

16.11.2022

## Dimetyyliformamidi

### SITOVAN RAJA-ARVON JA BIOLOGISTEN NÄYTTEIDEN OHJERAJA-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <i>CAS No:</i>            | 68-12-2   |
| <i>Indeksi No:</i>        | 616-001-00-X  |
| <i>EC No:</i>             | 200-679-5   |
| <i>Kaava:</i>             | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO                              |
| <i>Synonyymit:</i>        | N,N-dimetyyliformamidi; DMF                                   |
| <i>Molekyylipaino:</i>    | 73,09   |
| <i>Sulamislämpötila:</i>  | -61 °C  |
| <i>Kiehumislämpötila:</i> | 153 °C  |
| <i>Höyrynpaine:</i>       | 0,35 kPa (20 °C)  |
| <i>Muuntokerroin:</i>     | 1 ppm = 3 mg/m <sup>3</sup><br>1 mg/m <sup>3</sup> = 0,33 ppm |

Dimetyyliformamidi (DMF) on väritön neste, joka liukenee veteen ja moniin orgaanisiin liuottimiin.

#### Luokitus ja merkinnät

CLP-asetuksen (EU No 1272/2008) mukaiset harmonisoidut vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Acute Tox. 4, Eye Irrit. 2, Repr. 1B

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H312, H332, H319, H360D

[Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.](#)

## Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

DMF on poolinen aproottinen liuotinaine, jota käytetään mm. kemianteollisuudessa, lääketeollisuudessa, elektroniikkateollisuudessa, tekstiiliteollisuudessa, polyakryylinitriilikuitujen valmistuksessa ja polyuretaanipinnoituksessa (SCOEL 2006; ECHA 2019). Kemikaalituoterekisterin (Tukes) mukaan DMF:a maahantuotiin Suomeen noin 100 tonnia vuonna 2020. Ainetta käytettiin mm. prosessikemikaalina kemian- ja lääketeollisuudessa sekä laboratorioreagenssina.

Työterveyslaitoksen vuosina 2010–2022 pääasiassa kemianteollisuudessa tekemissä työhygieenisissä selvityksissä DMF:n mitattu pitoisuus työntekijöiden hengitysvyöhykkeellä oli alle 0,1 mg/m<sup>3</sup> (0,03 ppm) (n=29) (TTL 2022a). DMF:a on biomonitoitu määrittämällä aineenvaihduntatuote N-metyyliformamidia (NMF) virtsasta. Työterveyslaitoksen biologisten altistumismittausten rekisterissä on vain yksittäisiä (<5) virtsan NMF-mittauksia vuosilta 2010–2022 (TTL 2022b).

REACH-asetuksen (1907/2006/EY) mukaan DMF:a sisältävien tuotteiden (≥0,3 %) valmistuksessa ja käytössä on joulukuusta 2023 alkaen varmistettava, että työntekijöiden altistumistaso alittaa hengitystiealtistumiselle asetetun DNEL-arvon (johdettu vaikutuseton altistumistaso) 6 mg/m<sup>3</sup> (8 h) ja ihoaltistumiselle asetetun DNEL-arvon 1,1 mg painokiloa kohti päivässä. Tietyille käytöille on annettu siirtymäaikaa joulukuuhun 2025 saakka.

## Aineenvaihdunta

DMF imeytyy helposti ihon, hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan kautta, jakautuu nopeasti elimistöön ja myös poistuu elimistöstä nopeasti, pääasiassa aineenvaihduntatuotteina virtsaan (SCOEL 2006). DMF:n pääaineenvaihduntareitti on sytokromi P450 -entsyymien aikaansaama hapettuminen maksassa N-(hydroksimetyyli)-N-metyyliformamidiksi (HMMF), joka voi edelleen hydrolysoitua N-metyyliformamidiksi (NMF). NMF voi edelleen muodostaa N-(hydroksimetyyli)formamidia (HMF), joka hydrolysoituu edelleen formamidiksi. NMF voi muodostaa myös N-asetyyli-S-(N-metyyli-karbamoyyli)kysteiiniä (AMCC). Tähän aineenvaihduntareittiin liittyy todennäköisesti myös reaktiivisia välivaiheen metaboliitteja, jotka ovat keskeisiä DMF:n toksisten vaikutusten kannalta (SCOEL 2006; Seitz ym. 2018). DMF myös inhiboi etanolin aineenvaihduntaa ja voi siksi aiheuttaa alkoholin sietokyvyn heikkenemistä (ECHA 2020).

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin akryylikuitutehtaan työntekijöiden työvuoron aikaisen hengitysilman DMF:n keskipitoisuuden ( $C_{DMF}$ ) ja työvuoron päättyessä mitatun virtsan kokonais-NMF-pitoisuuden (NMF ja NMF:ksi termisesti muunnettu HMMF) ( $C_{NMF}$ ) välistä korrelaatiota, todettiin pitoisuuksien välillä lineaarinen korrelaatio muotoa  $C_{NMF} = 1,21 \times C_{DMF} + 1,12$  ( $n=156$ , ei hengityksensuojainta) (Seitz ym. 2018).

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

#### Akuutit vaikutukset

Työpaikkatutkimuksissa on raportoitu silmien ja ylähengitysteiden ärsytystä työntekijöillä DMF:n altistumistasoilla noin  $\geq 10$  ppm ( $\geq 30$  mg/m<sup>3</sup>) (Tomasini ym. 1983; Cirla ym. 1984; Cai ym. 1992). Tutkimuksessa, jossa vapaaehtoisia ( $n=10$ ) altistettiin DMF:lle hengitysteitse pitoisuudessa 10, 30 tai 60 mg/m<sup>3</sup> (3, 10 tai 20 ppm) kahdeksan tunnin ajan, ei raportoitu ärsytysvaikutuksia tai muita oireita (Mráz & Nohová 1992).

#### Toistuvan altistumisen vaikutukset

Työpaikkatutkimuksissa on raportoitu DMF:lle altistuvilla työntekijöillä muutoksia maksan toiminnassa, ruuansulatuskanavan oireita sekä alkoholi-intoleranssia (Cirla ym. 1984; Fiorito ym. 1997; Luo ym. 2001; Wang ym. 1991; SCOEL 2006). DMF:n maksa-vaikutuksia työntekijöillä tarkastelevassa kymmenen vuosina 1984–2017 julkaistun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia työntekijöiden maksa-arvoihin keskimääräisellä altistumistasolla 21–25 mg/m<sup>3</sup> (7–8 ppm) (OR 3,3; CI95% 1,4–7,7) ja  $\geq 26$  mg/m<sup>3</sup> ( $>8$  ppm) (OR 2,2; CI95% 1,2–3,8) (Antoniou ym. 2020). Tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia ei havaittu keskimääräisellä altistumistasolla  $\leq 20$  mg/m<sup>3</sup> ( $<7$  ppm) (OR 1,6; CI95% 0,68–3,7).

Saksalaisessa akryylikuitutehtaan työntekijöitä tarkastelleessa tutkimuksessa todettiin koko työntekijäryhmä ( $n=126$ ; keskimääräinen altistumistaso 4 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)) huomioiden muutoksia veren maksaentsyymitasoissa (Wrbitzky 1999). Muutoksia ei kuitenkaan todettu voimakkaammin altistuvalla työntekijäryhmällä ( $n=23$ ; keskimääräinen altistumistaso 7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>)), jotka eivät käyttäneet alkoholia. Toisessa saksalaisessa tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitseviä muutoksia DMF:lle työssään altistuvien työntekijöiden ( $n=220$ ) maksa-arvoissa altistumattomaan ryhmään verrattuna keskimääräisellä altistumistasolla noin 2 ppm (6 mg/m<sup>3</sup>) (mediaani 1 ppm (3 mg/m<sup>3</sup>); vaihteluväli 0,03–16 ppm (0,08–47 mg/m<sup>3</sup>); virtsan kokonais-NMF: keskipitoisuus 7,8 mg/l, mediaani 4,8 mg/l, vaihteluväli 0,2–51 g/l) (Kilo ym. 2016).

Kiinalaisessa tutkimuksessa synteettisen nahan valmistuksessa DMF:lle altistuvilla työntekijöillä (n=698) todettiin korrelaatio virtsan NMF-pitoisuuden ja kohonneiden maksa-arvojen välillä (Wu ym. 2017). Virtsan NMF-pitoisuus, joka vastasi 10 % esiintyvyyden alemmaa 95 % luottamustasoa (BMDL<sub>10</sub>) kohonneissa maksa-arvoissa altistumattomiin työntekijöihin (n=188) verrattuna, oli 14 mg NMF/l. Neljän eurooppalaisen synteettisiä kuituja tuottavan tehtaan työntekijöillä ei havaittu korrelaatiota työntekijöiden maksa-arvojen ja kiinteistä mittauspisteistä tehtyjen ilmapitoisuusmittausten avulla arvioidun DMF-altistumistason välillä (Antonίου ym. 2021). Työntekijöiden arvioidut altistumistasot olivat valtaosalla työntekijöistä alle 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>).

## **Eläinkokeiden havainnot**

### **Akuutit vaikutukset**

DMF:n välitön myrkyllisyys on vähäistä. Rotilla LD50 suun kautta on noin 3000 mg painokiloa kohti, LD50 ihon kautta >3000 painokiloa kohti ja LC50 hengitettynä >5800 mg/m<sup>3</sup> (4h) (ECHA 2022). Aine on eläinkokeiden perusteella silmiä ärsyttävää, mutta ei ihoa ärsyttävää tai herkistävää.

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Pitkäaikaisen altistumisen kokeessa, jossa rottia altistettiin 24 kk ja hiiriä 18 kk ajan DMF:lle pitoisuudessa 25, 100 ja 400 ppm (80, 300, 1200 mg/m<sup>3</sup>) (6 h/pvä; 5 pvä/vko), havaittiin rotilla lieviä histopatologisia muutoksia maksassa ja lisääntyntä maksaentsyymiaktiivisuutta annostasolla ≥100 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) (Malley et al. 1994). Hiirillä todettiin maksasolujen hypertrofiaa ja muita histopatologisia muutoksia maksassa kaikilla annostasolla, mutta muutokset olivat hyvin vähäisiä annostasolla 25 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>).

Toistuvan altistumisen kokeessa, jossa rottia ja hiiriä altistettiin 13 viikon ajan DMF:lle pitoisuudessa 50, 100, 200, 400 ja 800 ppm (150, 300, 600, 1200 ja 2400 mg/m<sup>3</sup>) (6 h/pvä; 5 pvä/vko), havaittiin rotilla histopatologisia muutoksia maksassa annostasolla ≥400 ppm (1200 mg/m<sup>3</sup>) ja lisääntyntä maksaentsyymiaktiivisuutta kaikilla annostasolla (Lynch ym. 2003). Hiirillä todettiin maksasolujen hypertrofiaa kaikilla annostasolla. Toisessa vastaavassa toistuvan altistumisen kokeessa todettiin maksasolujen hypertrofiaa rotilla annostasolla ≥200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) ja hiirillä annostasolla ≥50 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>) (Senoh ym. 2003).

### **Genotoksisuus ja karsinogeenisuus**

Kokeessa, jossa rottia altistettiin 24 kk ja hiiriä 18 kk ajan DMF:lle pitoisuudessa 25, 100 tai 400 ppm (80, 300, 1200 mg/m<sup>3</sup>) (5 h/pvä; 5 pvä/vko) ei todettu lisääntyntä syöpäkasvainten esiintyvyyttä altistuneissa eläimissä (Malley et al. 1994). Kokeissa,

joissa rottia ja hiiriä on altistettu hyvin korkeille, aineenvaihduntakapasiteetin ylittävillä pitoisuuksille, on havaittu maksatoksisuuteen liittyvää nousua maksakasvainten esiintyvyydessä (ECHA 2020). Koe-eläimillä ja soluviljelmillä tehtyjen genotoksisuustestien perusteella DMF ei aiheuta genotoksisia vaikutuksia (SCOEL 2006; ECHA 2020).

### **Lisääntymistoksisuus**

Kehitystoksisuuskokeessa, jossa tiineitä kaneja altistettiin DMF:n pitoisuudelle 50, 150 tai 450 ppm (150, 450 tai 1350 mg/m<sup>3</sup>) (GD 7–19; 6h/pvä), todettiin sikiöillä alentunutta painonkehitystä ja lisääntynyttä epämuodostumien, pääasiassa napatyrän, esiintyvyyttä sekä muutoksia rintalastan kehityksessä annostasolla 450 ppm (1350 mg/m<sup>3</sup>) (Hellwig ym. 1991). Viitteitä lievistä sikiötoksista vaikutuksista havaittiin myös annostasolla 150 ppm (450 mg/m<sup>3</sup>). Myös emojen painonkehityksessä havaittiin hidastumista annostasoilla  $\geq 150$  ppm (450 mg/m<sup>3</sup>). Kokeessa, jossa kaneja altistettiin DMF:lle ihon kautta annostasolla 100, 200 tai 400 mg painokiloa kohti päivässä, todettiin sikiötoksisia vaikutuksia ja lievää emomyrkyllisyyttä annostasolla 400 mg painokiloa kohti päivässä (Hellwig ym. 1991).

Kehitystoksisuuskokeessa, jossa tiineitä rottia altistettiin pitoisuudelle 30 tai 300 ppm (90 tai 900 mg/m<sup>3</sup>) (GD 6–15; 6 h/pvä), havaittiin annoksella 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) alentunutta painonkehitystä sekä sikiöissä että emoissa (Lewis ym. 1992). Toisessa kokeessa, jossa tiineitä rottia altistettiin tiineyden eri vaiheissa pitoisuudelle noin 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>), todettiin sikiötoksisia vaikutuksia ja lisääntynyttä alkioiden kuolleisuutta (Hellwig ym. 1991). Kehitystoksisia vaikutuksia on havaittu myös kokeissa, jossa tiineitä rottia ja hiiriä on altistettu DMF:lle suun kautta (Fail ym. 1998; SCOEL 2006; ECHA 2020).

### **Dimetyyliformamidin riskinarviointeja**

Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitean (RAC) totesi maksavaikutukset DMF:n kriittiseksi vaikutukseksi DMF:n rajoitusehdotusta varten tekemässään arvioissa (ECHA 2019). RAC:n ehdotus terveysperusteiseksi raja-arvoksi (johdettu vaikutuseton altistumistaso, DNEL) oli 6 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm) (8 h), perustuen 10 työpaikkatutkimuksen meta-analyysiin, joka viittasi DMF:n maksavaikutuksiin keskimääräisellä altistumistasolla noin 21–25 mg/m<sup>3</sup> (7–8 ppm) (Antoniou ym. 2020) sekä tutkimukseen, jossa ei havaittu vaikutuksia työntekijöiden maksa-arvoihin keskimääräisellä altistumistasolla noin 6 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm) (Kilo ym. 2016). Ehdotetun DNEL-arvon arvioitiin suojaavan myös DMF:n kehitystoksisilta vaikutuksilta.

Yhteiseurooppalaisessa HBM4EU-hankkeessa esitettiin DMF:n terveysperusteiseksi biomonitoroinnin ohjeraja-arvoksi 10 mg NMF/l virtsassa, huomioiden sekä NMF että kaasukromatografisessa analyysissä NMF:ksi muuntuva HMMF (Lamkarkach ym. 2022). Ohjeraja-arvoehdotus perustui pääasiassa tutkimukseen, jossa työntekijöillä ei havaittu muutoksia maksa-arvoissa virtsan NMF:n keskipitoisuudessa 7,8 mg/l (mediानी 4,8 mg/l) (Kilo ym. 2016) sekä tutkimukseen, jossa kohonneiden maksa-arvojen BMDL<sub>10</sub>-taso työntekijöillä vastasi virtsan NMF-pitoisuutta 14 mg NMF/l (Wu ym. 2017).

EU:n tieteellinen työhygieenisiä raja-arvoehdotuksia valmisteleva komitea (SCOEL) suositteli vuonna 2006 tekemässään arvioissa DMF:n terveysperusteiseksi ohjeraja-arvoksi 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>) (8 h) (SCOEL 2006). Raja-arvoehdotuksessa huomioitiin tutkimus, jossa ei havaittu merkittäviä muutoksia alkoholia käyttämättömien työntekijöiden maksaentsyymeissä altistumistasolla noin 7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>) (Wrbitzky, 1999) sekä hiirillä ja rotilla tehty pitkäaikaisen altistumisen koe, jossa vaikutuksia aiheuttamaton altistumistaso (NOAEC) rotilla ja matalin (minimaalisia) maksavaikutuksia aiheuttanut annostaso hiirillä oli 25 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) (Malley ym. 1994). Ehdotetun raja-arvon arvioitiin suojaavaan myös kehitystoksisilta vaikutuksilta, kun huomioitiin kehitystoksisen vaikutusten NOAEC-taso 30 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>) rotilla (Lewis ym. 1992) ja 50 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>) kaneilla (Hellwig ym. 1991). SCOEL ehdotti DMF:lle myös lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoa 10 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>), jonka arvioitiin suojaavan aineen mahdollisilta ärsytysvaikutuksilta.

Saksalainen MAK-komissio esitti DMF:n terveysperusteiseksi raja-arvoksi vuonna 2006 vastaavasti 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>) (8 h), perustuen hiirillä pitkäaikaisen altistumisen kokeessa havaittuihin maksavaikutuksiin (Malley ym. 1994) ja niiden pohjalta tehtyyn annos-vastemallinnukseen (bench mark dose -mallinnus, BMD) (DFG 2006). Mallinnuksen perusteella 5 % esiintyvyyttä maksan histopatologisissa muutoksissa hiirillä vastaava altistumistaso (BMD<sub>05</sub>) oli 15 ppm (45 mg/m<sup>3</sup>) ja alempi 95 % luottamustaso (BMDL<sub>05</sub>) 7,8 ppm (23 mg/m<sup>3</sup>). MAK-arvoa vastaavaksi biomonitoroinnin ohjeraja-arvoksi (BAT) esitettiin 20 mg NMF/l virtsan kokonais-NMF-pitoisuutena (NMF ja NMF:ksi termisesti muunnettu HMMF), perustuen hengitysilman DMF-pitoisuuden ja virtsan kokonais-MMF-pitoisuuden välisiin korrelaatioihin (Seitz ym. 2018) (DFG 2019).

## Sitova raja-arvo

DMF:n kriittinen vaikutus on aineen maksatoksisuus. Työpaikkatutkimusten perusteella maksavaikutukset ovat mahdollisia toistuvassa altistumisessa altistumistasolla noin 7–8 ppm (21–25 mg/m<sup>3</sup>). Sikiön kehitykseen liittyviä vaikutuksia on raportoitu eläinkokeissa annostasolla  $\geq 150$  ppm (450 mg/m<sup>3</sup>). Työturvallisuussäännöksiä

valmisteleva neuvottelukunta esittää, että työperäiseen altistumiseen liittyvien terveydelle haitallisten vaikutusten ehkäisemiseksi DMF:lle asetetaan sitova raja-arvo 2 ppm (6 mg/m<sup>3</sup>) (8 tunnin vertailuaika) ja 10 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>) (15 min vertailuaika). Kahdeksan tunnin vertailuajalle asetettu raja-arvo vastaa DMF:n REACH-rajoituksen mukaista DNEL-arvoa. 15 min vertailuajalle asetettu raja-arvo perustuu työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttavilta tekijöiltä ja lisääntymiselle vaarallisilta aineilta työssä annettuun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviin 2004/37/EY.

DMF imeytyy helposti ihon läpi (huomautus ”iho”).

### **Biologisten näytteiden ohjeraja-arvo**

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää DMF:n biologisen altistumisindikaattorin ohjeraja-arvoksi 8 mg NMF/l virtsassa. Näytteen sisältämä HMMF tulee muuntaa (termisesti) NMF:ksi ennen määrittystä. Ehdotettu ohjeraja-arvo vastaa 8 tunnin altistumista DMF:lle ehdotettua sitovaa raja-arvoa vastaavalle pitoisuudelle 2 ppm (6 mg/m<sup>3</sup>). Tällä altistumistasolla riskin DMF:n aiheuttamiin maksavaikutuksiin, kehitystoksiisiin vaikutuksiin tai muihin haittavaikutuksiin arvioidaan olevan hyvin vähäinen. Virtsanäyte otetaan heti altistavan työvaiheen/työvuoron päätyttyä, altistumisjakson loppupuolella.

## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maiden voimassa olevia työilman pitoisuuden raja-arvoja DMF:lle (EU-maat mainittu erikseen vain, jos raja-arvo poikkeaa EU:n sitovasta raja-arvosta):

| Asettaja                       | Vuosi*      | Vertailuaika |                   |           |                   | Huomautus  |
|--------------------------------|-------------|--------------|-------------------|-----------|-------------------|------------|
|                                |             | 8 h          |                   | 15 min    |                   |            |
|                                |             | ppm          | mg/m <sup>3</sup> | ppm       | mg/m <sup>3</sup> |            |
| Suomi (HTP-arvo)               | 2005        | 5            | 15                | 10        | 30                | iho        |
| EU (BOELV)**                   | 2022        | 5            | 15                | 10        | 30                | iho        |
| Iso-Britannia                  |             | 5            | 15                | 10        | 30                |            |
| Sveitsi                        |             | 5            | 15                | 10        | 30                |            |
| USA (ACGIH)                    | 2018        | 5            | 15                | -         | -                 | iho        |
| USA (NIOSH)                    |             | 10           | 30                | -         | -                 | iho        |
| USA (OSHA)                     |             | 10           | 30                | -         | -                 | iho        |
| <b>Suomi, sitova raja-arvo</b> | <b>2024</b> | <b>2</b>     | <b>6</b>          | <b>10</b> | <b>30</b>         | <b>iho</b> |

(ACGIH 2018, IFA 2022)

\* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

\*\* EU:ssa oli voimassa sitovaa raja-arvoa vastaava indikatiivinen raja-arvo vuodesta 2009 (perustuen SCOEL:n suositukseen vuodelta 2006).



## Viitteet

ACGIH (2018). 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).

Antoniou EE, Gelbke H-P, Ballach J, Zeegers MP (2020). The influence of airborne N,N-dimethylformamide on liver toxicity measured in industry workers: A systematic review and meta-analysis. *Toxico Res Appl* 2020;4. doi:10.1177/2397847319899080

Antoniou EE, Gelbke HP, Ballach J, Zeegers MP, Schrage A (2021). The Association Between Dimethylacetamide Exposure and Liver Toxicity: A Large Retrospective Analysis in Workers From Four European Factories. *J Occup Environ Med* 63(12): e893-e898.

Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M (1992). Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 63(7):461-468

Cirla AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P (1984). Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G Ital Med Lav* 6(3-4): 149-156.

DFG (2006). Dimethylformamide. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.

DFG (2019). Addendum to N,N-Dimethylformamide [N,N-Dimethylformamid, Addendum]. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.

ECHA (2019). Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on N,N-Dimethylformamide. European Chemicals Agency, Helsinki.

ECHA (2020). Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Annex to background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on N,N-dimethylformamide (DMF). European Chemicals Agency, Helsinki.

ECHA (2022). Registered substances factsheets. N,N-dimethylformamide. <https://echa.europa.eu/fi/registration-dossier/-/registered-dossier/15093/1/2> (viitattu 7.11.2022)

Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ (1998). Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol* 12(3): 317-332.

Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T (1997). Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med* 32(3): 255-260.

Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R (1991). Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxicol* 29(3): 193-201.

IFA (2022). GESTIS International Limit Values. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance, Berlin. <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>

Kilo S, Göen T, Drexler H (2016). Cross-sectional study on N,N-dimethylformamide (DMF); effects on liver and alcohol intolerance. *Int Arch Occup Environ Health* 89(8): 1309-1320.

Lamkarkach F, Meslin M, Kolossa-Gehring M, Apel P, Garnier R. Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human Biomonitoring Guidance Values Derived for Dimethylformamide (2022). *Toxics* 10(6): 298.

Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL Jr (1992). Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug Chem Toxicol* 15(1): 1-14.

Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJ (2001). Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J Occup Environ Med* 43(5): 474-482.

Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ (2003). Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 72(2): 347-358.

Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr (1994). Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 23(2): 268-279.

Mráz J, Nohová H (1992). Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 64(2): 85-92.

SCOEL (2006). Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits on N,N-Dimethylformamide SCOEL/SUM/121. European Commission / Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Brussels.

Seitz M, Kilo S, Eckert E, Müller J, Drexler H, Göen T (2018). Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Arch Toxicol* 92(7): 2183-2193.

Senoh H, Katagiri T, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N,N-dimethylformamide (2003). *J Occup Health* 45(6): 365-375.

Tomasini, M., Todaro, A., Piazzoni, M., Peruzzo, G.F. (1983). Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases (in Italian). *Med. Lav.* 4: 217-220: SCOEL (2006). Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits on N,N-Dimethylformamide SCOEL/SUM/121. European Commission / Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Brussels.

TTL (2022a). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. Julkaisematon.

TTL (2022b). Biologisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. Julkaisematon.

Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shiao SJ, Chang WS (1991). Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch Environ Health* 46(3): 161-166.

Wrbitzky R (1999). Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health* 72(1): 19-25.

Wu Z, Liu Q, Wang C, Xu B, Guan M, Ye M, Jiang H, Zheng M, Zhang M, Zhao W, Jiang X, Leng S, Cheng J (2017). A Comparative Benchmark Dose Study for N, N-Dimethylformamide Induced Liver Injury in a Chinese Occupational Cohort. *Toxicol Sci* 158(1): 140-150.