handskydd vid arbete med handskar.
31. **Kjell Andersson, Carl Gustaf Elinder, Christer Hogstedt, Tord Kjellström och Gunnar Spång**  
Dödsorsaker bland kadmium- och nickel-exponerade ackumulatorarbetare.
32. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**  
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-nylendiimin med peroral administrering på gravida möss (transplacentalförsök).
33. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**  
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-Fenylendiimin med intraperitoneal injektion på nyfödda möss. (Neonatale försök)
34. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**  
Prövning av carcinogen aktivitet hos difenyylamin och gamma-butyrolakton med peroral administrering på hanmöss.
35. Underlag för hygieniska gränsvärden, 4.
36. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. IV.
37. **Dan Norbäck, Carl-Johan Göthe, Gunilla Wieslander:**  
Självkopierande papper. Yrkesmedicinska och yrkeshygieniska aspekter.
38. **Sven Kvarnström:**  
Förekomst av muskel- och skelettsjukdomar i en verkstadsindustri med särskild uppmärksamhet på arbetsbetingade skulderbesvär.
39. **Thommy Ekström, Staffan Krantz, Lenart Lundgren:**  
Utvärdering av ett bärbart röntgenfluorescensinstrument för analys av metallaerosoler.

ARBETE OCH HÄLSA 1984:28

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

50.

BENOMYL

Helsingfors, juni 1984

ISBN 91-7464-221-9  
ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet för arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Värdering av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av docent Marja Sorsa, Institutet för Arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte den 9 december 1981 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte den 31 mars 1982 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid
BAKGRUND	5
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	5
TOXIKOLOGI	10
1. METABOLISK MODELL	10
1.1. Upptag	10
1.1.1. Huden	10
1.1.2. Lungorna	10
1.1.3. Mag-tarmkanalen	10
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Utsöndring	13
1.5. Biologiska halveringstider	13
2. TOXICITET	14
2.1. Engångstillförsel	14
2.2. Upprepad och långtidstillförsel	14
3. ORGANEFFEKTER	15
3.1. Hud	15
3.2. Lever	16
3.3. Njure	17
3.4. Blod och blodbildande organ	17
3.5. Cirkulationsorganen	17
3.6. Fortplantningsorgan	17
3.7. Foster	18
4. ALLERGI	19
4.1. Hud	19
5. MUTAGENICITET	20
6. KANCEROGENICITET	24
7. EXPONERINGSINDIKATORER	25
7.1. Lufthalter	25
7.2. Biologiska indikatorer	25
8. FORSKNINGSBEHOV	25
9. ÖVERSIKT OCH VÄRDERING	26
10. SAMMANFATTNING	29
11. ENGLISH SUMMARY	30
12. LITTERATURREFERENSER	32

Appendix I	39
Appendix II	40
Appendix III	41

## BAKGRUND

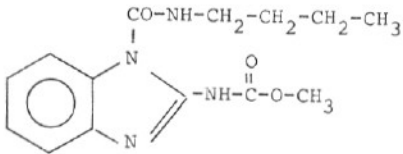
Till gruppen bensimidazol fungicider hör benomyl eller metyl-1-(butylkarbamoyl)bensimidazolkarbamat samt karbendazim (MBC) eller metyl-2-(bensimidazolkarbamat) och tiofanatmetyl eller 1,2-bis(3-metoxycarbonylthioureido)bensen. Alla tre används som bekämpningsmedel mot växtsjukdomar och togs i allmänt bruk under slutet av 1960- och början av 1970-talen. Fungicider innehållande benomyl används i alla nordiska länder sedan början av 1970-talet. Handelspreparatet Benlate<sup>®</sup> är det mest använda (innehåller 50 % benomyl). I Danmark används dessutom Telusol Svampmedel<sup>®</sup> (50 % benomyl) och i Sverige Du Pont Benomyl 50 Svampmedel<sup>®</sup> (50 %) och Sadolin Biogreen<sup>®</sup> (50 %), Rifusol Puder<sup>®</sup> (10 %) och Sadolin Woodgard<sup>®</sup> (1 %). I mindre skala används karbendazim (som är metabolit till benomyl) och tiofanatmetyl (Topsin M), som metaboliseras till karbendazim.

Benomyl används både i jordbruk och i trädgårdsodling såväl i växthus som på friland. Dess användningsområde som generell fungicid är omfattande (t.ex. bekämpning av stinksot på vete, havreflygsot, snömögel, utsädesburna mögelsvampar, fruktskorv, bladfläcksjuka på vin- och krusbär, gråmögel och mjöldagg samt bladfläcksjuka på jordgubbe, mjöldagg och stjälkrota på gurka, tomatkräfta, gråmögel och mjöldagg samt bladfläcksjukor på prydnadsväxter, vissnesjuka på nejlika, svampsjukdomar på blomlökar, gråmögel och bladfläcksjuka på trädplantor, gråmögel på purjo och kål samt fröskördad bondböna även som för betning av utsädespotatis och sättlök. Karbendazim används speciellt som träskyddsämne mot blånad.

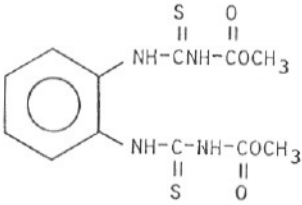
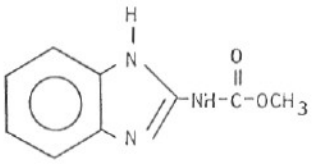
Yrkesmässig exponering kan enligt ovannämnda ske i trädgårdsodling, jordbruk samt i sågindustri.

## FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Trivialnamn:	benomyl
Systemnamn:	metyl-1-(butylkarbamoyl)-2-bensimidazolkarbamat

CAS-nummer	17804-35-2	
Bruttoformel:	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	
Strukturformel:		
Form:	färglösa kristaller (vid +20°C)	
Molekylvikt:	290,6	
Smältpunkt:	sönderfaller	
Flyktighet:	föga flyktig i rumstemperatur	
Korroderande egenskaper:	fräter inte metaller	
Löslighet:	i vatten (+20°C)	3-8 mg/l (pH 7)
	i kloroform	9,4 %
	i xylen	1,0 %
	i etanol	0,4 %
Renhetsgrad (Du Pont):	benomyl > 95 % i medeltal 98 %	
Föreningar:	MBC, metyl-2-bensimidazolkarbammat	< 2 %
	butylisocyanat	< 1 %
	metyletylketon	< 0,1 %
	natriumklorid	< 0,1 %
Omräkningsfaktorer:	1 ppm ~ 12,5 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> ~ 0,08 ppm	

## STRUKTUR AV ANDRA BENSIMIDAZOLFUNGICIDER

Trivialnamn:	tiofanatmetyl
Systemnamn:	1,2-bis(3-metoxycarbonyltioureido)bensen
CAS-nummer:	23564-05-8
Bruttoformel:	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Strukturformel:	
Molekylvikt:	342,4
Trivialnamn:	karbendazim (hydrolyseringsprodukt benomyl)
Systemnamn:	metyl-2-bensimidazolkarbammat (MBC)
Bruttoformel:	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Strukturformel:	
Molekylvikt:	191,2

## TOXIKOLOGI

## 1. METABOLISK MODELL

Ifråga om metabolismen finns ingen information från undersökningar på människa utan alla data är hämtade från djurförsök.

1.1. Upptag

1.1.1. Huden. Upptaget genom huden hos råtta har studerats genom applicering av 0,2 mg <sup>14</sup>C-benomyl på 8 - 16 % av hudytan. Inom 24 timmar uppgavs 10 % av aktiviteten ha resorberats och utsöndrats. På en timme resorberades 0,2 - 0,5 % av dosen. Resorptionen påverkades av den applicerade dosens storlek så att en 1000-faldig ökning av dosen gav 18 gånger större upptag (Cit 38).

1.1.2. Lungorna. Inga undersökningar som kan belysa upptaget genom lungorna har påträffats.

1.1.3. Mag-tarmkanalen. Vid försök med engångstillförsel via sond har påvisats att resorptionen hos olika djurslag var praktiskt taget fullständig (16,22). Inom en timme efter peroral tillförsel av benomyl fann man i blodet hos råtta betydande mängder MBC, den viktigaste biotransformationsprodukten av benomyl (47).

1.2. Distribution

Fördelningen i kroppen efter resorption av benomyl är endast ofullständigt utredd. I ett försök med engångstillförsel av <sup>14</sup>C-benomyl påvisades efter 72 timmar endast 0,2 % av aktiviteten i levern. Övriga organ som blod, hjärna, muskel och njure innehöll ej påvisbara mängder. För hund var resultatet enahanda. I ett utfodringsförsök över två år med tillsats till fodret av 2500 mg benomyl/kg påvisades vid försökets slut några mg benomyl och MBC (sammanlagt) per kg organ i lever och njure medan fett och muskulatur ej innehöll påvisbara mängder.

Av 5-HBC påvisades ungefär samma halter. Resultaten stämmer väl med resultaten från akutförsöken och tyder på att någon större tendens till kumulation inte föreligger (22).

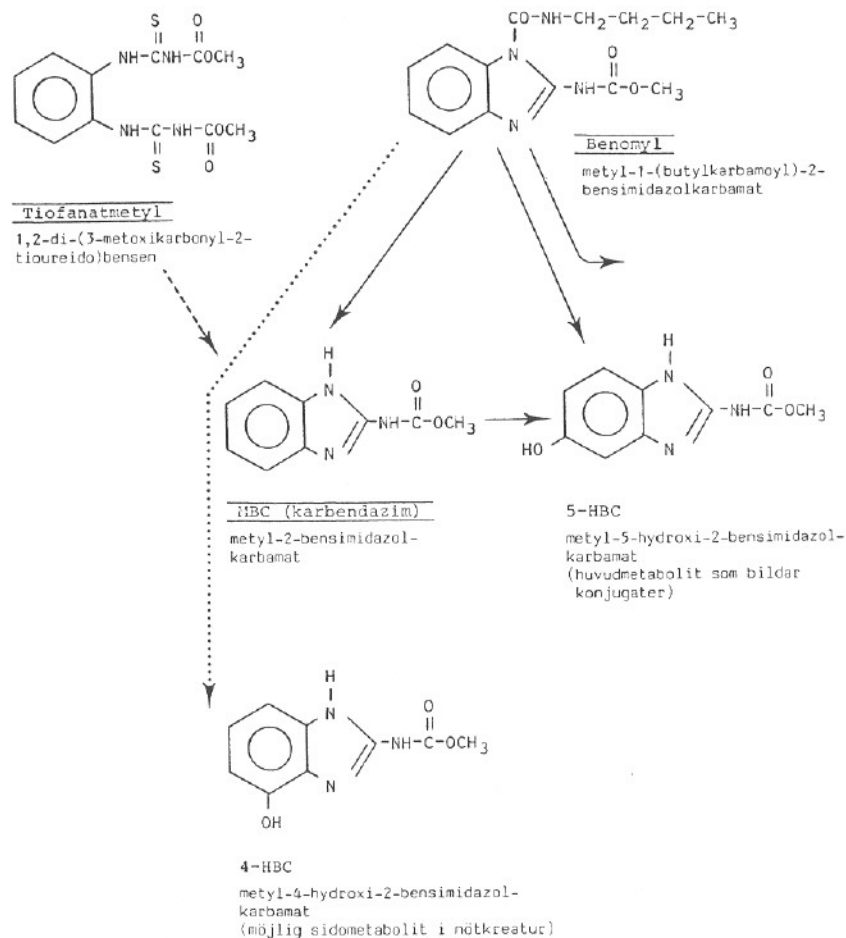
En timme efter peroral tillförsel av <sup>14</sup>C-benomyl konstaterades att av aktiviteten i blodet utgjordes endast 15 % av oförändrad benomyl medan 69 % utgjordes av MBC (47). Eftersom MBC är en av benomylens biotransformationsprodukter har en del studier gjorts också med denna substans. Bl.a. har visats att tillförsel via sond till mus av 100 resp. 400 mg/kg kroppsvikt medförde en serumhalt om 11,5 resp. 17 g/ml efter 2 timmar och att maximihalten efter den större dosen var 24,5 g/ml efter 4 timmar (45). Engångstillförsel till råtta av <sup>14</sup>C-BMC gav ungefär samma organfördelning av aktiviteten som engångstillförsel av benomyl (22).

Att benomyl och/eller biotransformationsprodukter passerar placenta framgår av undersökningar över fostertoxicitet och teratogenicitet Jfr p 3.7.

1.3. Biotransformation

I alla undersökta djurarter (råtta, hund, ko, mus, kanin, höns) sker biotransformeringen snabbt och huvudsakligen till 5-hydroxi-2-bensimidazolkarbammat (5-HBC) som utsöndras med urinen eller gallan, delvis som glukuronid eller sulfatkonjugat. Till en del kan biotransformationen ske via metyl-2-bensimidazolkarbammat (MBC) som kan vidare biotransformeras till 5-HBC. En mindre del biotransformeras till 4-hydroxi-2-bensimidazolkarbammat (4-HBC) (16,22,44,47). Översikt över biotransformationen ges i Fig. 1.

Att biotransformationen går snabbt belyses av att 1 timme efter peroral tillförsel av <sup>14</sup>C-benomyl 68 % av den aktivitet som finns i blodet var bunden till MBC (47). Huvuddelen av i urinen hos råtta och hund utsöndrad aktivitet i ett försök med <sup>14</sup>C-benomyl var bunden till 5-HBC (22).



Figur 1. Metabolismen av benomyl

#### 1.4. Utsöndring

Efter peroral tillförel av benomyl har hos olika djurslag mer än 90 % utsöndrats som benomyl och dess biotransformationsprodukter inom 48 - 72 timmar (44). Efter peroral engångsdos om 0,1 g benomyl/kg kroppsvikt till mus, kanin, och får (16) och till råttor (22) utsöndrades totalt 80 - 90 % av den givna dosen med urin och feces inom 72 timmar. I urinen återfanns 50 - 80 % och i feces 10 - 30 %.

I ett annat försök på hund utsöndrades 83 % av dosen med feces och 16 % med urinen inom 72 timmar (22). Om detta beror på artolikheter i mönstret eller på interindividuell variation kan ej avgöras då resultaten baseras på ett enda djur. I urinen utsöndrades huvudsakligen 5-HBC. Hos alla arterna utsöndrades omkring 20 % som konjugat (16,22).

Utsöndringen i mjölk och i hönsägg var låg både efter engångstillförel och efter tillförel av benomyl under längre tid. I äggen var halten av benomyl och/eller biotransformationsprodukter  $\leq 0,1$  mg/kg vid tillsats till fodret av 25 - 50 mg benomyl/kg. Vid försök med tillsats av 50 mg benomyl/kg foder till ko under en månad, vilket beräknades ge ett intag om 1,4 mg/kg kroppsvikt och dag, innehöll mjölken ca 0,1 mg 5-HBC/kg. Halten låg från någon dag efter försökets start på en konstant nivå. Något dygn efter avslutad tillförel av benomyl kunde biotransformationsprodukten inte längre påvisas i mjölken. Tillförel av lägre dos, 10 mg benomyl/kg foder = 0,3 mg/kg kroppsvikt och dag gav inte påvisbara mängder av 5-HBC i mjölken (22).

#### 1.5. Biologiska halveringstider

Det finns inga undersökningar ägnade att ge underlag för beräkning av utsöndringshastigheten uttryckt som biologisk halveringstid.

Allmänt anges att hos olika djurslag 80 - 90 % av givna dos utsöndrats med urin och avföring inom 3 dygn (16,22,44).

För den dominerande biotransformationsprodukten (5-HBC) anges att efter peroral engångstillförsel till mus av 500 mg <sup>14</sup>C-MBC/kg kroppsvikt maximihalten i serum uppnåddes efter 4 timmar med 24,5 µg/ml och att man därefter hade en kontinuerlig minskning. Halten var 21 µg 6 timmar efter tillförseln, 13,5 µg/ml 8 timmar och 11 µg/ml 24 timmar efter tillförseln (45). Även om man inte med någon större precision kan ange en  $T_{\frac{1}{2}}$  så ger data en viss uppfattning om utsöndringshastigheten.

## 2. TOXICITET

### 2.1. Engångstillförsel

Toxiciteten av benomyl vid engångstillförsel uttryckt som LD<sub>50</sub> är låg. Vid peroral tillförsel till råttor anges LD<sub>50</sub> vara  $\geq 10$  g/kg kroppsvikt (24,37,47,51). LC<sub>50</sub> vid 4 timmar inhalation anges för råttor vara  $> 2000$  mg/m<sup>3</sup> (37).

Vid engångsapplikation på huden anges LD<sub>50</sub> för kanin vara  $> 10$  g/kg (37).

Vid peroral sondtillförsel till råttor av 3,4 g benomyl/kg kroppsvikt dog 4 råttor av 6 efter 5 - 9 dagar. (cit. 38).

Omfattande undersökningar har också gjorts med huvudmetaboliten 5-HBC och dess akuttoxicitet har också visats vara låg. LD<sub>50</sub> anges vid peroral tillförsel vara  $\geq 10 - 15$  g/kg kroppsvikt (44).

### 2.2. Upprepad och långtidstillförsel

Tillförsel per magsond till råttor av 200 och 400 mg/kg dagligen i 10 dagar påverkade ej djurens allmäntillstånd, viktutveckling eller de olika organens vikter (10). Beträffande inverkan på testiklarna jfr p. 3.6.

I ett 3-mån. råttförsök med tillsats av 100, 500 och 2500 mg benomyl/kg foder påverkades allmäntillstånd och viktutveckling inte i någon grupp. Tillförseln beräknades för den största tillsatsen bli 350 mg/kg kroppsvikt och dag. Beträffande organeffekter se p. 3.2. och 3.6. (cit. 38).

I ett tvåårsförsök med råttor tillsattes till fodret 2500 mg benomyl/kg, vilket beräknades motsvara ett intag av 330 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag i början av försöket och 85 mg i slutet. Tillförseln angavs inte ha haft någon inverkan på tillväxt och allmäntillstånd (cit. 38).

I ett försök med beagle-hundar tillfördes under 3 månader 100 - 500 och 2500 mg benomyl/kg foder vilket beräknades ge ett dagligt intag av 3 - 120 mg benomyl/kg kroppsvikt. Ett djur vägrade äta foder med den högsta dosen. Man kunde inte påvisa någon inverkan på viktutveckling och födointag. Inga dosrelaterade organförändringar iaktogs vid sektion efter försöket (cit. 38).

## 3. ORGANEFFEKTER

Bortsett från fåtaliga rapporter om hud effekter föreligger inga uppgifter om organpåverkan av benomyl hos människa utan endast data från djurförsök.

### 3.1. Hud

I en grupp trädgårdsarbetare som kom i kontakt med benomyl i växthus med hög temperatur och hög fuktighet uppkom hos 7 personer kontakteksem med rodnad och lätt ödem i huden. Eksemet läktes komplikationsfritt vid avkoppling från arbete. Lapptest med benomyl gav positivt utfall (jfr p. 4.) (43).

Applikation av upp till 25 % benomyl i vattenlösning gav hos hund (37) och marsvin (35,37) endast obetydlig irritation av huden.



Lätt, snabbt övergående konjunktivalretning uppkom hos kanin vid applicering i konjunktivalsäcken av 5 mg benomyl eller 0,1 mg suspenderat i mineralolja (37).

Beträffande frågan om hudallergi, se p. 4.

### 3.2. Lever

Vid de under p. 2.2. beskrivna långtidsförsöken med tillsats av benomyl till fodret för råttor noterades i ett 3-månaders försök att tillsats av 2500 mg benomyl/kg foder, motsvarande ett beräknat dagligt intag om 350 mg/kg kroppsvikt, medförde minskning av levervikten men inga förändringar var påvisbara vid histologisk undersökning vid försökets slut. Vid 2-årsförsöket noterades vid sektionen förändringar i levern hos en del djur. I referatet finns inga detaljuppgifter som kan möjliggöra en nyanserad bedömning (cit. 38).

I 3-månaders försök med beaglehundar gav tillsats av 2500 mg benomyl/kg föda ett beräknat intag om 120 mg/djur och vecka. Man konstaterade en sänkning av albumin-globulinkvoten i serum, stegring av alkalisk fosfat och serum-glutaminsyra-oxalättiksyra-transaminas (S-GOT). Vid sektionen påvisades inga förändringar i levern som kunde anses beroende av benomyltillförseln. Detaljer återges inte i ref. (cit. 38).

I 2-årsförsöket med 2500 mg benomyl/kg foder som beräknades ge ett intag om 60 - 90 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag ansåg man sig kunna konstatera vissa lätta leverskador hos en del djur. Dödligheten motsvarade kontrollseriens. Ref. anger ej detaljer som kunde tillåta värdering av fynden (cit. 38).

Sammanfattningsvis kan resultaten tyda på att benomyl visar levertoxicitet i höga doser.

### 3.3. Njure

Resultat av utförda undersökningar är ej tillgängliga i original utan endast i referat (cit. 38). Vid de under p 2.2. beskrivna råttförsöken med tillsats av 2500 mg benomyl/kg foder påvisades inga förändringar i urinens sammansättning.

### 3.4. Blod och blodbildande organ

I de under p 2.2. beskrivna utfodringsförsöken med råttor gav tillsats av 2500 mg benomyl/kg foder under tre månader inga förändringar i blodbildningen. För 2-års försöket finns inga uppgifter i ref. (cit. 38).

I 3 mån. studien på beaglehundar påverkades hemoglobinhalt, antal erythrocyter och hematokritvärdet inte av tillsats av 2500 mg benomyl/kg föder. För 2-års studien finns inga uppgifter i referatet (cit. 38).

### 3.5. Cirkulationsorganen

I en studie anges att daglig tillförsel till råttor under 4 månader av 1000 mg fundazol (50 % benomyl) påskyndar det naturliga åldrandet i blodkärlen. Samma resultat noterades vid tillförsel av 250 mg fundazol/kg kroppsvikt och dag när djuren stod på aterogen diet (24).

### 3.6. Fortplantningsorgan

I ett flertal undersökningar har visats att peroral tillförsel av benomyl kan ge skador på spermieutvecklingen i testiklarna. Tillförsel till råttor av 200 och 400 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag genom magsond under 10 dagar gav lätt - måttlig skada i testiklar (9,10). I ett råttförsök innehöll fodret 6,3 mg eller 203 mg benomyl/kg under 70 dagar. Detta ledde vid den högre dosen till minskad spermieproduktion och minskad spermiehalt i ejakulatet. Djurens kopulationsmönster förblev oförändrat men fertiliteten sjönk. Under en benomylfri

återhätningsperiod inträdde normalisering. Den under 70 dagar tillförda benomyldosen beräknades till 392 mg/djur = 5,6 mg/djur och dag (3). Om man räknar med en djurvikt om 250 - 300 g motsvarar detta ca 15 - 25 mg/kg kroppsvikt.

I ett annat långtidsförsök med råttor tillfördes peroralt 500 mg/kg kroppsvikt per dag varvid liknande förändringar registrerades. Vid tillförsel av 31,5 mg/kg och dag uppkom däremot inga påvisbara förändringar (54). I försök med beaglehund gav tillsats till fodret av 100, 500 och 2500 mg benomyl/kg testikelförändringar, från fläckvisa nekroser vid mindre doser till generella vid de större (cit. 38).

### 3.7. Foster

Information beträffande människa föreligger inte.

Ifråga om teratogenicitet/embryotoxicitet av benomyl föreligger varierande resultat från djurförsök. Kavlock et al. (31) har i en omfattande teratogenicitetsstudie konstaterat, att benomyl förorsakar olika typer av missbildningar hos råttor (Wistar) och mus (CD-1). Man fann slutningsstörningar, encephalocel, sammansmälta revben mm vid tillförsel via magsond till moderdjuret av mer än 62,5 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag för råttor och 100 mg/kg per dag för mus under dag 7 till dag 16 av graviditeten. När benomyl tillfördes via fodret under samma tid och i dosering som beräknades ge samma upptag uppkom fosterdöd men inga missbildningar. I ett försök, som utförts av tillverkaren, kunde man inte konstatera vare sig fostertoxicitet eller missbildningar vid långt högre doser vid tillsats till fodret (47).

I flera sovjetiska undersökningar har man påvisat teratogenicitet hos benomyl på dosnivån 125 - 400 mg/kg kroppsvikt och dag hos råttor som tillfördes benomyl de första 10 - 12 dagarna av graviditeten via magsond. Dosen 62,5 mg/kg och dag angavs som noll-effektdos (31). Fr o m dosen 125 mg/kg och dag kunde ökad missbildningsfrekvens konstateras, stigande med

stigande dos. Dosen 250 mg/kg och dag dagarna 10 - 12 av graviditeten gav olika typer av missbildningar hos 55 % av fostren (49). I en bulgarisk undersökning har man konstaterat ett tröskelvärde vid 62,5 mg benomyl/kg och dag för teratogena effekter av benomyl hos råttor efter tillförsel (39).

I en undersökning där olika bensimidazolderivat jämfördes gav benomyl i dosen 116 mg/kg fosterdödlighet eller missbildningar. I samma undersökning anges att MBC (karbendazim) visat sig vara kraftigt embryotoxiskt och teratogent. Vid tillförsel till råttor av  $2 \times 10^{-4}$  mol/kg (ca 38 mg/kg) dog alla fostren. Dosen  $1 \times 10^{-4}$  mol/kg (ca 19 mg/kg) gav 73 % fosterdödlighet och 100 % teratogena effekter. Dosen  $0,5 \times 10^{-4}$  mol/kg (ca 10 mg/kg) gav ingen fosterdödlighet och inga missbildningar. Man beräknade att LD<sub>50</sub>-dosen för moderdjuren var mer än 400 ggr högre än den dos som gav en fosterdödlighet om 50 % (13).

Sammanfattningsvis kan konstateras att tillförsel av benomyl till Wistar-råttor direkt i magsäcken via sond under 7 - 16 dräktighetsdagen framkallar missbildningar och fosterdödlighet.

## 4. ALLERGI

### 4.1. Hud

Av de 7 fall av kontaktdermatit hos benomylexponerade, som refererades under p 3.1., reagerade 4 positivt vid avläsning efter 48 timmar av ett lapptest med benomyl i olivolja 1:10. Ingen av kontrollerna reagerade positivt ens med utspädd benomyl.

I en japansk undersökning konstaterades hos 20 % av en kvinnlig lantarbetargrupp positiv lapptestreaktion för benomyl i 1 % lösning vid avläsning efter 48 timmar (34). Då dessa försökspersoner ej varit exponerade för benomyl uppfattades reaktionen som korsallergi mot andra bekämpningsmedel t.ex. Diazinon. Samma författare (35) fick positiva reaktioner i

maximization test på marsvin och påvisade därvid också att korsallergi mot olika bekämpningsmedel kunde uppkomma.

Enligt nordisk erfarenhet kan benomyl inte vara något särskilt starkt allergen. Inga rapporter om irritations- eller allergiska hudreaktioner vid kontakt med benomyl har anmälts till registret för yrkessjukdomar i Finland (ESTLANDER, personl. meddel. 1981).

MBC gav inget resultat vid maximization test (35).

## 5. MUTAGENICITET

På basen av benomyls kemiska struktur kan man förvänta, att det kan verka både som en basanalog till DNA (bensimidazolring i guanin) och som ett cellgift, som binds till proteiner (karbamatsidokedjan) (27,44). Bindningen av benomyl till kärnsproteiner, som hindrar mikrotubulinpolymerisation och alltså kärnspolens funktion, har klarlagts i detalj (25). Ett flertal experiment visar, att benomyl är en starkt antimitotisk substans, som i låga koncentrationer inducerar non-disjunktion hos enskilda kromosomer och som således kan resultera i aneuploida kromosomuppsättningar (25,26,29).

Non-disjunktionseffekten hos benomyl har på goda grunder påvisats både i *Aspergillus*-system (4,25,26,28,29) och i däggdjursförsök (51,52) samt i odlade humana lymfocyter (40). Också den ökade steriliteten hos hanflugor av *Drosophila* förorsakad av benomyl och MBC kan vara förknippad med en non-disjunktionseffekt (32). Emedan långtidsföroök visar, att effekten av benomyl riktas speciellt mot könskörtlarna (se 3.6.), måste non-disjunktionsrisken även i fråga om exponerade människor anses vara av betydelse.

Mutageniciteten av benomyl eller MBC har redan länge varit diskutabel. Beträffande dess kromosomskadande effekter finns både negativa och positiva resultat (Tabell 1), de mest relevanta med tanke på människans eventuella risk är fynd av indu-

cerade mikrokärnor i benmärgserythrocyter hos mus. Denna verkan upptäcktes först av Seiler (45) med både benomyl och MBC. Det samma har nyligen konstaterats även för kinesisk hamster (33) och mus vid EPA:s Pesticide Genotoxicity Program (55). Uppkomst av mikrokärnor även genom skada av typen kromosombrott, och inte endast segregationsfel, kan inte uteslutas.

Av punktmutationer inducerade av benomyl finns det huvudsakligen negativa bevis (se Tabell 1). Det viktigaste positiva resultatet kommer från mus "spot test" (20), en metod där man tittar på somatiska mutationer i embryonala melanocyter, som manifesterar sig som vita pälsfläckar i kullar som exponeras transplacentalt på embryonalstadiet.

De senaste resultaten inom EPA:s mutagenicitetsprogram visar att benomyl förorsakar punktmutationer i musceller samt kromosomskador (SCE) i CHO-celler (55).

Med bakteriella testsystem har positiva resultat erhållits med det sensitiva fluktuationstestet (30), medan den bakteriella spot test-metoden har gett negativa resultat (8). Genom användandet av specifika reparationsdefekta stammar av *Aspergillus nidulans* har konstaterats, att den molekylära mekanismen för benomyls mutagenicitet utgörs av ett reparationsfel av "gaps" förorsakade av benomyls inkorporering i DNA (26,27). Karbendazims mutagenicitet mot svamporganismer, som visats hos *Aspergillus* och *Cladosporium* (50) kan möjligen förorsaka resitens hos skadesvampar mot vilka den används.

Av andra, indirekta bevis på benomyls mutagenicitet, bör inhibition av DNA-syntesen i mustestikelceller nämnas (56). Detta liksom övriga studier om gonadotoxicitet (se 3.6) tyder på, att testiklarna kan vara målorgan för benomyls toxicitet.

En sammanfattning av de publicerade studierna av benomyl och nedbrytningsprodukten MBC kan ses i tabell 1, där resultatens motstridighet kan konstateras, till och med i samma testsystem. Positiva resultat föreligger såväl i fråga om punktmu-

Tabell 1. Sammanfattning av publicerade studier om mutageniciteten av benomyl (och/eller MBC)

Genetisk slutpunkt			
Punktmutationer	Kromosomaberrationer	Non-disjunktion	Övrigt
+	+	+	+
Escherichia coli (30)	Råttfoster (41)	Drosophila (+) (32)	Inhibering av DNA-syntes: mus/- testikulära celler (46)
Saccharomyces cerevisiae (2)	Råttbenmärg (51)	Råttbenmärg (51)	Mitotisk rekombination: Saccharomyces cerevisiae (2)
Aspergillus nidulans (27)	Allium cepa (7)	Musbenmärg (45)	Mikrokärnor (kromosombrott/ segregationsfel) i benmärg av mus (45,55) och kinesisk hamster (33)
Fusarium oxysporum (12)	Lymfocytodling (23,40)	Aspergillus nidulans (4,36)	CHO-celler (SCE) (55)
Mus/spot test (20)		Microtus oeconomus (53)	
Mus/lymfomaceller (55)		Lymfocytodling (40)	

Tabell 1. ....

Genetisk slutpunkt			
Punktmutationer	Kromosomaberrationer	Non-disjunktion	Övrigt
-	-	-	-
Streptomyces coelicolor (8)	Råttbenmärg (41)		Genkonversion: Saccharomyces cerevisiae (14,15)
Salmonella typhimurium (21)	Benmärg av kinesisk hamster (45)		
Salmonella typhimurium (8)	Lymfocytodling - cytotoxicitet konstaterad (32)		
Aspergillus nidulans (4)			
Resess. letal/Drosophila - sterilitet konstaterad (32)	Benomyl-arbetare (41,42)		
	Domin. letal/råtta (47)		

tationer som kromosomaberrationer i sådan utsträckning, speciellt beträffande högre organismer, att benomyl måste anses vara en mutagen substans, om än inte speciellt potent.

## 6. KANCEROGENICITET

Flera opublicerade karcinogenicitetsstudier som producenten låtit utföra har diskuterats i rapporter av EPA (17,18) och finska Medicinalstyrelsen (49). Både benomyl och karbendazim har förorsakat levertumörer i mus.

En eventuell endogen N-nitrosering av benomyl och MBC studerades hos möss, som fick natriumnitrit (0,05 %) i dricksvatten samt intragastriskt antingen Benlate eller karbendazim, 1/20 av LD<sub>50</sub>, 5 -6 veckor, 2 gånger i veckan (6). 7/20 honmöss, men 0/10 hanmöss fick lymfosarkom efter benomylbehandling samt 8/20 honmöss och 2/10 hanmöss utvecklade maligna lymfom efter MBC-behandlingen. Detta pekar kanske på karcinogenicitet orsakad av N-nitroserad benomyl.

På basen av nuvarande information, som diskuterats i rapporter av U.S. Environmental Protection Agency (17,18) samt i rapport av finska Medicinalstyrelsen (49), borde benomyl (i själva verket dess nedbrytningsprodukt MBC/karbendazim) anses vara misstänkt karcinogen, fastän resultaten enbart baserar sig på musförsök.

## 7. EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Lufthalter

För analysmetoder jfr Appendix II.

### 7.2. Biologiska indikatorer

Metoder finns för bestämning av benomyl och biotransformationsprodukter i biologiskt material. F.n. saknas emellertid information som kan möjliggöra värdering av exponeringsnivåer

genom bestämning av halterna av benomyl och biotransformationsprodukter i t.ex. blod eller urin.

## 8. FORSKNINGSBEHOV

Det saknas helt information om kinetik och biotransformation av benomyl vid tillförsel till människa. Det är angeläget att inskaffa sådan information genom undersökning av grupper som hanterar substansen. Likaså är det angeläget att övervaka dessa grupper genom hälsokontroller och epidemiologiska uppföljningsundersökningar för att på så sätt få ett säkrare underlag för riskbedömning, för ställningstagande till behov av skyddsåtgärder och för bedömning av deras effektivitet.

Frågan om karcinogenicitet som blivit aktuell genom rapporter från senare år måste studeras vidare. Här är det också angeläget med testning av de viktigaste biotransformationsprodukterna.

Även om metoder finns för bestämning av benomyl och biotransformationsprodukter i organiskt material och i exkret finns så saknar vi all information från människa som skulle möjliggöra att genom t.ex. utsöndring i urinen värdera exponeringsgraden.

## 9. ÖVERSIKT OCH VÄRDERING

Benomyl har i djurförsök visat sig ha låg akuttoxicitet. Vid peroral engångstillförsel till råttor har LD<sub>50</sub> bestämts till  $\geq 10$  g/kg kroppsvikt. Vid engångstillförsel av höga doser, upp till närheten av LD<sub>50</sub>-området har man endast funnit obetydliga förändringar i de stora organen, lever, njure, hjärna, eller inga förändringar alls. Inte heller har man vid långtidsförsök med tillsats av upp till 2500 mg benomyl/kg foder funnit några påtagliga skador i dessa organ.

Däremot har det visat sig att testiklarna är betydligt känsligare och att dessa organ tar skada av väsentligt lägre doser, jfr Tab 2. En tillförsel till råttor av ca 6 mg benomyl/dag

Tabell 2. Inverkan av benomyl på spermatogenesisen.

Dos	Effekter	Ref.
<u>Råtta</u>		
500 mg/kg och dag	Nedsatt fertilitet	24
200 mg/kg och dag	Nedsatt spermieproduktion, abnorma spermier	10
32 mg/kg och dag	Inga histologiska förändringar i testiklarna	cit. 31
≈ 15-25 mg/kg och dag. Beräknat efter data	Nedsatt fertilitet, nedsatt spermieproduktion. Reversibelt	3
≈ 1 mg/kg och dag. Beräknat efter data.	Inga effekter	3
<u>Hund</u>		
≈ 60-90 mg/kg kroppsvikt och dag i 2 år	Skador på spermatogenesis vid histologisk undersökning	38
≈ 2-3 mg/kg kroppsvikt och dag	Skador kan spåras	38

med fodret, vilket beräknat på en djurvikt om 250 - 300 g ger en tillförsel om ca 15 - 25 mg/kg och dag, framkallade nedsatt spermiebildning, abnorma spermityper och nedsatt fertilitet hos hanarna. Skadorna blev mer omfattande vid större doser. När tillförseln upphörde inträdde en normalisering (3). I en annan studie på råttor med tillförsel av 32 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag i ett långtidsförsök kunde några skador i testiklarna inte påvisas vid histologisk undersökning men högre doser gav sådana skador (54). Liknande resultat har rapporterats från utfodringsförsök med beaglehund vid tillförsel med fodret av 60 - 90 mg benomyl/kg kroppsvikt och dag och lätta förändringar kunde fortfarande iakttas vid dosen 2 - 3 mg/kg kroppsvikt och dag (38).

Av litteraturen framgår att spermiogenesisen är mycket känslig för tillförsel av benomyl.

Vid tillförsel av benomyl eller biotransformationsprodukter till dräktiga honor under känslig period av dräktigheten har man konstaterat ökad fosterdödlighet. Uppgifterna är något varierande men det förefaller som om ökad frekvens av fosterdödlighet och missbildningar skulle uppkomma vid doser av storleksordningen 50 mg/kg och dag eller mer, jfr Tab 3. Av biotransformationsprodukterna anges MBC vara mera toxiskt för fostren än benomyl. I ett arbete anges att kvoten mellan LD<sub>50</sub> för råttan och den dos till moderdjuret, som framkallar 50 % fosterdöd är mer än 400. Vid engångsdos till moderdjuret av ca 50 mg/kg i engångsdos dog alla fostren, vid dosen 25 mg/kg var såväl fosterdödlighet som missbildningsfrekvens klart ökade (13).

Det är påtagligt att fostren enligt flera undersökningar är betydligt känsligare än vuxna djur och att såväl fosterdödlighet som missbildningar orsakas av relativt låga doser. Viktigt är här att MBC förefaller vara mera toxiskt än benomyl.

I undersökningar från senare år finns resultat som tyder på att benomyl (i själva verket dess nedbrytningsprodukt MBC/karbenbazim) kan vara cancerogena och benomyl har rubricerats som misstänkt cancerogen.

I olika mutagen- och kromosomskadetest har man fått varierande resultat. Sammanfattningsvis måste benomyl och dess biotransformationsprodukter anses vara mutagena substanser om än inte särskilt potenta.

Vid all värdering av riskerna för människa vid exponering i arbetsmiljö är det viktigt att komma ihåg att all tillgänglig information hämtats från djurförsök. Att dra långtgående slutsatser beträffande kvalitativa och kvantitativa förhållanden hos människa är behäftat med mycket stor osäkerhet. Dock synes de föreliggande resultaten tyda på att benomyl har låg akut-toxicitet uttryckt i LD<sub>50</sub> och låg allmäntoxicitet vid lång-

Tabell 3. Inverkan på foster vid tillförsel av benomyl till dräktiga honor under känslig period.

Djur	Dosering	Effekt	Ref.
Råtta	200 mg/kg och dag	Ökad frekvens av fosterdöd och missbildningar	49
Råtta	125 mg/kg och dag	Ökad frekvens av missbildningar	cit 31
Råtta	125 mg/kg och dag	Ökad frekvens av fosterdöd och missbildningar. Ökar med ökande dos.	cit. 31
Råtta	116 mg/kg, engångstillförsel	Inga effekter	13
Mus	100 mg/kg och dag	Ökad frekvens av fosterdöd och missbildningar	31
Råtta	63 mg/kg, engångstillförsel	Ökad frekvens av fosterdöd och missbildningar	31
Råtta	62 mg/kg, engångstillförsel	Ökad frekvens av fosterdöd och missbildningar	39
Råtta	32 mg/kg, engångstillförsel	Tröskeldos	39
Råtta	16 mg/kg och dag	Inga effekter	31

tidstillförsel via fodret. Förhållandena är likartade för olika testade djurslag. Benomyl och/eller dess biotransformationsprodukter synes vara toxiska för de manliga könscellerna och redan i ganska små mängder påverka spermiebildning och fertilitet hos handjur. Hos dräktiga honor framkallar tillförsel av benomyl och/eller dess nedbrytningsprodukter ökad frekvens av fosterdödlighet och missbildningar. Vidare har benomyl och/eller nedbrytningsprodukterna mutagena verkningar och måste på grundval av de djurstudier, som finns, betraktas som misstänkt cancerogena.

#### 10. SAMMANFATTNING

Benomyl. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1984:28

Benomyl har låg akuttoxicitet. I djurförsök har visats att substansen fr a framkallar skador i testiklarna med hämning av spermatogenesisen och nedsatt hanlig fertilitet. Hos dräktiga honor medför tillförsel ökad fosterdödlighet och missbildningar. I olika försöksmodeller har benomyl mutagen effekt men är inte särskilt potent. I försök på mus har benomyl visats vara karcinogen.

Benomyls hälsovådighet gäller också metaboliten karbendazim och strukturanalogen tiofanatmetyl som också metaboliseras till karbendazim.

Erfarenheter från människa saknas helt vilket gör det synnerligen svårt att ta ställning till ett hygieniskt gränsvärde. Vid diskussionen måste fr.a. ovanstående resultat från experimentella studier beaktas.

55 ref.

Nyckelord: Benomyl, bensimidazolfungicider, karbendazim, tiofanatmetyl, toxicitet, mutagenicitet, karcinogenicitet, teratogenicitet.



## 11. ENGLISH SUMMARY

Benomyl. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1984:28

A critical review is presented of the metabolism and toxic effects of the benzimidazole fungicide benomyl and its structural analogs carbendazim and thiophanate-methyl.

The acute toxicity of benomyl is very low in rodents. Acute toxic effects at low concentrations are only found in aquatic organisms. Long-term toxicity studies indicate that testes and spermatogenesis are special targets of the toxic manifestations of benomyl and its degradation products, MBC or carbendazim. Benomyl also causes mitotic disturbances in chromosomal division by acting as a spindle poison, thus causing non-disjunction.

Some recent experimental evidence disclosed chromosome damage and point mutations caused by benomyl. Benomyl at moderate dose levels has caused malformations and foetal deaths in mouse and rat.

Several (unpublished) studies using mice have produced evidence suggesting hepatocarcinogenicity for benomyl and its main metabolite, carbendazim.

In view of the information indicating mutagenicity, clastogenicity and the non-disjunctional effects for benomyl in several test systems as well as an ability to cause liver tumors in mice and malformations in rat and mouse, benomyl must be considered a potential mutagen, carcinogen and teratogen.

Because of the structural analogy and similarities in metabolic degradation, the possible effects on health of benomyl are most obviously shared by carbendazim and thiophanate-methyl (metabolized into carbendazim).

Quantitative estimation of the risk to man, especially in occupational exposure to benomyl, is impossible at present due to a lack of human data.

In Swedish, 55 references.

Keywords: Benomyl, benzimidazole fungicides, carbendazim, thiophanate-methyl, toxicity, carcinogenicity, mutagenicity, teratogenicity.



## 12. LITTERATURREFERENSER

1. Balinova A. Thin-layer chromatographic detection of some systemic fungicides and their metabolites. *J Chromatogr* 111 (1975) 197-199.
2. Bandas EL. Lethal and genetic effects of the systemic fungicide benomyl on *Saccharomyces cerevisiae*. *Sov Gen* 15 (1980) 883-884.
3. Barnes TB, Hayward KM, Verlangieri AJ, Wilson MC. Reproductive toxicity of methyl-(1-butylcarbamoyl)-2-benzimidazole carbamate (benomyl) in male rats. *Toxicology* 28 (1982) 103-115.
4. Bignami M, Aulicino F, Vellich A, Carere A, Morpurgo G. Mutagenic and recombinogenic action of pesticides in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 46 (1977) 395-402.
5. Bleidner WF, Morales R, Holt RF. Benomyl. *Anal. Methods pestic. Plant Growth Regul* 10 (1978) 157-171.
6. Börzsönyi M, Pinter A. The carcinogenicity of N-nitroso compounds formed endogenously in mice from benzimidazole carbamate pesticides. *Neoplasma* 24 (1977) 119-122.
7. Boyle WS. Cytogenetic effects of Benlate fungicide on *Allium cepa* and *Secale cereale*. *J Hered* 64 (1973) 49-50.
8. Carere A, Ortali VA, Cardamone G, Torracca AM, Raschetti R. Microbiological mutagenicity studies of pesticides in vitro. *Mutat Res* 57 (1978) 277-286.
9. Carter SD, Laskey JW. Effect of benomyl on reproduction in the male rat. *Toxicol Lett* 11 (1982) 87-94.
10. Carter SD, Hein JF, Laskey JW. Evaluation of the male reproduction system in young and adult rats after exposure to benomyl. *Toxicology* 1 (1982) 76.
11. Cronin E. Contact dermatitis. *Benomyl*, pp. 397-398. Churchill Livingstone, New York 1980, 915 p.
12. Dassenoy B, Meyer JA. Mutagenic effect of benomyl on *Fusarium oxysporum*. *Mutat Res* 21 (1973) 119-120.
13. Delatour P, Richard Y. Propriétés embryotoxiques et antimitotiques en série benzimidazole. *Thérapie* 31 (1976) 505-515.
14. De Bertoldi M, Barale R, Giovannetti M. Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene conversion in *S. cerevisiae* and *A. nidulans*. *Mutat Res* 53 (1978) 174-175.
15. De Bertoldi M, Griselli M, Giovannetti M, Barale M. Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene-conversion in *Saccharomyces cerevisiae* and in *Aspergillus nidulans*. *Environ Mutagen* 2 (1980) 359-370.
16. Douch PGC. The metabolism of benomyl fungicide in mammals. *Xenobiotica* 3 (1973) 367-380.
17. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Preliminary notice of determination concluding the rebuttable presumption registration of pesticide products containing benomyl. Availability of position document. *Fed Reg* 44 (1979) 51166-51169.
18. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Benomyl/thiophanate-methyl. Position Document 4. Office of Pesticide Programs, October 1, 1982, pp. 1-42.
19. Everhart LP, Holt RF. Potential benlate fungicide exposure during mixer/loader operations, crop harvest and home use. *J Agric Food Chem* 30 (1982) 222-227.

20. Fahrig R, Seiler JP. Dose and effect of methyl-2-benzimidazolylcarbamate in the "mammalian spot test", an in vivo method for the detection of genetic alterations in somatic cells of mice. *Chem-Biol Interact* 26 (1979) 115-120.
21. Fiscor G, Bordas S, Stewart SJ. Mutagenicity testing of benomyl, methyl-2-benzimidazole carbamate, streptozotocin and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in *Salmonella typhimurium* in vitro and in rodent host-mediated assays. *Mutat Res* 51 (1978) 151-164.
22. Gardiner JA, Kirkland JJ, Klopping HL, Sherman H. Fate of benomyl in animals. *Agric Food Chem* 22 (1974) 419-427.
23. Gupta AK, Legator MS. Chromosome aberrations in cultured human leukocytes after treatment with the fungicide benlate. *Proc Symp Mutag Carcinog Tertatog Chem* 1975. 95-103, 1975.
24. Ivanova-Chemishanska L, Vergieva T, Antonov G, Mirkova EK. Study on the long-term effects of some pesticides. *J Hyg Epidemiol Immunol* 24 (1980) 295-302.
25. Kappas A. On the mechanisms of induced somatic recombination by certain fungicides in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 51 (1978) 189-197.
26. Kappas A. The genotoxicity of benomyl. In: KAPPAS, A. (ed), *Progress in mutation research*, Vol 2, pp 59-67. Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1981.
27. Kappas A, Bridges BA. Induction of point mutations by benomyl in DNA-repair-deficient *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 91 (1981) 115-118.
28. Kappas A, Georgopoulos SG, Hastie AC. Genetic instability of *Aspergillus nidulans* diploid induced by benzimidazole and thiophanate fungicides. *Mutat Res* 21 (1973) 190-191.

29. Kappas A, Georgopoulos SG, Hastie AC. On the genetic activity of benzimidazole and thiophanate fungicides on diploid *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 26 (1974) 17-27.
30. Kappas A, Green MHL, Bridges BA, Rogers AM, Muriel WJ. Benomyl - a novel type of base analogue mutagen? *Mutat Res* 40 (1976) 379-382.
31. Kavlock RJ, Chernoff N, Gray Jr LE, Gray J, Whitehouse D. Teratogenic effects of benomyl in the Wistar rat and CD-1 mouse, with emphasis on the route of administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 62 (1982) 44-54.
32. Lamb MJ, Lilly LL. An investigation of some genetic toxicological effects of the fungicide benomyl. *Toxicology* 17 (1980) 83-95.
33. Marquardt H. Further improvement of a genetic prescreening test pattern for carcinogenic effects of environmental chemicals. *Comm Eur Communities* pp 248-252, Report No. 6388, 1980.
34. Matsushita T, Aoyama K. Cross reactions between some pesticides and the fungicide benomyl in contact allergy. *Ind Health* 19 (1981) 77-82.
35. Matsushita T, Yoshioka M, Aoyama K, Arimatsu Y, Nomura S. Experimental study on contact dermatitis caused by fungicides benomyl and thiophanate-methyl. *Ind Health* 15 (1977) 141-147.
36. Morpurgo G, Bellincampi D, Gualandi G, Baldinelli I, Serlupi Crescenzi O. Analysis of mitotic non-disjunction with *Aspergillus nidulans*. *Environ Health Perspect* 31 (1979) 81-95.
37. Pease HL, Gardiner JA, Holt RF. Benomyl. *Anal Methods Pestic Plant Growth Regul* 7 (1973) 647-655.

38. Pekkanen T, Sorsa M, Tuomisto J, Vainio H, Hirn J. The toxicity of the benzimidazole type fungicides: Benomyl, carbendazim and thiophanate-methyl. Report of The Finnish National Board of Health Toxicology Group. Helsinki 1982.
39. Petrova-Vergieva T. Changes in the intrauterine development of experimental animals under the effect of Fundazol. *Khig Zdraveopaz* 22 (1979) 487-495. (bulgariska) CA 92:158666.
40. Pilinskaya MA. Study of cytogenetic effect on pesticides - Captan and Benomyl - in culture of human peripheral blood lymphocytes with and without the metabolic activation system. *Tsitol Genet* 17 (1983) 30-34 (ryska, engelsk sammanfattning).
41. Ruzicska P, Péter S, Czeizel A. Studies on the chromosomal mutagenic effect of benomyl in rats and humans. *Mutat Res* 29 (1975) 201.
42. Ruzicska P, Péter S, Laczi J, Ésczeizel E. Study on the chromosome mutagenicity of Fundazol 50 WP. *Egészségtudomány (Budapest)* 20 (1976) 74-83 (ungerska, engelsk sammanfattning).
43. Savitt LE. Contact dermatitis due to benomyl insecticide. *Arch Derm* 105 (1972) 926-927.
44. Seiler JP. Toxicology and genetic effects of benzimidazole compounds. *Mutat Res* 32 (1975) 151-168.
45. Seiler JP. The mutagenicity of benzimidazole and benzimidazole derivatives. VI. Cytogenetic effects of benzimidazole derivatives in the bone marrow of the mouse and Chinese hamster. *Mutat Res* 40 (1976) 339-348.

46. Seiler JP. Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46 (1977) 305-310.
47. Sherman H, Culik R, Jackson RA. Reproduction, teratogenic and mutagenic studies with benomyl. *Toxicol Appl Pharmacol* 32 (1975) 305-315.
48. Shtenberg AI, Torchinskii AM. Evaluation of experimental data on the teratogenic properties of substances foreign to the body during their combined effect. *Gig Sanit* 12 (1976) 32-35 (engelsk sammanfattning).
49. Shtenberg AI, Torchinskii AM. Adaptation to the action of some teratogens following administration of pesticides during pregnancy. *Byull Eksp Biol Med* 83 (1977) 227-228 (original på ryska, översatt av Plenum Publ. Co.).
50. Speakman JB, Nirenberg HI. Mutagenicity of methyl benzimidazol-2-yl carbamate (MBC) towards *Aspergillus nidulans* and *Cladosporium cucumerinum*. *Mutat Res* 88 (1981) 45-51.
51. Strohmayer A, Desi I, Erdos G, Dura G, Gonczi C, Kneff Z. Toxicological study of Fundazol 50 WP fungicide in animals. *Egészségtudomány* 19 (1975) 168-181 (ungerska) CA 83:158785.
52. Styles JA, Garner R. Benzimidazolecarbamate methyl ester: evaluation of its effects in vivo and in vitro. *Mutat Res* 26 (1974) 177-189.
53. Tates AD. *Microtus oeconomus* (Rodentia), a useful mammal for studying the induction of sex-chromosome nondisjunction and diploid gametes in male germ cells. *Environ Health Perspect* 31 (1979) 151-159.

54. Torchinskii AM. Significance of diets with different protein content in manifestation of teratogenesis and embryotoxic action of some pesticides. Vop Pitan 1974:3 76-80 (ryska) CA 81:115599.
55. Waters MD, Sandhu S, Simmon V, Mortelmans K, Mitchell A, Jorgenson T, Jones D, Valencia R, Garrett N. Study of pesticide genotoxicity. In: Fleck R, Hollaender A. (Eds), Genetic toxicology - an agricultural perspective, 1982. Plenum Press, New York.

## APPENDIX I.

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av benomyl i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Danmark	5		1981		2
Finland	10	0,8	1981	H, 15 min	5
Nederländerna	10	0,8	1981		3
Norge	10	0,8	1981		1
USA (ACGIH)	10	0,8	1983		4

## REFERENSER TILL APPENDIX I.

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske graensevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
3. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145, Voorburg (1981).
4. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1983-84. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1983).
5. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).

## APPENDIX II.

Analysmetoder (Använda för rester i livsmedel)

## Metoder:

1. UV-spektrofotometri (3,4) Mest använd i Nordiska laboratorier. Känslighet 0,03 mg/kg.
2. Direkt fluorometri (5)
3. Kolorimetri efter bromering (2)
4. Tunnskiktskromatografi (1)  
- sensitivitet 0,3 µg benomyl eller MBC

## REFERENSER TILL APPENDIX II

1. Balinova A. Thin-layer chromatographic detection of some systemic fungicides and their metabolites. *J Chromatogr* 111 (1975) 197-199.
2. Bleidner WF, Morales R, Holt RF. Benomyl. *Anal Methods Pestic Plant Growth Regul* 10 (1978) 157-171.
3. Farrow J, Hoodless R, Sargent M, Sidwell J. Determination of residues of post harvest fungicides on Citrus fruit by high performance liquid chromatography. *Analyst* 102 (1977) 752-758.
4. Mestres R, Tourte J, Campo M. Dosage des residues de benomyl dans les fruits et les legumes. *Trav Soc Pharm Montpellier* 31 (1971) 49-55.
5. Pease HL, Gardiner JA, Holt RF. Benomyl. *Anal Methods Pestic Plant Growth Regul* 7 (1973) 647-755.

## Appendix III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluén	"-	1979:5
3. Triklöretylen	"-	1979:13
4. Styren	"-	1979:14
5. Metylenklorid	"-	1979:15
6. Oorganiskt bly	"-	1979:24
7. Tetrakloretylen	"-	1979:25
8. Krom	"-	1979:33
9. Diisocyanater	"-	1979:34
10. Xylen	"-	1979:35
11. Klor och klordioxid	"-	1980:6
12. Kolmonoxid	"-	1980:8
13. Borsyra och borax	"-	1980:13
14. Etylenglykol	"-	1980:14
15. Isopropanol	"-	1980:18
16. Hexan	"-	1980:19
17. 1-Butanol	"-	1980:20
18. Koppar	"-	1980:21
19. Epiklorhydrin	"-	1981:10
20. Bensen	"-	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorometan)	"-	1981:12
22. Zink	"-	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxyättiksyra)	"-	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"-	1981:22
25. Mineralull	"-	1981:26
26. Nickel	"-	1981:28
27. Kadmium	"-	1981:29
28. Dioxan	"-	1982:6

29. Etylenoxid	Arbete och Hälsa 1982:7	
30. Mangan och metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"-	1982:10
31. Ftalater	"-	1982:12
32. Kobolt	"-	1982:16
33. Vanadin	"-	1982:18
34. Lustgas	"-	1982:20
35. Industribensin	"-	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"-	1982:27
38. Dimetylformamid	"-	1982:28
39. Asbest	"-	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43. Metyletylketon	"-	1983:25
44. Propylenglykol	"-	1983:27
45. Nitrosa gaser	"-	1983:28
46. Motorbensin	"-	1984:7
47. Halotan	"-	1984:17
48. Svaveldioxid	"-	1984:18
49. Furfurylalkohol	"-	1984:24
50. Benomyl	"-	1984:28