



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

N, N – dimetylformamid
 $\text{OHC-N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrative norm for N, N- dimetylformamid OHC-N (CH₃)(CH₃).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for N, N- dimetylformamid, OHC-N (CH₃)(CH₃).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	5
2.1. Nåværende administrativ norm	5
2.2. Grenseverdier fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
2.5. Biologisk overvåkning	7
3. Fysikalske og kjemiske data	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Toksikologi og helseeffekter	8
4.2. Studier på forsøksdyr	9
4.3. Effekter på mennesker	14
4.4. Sammendrag av effekter på mennesker	22
4.5. Anbefaling fra SCOEL	25
4.6. Kommentarer fra TEAN	25
5. Bruk og eksponering	26
5.1. Forekomst og bruk	26
5.2. Opplysning fra Produktregistret	26
5.3. Eksponering og måledokumentasjon	26
5.3.1 Måledokumentasjon fra EXPO	26
5.3.2 Prøvetakings og analysemetode	27
6. Vurdering	27
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	28
8. Ny administrativ norm	28
9. Referanser	29



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.



Innledning

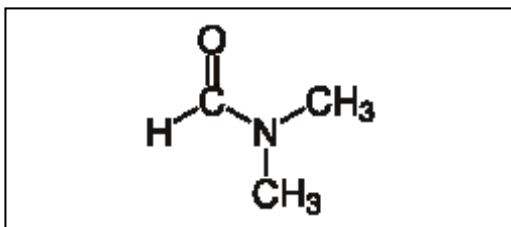
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for N, N-dimetylformamid. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet (utarbeidet i 2006).

1. Stoffets identitet

N, N-dimetylformamid og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i er gitt i tabell 1. Strukturformel av N, N-dimetylformamid er vist i Figur 1.

Tabell 1. Stoffets identitet

Navn	N, N-dimetylformamid
Synonymer	DMF, maursyredimetylamid, formyl-dimetylamid, N,N-di-metyl maursyre amid
CAS-nr.	68-12-2
EC-nr.	200-679-5
INDEKS-nr.	616-001-00-X



Figur 1. Strukturformel.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for N, N-dimetylformamid er: 10 ppm, 30 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak).

2.2. Grenseverdier fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 5 ppm, 15 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 10 ppm, 30 mg/m³ som korttidsverdi

Anmerkning: hud

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for N, N -dimetylformamid fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdi for N, N -dimetylformamid fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 10 ppm, 30 mg/m ³ Korttidsverdi: 15 ppm , 45 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) og R (Reproduksjons- skadelig) Note 25: Opptaget av ämnet i vätskeform genom huden är så stort att det kan ge livshotande skador.
Danmark	At-vejledning C.0.1 August 2007 ²	8 timers verdi: 10 ppm	Anmerkning: H (Hud)
Finland	HTP-värden 2009 ³ . Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2009:12 ³	8 timers verdi: 5 ppm, 15 mg/m ³ Korttidsverdi: 10 ppm, 30 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Risikosegning: R20/21, 36, 61
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8 timers verdi: 10 ppm, 30 mg/m ³ Korttidsverdi: 20 ppm , 61 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Risikosegninger: R61, 20/21, 36
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8 timers verdi: 15 mg/m ³ Korttidsverdi: 30 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
NIOSH, USA	Guide to occupational Exposure Values (10) ⁶	8 timers verdi: 10 ppm, 30 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
ACGIH, USA	Guide to occupational Exposure Values (10) ⁶	8 timers verdi: 10 ppm, 30 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) BEI (Biological Exposure Index)
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010. Deutsche Forschungsgemeinschaft ⁷	8 timers verdi: 5 ppm, 15 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) B (fare for skade på embryo/foster)
Tyskland, myndighetene	TRGS 900, 2010 ⁸	8 timers verdi: 10 ppm, 30 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Z (Risiko for forplantningsevnen)



¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og h lsoverdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

N, N -dimetylformamid er klassifisert som Rep. Kat 2; R 61; Kan føre til skade på foster, Xn, R 20/21; Farlig ved innånding og hudkontakt, Xi, R 36; Irriterer  ynene

N, N -dimetylformamid er ett av de stoffene som står på KLIFs OBS-liste (miljøvernmyndighetenes liste over helse- og miljøfarlige stoffer man skal være spesielt oppmerksom på). OBS-listen ble sist oppdatert med nye stoffer i 2002.

2.5. Biologisk overvåkning

For   beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller ut ndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

P  grunn av det betydelige hudopptaket av N, N -dimetylformamid er ikke eksponeringsmålinger avluft tilstrekkelig for   kontrollere eksponeringsrisikoen i arbeidsmiljøet. Derfor anbefales sterkt biologisk overvåkning. SCOEL fremmer et forslag til biologisk grenseverdi (BLV) for N, N -dimetylformamid lik 15 mg N metylformamid/l urin (etter arbeidet).



3. Fysikalske og kjemiske data

N, N -dimetylformamid er en fargeløs, høytkokende, sterk polar, hygroskopisk væske med en svak aminlukt. Det er en brennbar væske som er fullstendig blandbar med vann og mange lipofile løsemidler.

Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for N, N -dimetylformamid.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for N, N -dimetylformamid.

Kjemisk formel	OHC-N (CH ₃) ²
Molekylvekt	73,09
Smeltepunkt (°C)	- 60.5
Kokepunkt (°C)	153
Flammepunkt (°C)	58
Tetthet (20 °C)	0,944
Eksplosjonsgrenser	2,2 - 16 % i luft (BUA, 1994).
Damptrykk (20 °C, kPa)	3,53
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	3,038 mg/m ³ = 1 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikologi og helseeffekter

Metabolisme og toksikokinetikk

N, N-dimetylformamid absorberes lett i kroppen ved eksponering på hud, ved inhalasjon og ved oralt inntak (WHO, 2001). Pga. risiko for betydelig opptak gjennom huden (Chang *et al.* 2004; Nomiyama *et al.*, 2001), er måling av DMF i luften ikke tilstrekkelig for å kontrollere eksponeringsrisikoen i arbeidsmiljøet. Biologisk monitorering er derfor viktig. Ved absorpsjon blir N, N-dimetylformamid jevnt fordelt i kroppen, metaboliseres hovedsaklig i leveren og metabolittene blir raskt skilt ut i urinen (WHO, 2001).

Metaboliseringen av N, N-dimetylformamid (DMF) skjer hovedsakelig gjennom monooksidasjon av metyl grupper ved cytokrome P450, som resulterer i *N*- (hydroksymetyl) -*N*- metylformamid (HMMF), som den dominerende metabolitten i urin hos mennesker og dyr. HMMF kan i neste omgang hydrolyseres til *N*- metylformamid (NMF). Videre kan enzymisk *N*-metyl oksidering av NMF produsere *N*- (hydroksymetyl) formamid (HMF), som videre hydrolyseres til formamid. Alternativt kan NMFs metaboliseres ved oksidering av formylgruppen fulgt av konjugasjon med glutation som resulterer i *N*-acetyl-*S*- (*N*-metylkarbamoyl) cystein (AMCC), som er blitt identifisert som en sekundær urinmetabolitt hos gnagere og mennesker. Et reaktivt intermediat, som man ennå ikke kjenner strukturen på (mulig metylisocyanat eller et fosfatderivat), blir dannet i denne banen; det er antatt at denne intermediaten er den toksiske metabolitten selv om eksperimentell støtte for det ennå ikke foreligger. Tilgjengelig data indikerer at en større andel av N, N-dimetylformamid metaboliseres via den toksiske banen hos mennesker enn hos forsøksdyr (WHO, 2001).



Ti frivillige som absorberte mellom 28 og 60 $\mu\text{mol N}$, N-dimetylformamid/kg kroppsvekt i løpet av en 8-timers eksponeringsperiode ved en konsentrasjon på 60 mg/m^3 (20 ppm), utskilte i urin innen 72 t mellom 16,1 – 48,7 % av dosen, som N-(hydroksymetyl) – N-metylformamid (HMMF), mellom 8,3 – 23,9 % som formamid, og i området 9,7 - 22,8 % som N-acetyl-S- (N-metylkarbamoyl) cystein (AMCC). Hos mus, rotter, og hamstere som ble gitt N, N-dimetylformamid i.p. (0,1, 0,7, eller 7,0 mmol per kg kroppsvekt) viste at andelen metabolisert til HMMF økte med økende dose, fra 8,4 til 47,3 %. Utskillelsen av formamid minket med økende dose, og lå i området 7,9 til 37,5 %. Bare 1,1 til 5,2 % ble skilt ut som AMCC. Resultatene indikerer at det er en kvantitativ forskjell mellom mennesker og gnagere i metabolismen av N, N-dimetylformamid til AMCC. Det spekuleres i om det hepatotoksiske potensialet til N, N-dimetylformamid kan være knyttet til omfanget av den metabolske konvertering til AMCC (Mráz *et al.*, 1989).

Den biologiske halveringstiden for NMF i urinen etter 4 timers (helkropp) hud eksponering av 13 frivillige menn ble bestemt til $4,75 \pm 1,63$ timer. Etter en 4 timers eksponering via luftveiene, var halveringstiden for NMF i urinen $2,42 \pm 0,63$ timer (Nomiyama *et al.*, 2001). Det er en metabolsk interaksjon mellom N, N-dimetylformamid og alkohol (WHO, 2001). Etanol og sannsynligvis metabolitten acetaldehyd hemmer metaboliseringen av N, N-dimetylformamid. Og omvendt, N, N-dimetylformamid hemmer metaboliseringen av etanol og acetaldehyd (OECD, 2003).

4.2. Studier på forsøksdyr

Akutt toksisitet, irritasjon og sensibilisering

Ved oralt -, dermal-, luftveis -, og parenteral administrasjon hos flere dyrearter, er det vist at N, N-dimetylformamid har lav akutt toksisitet. Dødelige doser er generelt i g/kg kroppsvekt for oralt, dermal, og parenteralt opptak, og i g/m^3 ved inhalasjon. Kliniske tegn som følge av akutt eksponering inkluderer generell nedsatt aktivitet, bedøvelse, appetittløshet, tap av kroppsvekt, skjelvninger, kramper, blødninger i nese og munn, leverskader, og koma forut for død. Ved forsøk som inkluderte histopatologiske undersøkelser, ble skader primært observert i leveren (WHO, 1991). Hos rotter varierte oral LD_{50} fra 3000 til 7170 mg per kg kroppsvekt, dermal LD_{50} varierte fra 5 000 til > 11 520 mg/kg kroppsvekt, og ved inhalasjon varierte LC_{50} fra 9432 til 15 000 mg/m^3 (WHO, 1991).

N, N-dimetylformamid virket irriterende på øynene hos kaniner, men var ikke hudirriterende for verken kaniner eller rotter (OECD, 2003).

N, N-dimetylformamid viste ikke sensitiverende potensial ved forsøk i en lokal lymfeknute test (OECD, 2003).

Subkronisk og kronisk toksisitet

I en 13-ukers fôringsstudie med rotter (Charles River CD), ble NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bestemt til 200 ppm N, N-dimetylformamid i dietten (ca. 12 mg per kg kroppsvekt og dag). Relativ levervekt var noe økt ved 1000 ppm (60 mg per kg kroppsvekt og dag). Det ble ikke funnet noen histopatologisk korrelasjon, men hyperkolesterolemi og forhøyede fosfolipid verdier ble observert i hunddyr. Leukocytose og en reduksjon i antall røde blodlegemer ble også observert. Ved 5000 ppm (300 mg per kg kroppsvekt og dag) var det nedsatt kroppsvektøkning hos begge kjønn og redusert kostinntak. Svak anemi, leukocytose, hyperkolesterolemi og forhøyede fosfolipid konsentrasjoner ble observert. Økt relativ levervekt og moderat leverskade ble funnet hos begge kjønn ved histologiske undersøkelser (OECD, 2003).



Rotter (F344) og mus (BDF1) av begge kjønn ble eksponert via luftveiene for 100, 200, 400, 800 og 1600 ppm N, N-dimetylformamid i 2 uker (6 timer pr.dag, 5 d pr.uke), og for 50, 100, 200, 400 og 800 ppm i 13 uker. Tre hann- og 7 hunnrotter døde under eksponeringen for 1600 ppm. Ingen døde ved noen av de andre eksponeringsforholdene. Massiv, fokal, enkeltcelle død ble observert i leveren til de eksponerte rottene (≥ 200 ppm) og musene (≥ 100 ppm). Den massive nekrosen assosiert med centrilobular fibrose oppstod ved den høyeste eksponeringskonsentrasjonen. Celledøden var forbundet med fragmentering av cellekjerner og økt mitose. Eksponeringen for N, N-dimetylformamid som varte over 13 uker var karakterisert ved økt absolutt levervekt (mus ≥ 50 ppm) og relative levervekt (hannmus ≥ 100 ppm; hannrotter ≥ 50 ppm), av forekomsten av centrilobulær hepatocellulær hypertrofi (hannrotter ≥ 200 ppm; hannmus ≥ 50 ppm), så vel som økt serumnivå av AST, ALT, LDH, samt total kolesterol og fosfolipider. Nedre konfidensialgrenser for benchmark-dosen som gir respons med 10 % økning i risikoen (BMDL10) ble beregnet for den relative levervekten og forekomsten av hepatocellulær hypertrofi for dyrene som ble eksponert i 13 uker. BMDL10 resulterte i 1 ppm for forhøyet relativ levervekt for hannrotter og hannmus og 17 ppm for hepatocellulære hypertrofi hos hannmus (Senoh *et al.*, 2003). LOEC for denne studien er 50 ppm.

Hann- og hunnrotter (F344) og mus (B6C3F1) (10 /kjønn/gruppe) ble utsatt for helkroppslufteksponering av N, N-dimetylformamid ved 0, 50, 100, 200, 400, og 800 ppm, 6 t/dag, 5 dager per uke, i 13 uker. En konsentrasjonsavhengig nedgang i kroppsvekt skjedde ved 400 og 800 ppm hos rotter av begge kjønn. Hos mus var, derimot, vektendringer hos begge kjønn innenfor 10 % av kontrolldyrene. Ingen rotter døde, mens 5 mus døde av årsaker som ikke hadde sammenheng med eksponeringen. Signifikant økning av relativ levervekt ble funnet hos begge arter og begge kjønn ved alle konsentrasjoner. En statistisk signifikant økning i aktiviteten av serum sorbitoldehydrogenase (SDH) ble påvist i rotter av begge kjønn (200-800 ppm). En statistisk signifikant økning i aktiviteten i alanin aminotransferase (ALT) og isocitrat dehydrogenase (ICD) ble påvist i rotter av begge kjønn ved 800 ppm N, N-dimetylformamid. Statistisk signifikant økning i kolesterol (CHOL) nivåene ble funnet hos både hann- og hunnrotter ved alle konsentrasjoner (50-800 ppm). En statistisk signifikant økning i gallesyrenivået (TBA) ble funnet i rotter av begge kjønn (400-800 ppm). Centrilobular hepatocellulær nekrose (minimal til moderat) ble påvist hos rotter (begge kjønn) som ble eksponert for 400 og 800 ppm, med mer alvorlige lesjoner hos hunddyrene. Centrilobular hepatocellulær hypertrofi (minimal til mild) ble funnet i alle grupper av N, N-dimetylformamid-eksponerte hannmus, og i hunnmus som var eksponert for 100-800 ppm. For rotter av begge kjønn, ble NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration) for mikroskopisk leverskade bestemt til 200 ppm, selv om det ble funnet økt leverenzym og levervekt ved alle eksponeringskonsentrasjoner (50-800 ppm). Hos hunnmus ble NOAEC for mikroskopiske leverskade bestemt til 50 ppm, imidlertid ble økt levervekt observert ved denne konsentrasjonen. NOAEC kunne ikke bestemmes for hannmus, da centrilobulær hepatocellulær hypertrofi og økt levervekt ble observert ved alle eksponeringskonsentrasjoner (50-800 ppm) (Lynch *et al.*, 2003). En teknisk rapport om denne studien er offentliggjort av National Toxicology Program (NTP, 1992). LOEC (Lowest Observed Exposure Concentration) er satt til 50 ppm basert på økt relativ levervekt.

Hann- og hunnrotter og mus ble utsatt for 0, 25, 100, eller 400 ppm N, N-dimetylformamid i 6 t/dag i 5 dager/ uke i 18 måneder for mus og 2 år for rotter. Rotter som ble utsatt for 100 ppm (bare hankjønn) og 400 ppm fikk redusert kroppsvekt. Stoffrelaterte morfologiske endringer ble kun observert i lever. Rotter, eksponert for 100 og 400 ppm, fikk økt relativ levervekt, centrilobulær hepatocellulær hypertrofi, lipofuscin/hemosiderinopphopning i Kupfferceller, og centrilobulær enkeltcellenekrose (kun 400 ppm). I mus, ble det funnet økt levervekt (100 ppm hannmus, 400 ppm begge kjønn), og det ble observert centrilobulær hepatocellulær hypertrofi, opphopning av lipofuscin/hemosiderin i Kupfferceller, og centrilobulær enkeltcellenekrose i alle eksponeringsgrupper.

Observasjonene fulgte et dose-respons-mønster og var minimale ved 25 ppm. Ingen økt hepatisk celleprolifirering ble sett i mus eller hunnrotter. Noe høyere prolifirering ble observert i hannrotter eksponert for 400 ppm i 2 uker og 3 måneder, men ikke ved 12 måneder (Malley *et al.*, 1994). I denne studien ble 25 ppm funnet å være NOAEC for rotter og LOAEC til mus. En benchmark doseberegning ble utført ved anvendelse av de morfologiske observasjonene i muselever (se tabell 4). Det mest relevante endepunktet for beregningen var "centrilobulær hepatocellulær hypertrofi". Data fra hann- og hunnmus ble kombinert da disse dataene ikke hadde stor spredning. Benchmarkdoseberegningen ble utført med USA EPA-Softwareversion 1.3. 2 som benytter en log-Probitmodel med en benchmarkrespons av 5 % ekstra risiko. En BDML ble beregnet med 7,8 ppm, BMD med 14,7 ppm. Modelltilpassingen var ikke optimal (AIC 388; $\chi^2_{1,35}$). Modelleringen med endepunkt "enkel celle necrose (død)" og "Kupffer cell hyperplasi/ pigment akkumulering" var langt mer problematisk pga. høye bakgrunnsverdier. Endepunktet "foci forandring" ble ikke brukt siden dette endepunktet ikke er det mest følsomme.

Tabell 4. Insidens av morfologiske observasjoner i mus eksponert for N, N-dimetylformamid i 18 måneder (Malley *et al.*, 1994).

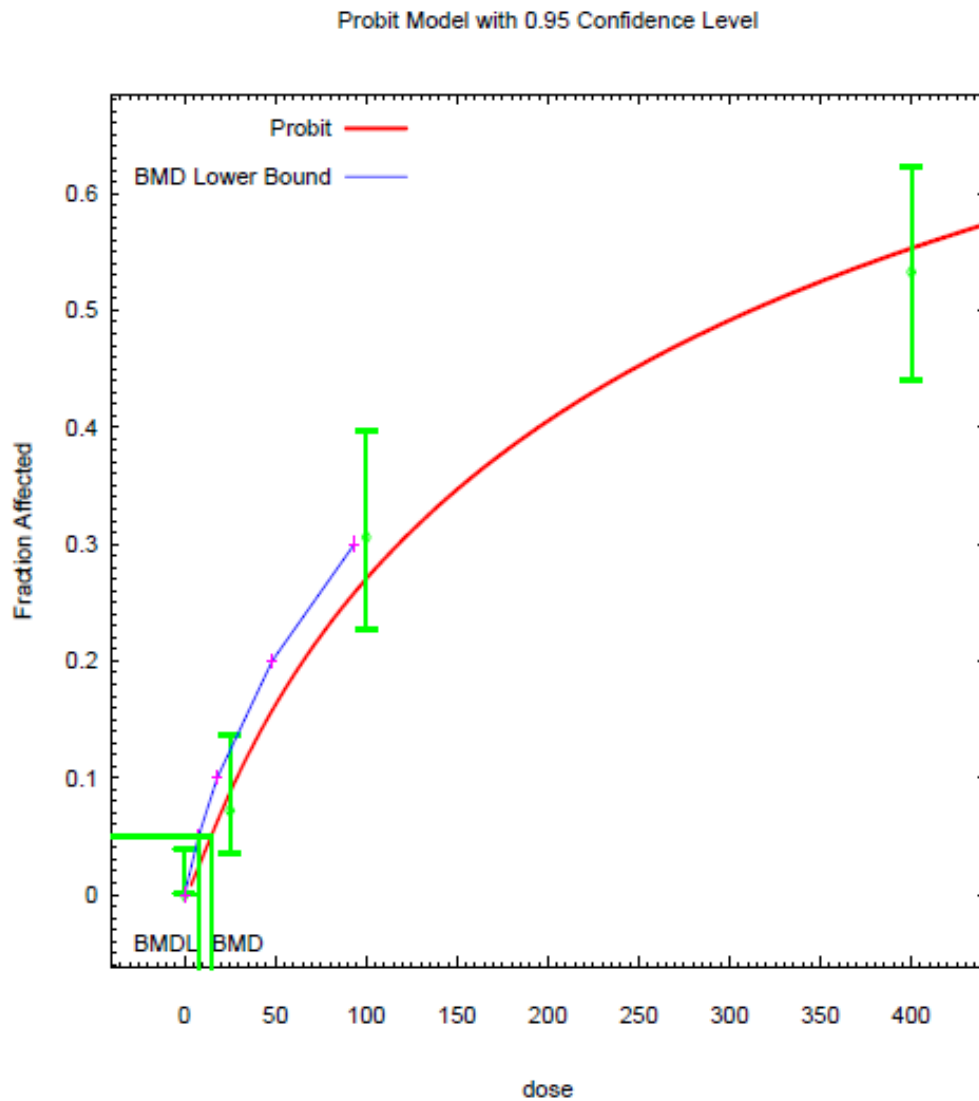
Endepunkt	Kjønn	N, N-dimetylformamid (ppm)			
		0	25	100	400
Antall lever undersøkt	Hann	60	62	60	59
	Hunn	61	63	61	63
	Begge kjønn	121	125	121	122
Centrilobulær hepatocellulær hypertrofi	Hann	0 (0 %)	5 ¹⁾ (8 %)*	25 (41 %)*	31 (52 %)*
	Hunn	0 (0 %)	4 (6 %)	12 (19 %)*	34 (54 %)*
	Begge kjønn	0 (0 %)	9 (7,2 %)	37 (31 %)	65 (53 %)
Enkelt celle necrose (død)	Hann	14 (24 %)	37 (59 %)*	41 (68 %)*	51 (87 %)*
	Hunn	18 (29 %)	28 (44 %)*	43 (70 %)*	48 (76 %)*
Kupffer cell hyperplasi/ pigment akkumulering	Hann	13 (22 %)	32 (52 %)*	36 (6 %)*	51 (86 %)*
	Hunn	31 (51 %)	36 (57 %)	43 (71 %)*	61 (96 %)*
Mixed foci forandringer	Hann	0 (0 %)	2 (3 %)	8 (13 %)*	11 (19 %)*
	Hunn	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	2 (3 %)

* statistisk signifikant ved $p < 0.05$

¹⁾ Insidens av angrepet lever ble beregnet/antatt fra insidensen (%) gitt i publikasjonene



Figuren nedenfor (figur 2) viser benchmarkdoseberegningen utført med USA EPA-Softwareversion 1.3. 2 som benytter en log-Probitmodel med en benchmarkrespons av 5 % ekstra risiko.



Figur 2. Benchmarkdoseberegning for "centrilobulær hepatocellulær hypertrofi".



Cynomolgus-aper hadde ingen målbare skadevirkninger som følge av inhalasjon av 500 ppm N, N-dimetylformamid i 6 t/dag i 5 dager/uke i to uker (Hurtt *et al.*, 1991).

I en 13-ukers inhalasjonsstudie, ble grupper av tre cynomolgusaper per kjønn og gruppe eksponert for 0, 30, 100, og 500 ppm N, N-dimetylformamid i 6 t/dag, 5 d/uke. Basert på omfattende målinger av apenes kliniske tilstand, sædkvantitet og -kvalitet, kliniske og histopatologiske undersøkelser, hematologiske parametere og serumkjemi inklusive transaminaser, er NOAEL for cynomolgusaper beregnet til 500 ppm (Hurtt *et al.*, 1992). Siden effekter på leveren er blitt funnet hos arbeidere utsatt for N, N-dimetylformamidkonsentrasjoner på 10 til 20 ppm og høyere, betraktes ikke resultatene for cynomolgusaper som relevante for mennesker og benyttes ikke for å sette grenseverdi.

Genotoksisitet

N, N-dimetylformamid er blitt omfattende studert i en lang rekke in vitro og in-vivo genotoksisitetstester. Resultatene har vært konsekvent negative i godt kontrollerte studier (OECD, 2003; IARC, 1999).

Carcinogenitet

N, N-dimetylformamid ble adekvat undersøkt mht karsinogenitet i et inhalasjonsstudie. Han- og hun rotter (CD) og mus (CD) ble utsatt for 0, 25, 100, og 400 ppm N, N-dimetylformamid i 6 t/dag, 5 d/uke i 18 måneder (mus) og 2 år (rotter). I denne studien ble 25 ppm funnet å være en NOAEC for rotter og en LOAEC for mus (se ovenfor). Ingen økning i tumorer ble funnet (Malley *et al.*, 1994). Basert på denne studien sammen med informasjonen fra epidemiologiske studier, er N, N-dimetylformamid klassifisert av IARC som "ikke klassifiserbar mht karsinogenitet" for mennesker (Gruppe 3) (IARC, 1999).

Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Ved anvendelse av Reproductive Assessment av Continuous Breeding protokoller, ble mus (CD-1) kronisk eksponert for N, N-dimetylformamid i drikkevann ved 0, 1000, 4000, og 7000 ppm (cirka 200 til 1300 mg per kg kroppsvekt og dag), som resulterte i redusert fertilitet med første-avkom ved 4000 ppm, redusert kroppsvekt i F0-hunndyr ved 7000 ppm, og økt levervekt ved alle doser i begge kjønn. En crossover parringstest utført ved 7000 ppm identifiserte F0-hunndyr som det påvirkete kjønn. F1-postnatal overlevelse ble redusert ved 4000 ppm og høyere konsentrasjoner. F1-parring reduserte antall F2-avkom og overlevende rotteunger ved 1000 ppm og høyere (ca 200 mg per kg kroppsvekt og dag). Ved nekropsi var kroppsvekten av F1-hann og hunndyr redusert ved 4000 ppm og høyere. N, N-dimetylformamid behandlete rotteunger (både F1 og F2) og F1-voksne viste skjelettmisdannelser i hode og brystbenet. En NOAEL ble ikke etablert (Fail *et al.* 1998).

Utviklingsmessig toksisitet

Sprague-Dawley rotter ble eksponert ved inhalasjon for 287 ppm N, N-dimetylformamid (kun en konsentrasjon testet) under drektighetsperiodene dag 0-1, 4-8, 11-15, og 18-19 eller 0-3, 6-10, og 11-18, som forårsaket fostertoksisitet og økt fosterdødelighet (Hellwig *et al.*, 1991). Grupper av drektige CD-rotter ble utsatt for inhalasjon av 0, 30, eller 300 ppm N, N-dimetylformamid under drektighetsperioden dag 6 til og med dag 15. For rottene utsatt for 300 ppm var vektøkning hos moren under drektigheten samt kroppsvekten til avkommet lavere enn for kontrolldyrene. N, N-dimetylformamid ga ikke misdannelser i rottefosteret. NOAEL for både foster og toksisitet for moren

var 30 ppm for rotte (Lewis *et al.*, 1992). Klar teratogen effekt ble vist i kaniner utsatt for 450 ppm N, N-dimetylformamid under drektighetsperioden dag 6 til og med dag 19. Marginale effekter ble observert ved 150 ppm i nærvær av åpenbar toksisitet hos moren. NOAEL for mor og utviklingsmessig toksisitet i dette inhalasjonsstudiet med kaniner var 50 ppm (Hellwig *et al.*, 1991).

Administrering av N, N-dimetylformamid via sonde under drektighetsperioden dag 6 til og med dag 15 førte til en økning i misdannelser hos Sprague-Dawley-rotter og NMRI-mus ved doser som starter ved 500 mg per kg kroppsvekt og dag uten åpenbar toksisitet hos moren. LOAEL (reduisert fostervekt) var 182 mg per kg kroppsvekt i mus og 166 mg per kg kroppsvekt i rotter; lavere doser ble ikke testet (Hellwig *et al.*, 1991). Sprague-Dawley-rotter ble gitt 0, 50, 100, 200, og 300 mg N, N-dimetylformamid/kg kroppsvekt og dag via sonde under drektighetsperioden dag 6 til og med dag 20. Toksisitet hos moren var indikert ved nedsatt vektøkning og kostforbruk ved doser på 100 mg per kg kroppsvekt og høyere. Fostertoksisitet ble indikert ved nedsatt kroppsvekt hos fostre ved doser på 100 mg per kg kroppsvekt og høyere, og ved forhøyet forekomst av to skjelettforandringer (helt fraværende eller lite forbenet bakhode- og brystben) ved 200 og 300 mg per kg kroppsvekt. NOAEL for mor og utviklingsmessig toksisitet i denne orale studien med rotter var 50 mg per kg kroppsvekt og dag (Saillefait *et al.*, 1997).

Rotter ble gitt doser på inntil 2 ml N, N-dimetylformamid/kg kroppsvekt per dag gjennom huden (epikutant) under drektighetsperioden dag 6 til og med dag 15 eller under perioden dag 1 til og med dag 20. Kroppsvekt, vektøkning og drektighetsfrekvens ble redusert i rottene som fikk 2 ml N, N-dimetylformamid/kg kroppsvekt på dag 6 til og med dag 15. En reduksjon i antall levende fostre og i fostervekt, så vel som økt tap etter implantering, ble også observert på dette dosenivået. Lignende, men mer uttalte effekter ble observert i rotter behandlet på dagene 1 til og med 20 med 2 ml per kg kroppsvekt. LOAEL var 1 ml per kg kroppsvekt (950 mg per kg kroppsvekt). Ingen andre dose-relaterte virkninger ble funnet i denne studien (Hansen og Meyer, 1990). Etter administrasjon av N, N-dimetylformamid gjennom huden, ble en dose-avhengig økning av antall misdannelser observert i rotter ved 94, 472 og 944 mg per kg kroppsvekt og dag uten åpenbar toksisitet hos moren. LOAEL for hud administrasjon av N, N-dimetylformamid til rotter er 94 mg per kg kroppsvekt og dag (Hellwig *et al.*, 1991). Hos kaniner, der 400 mg per kg kroppsvekt og dag N, N-dimetylformamid ble gitt via huden førte dette til en klar teratogen effekt i nærvær av svak toksisitet hos moren. Dosen på 200 mg per kg kroppsvekt og dagsdose syntes å være NOAEL for kaniner etter hud administrasjon (Hellwig *et al.*, 1991). [Ved 100 mg per kg kroppsvekt ble anomaliteter observert i 3 fostre av 2 kull. Etersom ingen anomalier ble observert ved 200 mg per kg kroppsvekt, ble disse resultatene ikke tatt i betraktning.]

4.3. Effekter på mennesker

Hos arbeidere eksponert for N, N-dimetylformamid har det vist seg at leveren er målorganet forbundet med forstyrrelser i fordøyelsessystemet. Symptomer inkluderer abdominal smerte, anoreksi, koordinasjonsproblemer, og gulsott, så vel som kvalme, oppkast og diare. Endringer i leverfunksjon med økninger av leverenzymet i serumet (ASAT, ALAT, gamma-GT, og AP) samt morfologi har blitt observert. Dessuten har det ofte blitt registrert alkohol intoleransereaksjoner som varme i ansiktet, svimmelhet, kvalme, og tetthet i brystet hos dimetylformamid eksponerte arbeidere (DFG 1997; WHO, 2001).

Tabell 5 og 6 sammenfatter effekter hos arbeidere som er blitt eksponert for N, N-dimetylformamid.



Studier utført i Asia

Tabell 5. Effekter av N, N-dimetylformamideksponering hos asiatiske arbeidere.

Collective examined	DMF in the air [mean±SD (range)]	NMF in urine	Results	Reference
Case reports				
9 Workers in synthetic leather factory	0–5 ppm, personal sampling, TWA	0.4–19.56 mg/d	No effects on serum biochemistry (ALT, AST, AP, γ -GT); Alcohol intolerance (6/11 workers less tolerant to alcohol than before but no typical signs of alcohol intolerance)	Yonemoto and Suzuki, 1980 (Japan)
10 Workers	2.5–10.4 ppm (geometric means), personal sampling	24.7±5.4 mg/g creat.	No effects on liver enzymes (AST, ALT, AP)	Sakai <i>et al.</i> , 1995 (Japan)
13 Workers	10.3–42.1 ppm (STEL, 15 min)	–	Abdominal colic (7/13); Abnormal liver function (3/13; not further specified); Facial flushing (3/13)	Yang <i>et al.</i> , 1994 (Abstract) (Taiwan)



Tabell 5. Fortsettelse av tabell 5.

Collective examined	DMF in the air [mean±SD (range)]	NMF in urine	Results	Reference
Cohort studies				
143	Controls	–	Alcohol intolerance: 10/40 (25%)	Cai <i>et al.</i> , 1992 (China)
207	All workers in the production of polyurethane plastics	4.5 ppm, stationary sampling, 8-h TWA	Group of all exposed workers: Symptoms (eye irritation, dimmed vision, nasal irritation, sore throat, unusual taste, dizziness, nausea, vomiting, tightness in the chest, shortage of breath, abdominal pain, dry mouth, proneness to stumbling while walking, rough skin, frequent cough) Liver enzymes (AST, ALT, γ -GT) only in singular cases above normal range	
59	laboratory B	0.2 ppm	0.1–1.9 ppm: No increased alcohol intolerance: 1/7 (14%)	
23	laboratory A	0.4 ppm		
17	shoe-sole production	0.7 ppm		
65	polyurethane production	3.9 ppm	2.0–4.9 ppm: Increased alcohol intolerance: 5/7 (71%)*	
43	synthetic leather production	9.1 ppm	>5 ppm: Increased alcohol intolerance: 5–9.9 ppm: 4/5 (80%)* ≥ 10 ppm: 6/7 (86%)**	
176	All workers	11.6±13.8 (0.1–86.6) ppm, area and personal sampling (n=45)		Luo <i>et al.</i> , 2001 (Taiwan)
74	Workers in synthetic leather and resin factory	2.9±1.1 (0.5–5) ppm	Abnormal liver function (AST, ALT, γ -GT) (18%)	
37		6.4±0.7 (5.98.2) ppm	Abnormal liver function (27%); adjusted OR 1.62 (0.61–4.28) compared to low DMF exposure group	
65		24.6±15.6 (11.2–86.6) ppm	Abnormal liver function (37%); adjusted OR 2.93 (1.276.8) compared to low DMF exposure group, Significant effect on individual liver enzymes (AST, γ -GT), Chronic liver diseases	
76	Workers in synthetic leather factory with enhanced prevalence of liver injury in workers	<10 ppm	ALT (14±6 IU/L); 6.4% of the workers with alcohol consumption >24 g/d	Wang <i>et al.</i> , 1991 (China)
83		10–40 ppm	ALT increased (18±7 IU/L); CPK increased (indicator of muscle damage); 3.7% of the workers with alcohol consumption >24 g/d	
24		25–60 ppm	ALT increased (25±6 IU/L); Incidence of abnormal ALT values: sign. increase (>35 IU/l); CPK increased; no workers with alcohol consumption >24 g/d	

Abbreviations: AP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase [= (S)GOT]; ALAT: alanine aminotransferase [= (S)GPT]; BUN: blood urea nitrogen; CPK: creatinine phosphokinase; DMF: N,N-dimethylformamide; γ -GT: γ -glutamyltranspeptidase; LAP: leucin amino peptidase; LDH: lactate dehydrogenase; NAG: N-acetyl- α -D-glucosamidase; NMF: N-methylformamide; OCT: ornithine carbamyl transferase; SGOT, SGPT: liver transaminases



I en studie med biologisk monitorering av 9 arbeidere i Japan utsatt for inntil 5 ml/m³ var den daglige utskillelsen av NMF i området 0,4 -19,56 mg. Verdiene for ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase og gamma-GT ble rapportert å være i det normale området. Blant 11 arbeidere påsto seks at de var mindre tolerante for alkohol enn før (Yonemoto og Suzuki 1980).

I en annen studie med biologisk monitorering av 10 arbeidere i Japan som ble eksponert for inntil 10,4 ml/m³, som svarer til $24,7 \pm 5,4$ mg NMF/g kreatin, var verdiene for ALAT, ASAT og alkalisk fosfatase også i det normale området (Sakai *et al.*, 1995).

Et abstrakt rapporterte at blant 13 arbeidere på Taiwan, hadde 7 vedvarende mavesmerter i mer enn tre dager, 3 hadde unormal leverfunksjon og 3 hadde varmereaksjoner i ansiktet. Korttids eksponeringer på 15 minutter var i området fra 10,3 ppm til 42,1 ppm N, N-dimetylformamid i flere, forskjellige avdelinger (Yang *et al.*, 1994).

Hos kinesiske arbeidere som ble eksponert for en gjennomsnittlig konsentrasjon på 4,5 ppm N, N-dimetylformamid, ble det observert en doseavhengig økning i subjektive symptomer, særlig under arbeidet (bl.a. nedsatt syn og uvanlig smak), og symptomer relatert til fordøyelsessystemet (bl.a. kvalme og vedvarende (abdominale) smerte) ble rapportert etter en 3-måneders periode. Frekvensen av alkoholintoleranse blant mannlige (antatt) alkoholbrukere var også forhøyet i relasjon til N, N-dimetylformamid eksponering, noe som var signifikant ved konsentrasjoner 3,9 ppm (2,0-4,9 ppm) og høyere. Verdier for ASAT og ALAT overskred normale verdier kun hos to arbeidere. Verdier for gamma-GT overskred ikke normalområdet for noen (Cai *et al.*, 1992). Denne studien indikerer økt alkoholintoleransereaksjoner hos kinesiske arbeidere ved en konsentrasjon av N, N-dimetylformamid på 3,9 ppm og ingen effekter på leverenzymene ved konsentrasjoner opp til 9 ppm. Etter som biologisk monitorering ikke ble utført, kan den interne dosen pga bidrag fra eventuelt hudopptak av N, N-dimetylformamid, ikke estimeres.

Hos taiwanske arbeidere utsatt for $24,6 \pm 15,6$ ppm N, N-dimetylformamid, ble det observert forhøyet forekomst av kronisk leversykdom og leverforandringer (37 %) og økte verdier for leverenzymene (ASAT, gamma-GT) sammenholdt med moderat ($6,4 \pm 0,7$ ppm) og lavt ($2,9 \pm 1,1$ ppm) eksponerte arbeidere. Forekomsten av leverforandringer var 27 % og 22 % for midt- og lav eksponeringsgruppene (Luo *et al.*, 2001). Ettersom det ikke var noen kontrollgruppe uten eksponering, kan de observerte effektene i midtre og lave eksponeringsgruppene ikke evalueres.

I ytterligere en studie med kinesiske arbeidere ble det observert forhøyet ALAT, redusert alkoholforbruk og indikasjoner på muskelskader hos arbeidere utsatt for N, N-dimetylformamid i konsentrasjoner over 10 ppm (inntil 60 ppm), sammenholdt med arbeidere utsatt for konsentrasjoner under 10 ppm (Wang *et al.*, 1991). Fordi kontrollgruppe uten eksponering mangler, kan de observerte virkningene hos arbeidere utsatt for N, N-dimetylformamid under 10 ppm ikke evalueres.

Studier utført i Europa

Tabell 6. Effekt av N, N-dimetylformamideksponering på arbeidere i Europa.

Collective examined	DMF in the air [mean±SD (range)]	NMF in urine	Results	Reference
Case reports				
102	Workers using DMF as a solvent > 10 ppm (max. 200 ppm) <10 ppm	-- <10 µg/l (94%)	Alcohol intolerance reactions	Lyle <i>et al.</i> , 1979
13	Workers in synthetic leather production 5–20 ppm	–	Symptoms (irritation of eyes and upper airways, digestive tract 11/13; nausea 8/13); Hepatic pain (4/13); Alcohol intolerance (8/13)	Tomasini <i>et al.</i> , 1983 (Italy)
Cohort studies				
126	All workers in acrylic fibre plant 4.1±7.4 (<0.1–37.9) ppm; personal sampling 8-h TWA	14.9±18.7 (0.9–100) mg/l; 9.1±11.4 (0.4–62.3) mg/g creat.	All workers Synergistic effect with alcohol (questionnaire), Effects on liver enzymes (AST, γ-GT)	Wrbitzky and Angerer, (1998); Wrbitzky, (1999) (Germany)
55	finishing 1.4±2.2 (<0.1–13.7) ppm	4.5±4.3 (0.6–19.9) mg/g creat.	"Low exposure" Effects on liver index (ALT, AST, γ-GT) in workers drinking alcohol	
12	dyeing 2.5±3.1 (0.1–9.8) ppm	6.7±5.4 (0.8–17.2) mg/g creat.	"High exposure" No effects on liver index (ALT, AST, γ-GT) in workers not drinking alcohol;	
28	dry spinning 6.4±9.6 (0.8–36.9) ppm	11.6±13.1 (0.9–62.3) mg/g creat.	Reduced alcohol consumption in workers drinking alcohol	
30	wet spinning 7.3±10.2 (0.3–37.9) ppm	16.0±15.9 (0.4–54.0) mg/g creat.		
54	Controls	–		
28	Workers in acrylic fibre plant 6 (4–8) ppm, no information on sampling method, 8-h TWA	22.3 mg/l	No significant effects on liver enzymes (ALT, AST, γ-GT, AP)	Catenacci <i>et al.</i> , 1984 (Italy)
26		1 (0.6–1.6) ppm		
54	Controls (matched)	–		
22	Workers in acrylic fibre factory; co-exposure to acrylonitrile (ACN) 4.5 (0.4–15.3) ppm, stationary sampling	20 (20–63) mg/g creat.	No abnormal effects on serum biochemistry (bilirubin, thymol, cholesterol, total protein, albumin, ALT, AST, AP, γ-GT, OCT, cholinesterase); Signs of alcohol intolerance in some workers (after peak exposure; no further	Lauwerys <i>et al.</i> , 1980 (Belgium)

Tabell 6. Fortsettelse av tabell 6.

Collective examined	DMF in the air [mean±SD (range)]	NMF in urine	Results	Reference
28 Controls (not matched)	-	-	information given)	
75 Workers in synthetic leather factory	7±0.7 (1.6-13) ppm, stationary sampling, 8-h TWA	[13.6±3.3 mg/l; 13.4±3.2 mg/g creat.] ¹⁾	Effect on liver enzymes (ALT, AST, γ-GT, AP); Abnormal liver function (23% exposed workers, 4% controls); Alcohol intolerance (50% exposed workers) Alcohol consumption of 20-40 g/day reduced	Fiorito <i>et al.</i> , 1997 (Italy)
75 Controls (matched)	-	-		
100 Workers in synthetic leather production	7 (2.6-19) ppm, personal sampling, TWA	-	Symptoms (headache, nausea, loss of concentration, dizziness, eye irritation, gastritis, hepatic insufficiency); Abnormal values of liver enzymes (γ-GT significant; AST and AST not significant); Alcohol intolerance (39/100; intolerance after ingestion of wine some hours after work); Alcohol consumption reduced	Cirila <i>et al.</i> , (1984) (Italy)
100 Controls (carefully matched)	-	-		

Varme i ansiktet og andre symptomer ble rapportert hos 19 av en gruppe på 102 menn som arbeidet med N, N-dimetylformamid. Seksogtyve av de 34 episodene skjedde etter at arbeiderne hadde konsumert alkohol, og 28 tilfeller ble rapportert etter at N, N-dimetylformamid i luften hadde overskredet 20 ppm. Under denne tiden ble det registrert maksimumskonsentrasjon på opptil 200 ppm. Men de tre høyeste konsentrasjonene var ikke sammenfallende med rapporter om varme i ansiktet (Lyle *et al.*, 1979).

I en studie av 13 arbeidere utsatt for N, N-dimetylformamid og andre løsemidler i en fabrikk som produserte syntetisk lær, varierte konsentrasjonen av N, N-dimetylformamid mellom 14 og 60 mg/m³ (5- 20 ml/ m³). Elleve arbeidere klaget over irritasjon i øynene og øvre luftveier, 8 rapporterte om kvalme, 8 om alkoholintoleranse og 4 om hepatisk smerte (Tomasini *et al.*, 1983).

Tretti tilfeller av N, N-dimetylformamidforgiftning er blitt rapportert ved yrkesmessig eksponering. Noen av symptomene (alkoholintoleranse, vedvarende smerte og forhøyet nivå av gamma-GT) kunne observeres ved konsentrasjoner under 10 ppm, til og med når kontaminering av hud hadde vært unngått. Men de fleste tilfellene var som følge av langvarige og/eller gjentatt hudkontaminering. Forfatterne konkluderer med at OEL på 10 ppm ikke forhindrer alle effektene av N, N-dimetylformamid (Garnier *et al.*, 1992).

I en ny tversnittsstudie i Tyskland, var 126 arbeidere eksponert for en gjennomsnittlig N, N-dimetylformamidkonsentrasjon på 4,1 ± 7,4 ppm. Gjennomsnittlige konsentrasjoner for forskjellige arbeidsområder var 1,4 ± 2,2 ppm (etterbehandling), 2,5 ± 3,1 ppm (farging), 6,4 ± 9,6 ppm (tørr spinning), og 7,3 ± 10,2 ppm (våt spinning) som henholdsvis svarer til NMF-utskillelse i urin på 4,5 ± 4,3 ppm per g kreatinin, 6,7 ± 5,4 mg per g kreatinin, 11,6 ± 13,1 mg per g kreatinin, og 16,0 ± 15,9 mg per g kreatinin. Anamnesen for 123 utsatte arbeidere indikerte signifikante effekter som varme i ansiktet (69,9 %; kontroll 3,8 %), plager ved alkoholbruk (71,5 %; kontroll 3,8 %) og mindre alkoholbruk etter sysselsetting i fabrikk (14,7 %; kontroll 0 %). Heteplagene i ansiktet ble rapportert i gruppen med høyere N, N-dimetylformamideksponering (66,2 %) så vel som i gruppen med lavere eksponering (70,9 %). I N, N-dimetylformamideksponerte gruppen, hadde 22 (17,8 %) personer stadfestet leversykdommer fra tidligere, inklusiv økte leverfunksjonsverdier, i motsetning til kontrollgruppen der kun 7 (13,2 %) hadde slike plager.

Av disse 22 N, N-dimetylformamideksponerte personene, arbeidet 14 i områdene med høyere eksponering og 7 i områder med lavere eksponering. Laboratorieundersøkelser av de eksponerte gruppene viste signifikante verdier for gamma- GT og AST. For å teste dose-avhengighet av levereffektene, ble den totale gruppen inndelt i grupper med ingen eksponering for N, N-dimetylformamid (kontroller), lavere eksponering, og høyere eksponering. Basert på informasjonen gitt av Wrbitzky og Angerer (1998) bestod den lavere eksponeringsgruppen av "etterbehandlings" arbeidere og den høyere eksponeringsgruppen arbeiderne av "farging", "tørr spinning", og "våt spinning". Dessuten, ble det foretatt en inndeling av den totale gruppen etter alkoholforbruk (ingen alkohol; < 50-g alkohol/D; > 50-g alkohol/D). Leverindeksen (kombinert ASAT, ALAT og gamma-GT) økte signifikant med økende alkoholforbruk; tilleggseksponering for N, N-dimetylformamid medførte ytterligere noe økning i leverindeksen. 23 av de 70 arbeiderne av den "høyere eksponeringsgruppen" konsumerte ikke alkohol og viste ikke signifikant forhøyelse i leverindeksen (Wrbitzky, 1999). Eksponeringen i denne gruppen var opp til $7,3 \pm 10,2$ ppm ($16,0 \pm 15,9$ mg/kreatinin) (Wrbitzky og Angerer, 1998). Pga. det høye antall arbeidere som drikker alkohol under skift (61,8 %) og pga. den store mengden av daglig alkoholkonsum (gjennomsnittlig 50 g per dag), er resultatene for arbeidere som konsumerte alkohol ikke vurdert med henblikk på å sette OEL grenseverdi. Dessuten, kan de rapporterte alkoholintoleransereaksjoner ikke brukes for å fastsette OEL ettersom disse dataene er anamnesticke og det foreligger ingen informasjon om den historiske eksponeringen.

I ytterligere et eksperiment der 17 arbeidere som var inkludert i studien av Wrbitzky (1999), konsumerte 0,66 l øl (ca. 33 g alkohol) ved slutten av dagen, ble det ikke funnet intoleransereaksjoner. Gruppen bestod av 3 arbeidere uten alkoholforbruk, 4 arbeidere med et forbruk av 0,5 l øl/dag (ca. 25 g alkohol/dag) og 10 arbeidere med et forbruk av 1 til 3 l øl/dag (≥ 50 g alkohol/dag). Den gjennomsnittlige NMF-konsentrasjonen i urin var $19 \pm 25,9$ mg/l urin (Angerer og Drexler 2005; personlig kommunikasjon).

54 arbeidere fra to avdelinger i en akrylfiber fabrikk ble utsatt for 1 og 6 ppm N, N-dimetylformamid i mer enn 5 år. Ingen signifikante effekter ble funnet på ALAT, ASAT, gamma-GT eller alkalisk fosfatase sammenlignet med 54 matchet kontrollindivider (Cattenacci *et al.*, 1984). Forfatterne nevnte ikke alkoholintoleransereaksjoner. Referansen indikerer ingen forhøyede leververdier ved 6 ppm (maksimum 8 ppm) N, N-dimetylformamid, som tilsvarer 22 mg NMF/l urin.

I en akrylfiber fabrikk ble det utført en studie på 22 arbeidere eksponert for N, N-dimetylformamid og samtidig på 28 kontrollarbeidere. Det er ingen informasjon om kontrollindividene ble matchet. Kun en arbeider fra den eksponerte gruppen rapporterte å være en moderat forbruker av alkohol med mer enn 3 glass øl per dag. Den integrerte eksponeringen for N, N-dimetylformamid varierte mellom $92,6 \text{ mg} \times \text{h}/\text{m}^3$ på tirsdag (ca. $15,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ eller 5 ppm i et 6-timers skift) og $50,2 \text{ mg} \times \text{h}/\text{m}^3$ på torsdag (ca. $8,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ eller 2,7 ppm). Den tilsvarende utskillelse av NMF i urin var 63,0 mg per g kreatinin (tirsdag) og 20,5 mg per g kreatinin (torsdag). Plasmaanalyse (ASAT, ALAT, AP, gamma- GT) utført på fredag morgen viste ingen signifikant forskjell mellom eksponerte og kontrollarbeidere. Forfatterne konkluderer med at hvis konsentrasjonen av NMF i urinprøver tatt ved slutten av arbeidsskiftet ikke overskrider 40 til 50 mg per g kreatinin (korrelerer med $13 \text{ mg}/\text{m}^3$ eller 4,3 ppm) er eksponeringen sannsynligvis sikker med hensyn til den akutte og langsiktige virkning av N, N-dimetylformamid på leverfunksjon (Lauwerys *et al.*, 1980). Men ettersom bare stasjonære luftbårne konsentrasjoner ble målt, kan den individuelle eksponeringen ha vært høyere. Videre, plasmaanalysene ble utført på fredag morgen, noe som indikerte at 20,5 mg NMF/g kreatin målt på torsdag har ingen virkning på leverenzymene på fredag morgen. Det kunne imidlertid ikke utelukkes at den forholdsvis høye eksponeringen på tirsdag kan ha hatt en effekt på lever enzymene. Forfatterne indikerer videre at eksponeringsbetingelsene dokumentert i studien fortsatt kan være assosiert med tegn på alkoholintoleranse hos noen arbeidere.

I en tverrsnittsstudie i Italia ble 74 arbeidere eksponert for median konsentrasjoner av N, N-dimetylformamid på $18,7 \text{ mg/m}^3$ (6 ppm) (10 stasjonære luftprøver) i produksjon og for $21,5 \text{ mg/m}^3$ (7 ppm) i vaskeriet (22 stasjonære luftprøver), undersøkt. Biologisk monitorering ble utført etter arbeidet på 22 arbeidere, som viste postskiftverdier på $13,6 \pm 3,3 \text{ mg NMF/l}$ urin eller $13,4 \pm 3,2 \text{ mg NMF/g}$ kreatinin og en maksimumsverdi på 126 mg per g kreatinin. Den store spredningen indikerte at tilfeldig overeksponering var mulig. Hudabsorpsjon av N, N-dimetylformamid ble antatt å skje ikke bare ved uhell, men også potensielt gjennom hansker og ubeskyttet hud. 40 % av arbeiderne rapporterte disulfiram-lignende symptomer i forbindelse med alkoholbruk, bl.a. varme i ansiktet, hjertebank, hodepine, svimmelhet, varme i hele kroppen og sjelvinger, 50 % av arbeiderne hadde mavetarmsymptomer som magesmerter, kvalme, appetittløshet. Serumanalyser avslørte at gjennomsnittsverdiene av leverfunksjonsparametrene (ALAT, ASAT, gamma-GT, AP) var signifikant høyere i den eksponerte gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, som også gjaldt prosentandelen av arbeidere med unormal leverfunksjon. 22,7 % av arbeiderne hadde unormale transaminaseverdier sammenholdt med 4 % hos kontrollene. Kovariansanalyse (ANOVA) avslørte at enzymnivåene var signifikant høyere hos eksponerte arbeidere enn i kontrollene etter at det var korrigert for alder, alkoholforbruk, BMI, og kolesterolnivå. De fleste av arbeiderne (52 av 75) konsumerte lite ($< 20\text{-g}$ per dag) eller ingen alkohol (Fiorito *et al.*, 1997). Denne studien viser en høy prosentdel av alkoholtoleransereaksjoner, mavetarmsymptomer og unormale leverfunksjoner hos arbeidere eksponert for mediane konsentrasjoner av N, N-dimetylformamid på 6 til 7 ppm, tilsvarende ca. $13,5 \text{ mg NMF/l}$ urin. Forfatterne antyder at begrensningene i denne studien er at det er foretatt bare noen få eksponeringsmålinger i luften, og at biologisk monitorering ble gjort hos bare 30 % av arbeiderne. Det ble kun utført stasjonære målinger av N, N-dimetylformamid i luften og metoden for å analysere NMF i urin ga langt lavere verdier enn de oppnådd med andre metoder f.eks. den metoden som ble brukt av Wrbitzky og Angerer (1998). Derfor kan det antas at det må ha vært høyere eksponeringsnivåer.

I en annen studie i Italia ble en gruppe på 100 arbeidere i blandings- og spreder-avdelingene, som var eksponert for N, N-dimetylformamid sammenlignet med 100 matchede kontroller. Individuer fra tørke- og etterbehandlings-avdelingene, som var uregelmessig eksponert, ble vraket. Individuer med en arbeidshistorie med mulig høy, tilfeldig eksponering i fortiden eller som hadde hatt aktiviteter som involverte høy eksponering kom heller ikke i betraktning. Kontrollgruppen ble selektert etter en omhyggelig par-sammenstilling der alkoholkonsumet var spesielt vektlagt.

N, N-dimetylformamideksponering i luften ble målt med personlig prøveuttaking. Det viste seg å være en gjennomsnittlig konsentrasjon på 7 ml/m^3 med en spredning fra 3 til 19 ml/m^3 . Gjennomsnittsvarigheten av eksponering var 5 år (spredning 1 til 15 år). Blant de studerte symptomene, kunne hodepine, dyspepsi og fordøyelesbesvær av levernatur assosieres med langvarig N, N-dimetylformamideksponering. 32/100 eksponerte arbeidere reduserte alkoholinntaket eller sluttet helt å drikke. Det var en høy forekomst av disulfiram-etanolreaksjoner i den eksponerte gruppen hvor 39 individer opplevde dette syndromet etter alkoholinntak ved en eller flere anledninger. Alle tilfeller med inntak av små mengder vin noen timer etter arbeidet, medførte symptomer som varme i huden, svimmelhet, kvalme, iblant tett brystkasse og svetting. Gamma-GT var den eneste biokjemiske parameteren med en statistisk signifikant økning til unormale verdier hos 25 eksponerte arbeidere sammenlignet med 10 kontrollindivider. 5 av de 25 utsatte arbeidere med unormal gamma-GT var avholdsmennesker (20 %), 11 med moderat alkoholforbruk (44 %) og 9 med stort alkoholforbruk (36 %). I de 10 kontrollpersonene med unormal gamma-GT, var 1 avholdende (10 %), 3 med moderat alkoholforbruk (20 %) og 6 med høyt alkoholforbruk (60 %). Forfatterne konkluderer derfor med at ikke bare alkohol, men også N, N-dimetylformamid har en innflytelse på gamma-GT. Forekomsten av unormale verdier av ASAT og ALAT var noe, men ikke statistisk signifikant, høyere hos eksponerte arbeidere enn hos kontrollene. Men det ble ikke undersøkt om det var forskjell i normalverdiene for AST og ALT mellom gruppene. Forfatterne mener at absorpsjon av N, N-dimetylformamid gjennom huden bidro til personlig eksponering selv under normale arbeidsvilkår (Cirla *et al.*, 1984). Studien

indikerte alkoholintoleransereaksjoner og virkninger på leveren (gamma-GT) ved gjennomsnittskonsentrasjoner på 7 ppm med et maksimum på 19 ppm. Det var ikke mulig å trekke noen endelig konklusjon mht forhøyet transaminaseverdier. Videre, kan bidrag fra dermal absorpsjon til den interne eksponeringen ikke evalueres da biologisk monitorering ikke ble utført.

4.4. Sammendrag av effekter på mennesker

Effekt på lever

Resultatene viser ingen økning i serum hepatiske enzymer ved gjennomsnittskonsentrasjoner på 7 ppm (Catenacci *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980; Yonemoto og Suzuki, 1980) eller opp til 10 ppm (Cai *et al.*, 1992; Sakai *et al.*, 1995). Arbeidere uten alkoholforbruk viste ingen signifikant forhøyelse i leverenzymene ved konsentrasjoner opptil $7,3 \pm 10,2$ ppm (Wrbitzky og Angerer 1998; Wrbitzky 1999). I disse studiene ble ekskresjonen av NMF i urin målt til 16 ± 16 mg/ g kreatinin (Wrbitzky og Angerer 1998), $22,3$ mg/l urin (Catenacci *et al.*, 1984), 22 mg/g kreatinin (Lauwerys *et al.*, 1980), og $24,7 \pm 5,4$ mg/g kreatinin (Sakai *et al.*, 1995).

På den andre siden finnes det resultater som indikerer effekter ved konsentrasjoner omkring 7 ppm og lavere. Data fra Wrbitzky (1999) indikerer en økning i gamma-GT (som indikerer alkoholforbruk) og AST (som indikerer N, N-dimetylformamideksponering) i gruppen av arbeidere som var eksponert for $4,1 \pm 7,4$ ppm N, N-dimetylformamid. Differensiering mellom arbeiderne med alkoholforbruk og N, N-dimetylformamideksponering indikerte en synergistisk virkning av N, N-dimetylformamid på leverindeksen (AST, Alt og gamma-GT kombinert) i kombinasjon med alkoholforbruk. To studier på arbeidere i syntetiske lærfabrikker i Italia rapporterte om økte serumnivåer av hepatiske enzymer ved eksponeringskonsentrasjoner på 7 ppm (maksimum 13 og 19 ppm) (Cirla *et al.*, 1984; Fiorito *et al.*, 1997). Virkningen kan ha vært et resultat av høy dermal eksponering for N, N-dimetylformamid.

Alkoholintoleransereaksjoner

De mest fremtredende effektene, som for det meste har blitt rapportert for arbeidere som har vært eksponert for N, N-dimetylformamid, er alkoholintoleransereaksjoner karakterisert ved varme i ansiktet, svimmelhet, kvalme, og tetthet brystet. Intoleransereaksjonene er vanligvis rapportert å oppstå etter arbeidstid (Lauwerys *et al.*, 1980), selv etter inntak av små mengder vin (Cirla *et al.*, 1984). Grunnen til slike alkoholintoleransereaksjoner (disulfiram-type) er antatt å være den hemmende virkningen av N, N-dimetylformamid på alkohol og aldehyddehydrogenase, som resulterer i en opphopning av acetaldehyd. Acetaldehydoppnopning undertrykker makrofag funksjonen *in vitro*, som medfører en undertrykkelse av TNF-alfa-frigjøring, som spiller en rolle i modifisering av akutt hepatisk inflammasjonsreaksjoner i rotter (Nakamura *et al.*, 2004). Forskjeller i alkoholfølsomhet er velkjent (Chan, 1986) basert på genetisk polymorfisme av enzymene alkohol dehydrogenase og aldehyddehydrogenase (se Quertemont, 2004). Omtrent 5 % av den europeiske befolkningen og 90 % av den asiatiske befolkning faller inn under den følsomme gruppen. Pga denne forskjellen i følsomhet, blir studier utført i Europa evaluert adskilt fra studier utført i Asia. I en kohort arbeidere i Kina, ble det rapportert økt forekomst av alkoholintoleransereaksjoner ved gjennomsnittlig N, N-dimetylformamidkonsentrasjon på 3,9 ppm (minimum 2 ppm) (Cai *et al.*, 1992). I kohorter av arbeidere i Europa er intoleransereaksjoner rapportert ved gjennomsnittlige N, N-dimetylformamidkonsentrasjoner på 7 ppm eller lavere (Cirla *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980; Wrbitzky, 1999). Imidlertid ble intoleransereaksjoner rapportert så fremt det forekom. Slike effekter kan derfor ikke korreleres til de målte eksponeringsforhold. Dessuten er det indikasjoner på at alkoholintoleranse reaksjoner oppstod etter gjentatt eller langvarig dermal kontakt med N, N-dimetylformamid (Garnier *et al.*, 1992) eller i forbindelse med rengjøring der det har vært høye, kortvarige konsentrasjoner av N, N-dimetylformamid (Lauwerys *et al.*, 1980). Det tilgjengelige

datagrunnlag er ikke tilstrekkelig for å kunne kvantifisere betingelsene for når intoleransereaksjoner oppstår og det er følgelig ikke mulig å bestemme OEL basert på dette endepunktet.

Genotoksisitet

I rapporter om kromosom skader hos arbeidere eksponert for N, N-dimetylformamid har det enten ikke vært tatt hensyn til/korrigert for røykevaner eller så har det vært ufullstendig dokumentert (IARC, 1999). Hos 85 mannlige arbeidere i ulike produksjonsbedrifter var det ingen assosiasjoner mellom eksponeringen for N, N-dimetylformamid og frekvensen av SCE (Cheng *et al.*, 1999).

En cytogenetisk studie med 26 arbeidere som var eksponert for N, N-dimetylformamid (maks. 8 ppm) og høy konsentrasjon av acrylonitrile (maks. 17,6 mg/m³) og med en matchet kontrollgruppe på 26 personer, avdekket signifikant økning i CA, SCE og UDS (Major *et al.*, 1998). Pga. den høye eksponeringen for acrylonitrile, kan det stilles spørsmål om det er noen sammenheng mellom N, N-dimetylformamid og de cytogenetiske effekter.

Karsinogenitet

Kasusrapporter om testikkelkreft hos arbeidere i flyverksteder og i garverier indikerte mulig sammenheng med N, N-dimetylformamid. Ytterligere forskning har ikke klart å bekrefte dette. En screening i et skinngarveri, hvor det var registrert en ansamling av krefttilfeller, påviste ingen ekstra tilfeller. Dødelighet og kreftforekomststudier og nestet case-control undersøkelser av testikkelkreft og kreft på flere andre anatomiske steder ble gjennomført i flere bedrifter, men det ble ikke funnet noen overbevisende sammenhenger med eksponering for N, N-dimetylformamid. Dataene ble evaluert av IARC som "utilstrekkelig evidens" for å anta karsinogenitet hos mennesker. (IARC, 1999).

Reproduksjonstoksisitet

Hos 12 N, N-dimetylformamideksponerte arbeidere i en syntetisk skinnfabrikk viste både konvensjonell mikroskopi og computer-assistert sædanalyse at spermimotilitet var signifikant redusert sammenholdt med 8 matchede kontrollpersoner. Motilitetsparametrene var relatert til urin-NMF på en dose-responsforhold, men var ikke relatert til N, N-dimetylformamid konsentrasjonen i lufta. Forfatterne konkluderer med at det toksiske agens som forårsaket endringene av spermiefunksjonen kunne være den aktive NMF-metaboliten i stedet for N, N-dimetylformamid, men denne konklusjonen krever oppfølging med mer fullstendige undersøkelser (Chang *et al.*, 2004).

Biologisk monitorering

N, N-dimetylformamid tas lett opp gjennom huden, metabolisme og kinetikk er velkjent, og det dannes urinmetabolitter som kan måles nøyaktig. Biologisk monitorering har derfor blitt omfattende brukt for å finne ut absorbert mengder i yrkeseksponerte populasjoner. Metabolitten N-metylformamid (NMF) som representerer en indeks på daglig eksponering, er mest benyttet. Ytterligere (nyere) forskning fokuserer på metabolitten N-acetyl-S-(N-metylkarbamoyl) cystein (AMCC) som har en lengre halveringstid (ca. 23 timer) enn NMF og dens dannelse i kroppen hos mennesker er mer relatert til N, N-dimetylformamid toksisiteten. AMCC kan brukes for å overvåke industriell eksponering over flere arbeidsdager ved å måle mengden i urin i slutten av arbeidsuken.

Nylig utførte studier av biologisk monitorering er satt opp i tabell 8. Det er kun tatt med studier der det er beregnet korrelasjoner mellom N, N-dimetylformamideksponering i luften og utskillelse av NMF eller AMCC i urin. For sammenligningens skyld er eksponeringskonsentrasjonen av N, N-dimetylformamid i luften ekstrapolert til 10 ppm.

Med referanse til den ekstrapolerte verdi for dimetylamid på 10 ppm (30 mg/m³) i luften, varierte verdiene av NMF i urin mellom 18,2 mg/l (Kawai *et al.*, 1992) til 61 mg/g kreatinin (Sakai *et al.*, 1995). Variasjonen kan skyldes forskjellige arbeidsforhold (eksponeringskonsentrasjon, kroppsbelastning, bruk av beskyttelsesutstyr, omfang av dermal eksponering). Også alkoholforbruk øker utskillelsen av NMF (Kime *et al.*, 2004). Med 10 ppm som referanse, er det foreslått en biologisk grenseverdi på 35 mg NMF/l urin (DFG, 2001). Basert på dataene i tabell 7, ville 5 ppm svare til 9 til 25 mg NMF/l urin, i gjennomsnitt ca. 15 mg NMF/l urin.

Monitoreringsdata for AMCC fra forskjellige studier er inkonsekvente. Ytterligere informasjon og forskning er nødvendig før en velbegrunnet biologisk grenseverdi basert på denne metabolitten kan settes.

Tabell 7. Biomonitoring studier på N, N-dimetylformamid eksponerte arbeidere.

Exposed group	DMF in the air	NMF in urine	AMCC in urine	Reference
Asia				
116 workers	10 ppm ¹⁾ [1.8 ppm] ²⁾	18.2 mg/l ³⁾	–	Kawai <i>et al.</i> , 1992
345 workers	10 ppm ¹⁾	24.2 mg/g creat. ³⁾ 37.7 mg/l (inhalation only) 39.1 mg/g creat. ³⁾ 45.3 mg/l (dermal + inhal.)	–	Yang <i>et al.</i> , 2000
59 workers	10 ppm ¹⁾ [4.1 ppm] ²⁾	38.4 mg/l ³⁾ , 39.4 mg/g creat. ³⁾	–	Wang <i>et al.</i> , 2004
144 workers	10 ppm ¹⁾ [8.8 ppm] ²⁾	53.4 mg/l ³⁾	8.0 mg/l ³⁾ (sampling time not specified)	Kim <i>et al.</i> , 2004
10 workers	10 ppm ¹⁾ [2.5 - 10.4 ppm] ²⁾	61.9 mg/g creat. ³⁾	55.3 mg/g creat. ³⁾ (end of shift) 82.7 mg/g creat. ³⁾ (next morning)	Sakai <i>et al.</i> , 1995
Europe				
125 workers	10 ppm ¹⁾ [4.1 ppm] ²⁾	24.3 mg/l ³⁾	–	Wrbitzky and Angerer 1998
23 workers	10 ppm ¹⁾	27.9 mg/l ³⁾	69.2 mg/l ³⁾ (next morning)	Käfferlein <i>et al.</i> , 2000
25 workers	10 ppm ¹⁾ [4.5 ppm] ²⁾	35.4 mg/g creat. ³⁾	26.1 mg/l ³⁾ (end of shift) 31.9 mg/l ³⁾ (next morning)	Imbriani <i>et al.</i> , 2002
26 workers	10 ppm ¹⁾ [5.5 ppm] ²⁾	39.6 mg/l ³⁾	(no correlation possible)	Casal Lareo and Perbellini 1995

¹⁾ exposure concentration extrapolated

²⁾ exposure concentration measured in the study

³⁾ data extrapolated from the corresponding equation of the regression line

⁴⁾ value taken from a relationship between dimethylformamide in the air and NMF in urine



4.5. Anbefaling fra SCOEL

N, N-dimetylformamid induserer leverskade både hos mennesker og forsøksdyr. I en 2-årig inhalasjonsstudie ble 25 ppm funnet som NOAEL for rotter og som LOAEL for mus, ut ifra minimale virkninger på leveren (Malley *et al.*, 1994). Beregning av benchmarkdose resulterte i BMDL på 7,8 og BMD på 14,7 ppm for mus, kombinert hann-og hunnmus. Effekter på reproduksjonen er observert ved høyere konsentrasjoner med NOAEL for maternal og utviklingstoksisitet på 30 ppm for rotter (Lewis *et al.*, 1992) og 50 ppm for kaniner (Hellwig *et al.*, 1991). Uavhengig av data fra dyrestudier, betraktes effekten på mennesker som beste grunnlag for å sette eksponeringsgrenser. De fleste av studiene indikerer ingen signifikante virkninger på leverenzymmer opptil 7 eller 10 ppm som tilsvarer ca. 25 mg NMF/l urin. Hos arbeidere uten noe som helst alkoholforbruk er det ikke funnet økning i serum leverenzymmer ved konsentrasjoner på 7 ± 10 ppm, som svarer til 16 ± 16 mg/g kreatin (ca. 24 mg NMF/l urin) (Wrbitzky, 1999). I kombinasjon med alkoholforbruk, er det rapportert at N, N-dimetylformamid eksponering på 7 ppm og lavere kan medføre intoleransreaksjoner som svært synlig varme i ansiktet ledsaget av andre objektive og subjektive ubehagssymptomer. Siden alkoholintoleransreaksjoner er blitt rapportert når alkohol ble konsumert etter arbeidssdagens slutt (Cirila *et al.*, 1984; Lyle *et al.*, 1979), bør denne effekten unngås. Følsomme individer (ca. 5 % av den europeiske befolkningen og inntil 90 % av den asiatiske befolkningen) har en høyere risiko for rapporterte alkoholintoleransreaksjoner ved konsentrasjoner på ca. 4 ppm. Noen pålitelig NOAEL for alkoholintoleransreaksjoner kan ikke fastslås ut ifra de tilgjengelige dataene.

Basert på de humane studiene på leverenzymmer, betraktes en OEL på 10 ppm (25 mg NMF/L urin) å være beskyttende forutsatt at det ikke er nevneverdig hudopptak og at alkoholbruk unngås. Men, dersom det tas hensyn til effekten på leveren funnet i en langtids toksisitetsstudie av mus, hvor det ble beregnet en BMDL på 7,8 ppm og BMD på 14,7 ppm, foreslås en OEL på 5 ppm. En OEL på 5 ppm verner også mot utviklingsmessig toksisitet der NOEL var 50 ppm.

Dyreforsøk har vist at N, N-dimetylformamid er irriterende for øynene, men ikke hudirriterende. I forsøk med frivillige eksponert for 20 ppm N, N-dimetylformamid i 8 timer, var det ingen indikasjoner på irritasjon. Derfor betraktes en korttidsverdi (STEL) på 10 ppm å verne mot lokal irritasjon.

Hudopptak av N, N-dimetylformamid (væske eller damp) bidrar signifikant til systemisk toksisitet. En "hud" notasjon ansees som nødvendig. På grunn av det betydelige hudopptaket av N, N-dimetylformamid, anbefales sterkt biologisk monitorering. En 8-t TWA på 5 ppm svarer til en biologisk verdi (etter arbeid) på ca. 15 mg N-metylformamid/l urin.

Det anses ikke å være vanskelig å gjøre målinger på de nivåene som er anbefalt.

4.6. Kommentarer fra TEAN

Dokumentet gir en oversikt over studier med forsøksdyr og studier av arbeidstakere som er relevante for å sette en administrativ norm.

Humane studier og arbeidsplassundersøkelser er i dokumentet tillagt mest vekt i vurderingen av grenseverdier. Effektene på lever som er klart dokumentert som den kritiske effekten, legges til grunn for grenseverdifastsettelsen.

N, N-dimetylformamid virker irriterende på øynene. Av den grunn kan det være nødvendig med en korttidsverdi.

SCOEL foreslår en verdi på 10 ppm med utgangspunkt i en studie der det ikke ble registrert øyeirritasjon ved 20 ppm. Den studien er det ikke redegjort for i SCOEL-dokumentet. På den annen side er det omtalt en studie der øyeirritasjon er påvist hos arbeidstakere som ble eksponert for 5-20 ppm (s.16, Tomasini et al., 1983), men i denne studien var arbeiderne eksponert for løsemidler også.

Litteratursøk (PubMed, ScienceDirect) avdekket noen nye artikler etter at SCOEL dokumentet forelå i 2006. Et par av artiklene bekrefter stoffets evne til å trenge gjennom huden.

5. Bruk og eksponering

5.1. Forekomst og bruk

N, N-dimetylformamid blir fremfor alt benyttet som et løsemiddel i tekstil- og plastindustri og ved syntese av kjemikalier, i polyuretan belegg og i elektronikkindustrien. For øvrig brukes det på forskjellige områder som fernisering, overflatebelegg, polyamidbelegg, absorbenter, rengjøringsmidler og som ekstraksjonsmiddel. N, N -dimetylformamid blir også benyttet som et løsemiddel i plantevernmidler. I 2000 var totalproduksjonen i EU i området 50 000 – 100 000 tonn (OECD, 2003).

5.2. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av N, N-dimetylformamid i 8 deklareringspliktige produkter (7 virksomheter), med til sammen 1,3 tonn (netto maksimal mengde). På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter N, N-dimetylformamid inngår utover det som nevnes i 5.1.

5.3. Eksponering og måledokumentasjon

5.3.1 Måledokumentasjon fra EXPO

Rapporterte målinger av N, N-dimetylformamid er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av N, N-dimetylformamid registrert i EXPO er utført i perioden 1990-1991. Resultatene viser totalt 3 prøver oppgitt med konsentrasjonsangivelse ppm. Alle målingene var utført som personbårne prøver og prøvetakingen er gjennomført ved produksjon av klær og tilbehør ellers. Gjennomsnittlig prøvetakingstid var 450 minutter.

Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi $< \frac{1}{4}$ ADN ($\frac{1}{4}$ av administrativ norm lik 2,5 ppm), måleverdi $> \frac{1}{4}$ ADN eller lik ADN samt måleverdi $>$ ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450). Målingene viser at alle prøvene er under $\frac{1}{4}$ av administrativ norm ($< 2,5$ ppm).

5.3.2. Prøvetakings og analysemetode

I tabell 8 er metoder for prøvetaking og analyser av N, N-dimetylformamid presentert.

Tabell 8. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av N, N-dimetylformamid.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Silicagelrør	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 2004 ³
Kullrør	Gasskromatografi m/NPD ²	OSHA metode 66 ⁴

¹FID Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

²NPD Nitrogen Phosphorous Detector (Nitrogen-fosfor detektor)

³www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

⁴www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html

6. Vurdering

N, N-dimetylformamid absorberes lett i kroppen ved eksponering på hud, ved inhalasjon og ved oralt inntak (WHO, 2001).

Humane studier og arbeidsplassundersøkelser er i dokumentet tillagt mest vekt i vurderingen av grenseverdier. Effektene på lever som er klart dokumentert som den kritiske effekten, legges til grunn for grenseverdifastsettelsen. N, N-dimetylformamid induserer leverskade både hos mennesker og forsøksdyr.

Basert på de humane studiene på leverenzymmer, betraktes en OEL på 10 ppm (25 mg NMF/L urin) å være beskyttende forutsatt at det ikke er nevneverdig hudopptak og at alkoholbruk unngås. Men, dersom det tas hensyn til effekten på leveren funnet i en langtids toksisitetstudie av mus, hvor det ble beregnet en BMDL på 7,8 ppm og BMD på 14,7 ppm, foreslås en OEL på 5 ppm. En OEL på 5 ppm verner også mot utviklingsmessig toksisitet der NOEL var 50 ppm.

Dyreforsøk har vist at N, N-dimetylformamid er irriterende for øynene, men ikke hudirriterende. Av den grunn kan det være nødvendig med en korttidsverdi. SCOEL foreslår en verdi på 10 ppm med utgangspunkt i en studie der det ikke ble registrert øyeirritasjon ved 20 ppm.

Effekter på reproduksjonen er observert ved høyere konsentrasjoner med NOAEL for maternal og utviklingstoksitet på 30 ppm for rotter (Lewis *et al.*, 1992) og 50 ppm for kaniner (Hellwig *et al.*, 1991). Uavhengig av data fra dyrestudier, betraktes effekten på mennesker som beste grunnlag for å sette eksponeringsgrenser. Studier gjennomført av 12 N, N-dimetylformamid eksponerte arbeidere i en syntetisk skinnfabrikk viste redusert spermie motilitet. Forfatterne konkluderer med at det toksiske agens som forårsaket endringene av spermiefunksjonen kunne være den aktive NMF-metaboliten i stedet for N, N-dimetylformamid, men denne konklusjonen krever oppfølging med mer fullstendige undersøkelser (Chang *et al.*, 2004). Stoffet er også klassifisert som reproduksjonsskadelig, kategori 2 av EU. Det anbefales å innføre anmerkningen R (reproduksjonsskadelig).

N, N-dimetylformamid tas lett opp gjennom hud (væske eller damp) og bidrar signifikant til den totale kroppsbyrden av N, N-dimetylformamid. Det anbefales å beholde anmerkningen H (Hudopptak).

Data fra produktregistret viser at stoffet brukes i relativt begrenset grad i Norge (8 deklareringspliktige produkter), med tilsammen 1,3 tonn (netto maksimal mengde). Det er også få eksponeringsmålinger gjennomført av N, N-dimetylformamid. Kun 3 målinger er lagt inn i EXPO- databasen. Målingene er gjennomført i 1990-1991 og vil i begrenset grad kunne være representative for dagens eksponering.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til ny administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås det at dagens administrative reduseres til 5 ppm (15 mg/m³) og at det fremmes et forslag om korttidsverdi på 10 ppm (30 mg/m³). Det anbefales å beholde anmerkningen H (hud) og innføre anmerkningen R (reproduksjonsskadelig).

Vi foreslår på denne bakgrunn følgende administrative norm for N, N-dimetylformamid:

Administrativ norm (8 timer TWA): 5 ppm, 15 mg/m³

Korttidsverdi (15 -min): 10 ppm, 30 mg/m³

Anmerkning H (hudopptak) R (reproduksjonsskadelig)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for N, N-dimetylformamid:

Administrativ norm (8 timer TWA): 5 ppm, 15 mg/m³

Korttidsverdi (15 -min):10 ppm, 30 mg/m³

Anmerkning H (hudopptak) R (reproduksjonsskadelig)

9. Referanser

BUA (1994). German Chemical Society, GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals (BUA), N,N-N, N-dimetylformamid, BUA Report 84, December 1991, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Cai, S.-X., Huang, M.-Y., Xi, L.-Q., Li, Y.-L., Qu, J.-B., Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Watanabe, T., Ikeda, M. (1992). Occupational N, N-dimetylformamid exposure. 3. Health effects of dimethyl formamide after occupational exposure at low concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **63**, 461–468

Casal Lareo, A., Perbellini, L. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N,NN, N-dimetylformamid. II. N, N-dimetylformamid and its metabolites in urine of exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **67**, 47–52

Catenacci, G., Grampella, D., Terzi, R., Sala, A., Pollini, G. (1984). Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *Med. Lav.* **6**, 157–158

Chan, A.W. (1986). Racial differences in alcohol sensitivity. *Alcohol Alcoholism*. **21**, 93–104.

Chang, H.Y., Shih, T.S., Guo, Y.L., Tsai, C.Y., Hsu, P.C. (2004a). Sperm function in workers exposed to N,N-N, N-dimetylformamid in the synthetic leather industry. *Fertil. Steril.* **81**, 1589–1594.

Chang, H.Y., Tsai, C.Y., Lin, Y.Q., Shih, T.S., Lin, Y.C. (2004b). Urinary biomarkers of occupational N,N-N, N-dimetylformamid (DMF) exposure attributed to the dermal exposure. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* **14**, 214–221

Cheng, T.J., Hwang, S.J., Kuo, H.W., Luo, J.C., Chang, M.J. (1999). Exposure to epichlorohydrin and N, N-dimetylformamid, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch. Toxicol.* **73**, 282–287.

Cirla, A.M., Pisati, G., Invernizzi, E., Torricelli, P. (1984). Epidemiological study on workers exposed to low N, N-dimetylformamid concentrations. *Med. Lav.* **6**, 149–156.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1997). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, N, N-dimetylformamid, Vol. 8, 1–44.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1997). List of MAK and BAT values 2001. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 37, Wiley-VCH, Weinheim, pp 185.

Fail, P.A., George, J.D., Grizzle, T.B., Heindel, J.J. (1998), Formamide and N, N-dimetylformamid: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod. Toxicol.* **12**, 317–332.

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

Goldfinger, T.M. (2003). Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* **21**, 449–457.



- Hansen, E., Meyer, O. (1990). Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with N, N-dimethylformamid (DMF). *J. Appl. Toxicol.* 10, 333–338. Hellwig, J., Merkle, J., Klimisch, H.J., Jaeckh, R. (1991). Studies on the prenatal toxicity of N,N-N, N-dimethylformamid in mice, rats and rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 29, 193–201.
- Hurttt, M.E., McCooley, K.T., Placke, M.E., Kennedy, G.L. (1991). Ten-day repeated exposure inhalation study of N, N-dimethylformamid (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Lett.* 59, 229–237.
- Hurttt, M.E., Placke, M.E., Killinger, J.M., Singer, A.W., Kennedy, G.L. Jr. (1992). 13-week inhalation toxicity study of N, N-dimethylformamid (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18, 596–601.
- IARC (1989). N, N-dimethylformamid. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47, 171–97.
- IARC (1999). N, N-dimethylformamid. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71, Part Two, 545–574.
- Imbriani, M., Maestri, L., Marraccini, P., Saretto, G., Alessio, A., Negri, S., Ghittori, S. (2002). Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine and N-methylformamide in workers exposed to N, N-N, N-dimethylformamid. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, 445–452.
- Käfferlein, H.U., Göen, T., Müller, J., Wrbitzky, R., Angerer, J. (2000). Biological monitoring of workers exposed to N,N-N, N-dimethylformamid in the synthetic fibre industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 113–120.
- Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Watanabe, T., Cai, S.X., Huang, M.Y., Xi, L.Q., Qu, J.B., Yao, B.Z., Ikeda, M. (1992). Occupational N, N-dimethylformamid exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational N, N-dimethylformamid exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 455–460.
- Kim, H.A., Kim, K., Heo, Y., Lee, S.H., Choi, H.C. (2004). Biological monitoring of workers exposed to N, N-N, N-dimethylformamid in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 108–112.
- Lauwerys, R.R., Kivits, A., Lhoir, M., Rigolet, P., Houbeau, D., Buchet, J.P., Roels, H.A. (1980). Biological surveillance of workers exposed to N, N-dimethylformamid and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 189–203.
- Lewis, S.C., Schroeder, R.E., Kennedy, G.L. Jr. (1992). Developmental toxicity of N, N-dimethylformamid in the rat following inhalation exposure. *Drug Chem. Toxicol.* 15, 1–14.
- Luo, J.C., Kuo, H.W., Cheng, T.J., Chang, M.J. (2001) Abnormal liver function associated with occupational exposure to N, N-dimethylformamid and hepatitis B virus. *J. Occup. Environ. Med.* 43, 474–482.
- Lynch, D.W., Placke, M.E., Persing, R.L., Ryan, M.J. (2003). Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-N, N-dimethylformamid in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.* 72, 347–358.
- Malley, L.A., Slone, T.W. Jr, Van Pelt, C., Elliott, G.S., Ross, P.E., Stadler, J.C., Kennedy,



- G.L. Jr. (1994). Chronic toxicity/oncogenicity of N, N-dimethylformamid in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* **23**, 268–279.
- Major, J., Hudak, A., Kiss, G., Jakab, M.G., Szaniszló, J., Naray, M., Nagy, I., Tompa, A. (1998). Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and N, N-dimethylformamid-exposed viscose rayon plant workers. *Environ. Mol. Mutagen.* **31**, 301–310.
- NTP (1992). NTP technical report on the toxicity studies of N,N-N, N-dimethylformamid (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxic Rep. Ser.* **22**, 1–D20.
- Mráz, J., Cross, H., Gescher, A., Threadgill, M.D., Flek, J. (1989). Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-N, N-dimethylformamid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **98**, 507–516.
- Nomiyama, T., Nakashima, H., Chen, L.L., Tanaka, S., Miyauchi, H., Yamauchi, T., Sakurai, H., Omae, K. (2001). N,N-N, N-dimethylformamid: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **74**, 224–228.
- OECD (2003) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13, Draft, N, N-dimethylformamid, July 2003.
- Osunsanya, T., Adejoro, B., King, B. (2001). Biological monitoring of workers exposed to N, N-dimethylformamid in a textile polyurethane unit. *Occup. Med. (Lond)* **51**, 374–379.
- Paoletti, A., Iannaccone, A. (1982). Toxicity hazard in a plant producing a synthetic leather (in Italian). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* **18**, 567–570; cited in WHO, 2001
- Perbellini, L., Maestri, L., Veronese, N., Romani, S., Brugnone, F. (2001). Analysis of urinary N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, the mercapturic acid derived from N,NN, N-dimethylformamid. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* **15**, 349–354.
- Quertemont, E. (2004). Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry.* **9**, 570–581.
- Sakai, T., Kageyama, H., Araki, T., Yosida, T., Kuribayashi, T., Masuyama, Y. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N,N-N, N-dimethylformamid by determination of the urinary metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(2):125–129.
- Saillenfait, A.M., Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P., Langonne, I., Sabate, J.P., Gallissot, F. (1997). Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-N, N-dimethylformamid administered to pregnant rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* **32**, 33–43.
- Senoh, H., Katagiri, T., Arito, H., Nishizawa, T., Nagano, K., Yamamoto, S., Matsushima, T. (2003). Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N,N-N, N-dimethylformamid. *J. Occup. Health* **45**, 365–375.
- Tomasini, M., Todaro, A., Piazzoni, M., Peruzzo, G.F. (1983). Exposure to N, N-dimethylformamid: study of 14 cases (in Italian). *Med. Lav.* **4**, 217–220.



Wang, J.D., Lai, M.Y., Chen, J.S., Lin, J.M., Chiang, J.R., Shiau, S.J., Chang, W.S. (1991). N, N-dimethylformamid-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch. Environ. Health* **46**, 161–166.

Wang, V.S., Shih, T.S., Cheng, C.C., Chang, H.Y., Lai, J.S., Lin, C.C. (2004). Evaluation of current biological exposure index for occupational N, N-N, N-dimethylformamid exposure from synthetic leather workers. *J. Occup. Environ. Med.* **46**, 729–736.

WHO (1991). International Programme on Chemical Safety, IPCS, N° 114, N, N-dimethylformamid, WHO

WHO (2001). International Programme on Chemical Safety, IPCS, Concise International Chemical Assessment (CICAD) N° 31, N,N-N, N-dimethylformamid, WHO, Geneva Wrbitzky, R. (1999). Liver function in workers exposed to N,N- N, N-dimethylformamid during the production of synthetic textiles. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **72**, 19–25.

Wrbitzky, R., Angerer, J. (1998). N,N-N, N-dimethylformamid – influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **71**, 309–316.

Yang, C., Ger, J., Lin, S., Yang, G., Deng, J. (1994). Abdominal colic occurred in workers in a dye manufacturing plant. *Vet. Hum. Toxicol.* **36**, 345 (Abstract 28).

Yang, J.S., Kim, E.A., Lee, M.Y., Park, I.J., Kang, S.K. (2000). Biological monitoring of occupational exposure to N,N-N, N-dimethylformamid--the effects of co-exposure to toluene or dermal exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **73**, 463–470.

Yonemoto, J., Suzuki, S. (1980). Relation of exposure to dimethyl formamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **46**, 159–165.

