

STELLUNGNAHME

zum Referentenentwurf der Fünften Verordnung
zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung
(„Stoffverbote“ für E-Zigaretten/Nachfüllbehälter)



 **Bündnis für
Tabakfreien
Genuss e.V.**

Einwände des BfTG im Überblick

Der Referentenentwurf sieht ein Totalverbot von Menthol und weiteren Cooling Agents in E-Zigarettenliquids vor. Das BfTG hält diese Maßnahme für wissenschaftlich unbegründet, regulatorisch verfehlt, wirtschaftlich destruktiv und rechtlich angreifbar. Der vorliegende Überblick fasst die zentralen Einwände zusammen.

Wissenschaftliche Grundlage: nicht tragfähig

Das BfR stellt selbst fest, dass die Datenlage zu Kühlstoffen in E-Zigaretten sehr begrenzt ist. Es fehlen insbesondere belastbare Daten zur inhalativen Toxizität. Das BfR ordnet die Unterschreitung von MOE-Orientierungswerten ausdrücklich als Indikator für Forschungsbedarf ein – nicht als Nachweis einer konkreten Gefährdung. (siehe Kapitel [10.2](#))

Für Menthol hat das BfR in seiner Stellungnahme Nr. 045/2015 selbst dargelegt: E-Zigaretten setzen keine reizenden und irritierenden Verbrennungsprodukte frei, deren Wirkung durch Zusatzstoffe maskiert werden müsste. Studien, die eine verstärkte Inhalation oder erhöhte Nikotinaufnahme beim Dampfen mentholhaltiger E-Zigaretten belegen, fehlen nach Angaben des BfR ebenfalls. Welche neuen Erkenntnisse einen erneuten Verbotsansatz tragen sollen, ist nicht ersichtlich. (siehe Kapitel [10.1](#) und [11.1](#))

Unabhängige toxikologische Gutachten zu den Cooling Agents WS-3, WS-23 und WS-5 zeigen: Konkrete Hinweise auf klinisch relevante Gesundheitsschäden bei der Verwendung in E-Liquids liegen nicht vor. Die Gutachten leiten übereinstimmend kein Verbot, sondern die Festlegung risikoadäquater Höchstmengen (ca. 1 Gew.-%) als verhältnismäßige Maßnahme ab. Ein Totalverbot auf dieser Datengrundlage ist wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen. (siehe Kapitel [11.2](#))

Für den in der BfR-Bewertung zentralen Kühlstoff WS-23 liegt zwischenzeitlich eine 90-Tage-Inhalationsstudie vor, die die vom BfR geforderten Prüfkriterien erfüllt. Bis zur höchsten getesteten Konzentration wurden keine behandlungsbedingten Effekte festgestellt. Die vom BfR selbst als entscheidend benannte Datenlücke ist damit geschlossen – und die Daten stützen kein Verbot, sondern eine Höchstmengenregelung. (siehe Kapitel [11.2](#))

Ein Verbot ohne gesundheitlichen Nutzen

E-Zigaretten sind tabakfrei und setzen keine Verbrennungsprodukte frei. Ihre Schadstoffexposition liegt nach Bewertungen von Public Health England/OHID rund 95 Prozent unter der einer Tabakzigarette. Laut Cochrane gehören sie zu den wirksamsten Methoden zum Tabakstopp. Großbritannien und Neuseeland setzen aromatisierte E-Zigaretten gezielt in staatlichen Rauchstopp-Programmen ein. Deutschland hat eine der höchsten Raucherquoten Westeuropas (29,5 Prozent) – und will Inhaltsstoffe verbieten, die den überwiegenden Teil des legalen Produktangebots betreffen.

(siehe Kapitel [6](#))

94 Prozent aller Nikotineinstiege beginnen mit Tabak, nur zwei Prozent mit E-Zigaretten. Das Verbot trifft nicht Jugendliche – es trifft erwachsene Umsteiger. Selbst das Deutsche Krebsforschungszentrum stellt klar, dass Regulierung „Raucher nicht davon abhalten darf, vollständig von Tabak- auf E-Zigaretten umzusteigen“. (siehe Kapitel [7](#))

Schwarzmarkt, Ausweichreaktionen, Steuerausfälle

Das Verbot würde einen bereits außer Kontrolle geratenen illegalen Markt weiter befeuern. Mindestens 40 Prozent der in Deutschland verkauften E-Zigaretten sind bereits heute illegale Produkte. Die Gewerkschaft der Polizei warnt ausdrücklich vor Aromenverboten. (siehe Kapitel [8.1](#))

Internationale Erfahrungen bestätigen dies: In Estland explodierte der Schwarzmarkt nach einem Mentholverbot derart, dass das Parlament das Verbot wieder aufheben musste. In den Niederlanden weichen nach Angaben

des RIVM 80 Prozent der Dampfer auf illegale oder ausländische Produkte aus. In Dänemark stieg die Dampferquote unter Jugendlichen trotz Aromenverbot an. Ein deutsches Stoffverbot würde bestehende grenzüberschreitende Beschaffungswege weiter ausbauen. (siehe Kapitel [8.2](#))

Der legale E-Zigarettenmarkt generiert jährlich Steuereinnahmen von rund 900 Mio. Euro – allein aus Liquidsteuer rund 400 Mio. Euro und aus Umsatzsteuer mehr als 500 Mio. Euro. Ein Verbot, das den legalen Markt faktisch beseitigt und die Nachfrage in illegale Kanäle verlagert, gefährdet diese Einnahmen unmittelbar. Der Staat würde nicht nur seine Regulierungsziele verfehlen, sondern zugleich seine eigene Steuerbasis untergraben. Das Verbot erreicht seine erklärten Ziele nicht – es unterläuft sie. (siehe Kapitel [8.1](#))

Markt und Unternehmen: der wirtschaftliche Kern wird vernichtet

Menthol- und Cooling-haltige Liquids sind kein Randsegment. Rund 77 Prozent der Unternehmen erzielen mehr als die Hälfte ihres Umsatzes mit diesen Produkten; bei knapp 28 Prozent liegt der Anteil über 85 Prozent. Ein Verbot würde das Sortiment massiv ausdünnen, die Auswahl für erwachsene Umsteiger erheblich einschränken und die schadensreduzierende Funktion der E-Zigarette im Markt untergraben. (siehe Kapitel [2](#))

Die große Mehrheit rechnet mit Sortimentsabbau, Umsatzrückgängen und Personalabbau. Fast 70 Prozent schließen eine Geschäftsaufgabe nicht aus. Betroffen wären rund 3.000 überwiegend klein- und mittelständische Unternehmen mit bis zu 15.000 Arbeitsplätzen sowie vor- und nachgelagerte Wertschöpfungsstufen. Kommunen würden Gewerbesteuerereinnahmen verlieren. (siehe Kapitel [3](#))

Erfüllungsaufwand: Entwurf unterschätzt Kosten um den Faktor 11.000

Die im Entwurf veranschlagte Kostenbelastung der Wirtschaft beträgt rund 46.000 Euro. Der tatsächliche einmalige Erfüllungsaufwand liegt bei rund 508,9 Mio. Euro – unter Berücksichtigung von Reformulierung, Prüf- und Notifizierungspflichten, Verpackungsanpassungen, Bestandsentwertung sowie

Rücknahme- und Entsorgungsprozessen. Die Gesetzesfolgenabschätzung des Entwurfs bildet die Realität nicht einmal ansatzweise ab. (siehe Kapitel [4](#))

Übergangsfrist: nicht umsetzbar

Die vorgesehene Frist von sechs Monaten ist mit den tatsächlichen Umstellungsprozessen unvereinbar. Allein die Rezepturentwicklung erfordert mindestens sechs Monate; die anschließende EU-CEG-Notifizierung weitere sechs Monate. Der kumulierte Zeitbedarf bis zum Abschluss der gesamten Umstellungskette einschließlich Abverkauf beträgt branchenüblich rund 22 Monate. Innerhalb der vorgesehenen Frist kann kein einziges rechtssicher notifiziertes Ersatzprodukt auf den Markt gebracht werden. Ohne klare Abverkaufsregelung droht ein massiver Abverkauf unter Wert vor Fristablauf – nicht aus wirtschaftlicher Entscheidung, sondern um die noch höheren Kosten einer Rücknahme und Vernichtung abzuwenden. Dass eine Welle stark vergünstigter E-Zigaretten den Zielen des Jugend- und Verbraucherschutzes dient, darf bezweifelt werden. (siehe Kapitel [5](#))

Deutschland als Außenseiter in Europa

Kein EU-Mitgliedstaat verbietet Menthol in E-Zigarettenliquids gezielt als Einzelstoff. Deutschland wäre ein Sonderfall ohne Vorbild in der EU. Die US-amerikanische FDA hat 2024 vier E-Zigarettenprodukte mit Mentholgeschmack nach wissenschaftlicher Prüfung ausdrücklich autorisiert. Die Europäische Kommission bereitet derzeit die Überarbeitung der Tabakproduktrichtlinie vor. Ein nationaler Alleingang würde nicht nur den Binnenmarkt verzerren, sondern auch der anstehenden europäischen Harmonisierung vorgreifen. (siehe Kapitel [9](#))

Rechtliche Mängel: europarechtswidrig, verfassungsrechtlich angreifbar

Die Einordnung von Menthol als „sonstiger Zusatzstoff“ nach Art. 7 Abs. 6 Buchstabe a) der Richtlinie 2014/40/EU ist mit der Systematik der Richtlinie nicht vereinbar. Menthol ist primär ein Aromastoff; die Richtlinie trennt beide Kategorien ausdrücklich. Die Erstreckung der Verbotskategorie „inhalationserleichternde Zusatzstoffe“ auf E-Zigaretten widerspricht dem

Wortlaut der Richtlinie. (siehe Kapitel [12.1](#) und [12.2](#))

Es handelt sich um eine Entscheidung, die dem Parlamentsvorbehalt unterliegt und auf Grundlage der allgemein gefassten Verordnungsermächtigung des § 13 Abs. 2 Nr. 1 TabakerzG nicht rechtmäßig getroffen werden kann. Bereits 2017 hat der Bundesrat ein absolutes Mentholverbot abgelehnt und stattdessen ausdrücklich die Einführung einer Höchstmengenregelung angeregt.

(siehe Kapitel [12.3](#) und [10.1](#))

Ein Totalverbot ist das schärfste regulatorische Instrument. Es setzt eine belastbare Gefahrenfeststellung und die Prüfung milderer Mittel zwingend voraus. Beides fehlt. Eine Umstellungsfrist von lediglich sechs Monaten – zumal ohne Abverkaufsmöglichkeit – ist mit dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit nicht vereinbar. (siehe Kapitel [12.4](#))

Schlussfolgerung und Vorschlag des BfTG

Das BfTG unterstützt das Ziel eines hohen Verbraucher- und Jugendschutzes. Die vorgesehenen Stoffverbote sind jedoch wissenschaftlich unbegründet, regulatorisch nicht erforderlich und in ihrer Wirkung kontraproduktiv. Statt eines Totalverbots müssen verhältnismäßige Maßnahmen geprüft werden: Festlegung risikoadäquater Höchstmengen für Kühlstoffe, differenzierte stoffbezogene Regulierung, verbesserte Datenerhebung zur inhalativen Toxizität, klare Abverkaufsregelungen und angemessene Übergangsfristen sowie konsequente Bekämpfung des illegalen Handels.

Das BfTG hat zwischen 2023 und Ende 2025 siebenmal den fachlichen Dialog mit dem Bundesministerium zur Aromenregulierung gesucht. Dass es bislang zu keinem gemeinsamen Austausch gekommen ist, ist angesichts der Tragweite des vorliegenden Entwurfs nicht nachvollziehbar. Das BfTG erwartet eine mündliche Verbändeanhörung im weiteren Verfahren und bietet die Einrichtung eines regelmäßigen Runden Tisches an.

(siehe Kapitel [13](#))

Einwände des BfTG im Überblick.....	2
1. Das BfTG.....	8
1.1 Vorstellung des Verbandes.....	8
1.2 Gegenstand der Stellungnahme.....	8
2. Umfang der betroffenen Produkte.....	8
3. Folgen für Unternehmen und Konsumenten.....	9
4. Erfüllungsaufwand und wirtschaftliche Auswirkungen.....	11
4.1 Einordnung des Erfüllungsaufwands im Referentenentwurf.....	11
4.2 Gesamthöhe des einmaligen Erfüllungsaufwands.....	11
4.3 Erfüllungsaufwand für Hersteller, Importeure und Großhandel.....	12
4.4 Bestandsfolgen und weitere wirtschaftliche Auswirkungen.....	12
4.5 Methodische Einordnung und Herleitung der Annahmen.....	12
5. Übergangsfrist und praktische Umsetzbarkeit.....	13
5.1 Lieferketten und Umstellungsrealitäten der E-Zigarettenbranche.....	13
5.2 Bewertung der vorgesehenen Übergangsfrist.....	14
6. Schadstoffexposition im Vergleich zur Tabakzigarette (Harm Reduction).16	
7. Aromen und Cooling Agents für Umsteiger vom Tabakrauchen.....	20
8. Ausweichreaktionen: Schwarzmarkt und europäisches Ausland.....	22
8.1. Erwartete Ausweichbewegungen in den Schwarzmarkt.....	22
8.2. Ausweichbewegungen ins europäische Ausland.....	25
9. Europäische und internationale Regelungsbeispiele.....	26
10. Unverhältnismäßigkeit des Totalverbots aufgrund BfR-Bewertung.....	27
10.1 Menthol: erneuter Verbotsansatz ohne neue Erkenntnisse.....	27
10.2 Wissenschaftliche Unsicherheiten und Vorsorgeprinzip.....	29
11. Zusammenfassung der Kernaussagen der toxikologischen Gutachten... 31	
11.1 Menthol.....	31
11.2 Sonstige Cooling Agents.....	32
11.3 Sucralose.....	34
12. Rechtliche Mängel des Referentenentwurfs.....	34
12.1. Rechtsirrigte Einordnung von Menthol als „sonstiger Zusatzstoff“.....	35
12.2. Inhalationserleichternde Zusatzstoffe: Richtlinienwidrige Erstreckung auf E-Zigaretten.....	36
12.3. Parlamentsvorbehalt und Verhältnismäßigkeit der Stoffverbote.....	38
12.4. Umstellungsfrist jedenfalls erheblich zu knapp bemessen.....	42
13. Dialogangebot.....	43
Anlagen.....	45

1. Das BfTG

1.1 Vorstellung des Verbandes

Das BfTG (Bündnis für Tabakfreien Genuss) ist der einzige von der Tabakindustrie unabhängige Verband der deutschen E-Zigarettenbranche. Tabakunternehmen dürfen per Satzung keine Mitglieder werden. Unser Verband repräsentiert 75 Prozent des deutschen Marktes, der von kleinen und mittelständischen Unternehmen geprägt ist. Im BfTG sind Unternehmen entlang der gesamten Wertschöpfungskette vertreten – vom Einzelhandel über den Großhandel bis zur Herstellung.

Die E-Zigarettenbranche in Deutschland besteht aus rund 3.000 Unternehmen mit bis zu 15.000 Arbeitsplätzen. Hinzu kommen Beschäftigungseffekte in nachgelagerten Vertriebs- und Verkaufsstellen, insbesondere im Convenience-Handel (z. B. Kioske, Spätverkaufsstellen, Tankstellen), sowie in vorgelagerten Zulieferbetrieben und bei Logistik- und Fulfillment-Dienstleistern. Die Mitgliedsunternehmen bieten erwachsenen Raucherinnen und Rauchern eine nachweislich weniger schädliche Alternative zum Tabakrauchen – die E-Zigarette ist ein Instrument der Schadensminimierung (Harm Reduction).

1.2 Gegenstand der Stellungnahme

Diese Stellungnahme fokussiert sich ausschließlich auf die im Referentenentwurf vorgesehenen Stoffverbote für E-Zigaretten und Nachfüllbehälter.

2. Umfang der betroffenen Produkte

Die Ergebnisse einer kürzlich vom BfTG durchgeführten Branchenumfrage zeigen: Ein Verbot von Menthol und Cooling Agents würde den überwiegenden Teil des legalen Marktangebots an E-Zigarettenprodukten betreffen.

Umsatzrelevanz (über 400 Unternehmen):

- Rund 77 % erzielen mehr als die Hälfte ihres Umsatzes mit Liquids, die Menthol oder kühlende Zusatzstoffe enthalten.
- Bei knapp 28 % entfallen sogar über 85 % des Umsatzes auf diese Produktkategorie.

Erwartete Folgen in den Betrieben:

- Große Mehrheiten rechnen mit Sortimentsabbau, Rückgang der Kundenfrequenz und Personalabbau.
- Fast 70 % schließen eine Geschäftsaufgabe langfristig nicht aus.
- Damit besteht eine Gefährdung tausender KMU, weil nicht ein Randsegment, sondern der zentrale Kern des Angebots betroffen wäre.

Menthol- und Cooling-Produkte sind für die Attraktivität und Funktionsfähigkeit des Gesamtangebots zentral.

Kundennutzen und Wiederkauf:

Rund 95 % bestätigen, dass diese Produkte maßgeblich für Kundenzufriedenheit und Wiederkauf sind.

Bedeutung für den Umstieg erwachsener Raucherinnen und Raucher:

- Über 80 % berichten, dass der Umstieg überwiegend mit Liquids mit Cooling-Effekt gelingt.
- Klassische Liquids ohne kühlende Komponenten spielen demgegenüber nur eine untergeordnete Rolle.

Konsequenz:

Ein Verbot würde das Sortiment massiv ausdünnen, die Auswahl für erwachsene Umsteiger erheblich einschränken und die schadensreduzierende Funktion der E-Zigarette im Markt untergraben.

3. Folgen für Unternehmen und Konsumenten

Die E-Zigarettenbranche in Deutschland ist überwiegend klein- und mittelständisch geprägt. Viele Unternehmen sind Gründungen und inhabergeführte Betriebe. Die Branche steht für Innovation und Gründungsaktivität.

Die Unternehmen decken wesentliche Teile der Wertschöpfungskette ab. Dies reicht von Produktentwicklung und Herstellung über den Großhandel bis zum stationären Verkauf. Fachgeschäfte leisten einen Beitrag zur Belebung innerstädtischer Lagen und zur lokalen Wertschöpfung.

KMU verfügen typischerweise nicht über Rücklagen, um kurzfristig erhebliche Umstellungs- und Folgekosten eines Verbots zu tragen. In einer BfTG-Branchenumfrage schließen fast 70 Prozent der Befragten eine

langfristige Geschäftsaufgabe nicht aus. Eine große Mehrheit rechnet zudem mit Personalabbau.

Ein pauschales Stoffverbot verschiebt den Wettbewerb zulasten klein- und mittelständischer Anbieter. Regulatorische Maßnahmen sollten verhältnismäßig ausgestaltet werden und die schadensreduzierende Alternative E-Zigarette für erwachsene Umsteiger nicht faktisch verdrängen.¹²³⁴

Das Verbot hätte über die Branche hinaus erhebliche Folgewirkungen. Kommunen würden Gewerbesteuerereinnahmen verlieren. Ein Rückgang von Beschäftigung und Wertschöpfung würde die kommunalen Haushalte zusätzlich belasten. Auch bei Zulieferbetrieben würden Absatzmöglichkeiten wegbrechen.

Eine Regulierung, die das legale Produktangebot an E-Zigaretten deutlich einschränkt, fördert erfahrungsgemäß Ausweichreaktionen in nicht regulierte Vertriebswege. Internationale Studien belegen, dass Aromenverbote den Tabakkonsum erhöhen und Schwarzmärkte stärken; zugleich zeigt eine ETHRA-Umfrage, dass sich 79 Prozent der deutschen Dampfer im Verbotsfall Produkte anderweitig beschaffen würden.⁵ Die erwarteten Ausweichbewegungen werden in Kapitel 8 ausführlich dargestellt.

Es erscheint inkonsistent, dass der Entwurf Stoffverbote für E-Zigaretten vorsieht, während aromatisierende Zusätze und Zubehörprodukte für Tabakerzeugnisse (z. B. Aromakarten, Sprays oder aromatisierte Hülsen) von den vorgesehenen Regelungen nicht erfasst werden und weiterhin im Markt verfügbar sind. Viele dieser Produkte enthalten ebenfalls kühlende Stoffe, etwa Menthol. Dies wirft Abwägungsfragen auf.

94 Prozent der Nikotineinstieger beginnen mit Tabak, aber nur zwei Prozent mit E-Zigaretten. Über 99 Prozent der Dampfer haben zuvor geraucht. Personen,

¹ Kalmer, T.: Nikotinbeutel in jedem sechsten Geschäft erhältlich, Lebensmittel Praxis, 06.02.2026. URL: [Lebensmittelpraxis](#)

² Messner, Wolfgang: Wie ein illegaler Markt ungehindert wachsen kann, t-online, 13.01.2026. URL: [T-Online](#)

³ Häfner, R.: Nikotinbeutel: Bunt verpackt, aromatisch – und gefährlich, Apotheken Umschau, 23.07.2025. URL: [Apotheken-Umschau](#)

⁴ BVKJ: Nikotinbeutel – ein gefährlicher Trend unter Jugendlichen, 18.09.2025. URL: [Kinderärzte im Netz](#)

⁵ European Tobacco Harm Reduction Advocates (ETHRA): The EU Nicotine Users Survey 2020 – Factsheet Germany, 2021. URL: [ETHRA](#)

die noch nie geraucht haben, dampfen extrem selten (0,3–0,6 Prozent). Ein Stoffverbot würde damit vorrangig ein nachweislich weniger schädliches Produkt betreffen, das für viele erwachsene Raucherinnen und Raucher einen Ausstiegspfad aus dem Tabakkonsum darstellt.⁶⁷⁸⁹

4. Erfüllungsaufwand und wirtschaftliche Auswirkungen

4.1 Einordnung des Erfüllungsaufwands im Referentenentwurf

Die im Referentenentwurf angesetzte Gesetzesfolgenabschätzung beziffert den einmaligen Erfüllungsaufwand der Wirtschaft mit lediglich rund 46.000 € und beschränkt sich damit im Wesentlichen auf redaktionelle Anpassungen (insbesondere Packungstexte/Sprachvorgaben).

Diese Annahme ist unzureichend, weil sie den produktseitigen Umstellungsaufwand eines Stoffverbots (Rezepturen, Prüf- und Dokumentationspflichten, Notifizierungen) ebenso ausblendet wie die praktischen Lieferkettenfolgen: Ohne klare Übergangs- und Abverkaufsregel drohen kurzfristig Rücknahmen, Vernichtung und Bestandsentwertung rechtmäßig in Verkehr gebrachter Ware, einschließlich erheblicher Sperrlager-, Retouren- und Entsorgungsprozesse.

4.2 Gesamthöhe des einmaligen Erfüllungsaufwands

Aus Sicht der Branche ist im Fall einer Umsetzung mit sehr kurzer Übergangsfrist ohne klare Übergangs- und Abverkaufsregel von einem einmaligen Erfüllungsaufwand in einer Größenordnung von rund 508,9 Mio. € auszugehen.

⁶ EU: Spezial-Eurobarometer 539 (Country Factsheet Germany), Juni 2024. URL: [Factsheet Germany](#)

⁷ Reimer, J. u.a.: Konsumgewohnheiten und Motive von E-Zigaretten-Konsumenten in Deutschland, 2016. URL: [Bundesgesundheitsministerium](#)

⁸ Kotz, D. u.a.: Nutzung von Tabak und E-Zigaretten sowie Methoden zur Tabakentwöhnung in Deutschland, Deutsches Ärzteblatt 16.04.2018. URL: [Ärzteblatt](#)

⁹ Kotz, D. u.a.: DEBRA Factsheet Nr. 7, Februar 2022 URL: [DEBRA-Studie](#)

Davon entfallen rund 257,4 Mio. € auf einmaligen Personalaufwand (u. a. Betroffenheitsprüfung, Reformulierung/Neuqualifizierung, Qualitätssicherung, Dokumentation/Notifizierung, Verpackungs- und Stammdatenanpassungen) und rund 251,5 Mio. € auf einmaligen Sachaufwand (insbesondere externe Prüfleistungen sowie Rücknahme-, Vernichtungs- und Entsorgungskosten einschließlich Bestandsentwertung entlang der Lieferkette).

4.3 Erfüllungsaufwand für Hersteller, Importeure und Großhandel

Der Personalaufwand entsteht primär auf Rezepturebene und umfasst die Umstellung betroffener Rezepturen einschließlich iterativer Reformulierung/Neuqualifizierung, QA-Absicherung sowie die Aktualisierung von Dokumentation, Meldungen und Packmitteln.

Der hierfür anzusetzende Personalaufwand beträgt rund 257,4 Mio. €.

4.4 Bestandsfolgen und weitere wirtschaftliche Auswirkungen

Ohne Abverkaufsregel sind Handelsstufen faktisch gezwungen, Bestände kurzfristig zu sperren, zurückzuführen und zu vernichten, weil eine rechtssichere Disposition nicht möglich ist.

Allein die Bestandsentwertung führt zu einem einmaligen Sachaufwand in einer Größenordnung von rund 208,0 Mio. €, zuzüglich logistischer Abwicklungs- und Entsorgungskosten.

4.5 Methodische Einordnung und Herleitung der Annahmen

Die vorstehenden Größenordnungen beruhen auf einem standardisierten Kostenmodell zum Erfüllungsaufwand der Wirtschaft (E.2), das Personal- und Sachaufwand getrennt ausweist und die maßgeblichen Umstellungs- und Bestandsprozesse entlang der Lieferkette transparent abbildet.

Die detaillierten Ansätze, Fallzahlen und Rechenwege sind in Anlage E.2 dokumentiert.

5. Übergangsfrist und praktische Umsetzbarkeit

5.1 Lieferketten und Umstellungsrealitäten der E-Zigarettenbranche

Die Umstellung infolge eines Verbots betrifft nicht nur einzelne Rezepturbestandteile, sondern einen mehrstufigen Prozess aus Produktentwicklung, interner Freigabe, regulatorischer Datenerstellung (EU-CEG), internationaler Beschaffung sowie Bestands- und Abverkaufsmanagement. Bei vorbefüllten Pods und Liquids führt dies zu kumulierten Zeitbedarfen, die mit einer kurzen Übergangsfrist nicht kompatibel sind.

Die Entwicklung und interne Freigabe neuer Rezepturen nach Wegfall zentraler Bestandteile erfordert mindestens sechs Monate ab Verkündung. Dieser Zeitraum umfasst wiederholte Entwicklungszyklen, sensorische und analytische Prüfungen sowie Emissions- und Qualitätsprüfungen, um eine konsistente, marktfähige und rechtssichere Produktqualität sicherzustellen.

Parallel dazu müssen infolge geänderter Rezepturen weitere produkt- und portfoliobezogene Anpassungen erfolgen. Dazu zählen insbesondere Anpassungen der Viskosität, die bei vorbefüllten Systemen (Pods) technische Änderungen und Serienvorbereitung erforderlich machen können. Zudem sind Verpackungen anzupassen, neue GTINs zu vergeben und Produktdaten strukturiert aufzubereiten.

Für die EU-CEG-Notifizierung sind Laboranalysen und die Erstellung umfangreicher Datensätze für eine Vielzahl von Produkten erforderlich. Auch hierfür sind nach branchenüblichen Erfahrungswerten weitere rund sechs Monate anzusetzen, selbst bei hoher Ressourcenzuteilung. Für kleine und mittelständische Unternehmen ist dies angesichts begrenzter Kapazitäten und der erwartbaren Auslastung externer, zertifizierter Labore besonders schwer zu leisten.

Hinzu kommen internationale Lieferketten. Viele Vorprodukte und Produktionskapazitäten liegen in China. Bereits bei Luftfracht sind Bestellzeiten von rund 90 Tagen branchenüblich; bei Seefracht kommen etwa 4–6 Wochen hinzu. Da es sich um einen deutschen Sonderweg handelt, müssen Produkte eigens für den deutschen Markt entwickelt werden. Internationale Hersteller

werden einer einzelnen nationalen Sonderanforderung erfahrungsgemäß keine Priorität einräumen.

Schließlich ist die Bestands- und Abverkaufssituation zu berücksichtigen. Händler halten zur Sicherung der Lieferfähigkeit typischerweise Lagerbestände von mindestens drei Monaten. Zusätzlich verweilen Produkte nach branchenüblichen Erfahrungswerten im Durchschnitt weitere 4,5 Monate in den Regalen, bevor sie verkauft sind. Eine Übergangsregelung muss diese Realitäten abbilden, wenn Rückruf- und Vernichtungslasten vermieden werden sollen.

Diese branchenüblichen Umstellungs- und Markteinführungsprozesse zeigen, dass eine Übergangsfrist von sechs Monaten ab Verkündung strukturell nicht ausreicht und ohne Abverkaufsregelung Rückruf- und Vernichtungslasten auslöst.

Timeline (branchenübliche Umstellungskette):

- 0–6 Monate ab Verkündung: Rezepturenentwicklung, Tests (u. a. Analytik/Emissionen) und interne Freigabe
- + ca. 6 Monate: EU-CEG-Datenerstellung und -Eingabe inkl. Laboranalysen für zahlreiche Produkte
- + ca. 90 Tage: Beschaffung/Produktion/Bestellvorläufe (bei Luftfracht; Seefracht zusätzlich ca. 4-6 Wochen)
- + ca. 3 Monate: Händlerlager zur Sicherung der Lieferfähigkeit
- + ca. 4,5 Monate: durchschnittlicher Abverkauf im Regal

Die Timeline zeigt einen kumulierten Zeitbedarf von rund 22,5 Monaten (bei Seefracht eher rund 24 Monaten). Damit wird deutlich, dass eine Abverkaufsfrist von sechs Monaten die Umstellungs- und Markteinführungsprozesse systematisch unterschreitet und in der Praxis nur durch Rückruf, Entwertung und Vernichtung von Beständen „erreichbar“ wäre. Innerhalb von sechs Monaten kann nicht einmal ein flächendeckender Ersatz durch rechtssicher notifizierte und lieferfähige Produkte aufgebaut werden.

5.2 Bewertung der vorgesehenen Übergangsfrist

Die im Entwurf vorgesehene Übergangsfrist von sechs Kalendermonaten ab Verkündung ist unverhältnismäßig. Sie ist für eine geordnete, rechtssichere

Marktumstellung nicht zumutbar und läuft auf eine nie dagewesene Rückrufaktion hinaus.

Wie in Abschnitt 5.1 dargelegt, löst die Frist ohne Abverkaufsregelung eine Rückruf- und Vernichtungsaktion aus, die für die klein- und mittelständisch geprägte Branche nicht tragbar wäre.

Hinzu kommt erheblicher Vollzugs- und Bürokratieaufwand. Betroffene Produkte tragen Steuerzeichen; eine Entwertung ist nur unter zollamtlicher Aufsicht möglich. Eine Rückruf- und Vernichtungswelle würde daher nicht nur Unternehmen, sondern auch den Zoll mit zusätzlichen Prüf- und Entwertungsprozessen belasten und Ressourcen binden. Zudem würde die nur mit langem Vorlauf durchzuführende Bestandsverwertung Kapital binden und operative wie administrative Prozesse erheblich verkomplizieren.

Aus den in Abschnitt 5.1 dargestellten Umstellungsrealitäten folgt zwingend, dass eine Übergangsregelung zwischen der Umstellung von Herstellung/Import und dem Abverkauf rechtmäßig in Verkehr gebrachter Ware unterscheiden muss. Ziel muss ein geordneter Abverkauf sein. Ein Rückruf würde die Umstellungskosten für Hersteller, Importeure und Handel in eine Größenordnung treiben, die realistisch nicht zu bewältigen ist.

Realistisch ist daher ein massiver Abverkauf unter Wert vor Fristablauf – nicht aus wirtschaftlicher Entscheidung, sondern um die noch höheren Kosten einer Rücknahme und Vernichtung abzuwenden. Dass eine Welle stark vergünstigter E-Zigaretten den Zielen des Jugend- und Verbraucherschutzes dient, darf bezweifelt werden.

Verschärft wird dies durch den in Abschnitt 5.1 dargestellte Widerspruch zur EU-CEG-Mitteilungspflicht: Die Umstellung kann erst ab Verkündung planungssicher angestoßen werden, gleichzeitig bindet die EU-Notifizierung bereits den gesamten Zeitraum. Eine rechtssichere Umstellung innerhalb dieser Frist ist damit ausgeschlossen.¹⁰

Die kurze Frist steht in einem deutlichen Missverhältnis zum bisherigen behördlichen Vorgehen bei vergleichbaren Eingriffen. Die Argumentationslinie zum Mentholverbot stützt sich unter anderem auf die BfR-Mitteilung Nr. 055/2024 vom 04.12.2024. Diese überträgt Annahmen aus dem Tabakkontext, insbesondere zur Maskierung irritierender Effekte, auf E-Zigaretten. Die

¹⁰ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Mitteilungspflichten bei Tabakerzeugnissen und E-Zigaretten. URL: [BVL Bund](#)

Übertragbarkeit dieser Annahmen auf EU-konforme Liquids ist fachlich nicht tragfähig.

Entsprechendes gilt für die Kühlstoffe (WS-Verbindungen). Die behördliche Bewertung stützt sich u. a. auf die BfR-Stellungnahme Nr. 010/2025 vom 26.03.2025. Die zuletzt maßgebliche BfR-Stellungnahme Nr. 003/2026 datiert vom 23.01.2026 und ist damit zeitlich praktisch deckungsgleich mit dem Entwurfsstand.

Wenn Bewertungs- und Begründungsprozesse über Jahre aufgebaut und bis kurz vor der Verkündung fortgeschrieben werden, ist es nicht vertretbar, die Marktumstellung anschließend binnen sechs Monaten zu erzwingen.

Ein Vergleich mit dem Mentholverbot für Tabakprodukte unterstreicht dies. Das Verbot von Menthol als charakteristischem Aroma gilt in der EU seit dem 20. Mai 2020. Die Tabakproduktrichtlinie (2014/40/EU) trat am 19. Mai 2014 in Kraft und wurde in den Mitgliedstaaten ab dem 20. Mai 2016 angewendet. Damit bestand ein mehrjähriger Anpassungszeitraum. Für E-Zigaretten würde der Entwurf demgegenüber eine Umstellung in sechs Monaten verlangen – ohne Abverkaufsregelung für bereits in Verkehr gebrachte Ware.¹¹

Forderung: Die Übergangsfrist ist auf 18 Monate ab Verkündung anzuheben. Ergänzend ist ausdrücklich klarzustellen, dass rechtmäßig in Verkehr gebrachte Ware abverkauft werden darf, um eine geordnete Marktumstellung sicherzustellen und unverhältnismäßige Rückruf- und Vernichtungslasten für KMU sowie Ressourcen- und Abfallbelastungen zu vermeiden. Ohne eine solche Regelung drohen zudem Ramschverkäufe zu Niedrigstpreisen, die gerade preissensible junge Zielgruppen anziehen und damit den Jugendschutz unterlaufen würden.

6. Schadstoffexposition im Vergleich zur Tabakzigarette (Harm Reduction)

E-Zigaretten sind tabakfrei. Anders als bei Tabakprodukten findet keine Verbrennung statt, sondern eine Verdampfung. Durch das Fehlen des Verbrennungsprozesses entfällt der Großteil der schädlichen Substanzen: Tabakrauch enthält etwa 7.000 chemische Substanzen, von denen rund 250 als

¹¹ EU: RICHTLINIE 2014/40/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 3. April 2014. URL: [EUR Lex Europa](#)

giftig und etwa 90 als krebserregend gelten. Von 79 Toxinen im Tabakrauch treten 61 beim Dampfen nicht auf.¹²¹³¹⁴

E-Zigaretten sind nach mehreren Bewertungen von Public Health England und dessen Nachfolgeorganisation OHID um rund 95 Prozent weniger schädlich als Tabakzigaretten; dieser Befund wurde in Folgegutachten bestätigt. In Berechnungen wird das Krebsrisiko mit 0,5 Prozent im Vergleich zu Tabakzigaretten angegeben.¹⁵¹⁶¹⁷¹⁸¹⁹ Bezogen auf das Excess Lifetime Cancer Risk (ELCR) – das zusätzliche lebenslange Krebsrisiko infolge der Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen – steht einem Krebsrisiko von 100 Prozent durch Tabakrauchen ein Risiko von 0,001 Prozent beim Dampfen gegenüber.²⁰²¹ In Vergleichsstudien lagen die im Liquiddampf gemessenen Schadstoffmengen auf dem Niveau oder unterhalb der Spuren Mengen eines medizinischen Nikotin-Inhalers.²²²³

Eine Schweizer-US-amerikanische Studie stuft das Suchtpotenzial von E-Zigaretten als ähnlich oder sogar geringer ein als das von Nikotinkaugummis.

¹² BIÖG: Inhaltsstoffe im Tabakrauch, 11.02.2025. URL: [Rauchfrei Info](#)

¹³ University of Victoria: Pressemitteilung vom 19.01.2017. URL: [UVIC](#)

¹⁴ O'Leary, R. u.a. Clearing the Air, Januar 2027. URL: [E-cigarettes CARBC Clearing the Air](#)

¹⁵ Public Health England (PHE), E-cigarettes: an evidence update, London 2015. URL: [GOV UK](#)

¹⁶ Public Health England (PHE), Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. URL: [GOV UK](#)

¹⁷ Public Health England (PHE), Vaping in England: an evidence update including mental health and pregnancy 2020. URL: [GOV UK](#)

¹⁸ Public Health England (PHE), Vaping in England: evidence update February 2021. URL: [GOV UK](#)

¹⁹ Office for Health Improvement and Disparities-Bericht 2022. URL: [GOV UK](#)

²⁰ Gardner, C.: When smokers switch to e-cigarettes, 17.01.2026. URL: [Medium](#)

²¹ Scungio, M. u.a.: Measurements of electronic cigarette-generated particles, Journal of Aerosol Science, 18.10.2017. URL: [Sciencedirect](#)

²² DKFZ: Risiken von E-Zigaretten und Tabakerhitzern, 2023, S. 27. URL: [DKEZ](#)

²³ Goniewicz, M. u.a.: Levels of selected carcinogens and toxicants, Tobacco Control 2014/23. URL: [tobaccocontrol.bmj.com](#)

53 Prozent der Dampfer beenden binnen eines Jahres den E-Zigarettenkonsum. 44 Prozent hören nach 2–5 Jahren auf.²⁴²⁵

Großbritannien und Neuseeland setzen aromatisierte E-Zigaretten gezielt zum Tabakstopp ein. Gesundheitsbehörden geben sie an Raucherinnen und Raucher aus. Die Raucherquoten liegen dort drei- bis viermal niedriger als in Deutschland (29,5 Prozent). Studien weisen auf Entlastungseffekte für Gesundheitssysteme bis in Milliardenhöhe hin.²⁶²⁷²⁸²⁹³⁰³¹³²³³³⁴³⁵³⁶³⁷³⁸³⁹⁴⁰

E-Zigaretten sind mit 10–11 Prozent laut DEBRA das in Deutschland am häufigsten genutzte Hilfsmittel zur Tabakentwöhnung; nur jeweils ein Prozent greift zu Nikotinersatztherapien oder Medikamenten. Laut Cochrane gehören

²⁴ Etter, J. u.a.: Dependence levels, Drug Alcohol Depend 01.02.2015. URL: ncbi.nlm.nih.gov;

²⁵ Walker, N. u.a.: Vaping cessation strategies, Drug and Alcohol Review Juli/2025, (Tabelle 3). URL: wiley.com

²⁶ Department of Health and Social Care: Pressemitteilung vom 11.04.2023, gov.uk. URL: [GOV UK](https://gov.uk)

²⁷ Großbritannien verschenkt E-Zigaretten an eine Million Raucher, Ärzteblatt, 12.04.2023, URL: aerzteblatt.de

²⁸ Bristol: Swapt to Stop. URL: bristol.gov.uk

²⁹ Leeds Stop Smoking Services: Swap to Stop. URL: leedsstopsmoking.co.uk

³⁰ Yorkshire Cancer Research: Free vape kits boost smoking quits in Calderdale, 17.04.2025, URL: yorkshirecancerresearch.org.uk

³¹ Govt to give out vaping kits, Otago Daily Times, 31.12.2024. URL: odt.co.nz

³² Vaping kits to be made free, Radio New Zealand, 31.12.2024. URL: rnz.co.nz

³³ Griffiths, E.: Health NZ seeking to give more vaping kits, 07.10.2025. URL: newstalkzb.co.nz

³⁴ Youdan, B.: Why New Zealand is giving free vape kits. URL: tobaccoharmreduction.net

³⁵ Summers, J. u.a.a. Updated Health and Cost Impacts of Electronic Nicotine Delivery Systems, Nicotine Tob Res, 14.02.2022. URL: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

³⁶ Moscone, F.: Balancing resource relief and critical health needs, Research in Economics, 05.10.2023. URL: sciencedirect.com

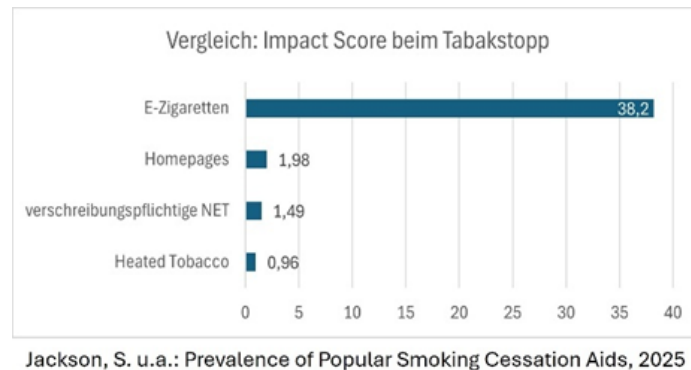
³⁷ Moscone, F.: Does switching from tobacco to reduced-risk products free up hospital resources?, British Journal of Healthcare Management, 07.08.2023. URL: magonlinelibrary.com

³⁸ Palmer, N.: NHS would save more, 07.08.2023. URL: brunel.ac.uk

³⁹ Cebr: Economic impact assessment of the vaping industry, Sept. 2022. URL: ukvia.co.uk

⁴⁰ Beispiele für Aufklärung in [Neuseeland und Großbritannien](#). Raucherquoten von [Großbritannien](#), [Neuseeland](#) und [Deutschland](#)

sie zu den drei wirksamsten Methoden zum Tabakstopp – mit einer zwei- bis dreimal höheren Erfolgsrate als herkömmliche Nikotinersatztherapien.⁴¹⁴²⁴³⁴⁴⁴⁵⁴⁶⁴⁷⁴⁸



Über 6 Mio. Europäer kamen mit der E-Zigarette vom Tabak los. 9 Mio. reduzierten ihren Konsum. Nach Angaben der französischen Gesundheitsbehörde dampfen 6,5 Prozent der erwachsenen Franzosen täglich. 49,5 Prozent der Dampfer rauchen keinen Tabak.⁴⁹ Bezogen auf die aktuellen Bevölkerungsdaten lässt sich daraus errechnen, dass ca. 1,4 - 1,5 Mio. Erwachsene in Frankreich wegen des Umstiegs auf E-Zigaretten nicht mehr zum Tabak greifen. In Großbritannien waren es rund 3 Mio. In England nutzen 40,2 Prozent der Ausstiegswilligen E-Zigaretten. Etwa 21 Prozent der Kanadier, die 2024 mit dem Rauchen aufgehört haben, haben dies mit E-Zigaretten

⁴¹ Kotz, D. u.a.: Rauchstoppversuche und genutzte Entwöhnungsmethoden, Deutsches Ärzteblatt, 06.01.2020. URL: [aerzteblatt.de](https://www.aerzteblatt.de)

⁴² EU: Spezial-Eurobarometer 539 (Country Factsheet Germany), Juni 2024. URL: [europa.eu](https://ec.europa.eu/eurobarometer)

⁴³ DHS: Jahrbuch Sucht 2025, S. 68. URL: [dhs.de](https://www.dhs.de)

⁴⁴ Cochrane: E-cigarettes, varenicline and cytisine are the most effective stop-smoking aids, 11.09.2023. URL: [cochrane.org](https://www.cochrane.org)

⁴⁵ University of Massachusetts: Scientific Review Reveals Top Three, 05.09.2024. URL: [umass.edu](https://www.umass.edu)

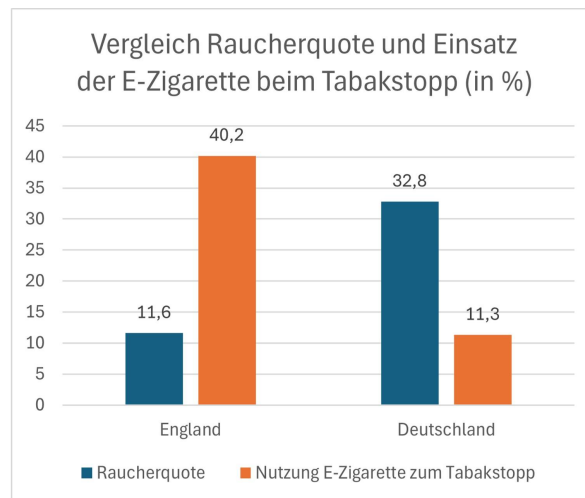
⁴⁶ Courtney, R. J. u.a.: Vaporized Nicotine Products for Smoking Cessation, Annals of Internal Medicine, 15.07.2025. URL: [acpjournals.org](https://www.acpjournals.org)

⁴⁷ Auer, R. u.a.: Electronic Nicotine-Delivery Systems, New England Journal of Medicine, 14.02.2024. URL: [nejm.org](https://www.nejm.org)

⁴⁸ Hajek, P. u.a.: A Randomized Trial, New England Journal of Medicine, Feb. 2019. URL: [nejm.org](https://www.nejm.org)

⁴⁹ Santé Publique France: Vaping: usage and recent developments. Public Health France barometer: 2024 edition results, 2025. URL: [Santé Publique France](https://www.santepubliquefrance.fr)

geschafft. Dort, wo E-Zigaretten breit zum Tabakstopp genutzt werden, ist Tabakrauchen deutlich weniger verbreitet.⁵⁰⁵¹⁵²⁵³⁵⁴⁵⁵⁵⁶⁵⁷



DEBRA: Tabakrauchen (Stand 06/2025); Starker, A. u.a.: Tabak- und Nikotinprodukte, 2025; Office for National Statistics: Adult smoking habits in the UK, 2024; Jackson, S. u.a.: Prevalence of Popular Smoking Cessation Aids in England, 2025.

7. Aromen und Cooling Agents für Umsteiger vom Tabakrauchen

Die Grundbestandteile von Liquids, Propylenglykol und Glycerin, weisen ohne Aromatisierung ein wenig attraktives, teils „muffiges“ Geschmacksprofil auf. Menthol neutralisiert dieses Profil, ohne zwingend einen ausgeprägten Mentholgeschmack zu erzeugen. Liquids sind daher für eine ausreichende

⁵⁰ Farsalinos, K. u.a.: Electronic cigarette, *Addiction*, Nov. 2016. URL: onlinelibrary.wiley.com

⁵¹ Action on Smoking and Health UK (ASH UK): Pressemitteilung, 12.08.2024. URL: ash.org.uk

⁵² Santé publique France: Baromètre de Santé publique France 2017. Usage de la cigarette électronique, tabagisme et opinions des 18–75 ans, 2019. URL: santepubliquefrance.fr

⁵³ Jackson, S. u.a.: Prevalence of Popular Smoking Cessation Aids, *JAMA*, 17.01.2025. URL: jamanetwork.com

⁵⁴ Health Canada: Delivering Results: Advancing Canada's Tobacco Strategy, 2026. URL: canada.ca

⁵⁵ Deutsche Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA): Tabakrauchen (Stand 06/2025). URL: debra-study.info

⁵⁶ Starker, A. u.a.: Tabak- und Nikotinprodukte, in: *DHS Jahrbuch Sucht 2025*, 2025. URL: dhs.de

⁵⁷ Office for National Statistics: Adult smoking habits in the UK. 2023, 01.10.2024. URL: ons.gov.uk

Produktakzeptanz auf Aromen – insbesondere Menthol und Kühlstoffe – angewiesen. Eine eingeschränkte Verfügbarkeit würde die Attraktivität von Fertigliquids verringern und den nachhaltigen Umstieg erwachsener Raucherinnen und Raucher erschweren.⁵⁸

Personen, die E-Zigaretten mit Menthol- oder Minz-Liquids zur Tabakentwöhnung nutzen, haben laut einer US-Langzeitstudie eine dreimal höhere Erfolgswahrscheinlichkeit als Raucherinnen und Raucher, die den Tabakstopp ohne E-Zigarette versuchen. Bei Nutzern von E-Zigaretten mit Frucht- oder Süßgeschmack ist die Erfolgswahrscheinlichkeit demnach doppelt so hoch. Weitere Studien bestätigen diese Befunde: Die Erfolgsraten mit Menthol-/Minzliquids und süßen Liquids werden als etwa doppelt so hoch beschrieben wie mit Tabakliquids.

Zudem reduzieren Nutzer aromatisierter Liquids mit der Zeit ihren Nikotinkonsum; rund 10 Prozent wechseln nach etwa einem Jahr vollständig zu nikotinfreien Liquids.⁵⁹⁶⁰⁶¹⁶²⁶³⁶⁴

Das Deutsche Krebsforschungszentrum weist darauf hin, dass Regulierung „*Raucher nicht davon abhalten darf, vollständig von Tabak- auf E-Zigaretten umzusteigen*“.⁶⁵

⁵⁸ Mayer, Bernhard: Gutachten zur Stellungnahme Nr. 043/2021 des BfR vom 28. Dezember 2021

Menthol als Aroma von E-Zigaretten, 2022, tabakfreiengenuss.org

⁵⁹ Kasza, K. u.a.: Trends in Cigarette Discontinuation Rates, Nicotine & Tobacco Research, 17.10.2025. URL: academic.oup.com

⁶⁰ Kasza, K. u.a.: E-Cigarette Characteristics and Cigarette Cessation, JAMA Network Open, 01.08.2024. URL: jamanetwork.com

⁶¹ Anderson, A.: Smokers who vape quit more often, 30.10.2025. URL: clearingtheair.eu

⁶² Queen Mary University of London: Pressemitteilung, 10.12.2025. URL: qmul.ac.uk

⁶³ Pesola, F. u.a.: Patterns of e-Cigarette Use and Smoking Cessation Outcomes, Nicotine & Tobacco Research, 10.12.2025. URL: academic.oup.com

⁶⁴ Smith, T.: The impact of non-tobacco e-cigarette flavoring, Addictive Behaviors, April 2025. URL: sciencedirect.com

⁶⁵ DKFZ: E-Zigaretten und Tabakerhitzer – ein Überblick, 2020. URL: dkfz.de

8. Ausweichreaktionen: Schwarzmarkt und europäisches Ausland

8.1. Erwartete Ausweichbewegungen in den Schwarzmarkt

Wir schätzen das Marktvolumen für E-Zigaretten in Deutschland auf 2,4 Mrd. €. Nach unserer Einschätzung sind inzwischen mindestens 40 Prozent der in Deutschland verkauften E-Zigaretten illegale Produkte.

Der illegale Handel ist seit Einführung der Besteuerung von Liquids (Tabaksubstitute) deutlich gewachsen. Der Bremer Senat bezeichnete die sich seit 2022 zuspitzende Situation als „besorgniserregend“.

Nach Angaben des Zolls stieg die sichergestellte Menge beschlagnahmter Tabaksubstitute von 3,9 Mio. ml (2022) auf 48 Mio. ml (2024). Daraus ergibt sich für 2024 ein Steuerschaden von 9,6 Mio. €; die Dunkelziffer ist hoch.

Die genannten Steuerverluste durch beschlagnahmte Ware bilden nur einen Bruchteil des fiskalischen Risikos ab. Der legale E-Zigarettenmarkt generiert jährlich Steuereinnahmen von erheblichem Umfang – allein aus der Liquidsteuer (Tabaksteuer auf Substitute) rund 400 Mio. EUR sowie aus der Umsatzsteuer mehr als 500 Mio. EUR (Schätzung 2025). Ein Verbot, das den legalen Markt faktisch beseitigt und die Nachfrage in illegale oder grenzüberschreitende Kanäle verlagert, gefährdet diese Einnahmen unmittelbar. Der Staat würde mit dem Verbot nicht nur seine Regulierungsziele verfehlen, sondern zugleich seine eigene Steuerbasis untergraben.

Der E-Zigaretten-Schwarzmarkt ist ein Betätigungsfeld der Organisierten Kriminalität (OK). Für Kioske in Großstädten werden illegale Gewinne von

5.000–7.500 € pro Woche berichtet. Illegale E-Zigaretten erreichen je nach Kategorie bis zu doppelt so hohe Gewinnmargen wie legale Produkte.⁶⁶⁶⁷⁶⁸

Hinzu kommt das Risiko, dass Nutzer Liquids selbst mischen, um nicht mehr verfügbare Geschmacksrichtungen nachzubilden. Da Ausgangsstoffe grundsätzlich legal erhältlich sind, kann dies zur Verwendung ungeeigneter oder verunreinigter Stoffe und damit zu zusätzlichen Gesundheitsrisiken führen.

Redliche Händler verlieren im Schnitt rund 30 Prozent ihres potenziellen Umsatzes an illegale Anbieter. Dieser Wettbewerbsverzerrung können sie auf Dauer wirtschaftlich kaum standhalten.

Die Gewerkschaft der Polizei warnt ausdrücklich vor Aromenverbotten und illegalen Liquids, die den Schwarzmarkt weiter anheizen können. Beispielhaft wird in diesem Zusammenhang auf sog. „Baller-Liquids“ verwiesen.⁶⁹⁷⁰⁷¹

Die Behörden können die gesetzestreue Wirtschaft derzeit nicht ausreichend schützen. Zudem bestehen sichtbare Defizite bei der Durchsetzung des Jugendschutzes; aus Berlin wurde zuletzt darauf hingewiesen, dass kriminelle Anbieter gezielt Jugendliche ansprechen.

Auch branchenkritische Stimmen bemängeln Vollzugsdefizite und verweisen zugleich auf vergleichsweise hohe Compliance im legalen Handel. In einer Studie wurden in 16 von 17 Fällen Alterskontrollen durchgeführt. Vor diesem

⁶⁶ Petersen, L.: Illegale Vapes aus China: Ein Markt außer Kontrolle, Die Welt vom 13.01.2026. URL: [welt.de](https://www.welt.de)

⁶⁷ BfTG: Pressemitteilung vom 18.09.2025. URL: [tabakfreiengenuss.org](https://www.tabakfreiengenuss.org)

⁶⁸ Bremische Bürgerschaft: Drs. 21/1397, 07.10.2025. URL: [bremische-buergerschaft.de](https://www.bremische-buergerschaft.de)

⁶⁹ BfTG: Pressemitteilung vom 17.09.2023, [tabakfreiengenuss.org](https://www.tabakfreiengenuss.org)

⁷⁰ BfTG: Pressemitteilung vom 07.09.2023. URL: [tabakfreiengenuss.org](https://www.tabakfreiengenuss.org)

⁷¹ ZDF: Görke - Gefahr aus der Vape, 11.06.2025. URL: [zdf.de](https://www.zdf.de)

Hintergrund sollten zusätzliche Regelungen so ausgestaltet werden, dass sie nicht unbeabsichtigt illegale Anbieter begünstigen.⁷²⁷³

Internationale Erfahrungen deuten zudem auf Ausweichbewegungen in nicht regulierte Kanäle hin. In Estland nahm der Schwarzmarkt nach Inkrafttreten eines strikten Aromenverbots (06/2019) so stark zu, dass das Parlament das Mentholverbot wieder aufhob; seit 05/2020 ist Menthol in E-Liquids wieder erlaubt.⁷⁴⁷⁵⁷⁶ In Dänemark stieg die Dampferquote unter Jugendlichen trotz Aromenverbot zwischen 2022 und 2024 um fünf Prozentpunkte auf zwölf Prozent an.⁷⁷

In den Niederlanden, wo Liquidaromen einschließlich Menthol seit 2024 untersagt sind, wurden bei Jugendlichen steigende Raucher- und Dampferquoten berichtet. Nach Angaben des RIVM konsumieren weiterhin Jugendliche aromatisierte E-Zigaretten. Ein Wechsel zu Tabakaromen blieb aus. Zugleich nahm die Nutzung geschmacksneutraler Produkte bei jüngeren Nutzern zu (1,9 % auf 3,7 %).⁷⁸⁷⁹⁸⁰⁸¹

Hinzu kommt der grenzüberschreitende Versand illegaler Ware aus dem

⁷² Peter, S.: Kriminelle Banden haben unsere Jugendlichen im Visier, Bild vom 15.09.2025. URL: [bild.de](https://www.bild.de)

⁷³ Hanewinkel, R. u.a.: Neue Nikotinprodukte, Pneumologie 15.09.2025. URL: thieme-connect.de

⁷⁴ Guaragna, L.: A tough regime softens, ECigIntelligence vom 11.05.2020. URL: ecigintelligence.com

⁷⁵ Kurg, I.: Estonia takes the first steps, 08.05.2020. URL: ethra.co

⁷⁶ O.A.: Estonia softens the e-cig regulation, 03.07.2020. URL: vaping.trusticert.com

⁷⁷ Sundhedsstyrelsen: Danskernes rygevaner 2024, Kopenhagen, 2025, S. 6. URL: sst.dk

⁷⁸ StatLine: Rookgedrag, 12 jaar of ouder 2021–2024. URL: opendata.cbs

⁷⁹ More teenagers vaping, NL Times vom 27.05.2025. URL: nltimes.nl

⁸⁰ Darum ziehen immer mehr Vape-Shops nach Belgien um, Grenzecho, 05.12.2023. URL: grenzecho.net

⁸¹ RIVM: A comprehensive evaluation of an e-cigarette flavor ban, Juni 2025. URL: rivm.nl

Nicht-EU-Ausland über Online-Plattformen, Social Media und eigene Web-Shops.⁸² Dabei werden Jugendschutzvorgaben sowie Steuer- und Abgabepflichten umgangen.

8.2. Ausweichbewegungen ins europäische Ausland

Wie in Kapitel 9 dargestellt, untersagt kein EU-Mitgliedstaat Menthol in E-Zigarettenliquids gezielt als Einzelstoff; in der Mehrzahl der EU-Staaten sind Menthol- und Kühlstoffprodukte weiterhin verfügbar. Ein deutsches Stoffverbot würde daher voraussichtlich zu verstärkter grenzüberschreitender Beschaffung innerhalb der EU führen.

Nach Angaben des niederländischen Gesundheitsinstituts RIVM weichen [80 Prozent](#) der niederländischen Dampfer auf illegale oder ausländische Produkte aus. Niederländische Anbieter eröffneten zudem Standorte in Belgien, um von dort aus ihre niederländische Kundschaft zu versorgen. Niederländische Verbraucher kaufen vor allem in Ladengeschäften in Deutschland und Belgien sowie in ausländischen Online-Shops.

Bereits heute bestehen hierfür belastbare Strukturen, insbesondere mit Blick auf Frankreich. Frankreich interpretierte die 6-Monatsfrist (Stillhaltefrist) zugunsten seiner Wirtschaft und ermöglichte es Herstellern und Händlern, Produkte bereits vor Ablauf der Stillhaltefrist in den Markt zu bringen. Dies führte dazu, dass deutsche Verbraucher verstärkt auf französische Waren zurückgreifen, auch außerhalb des Grenzgebiets.

Französische Händler haben ihr Angebot erkennbar auf deutsche Kundschaft ausgerichtet, etwa durch deutschsprachige Online-Shops und entsprechenden Service. Mit Einführung der Liquidsteuer (TabStMoG) im Jahr 2022 hat sich der ökonomische Anreiz zur Auslandsbeschaffung weiter erhöht.

⁸² Pearson G, Davidson DL, Schillo B et al. 'Discreet shipping' on TikTok enables selling of e-cigarettes to youth. *Tob Control* 2025;34:274–275. URL: [TobControl](#)

Es ist daher davon auszugehen, dass ein Verbot von Menthol und Kühlstoffen bestehende grenzüberschreitende Beschaffungswege weiter ausbaut. Für Vollzug und Binnenmarkt bedeutet dies eine Verlagerung von Wertschöpfung und Steuereinnahmen in andere EU-Staaten, während die Kontrolle grenzüberschreitender Sendungen an Endverbraucher angesichts hoher Paketvolumina und begrenzter Vollzugsressourcen nur eingeschränkt möglich ist. Deutschland als größter nationaler Markt innerhalb der EU wäre von solchen Markverschiebungen in besonderem Maße betroffen.

9. Europäische und internationale Regelungsbeispiele

Im europäischen Vergleich sind umfassende Menthol- bzw. Aromaverbote für E-Zigarettenliquids bislang die Ausnahme. Kein EU-Mitgliedstaat verbietet Menthol gezielt als Einzelstoff. In einigen wenigen Mitgliedstaaten ist Menthol im Ergebnis nicht verfügbar – als Nebenfolge genereller Aromenverbote (Finnland, Litauen, Lettland, Ungarn, Slowenien) oder restriktiver Positivlisten (Niederlande). Staaten wie Estland und Dänemark nehmen Menthol und Tabak-Aromen trotz Aromenregulierung ausdrücklich aus.

Auch außerhalb Europas existieren Beispiele für eine differenzierte Regulierung. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat 2024 die Vermarktung von vier E-Zigarettenprodukte mit Mentholgeschmack nach wissenschaftlicher Prüfung autorisiert.⁸³

Vor diesem Hintergrund stellt ein umfassendes Menthol-/Kühlstoffverbot in Deutschland eine im EU-Kontext nationale Sonderregelung dar. Eine solche Abweichung ist insbesondere im Hinblick auf Binnenmarkt, Vollzug und Verhältnismäßigkeit besonders begründungspflichtig.

⁸³ U.S. Food and Drug Administration (FDA): FDA Authorizes Marketing of Four Menthol-Flavored E-Cigarette Products After Extensive Scientific Review, 21.06.2024. URL: [Pressemitteilung](#)

Die Europäische Kommission bereitet derzeit die Überarbeitung der Tabakproduktrichtlinie (TPD) vor, in deren Rahmen auch die Harmonisierung der Inhaltsstoffregulierung für E-Zigaretten auf der Agenda steht. Ein nationaler Alleingang mit einem Stoffverbot, das in keinem anderen Mitgliedstaat ein Vorbild hat, würde nicht nur den Binnenmarkt verzerren, sondern auch der anstehenden europäischen Harmonisierung vorgreifen. Statt eigenmächtiger Vorfestlegungen sollte die Bundesregierung sich in Brüssel für einheitliche, evidenzbasierte Regelungen einsetzen

10. Unverhältnismäßigkeit des Totalverbots aufgrund BfR-Bewertung

10.1 Menthol: erneuter Verbotsansatz ohne neue Erkenntnisse

Das BfR hat in den vergangenen Jahren mehrfach Informationen zu Menthol veröffentlicht.⁸⁴ Das BfR stellt zugleich klar, dass E-Zigaretten keine reizenden und irritierenden Verbrennungsprodukte freisetzen, deren Wirkung durch Zusatzstoffe „maskiert“ werden müsste, und dass eine durch Menthol erleichterte Inhalation bei E-Zigaretten deutlich weniger relevant ist als bei Tabakzigaretten.⁸⁵

Für E-Zigaretten selbst weist das BfR außerdem darauf hin, dass derzeit Studien fehlen, die eine verstärkte Inhalation oder eine erhöhte Nikotinaufnahme beim Dampfen mentholhaltiger E-Zigaretten belegen.⁸⁶ Vor diesem Hintergrund ist nicht ersichtlich, welche neuen, belastbaren

⁸⁴ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Gesundheitliche Bewertung von elektronischen Zigaretten. URL: [BfR](#)

⁸⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Gesundheitliche Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakerzeugnisse und elektronische Zigaretten, Stellungnahme Nr. 045/2015 vom 30.07.2015. URL: [Stellungnahme](#)

⁸⁶ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Aromastoffe in E-Zigaretten: aktualisierte Bewertung von Safrol, Sucralose und Menthol, Mitteilung 55/2024 vom 04.12.2024, S. 3. URL: [Mitteilung](#)

Erkenntnisse nun einen erneuten Verbotsansatz spezifisch für Menthol in E-Zigaretten tragen sollen.

Im Gegenteil spricht die Regulierungs- und Bewertungshistorie gegen einen „neuen“ Erkenntnisstand: Der Bundesrat hat 2017 ein absolutes Mentholverbot abgelehnt und stattdessen ausdrücklich die Einführung einer Höchstmengenregelung für Menthol in E-Zigaretten angeregt.⁸⁷ Dieser Weg wurde nicht weiterverfolgt, nun wird erneut ein pauschales Verbot vorgeschlagen.

Mehrere Studien berichten über unerwünschte Substitutionseffekte zugunsten des Tabakkonsums nach Aromenverböten. In Kanada stieg nach einem Aromenverbot der Tabakverkauf um geschätzte 9,6 Prozent. In den USA verdoppelte sich in einem High-School-Schulbezirk von San Francisco die Wahrscheinlichkeit, herkömmliche Tabakzigaretten zu rauchen, gegenüber Trends in Bezirken ohne das Verbot. Berichtet wird zudem eine starke Erhöhung des Tabakkonsums („22% increase in daily smoking compared with 2018 mean rates“). Eine weitere Studie zu Konsumveränderungen nach Aromenverböten in US-Bundesstaaten (4 von 6 einschließlich Mentholverbot) bestätigt den Befund, dass solche Verböte den Tabakkonsum junger Menschen erhöhen.⁸⁸⁸⁹⁹⁰

In der öffentlichen Kommunikation wurde wiederholt berichtet, dass die Bundesregierung bei der Aromenregulierung zunächst die europäische Weiterentwicklung des Rechtsrahmens (TPD-Revision) abwarten wolle. Vor

⁸⁷ Bundesrat: Empfehlungen der Ausschüsse – Drucksache 221/1/17 (Zweite Verordnung zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung), 02.05.2017, S. 5 f. URL: [Drucksache](#)

⁸⁸ Davis, B. u.a.: Restricting Sales of Flavored Nicotine Vaping Products, SSRN, 05.11.2025. URL: [papers.ssrn.com](#)

⁸⁹ Friedman, A.: A Difference-in-Differences Analysis of Youth Smoking, JAMA Pediatrics, 24.05.2021. URL: [jamanetwork.com](#)

⁹⁰ Cheng, D. u.a.: State E-Cigarette Flavor Restrictions, JAMA Netw Open, 30.07.2025. URL: [jamanetwork.com](#)

diesem Hintergrund ist es widersprüchlich, nun einen nationalen Verbotsansatz über die Tabakerzeugnisverordnung zu verfolgen.⁹¹

Auch die Verbraucherperspektive bestätigt diese Einschätzung: Eine Umfrage des Konsumentenverbands BVRA im Rahmen der Bundestagswahl 2025 zeigt, dass 95 Prozent der Befragten ein Aromenverbot ablehnen.⁹²

10.2 Wissenschaftliche Unsicherheiten und Vorsorgeprinzip

Das BfR stellt selbst fest, dass die Datenlage zu Kühlstoffen in E-Zigaretten sehr begrenzt ist. Es fehlen insbesondere belastbare Daten zur inhalativen Toxizität und zur Wirkung auf die Lunge, sodass hierzu „derzeit keine Aussage möglich“ ist.^{93 94}

Das BfR musste deshalb in wesentlichen Teilen auf orale Tierdaten zurückgreifen und teils Studiendaten strukturähnlicher Stoffe heranziehen. Das BfR weist ausdrücklich darauf hin, dass nicht gesagt werden kann, ob Risiken hierdurch unter- oder überschätzt werden, und benennt dringenden Forschungsbedarf.⁹⁵

Das BfR beschreibt zudem erhebliche methodische Unsicherheiten des MOE-Ansatzes in diesem Kontext, insbesondere weil der MOE kein gesundheitsbezogener Richtwert ist und eine Unterschreitung nicht mit Sicherheit ein relevantes Risiko belegt. Die Ergebnisse werden vom BfR selbst

⁹¹ Öffentliche Berichterstattung zur politischen Einordnung, wonach bei der Aromenregulierung teilweise auf die europäische Weiterentwicklung des Rechtsrahmens (TPD-Revision) verwiesen wurde; eigene Auswertung des Verbandes auf Basis öffentlich zugänglicher Medien-/Presseberichte (Stand: 11.02.2026).

⁹² Bundesverband Rauchfreie Alternative (BVRA): Wähler lehnen Aromenverbot ab, 31.01.2025. URL: bvra.info

⁹³ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen, Stellungnahme Nr. 003/2026 vom 23.01.2026. URL: [Stellungnahme](#)

⁹⁴ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich, Stellungnahme Nr. 010/2025 vom 11.04.2025. URL: [Stellungnahme](#)

⁹⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): *E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen*, Stellungnahme Nr. 003/2026 vom 23.01.2026 (Passagen zu Methodik/Unsicherheit/Forschungsbedarf). URL: [Stellungnahme](#)

als Indikator für weiteren Handlungsbedarf beschrieben, nicht als abschließender Nachweis einer konkret feststehenden Gefährdung.

Vor diesem Hintergrund ist die Wahl eines Totalverbots als schärfstes Instrument nicht verhältnismäßig begründet. Der Referentenentwurf setzt zugleich „Alternativen: Keine“, obwohl das BfR selbst als Handlungsoptionen ausdrücklich auch Konzentrationsreduktion, Verzicht auf einzelne Stoffe sowie Forschung zur inhalativen Toxizität zur Ermittlung gesundheitlich unkritischer Substanzen und Gehalte benennt.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass die beabsichtigte Regelung nicht im Wege eines Gesetzgebungsverfahrens, sondern per Rechtsverordnung erfolgt. Gerade bei einer Maßnahme mit marktbreitem Totalverbot und erheblichen Folgewirkungen ist eine engere parlamentarische Befassung naheliegend.

Das BfTG regt daher an, für die sonstigen Kühlstoffe (Cooling Agents) vorrangig mildere, verhältnismäßigere Instrumente zu prüfen, insbesondere risikoadäquate Höchstgehalte, stoffbezogene Differenzierungen sowie gestufte Datenanforderungen und Monitoring. Für Menthol fehlt es bereits an einer tragfähigen Grundlage für ein Verbot; eine Höchstmengenregelung ist hier weder erforderlich noch durch die vorliegende Datenlage begründbar. Das BfTG behält sich vor, die verwaltungsrechtlichen Möglichkeiten im weiteren Verfahren zu prüfen.⁹⁶⁹⁷⁹⁸⁹⁹

⁹⁶ Wallenfels, M.: WHO's „Quit or Die“-Ansatz, Ärztezeitung 07.11.2018. URL: [aerztezeitung.de](https://www.aerztezeitung.de)

⁹⁷ Kehrmann, M.: Raucherentwöhnung. Ärztezeitung, 31.05.2025. URL: [aerztezeitung.de](https://www.aerztezeitung.de)

⁹⁸ Stöver, H.: Pressemitteilung vom 03.02.2021. URL: [presseportal.de](https://www.presseportal.de)

⁹⁹ Stöver, H.H Pressemitteilung vom 14.10.2021. URL: [presseportal.de](https://www.presseportal.de)

11. Zusammenfassung der Kernaussagen der toxikologischen Gutachten

11.1 Menthol

Der Gesetzgeber stützt sich im Referentenentwurf vom 21.01.2026 auf die BfR-Stellungnahme 003/2026. In dieser Stellungnahme beanstandet das BfR Menthol und acht weitere Stoffe. Einige der genannten und in Liquids häufig genutzten Substanzen sind Inhaltsstoffe natürlicher Produkte, wie z.B. Pfefferminzöl, und in diversen Arzneimitteln und Kosmetika enthalten. Für keine dieser Substanzen gibt es - entgegen der Bewertung durch das BfR - belastbare Hinweise auf Toxizität in üblicher Dosierung.¹⁰⁰

Auf Seite 12 des Entwurfs wird erklärt, dass Menthol die reizenden sensorischen Wirkungen von Liquids mildern würde. Der Gesetzgeber verweist dabei auf die Mitteilung Nr. 55/2024 des BfR. Das BfR hat jedoch in seiner Stellungnahme Nr. 045/2015 dargelegt: "E-Zigaretten setzen keine reizenden und irritierenden Verbrennungsprodukte frei, deren Wirkung durch Zusatzstoffe maskiert werden müsste. Eine durch Menthol erleichterte Inhalation ist bei diesen Produkten daher deutlich weniger relevant als bei Tabakzigaretten."¹⁰¹

Zudem sorgt Menthol in E-Zigaretten nicht für eine "Maskierung" sondern den gegenteiligen Effekt - eine von Raucher erwünschte sensorische Reizung ("Throat Hit"). Nichtraucher werden davon abgeschreckt. Aufgrund der Verstärkung dieser Atemwegsreizung ist davon auszugehen, dass Menthol den Einstieg in das Dampfen nicht erleichtert, sondern erschwert. Diese Schlussfolgerung wird auch durch die geringe Nutzung mentholhaltiger Liquids durch Jugendliche unterstützt.¹⁰²

¹⁰⁰ Siehe beiliegendes Gutachten von Prof. Dr. Bernhard Mayer (Universität Graz)

¹⁰¹ BfR: Stellungnahme Nr. 045/2015, 30.07.2015. URL: [Stellungnahme](#)

¹⁰² Siehe beiliegendes Gutachten von Prof. Dr. Bernhard Mayer (Universität Graz)

Das BfR nimmt ohne Belege eine inhalative Bioverfügbarkeit aller Kühlstoffe von 100 Prozent an. Die Bioverfügbarkeit von Menthol beträgt jedoch nur etwa 50 Prozent und dürfte bei strukturell ähnlichen Verbindungen ebenfalls niedriger als 100 Prozent sein. Zusammen mit der unrealistischen Überschätzung des täglichen Konsums - 40 ml/Tag würde einem Konsum von 20 x 2-ml Pods pro Tag entsprechen - resultiert das in einer Überschätzung der Exposition und damit falsch niedrigen MOE-Werten (Margin of Exposure.)¹⁰³¹⁰⁴

11.2 Sonstige Cooling Agents

Drei im Auftrag des BfTG erstellte toxikologische Risikobewertungen der Delphic HSE (Europe) B.V. zu den Kühlstoffen WS-3, WS-23 und WS-5 (als Anlage beigefügt) kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass auf Grundlage konservativer Expositionsannahmen zwar Margins of Exposure unterhalb des für Konsumgüter typischerweise herangezogenen Zielwerts von 100 berechnet wurden, konkrete Hinweise auf klinisch relevante Gesundheitsschäden bei der Verwendung in E-Liquids jedoch nicht vorliegen. Für alle drei Stoffe wurden überwiegend negative Genotoxizitätsdaten, geringe Sensibilisierungs- und Irritationspotenziale sowie – mit den methodisch bedingten Einschränkungen fehlender standardisierter Inhalationsstudien – ein grundsätzlich ausreichendes Sicherheitsprofil bei niedriger Exposition festgestellt. Die Gutachten betonen ausdrücklich, dass die verwendeten Szenarien konservativ gewählt sind und reale Verbraucherexpositionen tendenziell überschätzen. Zudem wird der gesundheitliche Gesamtkontext berücksichtigt, wonach E-Zigaretten im Vergleich zum Tabakrauchen ein deutlich geringeres Risikoprofil aufweisen.

¹⁰³ Siehe beiliegendes Gutachten von Prof. Dr. Bernhard Mayer (Universität Graz).

¹⁰⁴ Europäische Behörde zum Lebensmittelrecht (EFSA): Sicherheitsmarge für die Exposition (Margin of Exposure) URL: [EFSA](https://www.efsa.europa.eu/en/margins)

Regulatorisch leiten die Gutachten aus ihren Ergebnissen kein Verbot ab. Vielmehr wird übereinstimmend empfohlen, risikoadäquate Höchstgehalte für Kühlstoffe festzulegen – in der Größenordnung von etwa 1 Gew.-% –, um die Margins of Exposure deutlich zu erhöhen und verbleibende Unsicherheiten angemessen zu adressieren. Dieses Instrument entspricht dem in der Chemikalien- und Lebensmittelregulierung etablierten Grundsatz der verhältnismäßigen Risikominimierung und ermöglicht zugleich den Erhalt weniger schädlicher Alternativen für erwachsene Raucherinnen und Raucher. Ein vollständiges Verbot würde demgegenüber nicht aus den vorliegenden toxikologischen Daten abgeleitet, wäre aus wissenschaftlicher Sicht nicht erforderlich und würde den harm-reduction-Ansatz unterlaufen, ohne einen nachweisbaren zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen zu erbringen.¹⁰⁵

Die zentrale Schwachstelle der BfR-Bewertung zu WS-23 – das Fehlen belastbarer Inhalationsstudien – ist behoben.¹⁰⁶ Das BfR hatte die einzige vorliegende Inhalationsstudie (Wu et al. 2021) mangels Prüfrichtlinienkonformität ausdrücklich verworfen und war deshalb auf orale Tierdaten (NOAEL 5 mg/kg KG/Tag) ausgewichen. Zwischenzeitlich liegt eine 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten vor, die die vom BfR geforderten Kriterien erfüllt: Nose-only-Exposition, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, drei Konzentrationsgruppen, respirable Aerosole (MMAD ~0,5 µm). Bis zur höchsten getesteten Konzentration von 140 mg/m³ wurden keine behandlungsbedingten Effekte festgestellt (NOAEC 140 mg/m³). Bei einem Höchstgehalt von ca. 1 Gew.-% WS-23 im Liquid wird der inhalationsspezifische Ziel-MOE von 50 für leichte bis durchschnittliche Nutzer eingehalten. Die vom BfR selbst als entscheidend benannte Datenlücke ist damit geschlossen – und die Daten stützen kein Verbot, sondern eine Höchstmengenregelung.

¹⁰⁵ Siehe beiliegende Gutachten von Delphic HSE (Europe) B.V.

¹⁰⁶ REACH24H Consulting Group: Inhalation Risk Assessment of WS-23 (CAS No. 51115-67-4) in Electronic Cigarettes, 09.02.2026 (Gutachten als Anlage beigelegt).

11.3 Sucralose

Das BfTG hat im Jahr 2021 das Fraunhofer ITEM damit beauftragt, Proben von verdampften, sucralosehaltigen Liquids zu analysieren (Gutachten als Anlage beigefügt). Für die Expositionsbeurteilung wurden zwei Szenarien betrachtet: die akute (kurzfristige) und die chronische (langfristige) Exposition. Bei der Risikobetrachtung wurde das Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher bewertet, die aufgrund der Verwendung sucralosehaltiger Liquids der Exposition mit Chlorpropanolen ausgesetzt sind. Unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Parameter wurde kein gesundheitliches Risiko hinsichtlich akuter und chronischer (Langzeit-)Exposition identifiziert. Bei normalem Gebrauch von E-Zigaretten ist mit keiner Beeinträchtigung durch Sucralose zu rechnen. Bei Überhitzungen - die in der Praxis von Dampfern so gut wie nicht vorkommen, da diese als sehr unangenehm empfunden werden - sind Probleme jedoch nicht ausgeschlossen.¹⁰⁷ Zu berücksichtigen ist dabei, dass sich die Gerätetechnik seit Erstellung des Gutachtens (2021) erheblich verändert hat: Der Markt hat sich – nicht zuletzt infolge der 2022 eingeführten Liquidbesteuerung – deutlich hin zu kompakten, leistungsreduzierten Pod- und Closed-Systemen verschoben, bei denen die für eine Überhitzung erforderlichen Betriebstemperaturen konstruktionsbedingt nicht erreicht werden.

12. Rechtliche Mängel des Referentenentwurfs

Der Referentenentwurf einer Fünften Verordnung zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung sieht unter anderem das Verbot bestimmter Zusatzstoffe in elektronischen Zigaretten und Nachfüllbehältern vor. Neben insbesondere Menthol betrifft dies verschiedene Stoffe, die der Gruppe der sogenannten Cooling Agents zuzuordnen sind. Diese Stoffverbote werden nach der Präambel des Entwurfs sowie nach Ziffer IV der Begründung auf § 13

¹⁰⁷ Fraunhofer ITEM: Risikobewertung der Exposition mit Chlorpropanolen durch die Inhalation von sucralosehaltigen E-Liquid-Dämpfen, August 2021. URL: [Risikobewertung](#)

Abs. 2 Nr. 1 TabakerzG gestützt. Danach kann die Verwendung bestimmter Inhaltsstoffe allgemein oder für bestimmte Zwecke sowie die Anwendung bestimmter Verfahren bei der Herstellung oder Behandlung verboten oder beschränkt werden, soweit dies zum Schutz der Verbraucherinnen und Verbraucher vor Gesundheitsschäden erforderlich ist.

Die vorgesehenen Totalverbote von Menthol und sog. Cooling Agents ist unverhältnismäßig, da durch eine Höchstmengenbeschränkung auch unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips ein milderes und geeignetes Mittel zur Verfügung steht.

Die Umstellungsfrist von sechs Monaten ist überdies erheblich zu kurz bemessen.

12.1. Rechtsirrigte Einordnung von Menthol als „sonstiger Zusatzstoff“

Der Referentenentwurf sieht in Art. 1 Nr. 15 Buchstabe a) vor, Menthol als neuen Buchstaben e unter Nummer 1 der Anlage 2 einzufügen. Menthol würde damit als „sonstiger Zusatzstoff“ im Sinne von Art. 7 Abs. 6 Buchstabe a) der Richtlinie 2014/40/EU eingestuft, der den Eindruck erwecke, dass der Konsum einer elektronischen Zigarette oder eines Nachfüllbehälters einen gesundheitlichen Nutzen habe oder geringere Gesundheitsrisiken berge.

Diese Einordnung begegnet sowohl in tatsächlicher als auch in systematischer Hinsicht durchgreifenden Bedenken.

Zutreffend ist, dass Menthol aufgrund seiner langjährigen Verwendung in Arzneimitteln – insbesondere in Erkältungspräparaten und Inhalationsmitteln – Verbraucherinnen und Verbrauchern auch aus einem medizinischen Kontext bekannt ist. Daraus folgt jedoch nicht, dass seine Verwendung in E-Zigaretten den Eindruck eines „gesundheitlichen Nutzens“ erweckt. Menthol ist primär und ganz überwiegend ein Aromastoff: Es wird Produkten zugesetzt, um einen kühlenden Geschmack und Geruch zu verleihen. Dieselbe Argumentationslogik müsste andernfalls auch für zahlreiche weitere Stoffe gelten, die sowohl in

Arzneimitteln als auch als Aromastoffe Verwendung finden (etwa Eukalyptus, Kamille oder Thymian). Dies würde die Verbotskategorie uferlos ausdehnen.

Art. 7 Abs. 6 Buchstabe a) der Richtlinie 2014/40/EU verbietet „Vitamine oder sonstige Zusatzstoffe, die den Eindruck erwecken, dass ein Tabakerzeugnis einen gesundheitlichen Nutzen hat oder geringere Gesundheitsrisiken birgt“. Die Einordnung von Menthol als „sonstiger Zusatzstoff“ im Sinne dieser Vorschrift ist mit der Systematik der Richtlinie nicht vereinbar.

Die Richtlinie 2014/40/EU unterscheidet in ihren Legaldefinitionen klar zwischen „Zusatzstoffen“ als Oberbegriff (Art. 2 Nr. 23) und „Aromastoffen“ als spezieller Unterkategorie, die durch ihre Funktion – die Verleihung von Geruch und/oder Geschmack – definiert ist (Art. 2 Nr. 24). Diese Unterscheidung ist keine bloße terminologische Nuance, sondern wird in der Richtlinie konsequent durchgehalten: Art. 13 Abs. 1 Buchstabe c) differenziert ausdrücklich zwischen „eventuelle Aromastoffe oder sonstige Zusatzstoffe“. Die Formulierung „oder sonstige“ verdeutlicht, dass Aromastoffe und „sonstige Zusatzstoffe“ sich gegenseitig ausschließende Kategorien sind.

Menthol ist nach seiner objektiven Funktion ein Aromastoff im Sinne von Art. 2 Nr. 24 der Richtlinie, da es Geruch und Geschmack verleiht. Als Aromastoff ist es systematisch gerade kein „sonstiger Zusatzstoff“ im Sinne von Art. 7 Abs. 6 Buchstabe a). Die Verbotskategorie des Buchstaben a) erfasst Stoffe, die – wie Vitamine – spezifisch den Eindruck eines Gesundheitsnutzens erwecken, nicht aber Stoffe, deren Primärfunktion die Aromatisierung ist.

Die Einordnung von Menthol unter diese Verbotskategorie überdehnt den Anwendungsbereich von Art. 7 Abs. 6 Buchstabe a) der Richtlinie, entbehrt einer tragfähigen unionsrechtlichen Grundlage und ist daher europarechtswidrig.

12.2. Inhalationserleichternde Zusatzstoffe:

Richtlinienwidrige Erstreckung auf E-Zigaretten

Gemäß Art. 1 Nr. 15 Buchstabe b) des Referentenentwurfs wird als neue Nummer 4 der Anlage 2 eine neue Kategorie verbotener Stoffe eingeführt:

„Zusatzstoffe, die das Inhalieren oder die Nikotinaufnahme erleichtern.“ Unter dieser Kategorie werden Menthol sowie die elf Cooling Agents erfasst.

Diese Verbotskategorie entspricht Art. 7 Abs. 6 Buchstabe d) der Richtlinie 2014/40/EU. Ihre Erstreckung auf elektronische Zigaretten und Nachfüllbehälter ist jedoch mit dem Wortlaut der Richtlinie nicht vereinbar.

Art. 7 Abs. 6 der Richtlinie 2014/40/EU listet fünf Kategorien verbotener Zusatzstoffe auf. Vier dieser Kategorien – Buchstaben a), b), c) und e) – gelten ohne produktbezogene Einschränkung. Buchstabe d) enthält hingegen eine ausdrückliche Beschränkung:

„bei Rauchtabakerzeugnissen: Zusatzstoffe, die das Inhalieren oder die Nikotinaufnahme erleichtern“.

Das Verbot inhalationserleichternder Zusatzstoffe gilt demnach ausschließlich für Rauchtabakerzeugnisse.

Art. 20 Abs. 3 Buchstabe c) der Richtlinie ordnet an, dass die nikotinhaltige Flüssigkeit in elektronischen Zigaretten und Nachfüllbehältern keinen der in Art. 7 Abs. 6 aufgeführten Zusatzstoffe enthalten darf. Diese Verweisung erfasst Art. 7 Abs. 6 jedoch so, wie er formuliert ist – einschließlich seiner tatbestandlichen Beschränkungen. Die Buchstaben a), b), c) und e) gelten mangels Produktbeschränkung über die Verweisung unproblematisch auch für E-Zigaretten. Buchstabe d) gilt seinem Wortlaut nach hingegen nur „bei Rauchtabakerzeugnissen“. Elektronische Zigaretten und Nachfüllbehälter sind keine Rauchtabakerzeugnisse; die Richtlinie unterscheidet konsequent zwischen beiden Produktkategorien und regelt sie in getrennten Kapiteln (Tabakerzeugnisse in Titel II, elektronische Zigaretten in Titel III Kapitel 3). Eine pauschale Verweisung kann eine tatbestandlich beschränkte Verbotsnorm nicht stillschweigend auf ein anderes Produktsegment erstrecken.

Die Beschränkung des Buchstaben d) auf Rauchtabakerzeugnisse hat zudem einen sachlichen Grund: Bei Rauchtabakerzeugnissen erleichtert die Inhalationsförderung die Aufnahme von Verbrennungsprodukten (Teer,

Kohlenmonoxid, kanzerogene Stoffe). Dieser spezifische Wirkzusammenhang fehlt bei elektronischen Zigaretten, die keine Verbrennung erzeugen.

Die Einführung der Verbotskategorie „Zusatzstoffe, die das Inhalieren oder die Nikotinaufnahme erleichtern“ für elektronische Zigaretten und Nachfüllbehälter geht daher über das hinaus, was die Richtlinie 2014/40/EU vorgibt, entbehrt insoweit einer unionsrechtlichen Grundlage und ist daher europarechtswidrig.

12.3. Parlamentsvorbehalt und Verhältnismäßigkeit der Stoffverbote

Gemäß Art. 1 Nr. 15 Buchstabe c) wird die bisherige Nummer 4 der Anlage 2 zur TabakerzV zur Nummer 5 und unter anderem um Menthol sowie die genannten Cooling Agents erweitert.

Der Entwurf stützt sich dabei auf § 13 Abs. 2 Nr. 1 TabakerzG, der das Bundesministerium ermächtigt, die Verwendung bestimmter Inhaltsstoffe in E-Zigaretten und Nachfüllbehältern zu verbieten oder zu beschränken, „soweit dies zum Schutz der Verbraucherinnen und Verbraucher vor Gesundheitsschäden erforderlich ist.“

a) Wesentlichkeit / Parlamentsvorbehalt

Nach der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts verlangt der im Rechtsstaats- und Demokratieprinzip verankerte allgemeine Vorbehalt des Gesetzes, dass der Gesetzgeber „in grundlegenden normativen Bereichen, zumal im Bereich der Grundrechtsausübung, alle wesentlichen Entscheidungen selbst treffen muss“ (grundlegend BVerfGE 33, 1 [10 ff.]). Ob eine Entscheidung „wesentlich“ ist, bestimmt sich nach einer Gesamtabwägung, in die insbesondere die Intensität des Grundrechtseingriffs, der Adressatenkreis, die finanziellen Auswirkungen und die Langfristigkeit der Festlegung einfließen.

Das geplante Verbot erfüllt diese Kriterien: Es betrifft sämtliche Hersteller, Importeure und Händler einer gesamten Branche, nimmt ca. 80 % der am Markt befindlichen Produkte in ihrer derzeitigen Form vom Markt, ist als dauerhaftes Stoffverbot auf unbegrenzte Zeit angelegt und stellt keine

technische Detailregelung dar, sondern eine ordnungspolitische Grundsatzentscheidung über die zulässige Produktbeschaffenheit einer gesamten Erzeugniskategorie. Es handelt sich um eine Entscheidung, die dem Parlamentsvorbehalt unterliegt und schon deshalb auf Grundlage der allgemein gefassten Verordnungsermächtigung des § 13 Abs. 2 Nr. 1 TabakerzG nicht rechtmäßig getroffen werden kann.

b) Erforderlichkeit und Datenbasis

Die im Referentenentwurf vorgesehenen Totalverbote von Menthol und der genannten Cooling Agents sind auch unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips nicht gerechtfertigt.

aa) Maßstab: Vorsorgeprinzip und Erforderlichkeit

Die Anwendung des Vorsorgeprinzips bedeutet nicht, dass ein Nullrisiko anzustreben wäre; ein solches ist in der Realität nur selten erreichbar. Im Rahmen des Binnenmarktes ist zwar in den Bereichen Gesundheit, Sicherheit sowie Umwelt- und Verbraucherschutz ein hohes Schutzniveau anzustreben (Mitteilung der Kommission zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips, KOM(2000) 1 endgültig). Auch bei wissenschaftlicher Unsicherheit erlaubt das Vorsorgeprinzip jedoch keine Verbote ohne tragfähige Risikogrundlage und ohne Prüfung milderer Mittel. Maßgeblich bleibt, ob die Maßnahme geeignet, erforderlich und angemessen ist. Ein Totalverbot ist das schärfste denkbare Mittel; es bedarf daher einer besonders belastbaren Begründung, warum keine weniger eingriffsintensive Regulierung denselben Schutzzweck erreichen kann.

bb) Defizite der Datenbasis

Die herangezogenen BfR-Bewertungen tragen ein Totalverbot nicht. Das BfR stellt in den in Bezug genommenen Stellungnahmen wiederholt fest, dass die Datenlage zur inhalativen Wirkung der Cooling Agents niedrig ist bzw. relevante Daten fehlen; ersatzweise wird auf orale Tierdaten und teils Read-Across zurückgegriffen. Für einzelne Stoffe (z. B. L-Menthylactat) wird ausdrücklich mangels In-vivo-Daten auf strukturell verwandte Stoffe ausgewichen. Zudem arbeitet das BfR bei der Expositions- und Risikomodellierung mit konservativen

Annahmen (u. a. zur systemischen Verfügbarkeit) und betont, dass dadurch eine Unter- oder Überschätzung nicht auszuschließen ist.

Das BfR relativiert darüber hinaus den Aussagegehalt einer MOE-Unterschreitung: Der Vergleich mit kritischen MOE-Werten sei zwar etabliert; bei Unterschreitung lasse sich jedoch nicht mit Sicherheit sagen, ob und in welchem Ausmaß tatsächlich ein relevantes Risiko bestehe; die Ergebnisse seien eher als Indikator für Handlungsbedarf zu verstehen. Wenn die zentrale Risikokennzahl ausdrücklich als Indikator – und nicht als Gefahrenfeststellung – eingeordnet wird, trägt dies ein Totalverbot nur dann, wenn zugleich dargelegt wird, warum konzentrationsbezogene Regulierungen nicht ausreichen. Genau diese Darlegung fehlt im Referentenentwurf.

cc) Menthol im Besonderen

Menthol gehört zu den Stoffen mit einer der breitesten toxikologischen Datenlagen und wird seit geraumer Zeit in zur Inhalation bestimmten Arzneimitteln verwendet. Für Menthol wird im Entwurf unter anderem darauf abgestellt, dass es Reizungen mildern und sensorische Wirkungen hoch nikotinhaltiger Liquids dämpfen könne; zugleich wird eingeräumt, dass Studien, die eine verstärkte Inhalation bzw. Nikotinaufnahme beim Dampfen mentholhaltiger E-Zigaretten belegen, derzeit fehlen.

In der BfR-Bewertung wird für Menthol ein MOE berichtet, der bei niedrigem Konsum (1 ml/Tag) oberhalb von 100 liegt (MOE 249) und erst bei mittlerem bzw. hohem Konsum unterschritten wird (MOE 50 bzw. 6). Dies spricht offensichtlich gegen ein Totalverbot. Angesichts des bei niedrigem Konsum unproblematischen MOE (249 bei 1 ml/Tag), der breiten toxikologischen Datenlage und der jahrzehntelangen Verwendung in Inhalationsarzneimitteln ist für Menthol – anders als für die weniger erforschten Cooling Agents – keine Höchstmengenbegrenzung erforderlich.

Ein Totalverbot von Menthol birgt zudem die Gefahr kontraproduktiver Auswirkungen: Hersteller, die den gewünschten Kühleffekt beibehalten wollen, würden auf Ersatzstoffe ausweichen, für die erheblich weniger toxikologische

Daten zur Verfügung stehen als für Menthol. Das Verbot des am besten erforschten Stoffs könnte somit gerade die Risikosituation verschlechtern, die es zu verbessern vorgibt.

dd) Mildere Mittel: Höchstmengenregelung

Besonderes Gewicht hat der Umstand, dass das BfR selbst in seinen Stellungnahmen mildere Regelungsoptionen aufzeigt. Das BfR beschreibt ausdrücklich, dass das Risiko durch staatliche Regulierung oder durch Verzicht bzw. Konzentrationsreduktion durch die Hersteller verringert werden könne. In der Stellungnahme 010/2025 werden Expositionsgrenzwerte und Mengenbeschränkungen ausdrücklich als Instrumente zur Risikominderung benannt. Wenn die fachliche Grundlage, auf die der Verordnungsgeber sich stützt, selbst weniger eingriffsintensives Instrumentarium identifiziert, ist ein Totalverbot nur dann „erforderlich“ im verfassungsrechtlichen Sinne, wenn substantiiert dargelegt wird, warum diese milderen Mittel den Schutzzweck nicht gleich wirksam erreichen können. Eine solche Darlegung fehlt im Referentenentwurf.

Gemäß § 13 Abs. 2 Nr. 2 TabakerzG steht für Höchstmengenbegrenzungen eine ausdrückliche gesetzliche Ermächtigungsgrundlage zur Verfügung. Der Verordnungsgeber hätte somit ohne weiteres ein milderes Mittel wählen können, das zudem mit der Empfehlung der eigenen Risikobewertungsbehörde im Einklang stünde.

ee) Harm-Reduction-Perspektive

Ein Totalverbot greift tief in die Berufsausübungsfreiheit ein und führt zu einer vollständigen Marktverdrängung ganzer Produktsegmente. Dem steht kein gesicherter Erkenntnisstand gegenüber, der ein ausnahmsloses Verbot über sämtliche Konzentrationsbereiche hinweg rechtfertigt. Insbesondere bei Menthol wird die Risikothese (Erleichterung des Einstiegs, Attraktivitätssteigerung) nur als naheliegend dargestellt; zugleich wird auch vom BfR anerkannt, dass E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten als weniger schädlich bewertet werden und beim Rauchstopp eine Rolle spielen

können. Die Attraktivität elektronischer Zigaretten muss stets im Spannungsverhältnis zum ungleich schädlicheren Rauchtabak bewertet werden. Nur wenn elektronische Zigaretten eine gewisse Attraktivität aufweisen, stehen sie als taugliche Alternative zu Rauchtabak tatsächlich zur Verfügung. Ein Aromenverbot, das diese Attraktivität beseitigt, kann Rückfälle zum Tabakrauchen begünstigen – eine kontraproduktive Wirkung, die der Entwurf nicht abwägt.

Der Entwurf selbst räumt ein, dass verbotene Produkte „trotz Verbot weiterhin nachgefragt und – gegebenenfalls auch unversteuert – im Einzelhandel angeboten werden“ könnten (Abschnitt E.3 der Begründung). Nicht regulierte Produkte aus dem Schwarzmarkt stellen ein höheres Gesundheitsrisiko dar als regulierte. Auch diese kontraproduktive Wirkung bleibt in der Abwägung unberücksichtigt.

ff) Ergebnis

Die im Referentenentwurf vorgesehenen Totalverbote von Menthol und den genannten Cooling Agents sind unverhältnismäßig und durch die gesetzliche Ermächtigungsgrundlage nicht gedeckt. Der Ordnungsgeber erkennt, dass mit Höchstmengenregelungen nach § 13 Abs. 2 Nr. 2 TabakerzG ein milderer, gleich wirksames Mittel zur Verfügung steht, das zudem mit der Empfehlung der eigenen Risikobewertungsbehörde im Einklang stünde. Ein Totalverbot ohne Darlegung, warum konzentrationsbezogene Beschränkungen nicht ausreichen, genügt den verfassungsrechtlichen Anforderungen an die Erforderlichkeit nicht.

12.4. Umstellungsfrist jedenfalls erheblich zu knapp bemessen

Gemäß Art. 2 des Referentenentwurfs soll die Verordnung sechs Kalendermonate nach der Verkündung in Kraft treten.

Elektronische Zigaretten und Nachfüllbehälter enthalten seit Jahren Menthol und sogenannte Cooling Agents und werden von einer Vielzahl von Menschen

konsumiert. Konkrete Hinweise auf damit verbundene gesundheitliche Risiken sind nicht bekannt; auch die vorliegenden BfR-Stellungnahmen behaupten solche konkreten Risiken nicht.

Unter diesen Voraussetzungen ist eine Umstellungsfrist von lediglich sechs Monaten – zumal ohne Abverkaufsmöglichkeit von Lagerbeständen – mit dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit nicht vereinbar.

Das Verbot der genannten Stoffe, die überaus weit verbreitet in elektronischen Zigaretten und Nachfüllbehältern verwendet werden, hätte umfassende Rezepturanpassungen und Produktionsumstellungen zur Folge, die in der vorgesehenen Zeit praktisch nicht umsetzbar wären.

Hinzu kommt, dass gemäß § 24 TabakerzV spätestens sechs Monate vor dem erstmaligen Inverkehrbringen neuer Rezepturen eine Registrierung erfolgen müsste. Mit der Verkündung der Fünften Änderungsverordnung der Tabakerzeugnisverordnung müssten daher zeitgleich sämtliche neuen Rezepturen gemäß § 24 TabakerzV registriert werden, um diese ab Inkrafttreten der Änderungsverordnung erstmals in der Bundesrepublik Deutschland in Verkehr bringen zu können. Es liegt auf der Hand, dass dies faktisch nicht leistbar ist – zumal für die Registrierung umfangreiche Daten erhoben werden müssen. So sind gemäß § 24 Abs. 1 Nr. 2 TabakerzV regelmäßig bestimmte Emissionsdaten mitzuteilen, die zuvor analytisch aufwändig zu ermitteln sind.

13. Dialogangebot

Das BfTG hat zwischen 2023 und Ende 2025 siebenmal den fachlichen Dialog mit dem Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat zur Aromenregulierung gesucht. Dass es bislang zu keinem gemeinsamen Austausch von Erkenntnissen und Lösungsansätzen gekommen ist, ist angesichts der Tragweite des vorliegenden Entwurfs nicht nachvollziehbar.

Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V.

Beim Verbraucher- und Jugendschutz bestehen tragfähige Gemeinsamkeiten, auf denen aufgebaut werden kann. Das BfTG ist überzeugt, dass im strukturierten fachlichen Austausch verhältnismäßige Lösungen entwickelt werden können, die gesetzgeberische Zielsetzungen ebenso berücksichtigen wie die Belange der betroffenen Wirtschaft.

Das BfTG regt daher die Einrichtung eines institutionalisierten Runden Tisches mit Vertreterinnen und Vertretern der Bundesregierung, der betroffenen Branchen sowie weiterer Stakeholder an. Vorgeschlagen wird ein Turnus von ein bis zwei Terminen pro Jahr.

Angesichts der bislang ausgebliebenen Einbindung der betroffenen Verbände erwartet das BfTG eine mündliche Verbändeanhörung im weiteren Verfahren zum vorliegenden Referentenentwurf. Unabhängig davon steht das BfTG bereit, Vollzugserfahrungen, Marktdaten sowie fachliche Hinweise zu praktikablen Regelungsoptionen einzubringen, und benennt hierfür kurzfristig geeignete Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner.

Anlagen

Anlage 1

**Gutachten Prof. Dr. Bernhard Mayer (Universität Graz) –
Menthol als Aroma von E-Zigaretten**



Dustin Dahlmann
Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V.
Unter den Linden 21
D-10117 Berlin

Graz, 9. Februar 2026

Beurteilung der Stellungnahme 003/2026 des BfR zu Kühlstoffen in Liquids

Im Referentenentwurf des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (Stand: 23. 1. 2026) zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung wird ein bundesweites Verbot mehrerer Substanzen vorgeschlagen, die als Kühlstoffe („Cooling Agents“, einschließlich Menthol) den Liquids von E-Zigaretten beigemischt werden. Das angedachte Verbot basiert v.a. auf den Stellungnahmen 10/2025 [1] und 003/2026 [2] des *Bundesinstituts für Risikobewertung* (BfR).

Gegenstand des vorliegenden Gutachtens sind die in Stellungnahme 003/2026 in Tab. 1 genannten 9 Stoffe. Dabei handelt es sich durchwegs um Substanzen, die - wie der Prototyp Menthol - bei Inhalation durch Stimulierung von TRPM8-Rezeptoren in den oberen Atemwegen eine als kühl wahrgenommene sensorische Reaktion bewirken. Außerdem dienen diese Stoffe in sehr niedrigen Konzentrationen der geschmacklichen Abrundung von Liquids. Einige der genannten und in Liquids häufig genutzten Substanzen sind Inhaltsstoffe natürlicher Produkte, wie z.B. Pfefferminzöl, und in diversen Arzneimitteln und Kosmetika enthalten. Für keine dieser Substanzen gibt es belastbare Hinweise auf Toxizität in üblicher Dosierung. Dennoch kommt das BfR zu dem Ergebnis, dass bei 8 von 9 Stoffen – mit Ausnahme von Menthylacetat – toxische Wirkungen auf den menschlichen Organismus nicht ausgeschlossen werden können.

Auf Seite 12 des Referentenentwurfs (Stand: 23. Januar 2026) wird unter Bezugnahme auf die Mitteilung 55/2024 des BfR ausgeführt, dass Menthol die reizenden sensorischen Wirkungen von Liquids mit hohen Nikotingehalten mildern könne. Existierende Daten würden nahelegen, dass Menthol und andere TRPM8-aktivierende Substanzen aufgrund

dieser Wirkung den Einstieg in das Dampfen erleichtern. Wie bereits in früheren Gutachten (2016, 2022 und 2024) angemerkt, beruht diese Behauptung auf der Maskierung der Atemwegs-irritierenden Effekte von Tabakrauch durch Menthol, wodurch die Inhalation von Zigarettenrauch und der Einstieg Jugendlicher in das Rauchen erleichtert wird. E-Zigaretten erzeugen aber keinen Rauch, sondern nikotinhaltigen Nebel, sodass dieser Effekt für die Nutzung von E-Zigaretten irrelevant ist. Tatsächlich wird die durch Nikotin in EU-konformen Konzentrationen (maximal 20 mg/ml) ausgelöste Atemwegsreizung durch Menthol nicht vermindert sondern verstärkt [3]. Zitat aus meinem Gutachten vom 30. 01. 2022:

"Für den erfolgreichen Umstieg von RaucherInnen auf E-Zigaretten ist es entscheidend, dass das Gefühl aufrecht bleibt, es würde etwas in den Atemwegen "ankommen". Dieses Gefühl wird in der Fachsprache als throat hit, umgangssprachlich oft auch als Flash bezeichnet. Der throat hit wird durch einen Atemwegs-reizenden Effekt von Nikotin erzeugt, der auf Aktivierung nikotinerger Acetylcholinrezeptoren auf sensorischen C-Fasern der oberen Atemwege beruht [4]. Dass dieser Effekt maßgeblich für die Akzeptanz von E-Zigaretten ist und neben Nikotin zur Befriedigung von RaucherInnen und DampferInnen beiträgt, bestätigen nicht nur öffentlich einsehbare Umfragen und Berichte von Nutzern sondern auch publizierte Studien [5-7]."

Aufgrund der Verstärkung dieser Atemwegsreizung ist davon auszugehen, dass Menthol den Einstieg in das Dampfen nicht erleichtert sondern erschwert. Diese Schlussfolgerung wird auch durch die geringe Nutzung mentholhaltiger Liquids durch Jugendliche gestützt [8].

Sicherheitsmarge (*Margin of Exposure*) zur Risikobewertung

Für die Risikobewertung hat das BfR den "*margin of exposure*" (MOE) Ansatz gewählt. Die Sicherheitsmarge dient der Abschätzung des Gesundheitsrisikos der Bevölkerung durch Exposition mit toxischen Stoffen in Lebensmitteln, Trinkwasser oder Umgebungsluft. Die vom BfR ermittelten MOE-Werte zeigen das Verhältnis der Dosis der Kühlstoffe, bei der keine schädlichen Wirkungen auftreten (*No Observed Adverse Effects Levels*; NOAELs) zur erwarteten Exposition der Konsumentinnen und Konsumenten. Je größer dieses Verhältnis, also der Sicherheitsabstand ist, desto niedriger ist das Gesundheitsrisiko. Für Stoffe, die weder kanzerogen noch genotoxisch sind wird üblicherweise ein MOE von 100

als Grenzwert angenommen. Für die Berechnung der MOEs der Kühlstoffe hat das BfR die von der EFSA publizierten NOAELs herangezogen. Zur Abschätzung der Exposition wurden die Konzentrationsangaben von 144.884 im EU-CEG hinterlegten Produkten ausgewertet und das 95. Perzentil der Konzentration zur Berechnung der jeweiligen MOE-Werte verwendet. Die Auswertung beruht auf einem vom BVL bereitgestellten Auszug aus dem EU-CEG-Portal. Aus der Stellungnahme geht nicht hervor, in welchem Umfang die EU-CEG-Auswertung zusätzlich anhand von Marktverfügbarkeits- oder Abverkaufsdaten für Deutschland validiert wurde. Der Händlerverband BfTG hat mir eine marktbezogene Produktliste mit in Deutschland angebotenen, marktrelevanten Produkten einschließlich der deklarierten Kühlstoffkonzentrationen zur Verfügung gestellt. In diesem Datensatz sind von den neun vom BfR betrachteten Kühlstoffen vier Verbindungen (Menthol, Menthylacetat, Menthon und Eucalyptol/1,8-Cineol) enthalten. Die Übertragbarkeit der auf EU-CEG-Daten basierenden MOE-Berechnungen auf den deutschen Markt ist damit eingeschränkt und sollte – soweit möglich – anhand marktbezogener Daten überprüft werden.

Unter Beschränkung auf die in Tabelle 1 der Stellungnahme 003/2026 genannten neun Stoffe finden sich in der Datenbank des BfTG 106 Liquids mit Menthol, 29 mit Menthylacetat, 18 mit Menthon und 17 mit Eucalyptol (Auswertung BfTG-Datensatz; Nachweis und Reporting ab 0,005 %). Für diese Liquids wurden mit den Konzentrationsangaben in der Datenbank die 95. Perzentile gemäß der Formel "*95. Perzentil = Mittelwert + (1,645 x SD)*" berechnet (siehe [2], Seite 27). Als Exposition wurde ein täglicher Liquid-Konsum von 5 ml gewählt. Dieser Wert stellt ein konservatives (überdurchschnittliches) Konsumszenario dar und entspricht nicht dem Medianverbrauch in Deutschland. In einer nationalen bevölkerungsrepräsentativen Erhebung (DEBRA, Deutschland, 2016–2023) lag der mediane E-Liquid-Verbrauch bei 2,0 ml/Tag (Tank-Nutzende: 3,0 ml/Tag) [9]. Der vom BfR zugrunde gelegte Worst-Case-Wert von 40 ml pro Tag entspräche einem Konsum von 20 Pods à 2 ml täglich und ist als vollkommen realitätsfern einzustufen. Extreme Einzelfälle mögen auftreten, können aber nicht Gegenstand einer sachlichen toxikologischen Beurteilung sein. Auf die Umrechnung der NOAELs in mg/m³ wurde verzichtet, da dies nur minimale Korrekturen zur Folge hätte, die in Anbetracht der Variabilität der Expositionsdaten vernachlässigbar sind.

Stoff	NOAEL (mg/kg/Tag)	NOAEL (mg 65 kg KG)	95.Perzentile (%)	mg/5 ml	MOE
Menthylacetat	375	24.375	0,71	35,5	687
Menthol	375	24.375	2,48	124	197
Menthon	187	12.155	2,14	107	114
Eucalyptol	562,5	36.563	0,27	13,5	2.708

Tabelle 1: MOE-Werte für in Deutschland gehandelte Liquids bei einem Konsum von 5 ml Liquid pro Tag unter der Annahme vollständiger Resorption, also einer Bioverfügbarkeit der Stoffe von 100 %. Tatsächlich beträgt die inhalative Bioverfügbarkeit von Menthol jedoch nur 50,24 % [10]. Demnach wäre der MOE von Menthol 394.

Die Daten zeigen, dass bei Bewertung von in Deutschland aktuell im Handel befindlichen Liquids die MOE-Werte der 4 Kühlstoffe deutlich höher sind als die vom BfR ermittelten Werte. Zur Abschätzung des Risikos für potentiell gesundheitsschädliche Substanzen in Lebensmitteln wird zwecks Vermeidung unfreiwilliger Exposition der Bevölkerung mit Schadstoff-Kontaminationen ein MOE von 100 als Grenzwert definiert. Dieser Grenzwert wird bei keinem der 4 Stoffe unterschritten, sodass diese Stoffe selbst bei Anwendung der strengen Standards für Lebensmittel als nicht gesundheitsschädlich bewertet würden.

Lebensmittel vs. Genussmittel

Das BfR hat für die Beurteilung des Risikos von Zusatzstoffen in E-Zigaretten zumeist MOEs von 200 oder 600 als Grenzwert angenommen. Derart hohe Sicherheitsmargen mögen bei der Beurteilung von Schadstoffen in Lebensmitteln gerechtfertigt sein, um die Bevölkerung vor Aufnahme gesundheitsschädlicher Stoffe zu schützen, sind aber bei Genussmitteln irreführend. Das Vorgehen des BfR erinnert an die vor einigen Jahren von den CVUA empfohlene Begrenzung des Nikotingehalts in Nikotinbeuteln anhand des von der EFSA ermittelten Grenzwerts für Nikotin in Pilzen [11]. Dass es sich bei E-Zigaretten nicht um Lebensmittel, sondern um Genussmittel mit einem gewissen Schädlichkeitspotential handelt, wurde damals von den CVUA ebenso ausgeblendet wie nunmehr vom BfR. Während Kontaminationen von Lebensmitteln eine unbeabsichtigte Aufnahme von schädlichen Stoffen zur Folge hat, nimmt man beim Konsum von Genussmitteln bewusst ein Gesundheitsrisiko in Kauf.

In Tab. 2 sind publizierte MOE-Werte für Alkohol, Nikotin sowie E-Zigaretten mit und ohne Nikotin den MOE-Werten der 9 Kühlstoffe der BfR-Stellungnahme (Tab. 3) gegenüber gestellt. Wie die Quotienten aus den vom BfR ermittelten MOEs und den MOEs der ausgewählten Genussmittel zeigen, ist die Schädlichkeit aller Kühlstoffe um ein Vielfaches niedriger als die Schädlichkeit von Alkohol, Nikotin oder E-Zigaretten. Das Gesundheitsrisiko von E-Zigaretten wird somit durch den Zusatz dieser Stoffe zu Liquids definitiv nicht weiter erhöht. Der Logik des BfR und der Bundesregierung folgend müsste man Alkohol, alle nikotinhaltigen Produkte und vermutlich zahlreiche andere Genussmittel verbieten.

Stoff	BfR	Alkohol¹	Nikotin²	Ecig-Nic³	Ecig+Nic³
MOE (Lit)	–	2	0,4	0,17	0,015
Isopulegol	50	25	125	294	3.333
Menthylacetat	165	83	413	971	11.000
L-Menthylactat	4	2	10	24	267
Menthol	50	25	125	294	3.333
Coolact 10	104	52	260	612	6.933
Menthon	46	23	115	271	3.067
Frescolat MGA	45	23	113	265	3.000
Eucalyptol	411	206	1.028	2.417	27.400
WS-12	28	14	70	165	1.867

Tabelle 2: Vergleich der vom BfR ermittelten MOE-Werte für Kühlstoffe im Vergleich zu publizierten Werten für Alkohol, Nikotin und E-Zigaretten (Ecig) ± Nikotin (Nic). Demnach ist die Sicherheitsmarge (MOE) für E-Zigaretten-Emissionen mit Nikotin um den Faktor 3.333 geringer als die für Menthol.

Quellen: ¹Lachenmeier *et al.*, 2015 [12]; ²Baumung *et al.*, 2026 [13]; ³gemäß Emissionsanalysen kombinierte MOEs, Rodrigo *et al.*, 2021 [14].

Wie die sehr niedrigen MOE-Werte in Tab. 2 zeigen, ist die Nutzung von E-Zigaretten nicht risikolos, und das wird auch der Bevölkerung regelmäßig kommuniziert. In der Tabakkontrolle besteht internationaler Konsens, dass der komplette Ausstieg aus dem Nikotinkonsum die beste Option für Raucherinnen und Raucher ist. Wenn der komplette Verzicht jedoch nicht möglich oder erwünscht ist, ermöglichen E-Zigaretten Nikotinkonsum mit massiv reduziertem Gesundheitsrisiko. In der oben bereits zitierten Publikation von

Rodrigo et al. 2021 [14] wurde für Tabakzigaretten ein auf Emmissionsanalysen basierender kombinierter MOE von ca. 10^{-4} ermittelt, während für E-Zigaretten mit und ohne Nikotin MOEs von 0,015 bzw. 0,17 errechnet wurden (siehe Tab. 2). Gemäß dieser exzellent durchgeführten und sehr detaillierten Studie ist das Gesundheitsrisiko von E-Zigaretten somit etwa 100-fach niedriger als jenes von Tabakzigaretten. Diese aktuelle Abschätzung der Reduktion des Risikos bestätigt die 2014 publizierte wegweisende Arbeit von Nutt *et al.*, in der das Risiko von E-Zigaretten auf 4 % des Risikos von Tabakzigaretten geschätzt wurde [15]. Zahlreiche spätere Studien gelangten zu ähnlichen Schlussfolgerungen, die von renommierten Gesundheitsorganisationen, allen voran *Public Health England*, öffentlich kommuniziert wurden (siehe z.B. [16]). Daraus folgt zwangsläufig, dass Entscheidungsträger durch angemessene Gesetzgebung den Umstieg von Raucherinnen und Rauchern auf E-Zigaretten fördern und Anreize zum Umstieg bieten sollten. Neben anderen Faktoren ist die Attraktivität von E-Zigaretten ein wesentlicher Anreiz zum nachhaltigen Umstieg. Diese wird durch zwei Faktoren gewährleistet: zuverlässige, einfach handhabbare Geräte und akzeptabler Geschmack der Liquids. Kühlstoffe wie Menthol sind für einen als akzeptabel wahrgenommenen Geschmack essenziell.

Stellenwert von Kühlstoffen in Liquids

Auf Seite 33 der Stellungnahme [2] stellt das BfR mit Referenz zu zwei Publikationen [17,18] fest, dass Kühlstoffe das Konsumverhalten und die Attraktivität von E-Zigaretten erheblich beeinflussen können. Statt diesen Effekt als förderlich für den nachhaltigen Umstieg erwachsener Raucherinnen und Raucher zu bewerten, interpretiert das BfR ihn als Risiko und verweist auf einen angeblichen Anreiz für Jugendliche und junge Erwachsene. Ohne Belege vorzuweisen behauptet das BfR, dass *"vor allem Jugendliche und junge Erwachsene gezielt Produkte mit intensiven Kühlwirkungen bevorzugen, was eine gezielte Ansprache dieser Zielgruppe durch die Hersteller vermuten lässt."* Diese Behauptung widerspricht allen verfügbaren Daten zur Nutzung von Liquids mit Menthol und anderen Kühlstoffen, insbesondere was die gezielte Präferenz für Produkte mit intensiven Kühlwirkungen betrifft. Gemäß aktuellen Daten der *Centers of Disease Control* (CDC) ist der Konsum von mentholhaltigen E-Zigaretten unter minderjährigen E-Zigaretten-Nutzern derzeit nicht weit verbreitet – im Jahr 2024 gaben nur 15,1 % der minderjährigen E-Zigaretten-Nutzer an, mentholhaltige E-Zigaretten zu verwenden [8]. Zahlreiche Studien

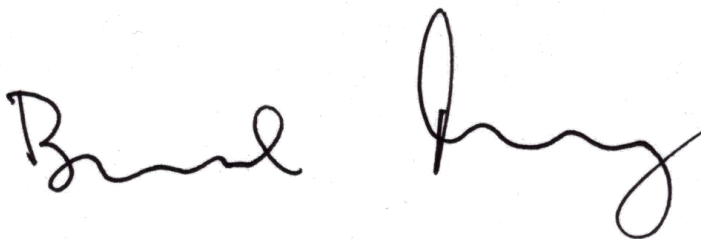
zeigen, dass Menthol und andere Kühlstoffe wesentlich zum erfolgreichen und nachhaltigen Umstieg erwachsener Raucherinnen und Raucher auf das Dampfen beitragen [19-21]. Die *US Food and Drug Administration* (FDA) hat 2024 erstmals E-Zigaretten mit Mentholgeschmack zugelassen [22]. Während die sehr strenge und restriktive Gesundheitsbehörde in den USA den Handel mit mentholhaltigen Liquids ausdrücklich genehmigt, strebt die Bundesregierung in Deutschland ein Verbot von Menthol und ähnlich wirkenden Kühlstoffen an. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass die WS-Verbindungen erst aufgrund der seit 2016 kursierenden Drohung eines Mentholverbots in Deutschland als alternative Kühlstoffe in Liquids eingesetzt werden. Bezogen auf die in Tabelle 1 der Stellungnahme 003/2026 genannten neun Kühlstoffe zeigt die Datenbank des BfTG, dass Menthol in 106 gemeldeten Liquids enthalten ist und innerhalb dieses Stoffsets sowohl den am häufigsten eingesetzten als auch den toxikologisch am besten charakterisierten Kühlstoff darstellt.

Wie Berichte von *Public Health England* [23] und einige Studien [24,25] zeigen, würden Konsumentinnen und Konsumenten bei einem Verbot von Kühlstoffen ihre Liquids mit Menthol aus anderen Quellen oder alternativen kühlenden Substanzen selbst mischen und so das Verbot umgehen. Ein Verbot von Kühlstoffen würde somit nicht nur den Umstieg von Raucherinnen und Rauchern auf viel weniger schädliche Produkte erschweren und dadurch die vom Gesetzgeber intendierte Reduktion der Raucherquoten unterminieren, sondern durch Motivation zum unregulierten Selbstmischen auch die Gesundheit der Konsumentinnen und Konsumenten gefährden.

Zusammenfassung

- Das BfR geht ohne Beleg von einer inhalativen Bioverfügbarkeit aller Kühlstoffe von 100 % aus. Tatsächlich beträgt die Bioverfügbarkeit von Menthol nur etwa 50 % (siehe Legende zu Tab. 1) und dürfte bei strukturell ähnlichen Verbindungen ebenfalls unter 100 % liegen. Zusammen mit der Überschätzung des täglichen Konsums resultiert daraus eine Überschätzung der Exposition und folglich fälschlich zu niedrige MOE-Werte.

- Die in der EU-CEG Datenbank gelisteten Liquids und die vom BfR auf Basis dieser Daten ermittelten MOE-Werte sind für derzeit in Deutschland gehandelte Produkte irrelevant.
- Bei einem täglichen Verbrauch von 5 ml Liquid (konservatives Konsumszenario oberhalb des Medianverbrauchs in Deutschland), sind die MOE-Werte der 4 relevanten Stoffe über dem Grenzwert von 100 und würden damit sogar in Lebensmitteln als unbedenklich eingestuft.
- Die Beurteilung von Schadstoffen in Genussmitteln anhand von für Lebensmittel etablierten Grenzwerten ist nicht sinnvoll. Schadstoffe in Lebensmitteln werden unwillkürlich aufgenommen, während beim Konsum von Genussmitteln bewußt und willkürlich ein Gesundheitsrisiko in Kauf genommen wird.
- Es ist allgemein bekannt und wird regelmäßig öffentlich kommuniziert, dass E-Zigaretten nicht risikolos sind. Ihr Gesundheitsrisiko ist jedoch um den Faktor 20 bis 100 geringer als das von Tabakzigaretten. Vor diesem Hintergrund sollten Raucherinnen und Raucher durch die Verfügbarkeit geeigneter Geräte sowie geschmacklich akzeptabler Liquids zum Umstieg auf E-Zigaretten motiviert werden. Zahlreiche Studien zeigen, dass Kühlstoffe, allen voran Menthol, für die Akzeptanz von E-Zigaretten essenziell sind und den nachhaltigen Umstieg von Raucherinnen und Rauchern fördern.
- Die FDA hat kürzlich den Handel mit mentholhaltigen E-Zigaretten in den USA genehmigt. Das geplante Verbot von Menthol und anderen Kühlstoffen in Deutschland widerspricht der Einschätzung durch die FDA und entbehrt jeder sachlichen Grundlage.



O. Univ.-Prof. Dr. Bernhard-Michael Mayer

Literatur

1. Bundesinstitut für Risikobewertung. Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich. (2025) https://www.bfr.bund.de/assets/01_Veröffentlichungen/Stellungnahmen_deutsch/kuehlstoffe-in-e-zigaretten-sind-schlecht-erforscht-gesundheitsschaeden-moeglich.pdf
2. Bundesinstitut für Risikobewertung. E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen. BfR hat neun weitere „Cooling Agents“ bewertet. - Stellungnahme 003/2026. (2026) <https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/e-zigaretten-kuehlstoffe-koennen-gesundheitliche-risiken-bergen/>
3. Rosbrook, K. & Green, B.G. Sensory effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine Tob. Res.* **18**, 1588-1595 (2016) DOI: 10.1093/ntr/ntw019
4. Lee, L.Y., Burki, N.K., Gerhardstein, D.C., Gu, Q., Kou, Y.R. & Xu, J. Airway irritation and cough evoked by inhaled cigarette smoke: Role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **20**, 355-364 (2007) DOI: 10.1016/j.pupt.2006.10.007
5. Naqvi, N.H. & Bechara, A. The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **81**, 821-829 (2005) DOI: 10.1016/j.pbb.2005.06.005
6. Etter, J.F. Throat hit in users of the electronic cigarette: An exploratory study. *Psychol. Addict. Behav.* **30**, 93-100 (2016) DOI: 10.1037/adb0000137
7. Hajek, P., Przulj, D., Phillips-Waller, A., Anderson, R. & McRobbie, H. Initial ratings of different types of e-cigarettes and relationships between product appeal and nicotine delivery. *Psychopharmacology* **235**, 1083-1092 (2018) DOI: 10.1007/s00213-017-4826-z
8. Park-Lee, E., Jamal, A., Cowan, H., Sawdey, M.D., Cooper, M.R., Birdsey, J., West, A. & Cullen, K.A. Notes from the Field: E-cigarette and nicotine pouch use among middle and high schoolstudents — United States, 2024. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **73**, 774-778 (2024)
9. Klosterhalfen, S., Viechtbauer, W. & Kotz, D. Disposable e-cigarettes: Prevalence of use in Germany from 2016 to 2023 and associated user characteristics. *Addiction* **120**, 557-567 (2025) DOI: 10.1111/add.16675
10. Feng, X., Liu, Y., Sun, X., Li, A., Jiang, X., Zhu, X. & Zhao, Z. Pharmacokinetics behaviors of l-menthol after inhalation and intravenous injection in rats and its inhibition effects on CYP450 enzymes in rat liver microsomes. *Xenobiotica* **49**, 1183-1191 (2019) DOI: 10.1080/00498254.2018.1537531
11. Untersuchungsämter-BW (CVUA Sigmaringen). Nicotine Pouches – tabakfreie, nikotinhaltige Portionsbeutel. (2022) https://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=4&Thema_ID=14&ID=3811&Pdf=No&lang=DE
12. Lachenmeier, D.W. & Rehm, J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci. Rep.* **5**, 8126 (2015) DOI: 10.1038/srep08126
13. Baumung, C., Rehm, J., Franke, H. & Lachenmeier, D.W. Comparative risk assessment of tobacco smoke constituents using the margin of exposure approach: the neglected contribution of nicotine. *Sci. Rep.* **6**, 35577 (2016) DOI: 10.1038/srep35577

14. Rodrigo, G., Jaccard, G., Tabin Djoko, D., Korneliou, A., Esposito, M. & Belushkin, M. Cancer potencies and margin of exposure used for comparative risk assessment of heated tobacco products and electronic cigarettes aerosols with cigarette smoke. *Arch. Toxicol.* **95**, 283-298 (2021) DOI: 10.1007/s00204-020-02924-x
15. Nutt, D.J., Phillips, L.D., Balfour, D., Curran, H.V., Dockrell, M., Foulds, J., Fagerström, K., Letlape, K., Milton, A., Polosa, R., Ramsey, J. & Sweanor, D. Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur. Addict. Res.* **20**, 218-225 (2014) DOI: 10.1159/000360220
16. E-cigarettes: an evidence update. (2019) <https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-an-evidence-update-february-2019>
17. Leventhal, A.M., Tackett, A.P., Whitted, L., Jordt, S.E. & Jabba, S.V. Ice flavours and non-menthol synthetic cooling agents in e-cigarette products: a review. *Tob. Control* **32**, 769-777 (2023) DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2021-057073
18. Tackett, A.P., Han, D.H., Peraza, N., Whaley, R.C., Mason, T., Cahn, R., Hong, K., Pang, R., Monterosso, J., Page, M.K., Goniewicz, M.L. & Leventhal, A.M. Effects of 'Ice' flavoured e-cigarettes with synthetic cooling agent WS-23 or menthol on user-reported appeal and sensory attributes. *Tob. Control* **34**, 175-182 (2025) DOI: 10.1136/tc-2023-058125
19. Mok, Y., Jeon, J., Levy, D.T. & Meza, R. Associations between E-cigarette use and E-cigarette flavors with cigarette smoking quit attempts and quit success: Evidence from a U.S. large, nationally representative 2018-2019 Survey. *Nicotine Tob. Res.* **25**, 541-552 (2023) DOI: 10.1093/ntr/ntac241
20. Selya, A., Kim, S., Shiffman, S. & Goldenson, N.I. Association of use of menthol- versus tobacco-flavored ENDS with switching completely away from cigarettes and differences by menthol cigarette smoking. *Subst. Use Misuse*, 1-8 (2024) DOI: 10.1080/10826084.2024.2422963
21. Shiffman, S., Kim, S., Sembower, M., Hannon, M. & Goldenson, N. US adults' complete switching away from cigarettes by menthol- and tobacco-flavored ENDS and by menthol cigarette preference: testing robustness to missing data. *Intern. Emerg. Med.*, [Epub ahead of print] (2026) DOI: 10.1007/s11739-025-04244-3
22. U.S. Food & Drug Administration. FDA Authorizes Marketing of Four Menthol-Flavored E-Cigarette Products After Extensive Scientific Review. (2024) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-four-menthol-flavored-e-cigarette-products-after-extensive-scientific>
23. Public Health England. Nicotine vaping in England: 2022 evidence update main findings. (2022) <https://www.gov.uk/government/publications/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update-main-findings>
24. Jabba, S.V., Erythropel, H.C., Anastas, P.T., Zimmerman, J.B. & Jordt, S.E. Synthetic cooling agent and other flavor additives in "non-menthol" cigarettes marketed in California and Massachusetts after menthol cigarette bans. *JAMA* **330**, 1689-1691 (2023) DOI: 10.1001/jama.2023.17134
25. Yang, Y., Lindblom, E.N., Ward, K.D. & Salloum, R.G. Would banning menthol cigarettes, flavored cigars, and flavored e-cigarettes prompt users to seek illicit channels for obtaining them in the United States? *Prev. Med.* **183**, 107954 (2024) DOI: 10.1016/j.ypmed.2024.107954

Anlage 2

Delphic HSE (Europe) B.V. – Toxikologische Risikobewertung

WS-3

Toxicological risk assessment of cooling agent WS-3 regarding its current use in e-cigarettes /

Toxikologische Risikobewertung des Kühlstoffs WS-3 hinsichtlich seiner aktuellen Verwendung in E-Zigaretten

Executive summary / Zusammenfassung

Delphic HSE was asked about the safety of e-liquids with the cooling agent WS-3 (CAS 39711-79-0). Therefore, toxicological data was gathered and reviewed, a conservative exposure scenario was built and applied against the identified point of departure, after other toxicological mechanisms were considered sufficiently addressed. With a systemic point of departure of 16.67 mg/kg/day a margin of exposure of 6.10 was established. Whilst this value is not ideal, combined with WS-3's history of use based on greater than 20,000 products on the European market, a certain degree of safety can be assigned, particularly when considering the harms of smoking and e-cigarettes' role as less harmful substitutes.

Delphic HSE wurde zur Sicherheit von E-Liquids mit dem Kühlstoff WS-3 (CAS 39711-79-0) befragt. Daher wurden toxikologische Daten zusammengetragen und ausgewertet, ein konservatives Expositionsszenario erstellt und auf den ermittelten „Point of Departure“ angewendet, nachdem andere toxikologische Mechanismen ausreichend berücksichtigt wurden. Bei einem systemischen „Point of Departure“ von 16,67 mg/kg/Tag wurde eine „Margin of Exposure“ von 6,10 festgestellt. Obwohl dieser Wert nicht optimal ist, kann angesichts der Verwendung von WS-3 in über 20.000 Produkten auf dem europäischen Markt ein gewisses Maß an Sicherheit angenommen werden, insbesondere wenn man die Schädlichkeit des Rauchens berücksichtigt, und die Rolle der E-Zigarette als weniger schädliches Substitut.

Table of Contents / Inhaltsverzeichnis

Executive summary / Zusammenfassung	1
Request	2
Chemical description and pharmacological properties	2
Toxicological profile for risk assessment	3
Exposure scenario for vaping	4
Specific considerations regarding pyrolysis	4
Risk assessment	5
Conclusion	5
Anfrage	6

Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften.....	6
Toxikologisches Profil für die Risikobewertung	6
Expositionsszenario für E-Zigaretten	8
Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse	8
Risikobewertung	9
Schlussfolgerung	9
References/Quellen	11

Request

Delphic HSE was approached by the client to assess the safety of liquids for electronic cigarettes (from now on referred to as e-liquids) with the cooling agent WS-3 (CAS 39711-79-0) based on currently available information.

Chemical description and pharmacological properties

The chemical compound WS-3 (CAS 39711-79-0) is depicted in Figure 1. It consists of an aliphatic menthol scaffold with an amide group terminating with an ethyl group at menthol's hydroxylic side. The substance is a solid at room temperature with a melting point around 90°C. Although the substance is only moderately soluble in water, full solution can be expected in less polar solvents, such as propylene glycol, a common base ingredient for e-liquids (PubChem, 2026). Furthermore, the compound seems to be rather chemically stable (ECHA, 2019).

WS-3 is known for its activity on the TRPM8 channels, which, similar to menthol, creates an impression of coldness. This calcium-permeable ion channel is activated by cold temperatures or specific ligands (Sherkheli et al., 2010). Although it is debatable if this perception of coldness can be considered as an aspect of taste, similarly to fragrances, the sensory effect can be considered favourable for certain products and people, respectively. The cooling agent menthol was widely used as an additive in cigarettes and other tobacco products. Here, the cooling and slightly local anesthetic effects suppressed the cough reflex typically triggered by smoke, which is believed to facilitate smoking and the habit-forming properties of smoked tobacco (cf. addiction). As vaping by default triggers much less cough reflex, the effect of cooling agents in e-liquids is less of a concern regarding its habit-forming properties, but mild effects have been reported for high nicotine formulations (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

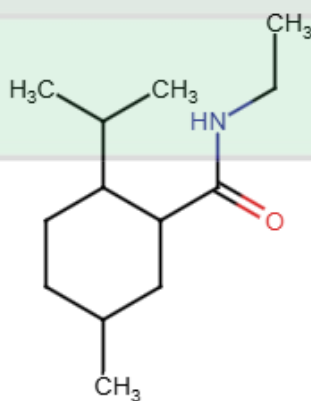


Figure 1: Chemical structure of WS-3.

Toxicological profile for risk assessment

Toxicological data has been identified for WS-3. The data is mainly based on the tested compound itself, but there are also predictions based on read-across. Whilst there might be the impression of a well-tested compound, it must be emphasised that tests required for the assessment of consumer goods are limited and show variability. Furthermore, the use via e-cigarette is not addressed, which has a lot to do with the lack of standard test protocols (e.g. OECD test guidelines) for products of this nature. The toxicological data identified is summarised in Table 1. Furthermore, it should be mentioned that WS-3 is considered as “Generally Recognized as Safe” (GRAS) by the US FDA (2025).

Table 1: Toxicological data identified for WS-3.

Endpoint	Results	References
Acute toxicity	LD50 = 2900 mg/kg in rats (oral) LD50 = 5300 mg/kg in mice (oral) LD50 = 3300 mg/kg in rats (oral) [read-across: menthol] LD50 = 3180 mg/kg in rats (oral) [read-across: menthol]	ECHA (2019) ECHA (2019) ECHA (2019) ECHA (2019)
Genotoxicity	Ames test: negative Chromosomal aberration: negative [read-across: menthol]	ECHA (2019) ECHA (2019)
Eye/skin irritation	<i>In vitro</i> tests combined with read-across data (menthol & menthone) suggest low risk potential, particularly in diluted and encapsulated formulations.	ECHA (2019)
Skin sensitisation	Weight of evidence (WoE) approach using read-across data (menthol & menthone): non-sensitiser	ECHA (2019)
Phototoxicity	No data, but based on chemical structure and exposure scenario, low risk assumed	Not applicable
Repeated dose toxicity	NOAEL: 8 mg/kg/day in rats (28 days, oral) LOAEL: 100 mg/kg/day in rats (22 weeks, oral) LOAEL: 600 mg/kg/day in dogs (28 days, oral) LOAEL: 100 mg/kg/day in dogs (52 weeks, oral)	EFSA (2015) EFSA (2015) EFSA (2015) EFSA (2015)
Developmental and reproductive toxicity	Weight of evidence (WoE) approach, including menthol & menthone read-across considerations: NOAEL of 405 mg/kg/day assumed	ECHA (2019)

As e-liquid formulations are diluted and encapsulated with little risk to skin/eye exposure, local toxicity will not be discussed beyond Table 1. Genotoxicity can be excluded based on the data above. In this context it must be highlighted that modes of action associated with genotoxicity are also involved in many non-genotoxic pathologies.

Before identifying a point of departure (PoD) based on the lowest-/no-observed-adverse-effect-levels (LOAEL/NOAEL), it must be highlighted that there is a history of safe use, particularly regarding oral exposure. As there are more than 20,000 products with WS-3 on the European market, and there are no reports on significant clinical toxicity. Therefore, a certain degree of safety can be assumed. However, pulmonary irritation and sensitisation at concentrations above currently common concentrations, cannot be fully excluded. A study on WS-5 (CAS 68489-14-5), a chemically and pharmacologically closely related compound, did not trigger adverse effects in rats when administered via inhalation, but it must be mentioned that the highest concentration tested was only 0.8% w/w (Oldham et al., 2023).

There is only one NOAEL of 8 mg/kg/day available. In this study the next highest concentration was 40 mg/kg/day, which was associated with mild liver/kidney toxicity (ECHA, 2015). In contrast to that, there are three other studies in the same scientific opinion suggesting LOAELs of 100 and 600

mg/kg/day, respectively, in two species. Therefore, the lowest LOAEL was taken and adjusted to a NOAEL by factor 3 (cf. SCCS/1647/22). This leads to a PoD of 33.33 mg/kg/day. As this value is based on oral exposure, 50% bioavailability is conservatively assumed (as suggested by SCCS/1647/22), which results in a systemic PoD (PoD_{sys}) of 16.67 mg/kg/day. Last but not least, it must be mentioned that this value is considered protective over developmental and reproductive toxicity (see Table 1).

Exposure scenario for vaping

Based on EU data, 426,350 products have been identified by BfR (2025), where greater than 20,000 formulations contained WS-3. Of these products, 61% contained less than 10 mg/ml, 18% contained between 10 and 50 mg/ml WS-3, i.e. up to 5% w/v. Additionally, the client (2026) provided concentration data for 470 products, which suggested a 95th percentile of 2.47%. However, this value is based on only 67 formulations. Furthermore, it must be mentioned that many formulations use combinations of cooling agents and additivity can be assumed. Therefore, current low-level use does not imply a higher potency and long-term lower concentrations than other cooling agents. Henceforth, the 4% w/w suggested by BfR (2025) are used in the following exposure scenario.

When inhaling the aerosols of e-cigarettes, it should be highlighted that the exhaled aerosol still contains active compounds. Practically all studies investigating bioavailability / pulmonary absorption suggest that active compounds, e.g. cannabinoids, glucocorticoids, nicotine and menthol, have most often bioavailabilities below 60% (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). As the toxicological concern is based on the subchronic and chronic exposure, respiration and non-alveolar diffusion must be considered. However, exhaling (and eventually mucociliary clearance) must be considered as pre-absorptive elimination. Anyway, based on the aforementioned data, a conservative pulmonary absorption of 80% is assumed.

Regarding consumed quantities, BfR (2025) suggest three different quantities/volumes per day. The moderate quantity of 5 ml per day was considered most appropriate, particularly when considering the discussed original data. Whilst low dose exposure (1 ml/day) is not of concern and the highest quantity (40 ml per day) seems unrealistically for the general population, it must be pointed out that e-cigarettes/e-liquids are not sold like food or cosmetics, and even if with common consumer goods, excessive consumption is associated with risk. When increasing sugar or salt intake 8-fold (cf. 5 to 40 ml/day), negative long-term health effects can be reasonably expected. Furthermore, the conservative approach regarding concentrations (4%) and pulmonary absorption (80%) should compensate for moderately higher use quantities than 5 ml/day.

Specific considerations regarding pyrolysis

The vast majority of toxicological experiments and read-across-based predictions focus on defined chemical compounds. However, there are compounds which do not possess good thermostability, i.e. they might change their molecule structures when experiencing heat. Incomplete combustion, also known as pyrolysis, is a phenomenon which can be associated with the formation of harmful substances, such as different aldehydes. In particular, the e-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI) cases should be mentioned in this context (Soto et al., 2023). Here, a pyrolysis product of vitamin E acetate is considered the culprit for severe toxicity. However, with regard to WS-3, there is neither physico-chemical nor clinical data suggesting such a phenomenon. Furthermore, the chemically and pharmacologically closely related compound WS-5 (CAS 68489-14-5) does not suggest toxicologically relevant interactions in a typical e-liquid base (Oldham et al., 2023).

Nevertheless, pyrolysis and other heat-related interactions (e.g. different ingredients reacting with each other to more harmful substances) must be considered when assessing safety concerns, what is currently only done in more generic / top-level research (e.g. Scheffler et al., 2025), but not in day-to-day risk assessments of e-liquids. Hence, this rather atypical risk potential must be mentioned and considered for future implications of adverse health effects.

Risk assessment

When focussing on systemic toxicity, as other risks have been already excluded/deprioritised, it is a common procedure to compare experimental safe levels with systemic exposure levels, based on a conservative exposure scenario. For this comparison the PoD_{sys} of WS-3 is divided by the systemic exposure dose (SED) of WS-3 to result in a margin of exposure (MoE). This is expressed in Equation 1 and Table 2.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Eq. 1}$$

Table 2: Quantitative risk assessment approach for WS-3.

Volume consumed per day [ml/day]	5.00
Mass consumed per day [g/day] ¹	5.55
WS-3 consumed per day [mg/day] ²	222.10
SED for WS-3 [mg/kg/day] ^{3,4}	16.67
PoD_{sys} [mg/kg/day]	16.67
MoE [-]	6.10

¹Density of 1.1105 g/ml, ²concentration of 4%, ³pulmonary absorption of 80% and ⁴bodyweight of 65 kg assumed.

Ideally the MoE would be above 100 addressing for inter- and intraspecies variability. This level of protection was not achieved. But this does not necessarily mean that the described exposure, which would not be considered harmful to rats, would be harmful to humans. Nevertheless, a reduction in concentration would lead to a higher MoE, which would mean lower, but currently speculative risks.

Conclusion

Overall, it can be summarised that WS-3 has a sufficient safety profile for human low-level exposure. When it comes to vaping, the history of use and the MoE of 6.10, suggests a certain degree of safety. However, at currently sold concentrations, there are residual safety concerns, considering a MoE would ideally exceed 100. Furthermore, there are generally some unknowns regarding thermostability/reactants. Nevertheless, the associated risks must be seen in light of tobacco smoking harms. E-cigarettes provide a significantly lower risk profile than tobacco smoking (cf. harm reduction; Yayan et al., 2024). As use prevalences for smoking are much higher than vaping, it is important that regulations do not make e-cigarettes less attractive for current smokers. However, a legal limit (e.g. 1%) could be considered an appropriate measure.

Anfrage

Delphic HSE wurde vom Klienten beauftragt, die Sicherheit von flüssigen Formulierungen für elektronische Zigaretten (im Folgenden als E-Liquids bezeichnet) mit dem Kühlstoff WS-3 (CAS 39711-79-0) auf der Grundlage der aktuell verfügbaren Informationen zu bewerten.

Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften

Die chemische Verbindung WS-3 (CAS 39711-79-0) ist in Abbildung 1 dargestellt. Sie besteht aus einem aliphatischen Menthol-Grundgerüst mit einer Amidgruppe, die an der Hydroxylseite des Menthols mit einer Ethylgruppe endet. Die Substanz ist bei Raumtemperatur fest und hat einen Schmelzpunkt von etwa 90°C. Obwohl sie in Wasser nur mäßig löslich ist, ist in weniger polaren Lösungsmitteln wie Propylenglykol, einem gängigen Hauptbestandteil von E-Liquids, vollständige Löslichkeit zu erwarten (PubChem, 2026). Darüber hinaus scheint die Verbindung chemisch recht stabil zu sein (ECHA, 2019).

WS-3 ist für seine Aktivität an den TRPM8-Kanälen bekannt, die, ähnlich wie Menthol, ein Kältegefühl erzeugt. Dieser kalziumpermeable Ionenkanal wird durch Kälte oder spezifische Liganden aktiviert (Sherkheli et al., 2010). Obwohl es umstritten ist, ob diese Kälteempfindung als Geschmacksaspekt gelten kann, ähnlich wie bei Duftstoffen, kann der sensorische Effekt für bestimmte Produkte bzw. Personen als favorisiert betrachtet werden. Der Kühlstoff Menthol wurde häufig als Zusatzstoff in Zigaretten und anderen Tabakprodukten verwendet. Hierbei unterdrückt die kühlende und leicht lokalanästhetische Wirkung den typischerweise durch Rauch ausgelösten Hustenreflex, was das Rauchen und letztlich die Gewöhnung begünstigt (vgl. Abhängigkeit). Da das Dampfen grundsätzlich einen deutlich geringeren Hustenreflex auslöst, ist die Wirkung von Kühlstoffen in E-Liquids hinsichtlich des Gewöhnungspotenzials weniger bedenklich. Allerdings wurden leichte Effekte in hochkonzentrierten Nikotinformulierungen berichtet (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

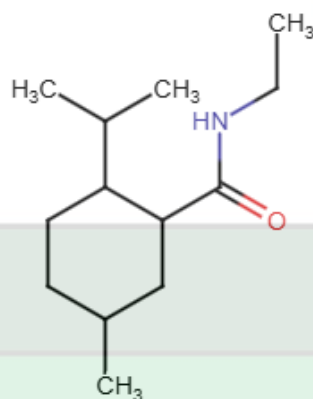


Abbildung 1: Chemische Struktur von WS-3.

Toxikologisches Profil für die Risikobewertung

Für WS-3 wurden toxikologische Daten ermittelt. Diese basieren hauptsächlich auf der getesteten Substanz selbst, enthalten aber auch Vorhersagen basierend auf Read-Across. Obwohl die Substanz den Eindruck erweckt, gut getestet zu sein, muss betont werden, dass die für die Bewertung von Konsumgütern erforderlichen Tests begrenzt sind und Schwankungen aufweisen. Darüber hinaus wird die Verwendung in E-Zigaretten nicht berücksichtigt, was maßgeblich auf das Fehlen standardisierter Testprotokolle (z.B. OECD-Testrichtlinien) für Produkte dieser Art zurückzuführen ist. Die ermittelten

toxikologischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. WS-3 gilt zudem laut US-amerikanischer FDA (2025) als grundsätzlich sicher (Generally Recognized as Safe; GRAS).

Tabelle 1: Toxikologische Daten für WS-3.

Endpunkt	Ergebnisse	Referenzen
Akute Toxizität	LD50 = 2900 mg/kg in Ratten (oral) LD50 = 5300 mg/kg in Mäuse (oral) LD50 = 3300 mg/kg in Ratten (oral) [Read-Across: Menthol] LD50 = 3180 mg/kg in Ratten (oral) [Read-Across: Menthol]	ECHA (2019) ECHA (2019) ECHA (2019) ECHA (2019)
Genotoxizität	Ames-Test: negativ Chromosomenaberration: negativ [Read-Across: Menthol]	ECHA (2019) ECHA (2019)
Augen- und Hautreizung	<i>In-vitro</i> -Tests kombiniert mit Read-Across-Daten (Menthol & Menthon) suggeriert niedriges Risikopotenzial, speziell in verdünnten und verkapselten Formulierungen	ECHA (2019)
Hautsensibilisierung	„Weight of evidence (WoE)“-Ansatz mit Read-Across-Daten (Menthol & Menthon): nicht sensitisierend	ECHA (2019)
Phototoxizität	Keine Daten, aber basierend auf chemischer Struktur und Expositionsszenario, niedriges Risiko angenommen	Nicht anwendbar
Toxizität bei wiederholter Gabe	NOAEL: 8 mg/kg/Tag in Ratten (28 Tage, oral) LOAEL: 100 mg/kg/Tag in Ratten (22 Wochen, oral) LOAEL: 600 mg/kg/Tag in Hunden (28 Tage, oral) LOAEL: 100 mg/kg/Tag in Hunden (52 Wochen, oral)	EFSA (2015) EFSA (2015) EFSA (2015) EFSA (2015)
Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität	„Weight of evidence (WoE)“-Ansatz unter Berücksichtigung von Read-Across-Daten (Menthol & Menthon): NOAEL von 405 mg/kg/Tag angenommen	ECHA (2019)

Da E-Liquid-Formulierungen verdünnt und verkapselt werden und somit ein geringes Risiko für Haut- und Augenkontakt besteht, wird die lokale Toxizität über Tabelle 1 hinaus nicht weiter erörtert. Genotoxizität kann anhand der oben genannten Daten ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass Wirkungsmechanismen, die mit Genotoxizität assoziiert sind, auch bei vielen nicht-genotoxischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

Bevor ein „Point of Departure“ (PoD) auf Basis der Lowest-/No-Observed-Adverse-Effect-Levels (LOAEL/NOAEL) festgelegt wird, ist zu betonen, dass die Nutzung, insbesondere bezüglich oraler Aufnahme, eine gewisse „History of Safe Use“ besitzt. Da sich über 20.000 Produkte mit WS-3 auf dem europäischen Markt befinden und keine Berichte über signifikante klinische Toxizität vorliegen, kann von einem gewissen Maß an Sicherheit ausgegangen werden. Allerdings können Reizungen und Sensibilisierungen der Lunge bei Konzentrationen oberhalb der derzeit üblichen Konzentrationen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine Studie zu WS-5 (CAS 68489-14-5), einer chemisch und pharmakologisch eng verwandten Substanz, zeigte bei Ratten nach inhalativer Exposition keine Schadwirkungen. Allerdings ist anzumerken, dass die höchste getestete Konzentration lediglich 0,8 % w/w betrug (Oldham et al., 2023).

Es liegt lediglich ein NOAEL-Wert von 8 mg/kg/Tag vor. In dieser Studie betrug die nächsthöhere Konzentration 40 mg/kg/Tag, die mit einer leichten Leber-/Nierentoxizität in Verbindung gebracht wurde (ECHA, 2015). Demgegenüber stehen drei weitere Studien aus derselben wissenschaftlichen Stellungnahme, nämlich LOAEL-Werte von 100 bzw. 600 mg/kg/Tag für zwei verschiedene Arten. Daher wurde der niedrigste LOAEL-Wert herangezogen und mit dem Faktor 3 auf einen NOAEL-Wert umgerechnet (vgl. SCCS/1647/22). Dies führt zu einem PoD von 33,33 mg/kg/Tag. Da dieser Wert auf oraler Exposition basiert, wird konservativ eine Bioverfügbarkeit von 50% angenommen (wie in SCCS/1647/22 vorgeschlagen), was zu einem systemischen PoD (PoD_{sys}) von 16,67 mg/kg/Tag führt.

Abschließend sei erwähnt, dass dieser Wert als protektiv gegenüber Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität gilt (siehe Tabelle 1).

Expositionsszenario für E-Zigaretten

Auf Grundlage von EU-Daten identifizierte das BfR (2025) 426.350 Produkte, von denen über 20.000 Formulierungen WS-3 enthielten. Von diesen Produkten enthielten 61% weniger als 10 mg/ml, 18% zwischen 10 und 50 mg/ml WS-3, d.h. bis zu 5% (w/v). Der Klient (Client, 2026) lieferte zudem Konzentrationsdaten für 470 Produkte, die ein 95. Perzentil von 2,47% nahelegten. Dieser Wert basiert jedoch lediglich auf 67 Formulierungen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass viele Formulierungen Kombinationen von Kühlstoffen verwenden und daher von einer additiven Wirkung auszugehen ist. Die derzeitige Verwendung in geringen Mengen impliziert daher nicht zwangsläufig eine höhere Wirksamkeit und langfristig niedrigere Konzentrationen als andere Kühlstoffe. Aus diesem Grund werden im folgenden Expositionsszenario die vom BfR (2025) vorgeschlagenen 4% w/w verwendet.

Beim Inhalieren der Aerosole von E-Zigaretten ist zu beachten, dass auch das ausgeatmete Aerosol noch Wirkstoffe enthält. Nahezu alle Studien zur Bioverfügbarkeit/pulmonalen Absorption zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen wie Cannabinoiden, Glukokortikoiden, Nikotin und Menthol meist unter 60% liegt (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). Da die toxikologischen Bedenken auf subchronischer und chronischer Exposition beruhen, müssen Atmung und nicht-alveoläre Diffusion berücksichtigt werden. Die Ausatmung (und gegebenenfalls die mukoziliäre Clearance) ist jedoch als präabsorptive Elimination anzusehen. Basierend auf den genannten Daten wird daher eine konservative pulmonale Absorption von 80% angenommen.

Bezüglich der konsumierten Mengen schlägt BfR (2025) drei verschiedene Mengen/Volumina pro Tag vor. Die moderate Menge von 5 ml pro Tag wurde als am angemessensten erachtet, insbesondere unter Berücksichtigung der diskutierten Originaldaten. Während eine geringe Dosis (1 ml/Tag) unbedenklich ist und die höchste Menge (40 ml pro Tag) für die Allgemeinbevölkerung unrealistisch erscheint, muss darauf hingewiesen werden, dass E-Zigaretten/E-Liquids nicht wie Lebensmittel oder Kosmetika verkauft werden und selbst bei gängigen Konsumgütern übermäßiger Konsum mit Risiken verbunden ist. Bei einer achtfachen Erhöhung der Zucker- oder Salzzufuhr (im Vergleich zu 5 bis 40 ml/Tag) sind negative Langzeitfolgen für die Gesundheit zu erwarten. Darüber hinaus sollte der konservative Ansatz hinsichtlich der Konzentrationen (4%) und der pulmonalen Absorption (80%) auch für etwas höhere Konsummengen als 5 ml/Tag kompensieren.

Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse

Die überwiegende Mehrheit der toxikologischen Experimente und auf Read-Across basierenden Vorhersagen konzentriert sich auf definierte chemische Verbindungen. Es gibt jedoch Verbindungen mit geringer Thermostabilität, d.h. sie können ihre Molekülstruktur unter Hitze einwirkung verändern. Unvollständige Verbrennung, auch Pyrolyse genannt, ist ein Phänomen, das mit der Bildung schädlicher Substanzen wie verschiedener Aldehyde einhergehen kann. Insbesondere die Fälle von „E-Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury“ (EVALI) sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen (Soto et al., 2023). Hierbei wird ein Pyrolyseprodukt von Vitamin-E-Acetat als Ursache schwerer Toxizität angesehen. Im Fall von WS-3 liegen jedoch weder physikalisch-chemische noch klinische Daten vor, die auf ein solches Phänomen hindeuten. Darüber hinaus suggeriert die chemisch/pharmakologische

eng verwandte Substanz WS-5 (CAS 68489-14-5) keine relevanten Interaktionen in einer typischen E-Liquid-Mischung (Oldham et al., 2023).

Nichtsdestotrotz müssen Pyrolyse und andere wärmebedingte Reaktionen (z.B. die Reaktion verschiedener Inhaltsstoffe zu schädlicheren Substanzen) bei der Bewertung von Sicherheitsbedenken berücksichtigt werden. Dies geschieht derzeit nur in allgemeineren/übergeordneten Forschungsarbeiten (z.B. Scheffler et al., 2025), nicht aber in der alltäglichen Risikobewertung von E-Liquids. Daher muss dieses eher atypische Risikopotenzial erwähnt und hinsichtlich zukünftiger gesundheitlicher Auswirkungen berücksichtigt werden.

Risikobewertung

Bei der Fokussierung auf die systemische Toxizität, nachdem andere Risiken bereits ausgeschlossen bzw. als nachrangig eingeordnet wurden, ist es üblich, experimentell ermittelte Sicherheitsgrenzwerte mit systemischen Expositionsgrenzwerten auf Basis eines konservativen Expositionsszenarios zu vergleichen. Für diesen Vergleich wird der PoD_{sys} von WS-3 durch die systemische Expositionsdosis (SED) von WS-3 dividiert, um eine „Margin of Exposure“ (MoE) zu erhalten. Diese wird in Gleichung 1 und Tabelle 2 dargestellt.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Gl. 1}$$

Tabelle 2: Quantitativer Risikobewertungsansatz für WS-3.

Volumen konsumiert pro Tag [ml/Tag]	5,00
Masse konsumiert pro Tag [g/Tag] ¹	5,55
WS-3 konsumiert pro Tag [mg/Tag] ²	222,10
SED für WS-3 [mg/kg/Tag] ^{3,4}	2,73
PoD_{sys} [mg/kg/Tag]	16,67
MoE [-]	6,10

¹Dichte von 1,1105 g/ml, ²Konzentration of 4%, ³pulmonale Absorption von 80% und ⁴Körpergewicht von 65 kg angenommen.

Idealerweise läge die MoE über 100, um interspezifische und interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen. Dieses Schutzniveau wurde nicht erreicht. Das bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die beschriebene Exposition, die für Ratten als unschädlich gilt, für Menschen schädlich wäre. Eine Reduzierung der Konzentration würde jedoch zu einem höheren Sicherheitsfaktor und damit zu geringeren, derzeit aber noch spekulativen Risiken führen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass WS-3 bei geringer Exposition ein ausreichendes Sicherheitsprofil aufweist. Im Hinblick auf den inhalativen Konsum von E-Liquids deutet die bisherige Nutzung und die MoE von 6,10 auf ein gewisses Maß an Sicherheit hin. Bei den derzeit im Handel erhältlichen Konzentrationen bestehen jedoch Restbedenken, da die MoE idealerweise über 100 liegen sollte. Darüber hinaus gibt es generell noch einige Unbekannte bezüglich der Thermostabilität/Reaktanten. Die damit verbundenen Risiken müssen jedoch im Kontext der Schädlichkeit des Tabakrauchens betrachtet werden. E-Zigaretten weisen ein deutlich geringeres Risikoprofil als Tabakrauchen auf (vgl.

„Harm Reduction“; Yayan et al., 2024). Da die Verbreitung des Rauchens wesentlich höher ist als die des E-Zigaretten-Konsums, ist es wichtig, dass Regulierungen E-Zigaretten für Raucher nicht unattraktiver machen. Ein gesetzlicher Grenzwert (z.B. 1%) könnte jedoch als angemessene Maßnahme angesehen werden.

Dr. Fabian P. Steinmetz
Dipl.-Ing.(FH), MSc, PhD, CBiol, MRSB, MRSC, AFHEA, ERT, DABT
Senior Toxicologist

Dr. James C. Wakefield
BSc(Hons), MSc, PhD, ERT, DABT
Director Technical Services

Job no.: A343/17-31785

Report: 2 of 3

Date: 10/02/2026

References/Quellen

BfR (2025). Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich. Stellungnahme Nr. 010/2025 des Bundesinstituts für Risikobewertung (updated version from 26/03/2025).

Client (2026). Confidential client data on cooling agents in e-cigarette/e-liquid formulations (n = 470). Data provided on 30/01/2026.

ECHA (2019). ECHA Dossier publication on *N*-ethyl-2-(isopropyl)-5-methylcyclohexanecarboxamide (EC 254-599-0; CAS 39711-79-0), last updated 11/02/2019. Available at https://chem.echa.europa.eu/100.049.618/dossier-view/cb9f65fa-ab38-4600-ad52-98d02555c71b/219c0a3c-7cf7-43d3-84a5-4abae5ec70fc_ae3e7af7-a025-4134-bb26-5db1389b425f?searchText=254-599-0 (last accessed 02/02/2026).

EFSA (2015). CEF Panel; Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). *EFSA Journal* 13(1): 3998.

Farsalinos KE et al. (2014). Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Scientific Reports (Nature)* 4: 4133.

Feng X et al. (2019). Pharmacokinetics behaviors of l-menthol after inhalation and intravenous injection in rats and its inhibition effects on CYP450 enzymes in rat liver microsomes. *Xenobiotica* 49(10): 1183-1191.

Krishnan-Sarin S et al. (2017). Studying the interactive effects of menthol and nicotine among youth: An examination using e-cigarettes. *Drug and Alcohol Dependence* 180: 193-199.

Mercier C et al. (2026). Aerosolized THC for medical use: assessing the potential of vaping technology as a drug delivery device. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 115(2): 107758.

Oldham MJ et al. (2023). Evaluation of the toxicity of WS-5 in a 90-days nose-only exposure in Sprague Dawley rats. *Toxicology Research and Application* 7: 1-17.

PubChem (2026). PubChem's entry on cyclohexanecarboxamide, *N*-ethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)- (CAS 39711-79-0). Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62907> (last accessed 02/02/2026).

Rohatagi S et al. (1999). Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *Journal of Clinical Pharmacology* 39(7): 661-663.

Rosbrook K & Green BG (2016). Sensory effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine & Tobacco Research* 18(7): 1588-1595.

SCCS/1647/22. Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 12th revision.

Scheffler S et al. (2025). A new tool for the generation of e-liquid emissions for toxicological assessment. *Food and Chemical Toxicology* 203: 115611.

Sherkheli MA et al. (2010). Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 13(2): 242-253.

Soto B et al. (2023). The implications of vitamin E acetate in e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Annals of Thoracic Medicine* 18(1): 1-9.

US FDA (2025). Food & Drug Administration's entry on *N*-ethyl-2-isopropyl-5-methylcyclohexane carboxamide (CAS 39711-79-0). Available at <https://hfppappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=ETHYLISOPROPYLMETHYLCYCLOHEXANECARBOXAMIDE> (last accessed 02/02/2026).

Yayan J et al. (2024). Comparative systematic review on the safety of e-cigarettes and conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology* 185: 114507.

Anlage 3

**Delphic HSE (Europe) B.V. – Toxikologische Risikobewertung
WS-23**

Toxicological risk assessment of cooling agent WS-23 regarding its current use in e-cigarettes /

Toxikologische Risikobewertung des Kühlstoffs WS-23 hinsichtlich seiner aktuellen Verwendung in E-Zigaretten

Executive summary / Zusammenfassung

Delphic HSE was asked about the safety of e-liquids with the cooling agent WS-23 (CAS 51115-67-4). Therefore, toxicological data was gathered and reviewed, a conservative exposure scenario was built and applied against the identified point of departure, after other toxicological mechanisms were considered sufficiently addressed. With a systemic point of departure of 5 mg/kg/day a margin of exposure of 1.25 was established. Whilst this value is not ideal, combined with WS-23's history of use based on greater than 78,000 products on the European market, a certain degree of safety can be assigned, particularly when considering the harms of smoking and e-cigarettes' role as less harmful substitutes.

Delphic HSE wurde zur Sicherheit von E-Liquids mit dem Kühlstoff WS-23 (CAS 51115-67-4) befragt. Daher wurden toxikologische Daten zusammengetragen und ausgewertet, ein konservatives Expositionsszenario erstellt und auf den ermittelten „Point of Departure“ angewendet, nachdem andere toxikologische Mechanismen ausreichend berücksichtigt wurden. Bei einem systemischen „Point of Departure“ von 5 mg/kg/Tag wurde eine „Margin of Exposure“ von 1,25 festgestellt. Obwohl dieser Wert nicht optimal ist, kann angesichts der Verwendung von WS-23 in über 78.000 Produkten auf dem europäischen Markt ein gewisses Maß an Sicherheit angenommen werden, insbesondere wenn man die Schädlichkeit des Rauchens berücksichtigt, und die Rolle der E-Zigarette als weniger schädliches Substitut.

Table of Contents / Inhaltsverzeichnis

Executive summary / Zusammenfassung	1
Request	2
Chemical description and pharmacological properties	2
Toxicological profile for risk assessment	3
Exposure scenario for vaping	4
Specific considerations regarding pyrolysis	4
Risk assessment	5
Conclusion	5
Anfrage	5

Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften.....	6
Toxikologisches Profil für die Risikobewertung	6
Expositionsszenario für E-Zigaretten	7
Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse	8
Risikobewertung	8
Schlussfolgerung	9
References/Quellen	10

Request

Delphic HSE was approached by the client to assess the safety of liquids for electronic cigarettes (from now on referred to as e-liquids) with the cooling agent WS-23 (CAS 51115-67-4) based on currently available information.

Chemical description and pharmacological properties

The chemical compound WS-23 (CAS 51115-67-4) is depicted in Figure 1. It consists of an aliphatic core structure with an amide group terminating with a methyl group. The substance is solid at room temperature with a melting point around 60°C. Although the substance is hardly soluble in water, full solution can be expected in less polar solvents, such as propylene glycol, a common base ingredient for e-liquids (PubChem, 2026). Furthermore, the compound seems to be rather chemically stable (ECHA, 2024).

WS-23 is known for its activity on the TRPM8 channels, which, similar to menthol, creates an impression of coldness. This calcium-permeable ion channel is activated by cold temperatures or specific ligands (Sherkheli et al., 2010). Although it is debatable if this perception of coldness can be considered as an aspect of taste, similarly to fragrances, the sensory effect can be considered favourable for certain products and people, respectively. The cooling agent menthol was widely used as an additive in cigarettes and other tobacco products. Here, the cooling and slightly local anesthetic effects suppressed the cough reflex typically triggered by smoke, which is believed to facilitate smoking and the habit-forming properties of smoked tobacco (cf. addiction). As vaping by default triggers much less cough reflex, the effect of cooling agents in e-liquids is less of a concern regarding its habit-forming properties, but mild effects have been reported for high nicotine formulations (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

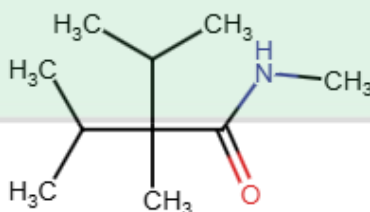


Figure 1: Chemical structure of WS-23.

Toxicological profile for risk assessment

Toxicological data has been identified for WS-23. The data is mainly based on the tested compound itself, but there are also *in silico* predictions. Whilst there is the impression of a well-tested compound, it must be emphasised that tests required for the assessment of consumer goods are limited and show significant variability. Furthermore, the use via e-cigarette is hardly addressed, which has a lot to do with the lack of standard test protocols (e.g. OECD test guidelines) for products of this nature. The toxicological data identified is summarised in Table 1. Furthermore, it should be mentioned that WS-23 is considered as “Generally Recognized as Safe” (GRAS) by the US FDA (2025).

Table 1: Toxicological data identified for WS-23.

Endpoint	Results	References
Acute toxicity	LD50 > 2000 mg/kg in rats (dermal, 24 h, occlusive) LD50 = approx. 500 mg/kg in rats (oral)	ECHA (2024) BfR (2025)
Genotoxicity	Chromosomal aberration: negative (predicted) Chromosomal aberration: negative (rat bone marrow cells) Ames test: negative (predicted) Sister chromatid exchange assay: negative (predicted) Comet assay: inconclusive (rat kidney cells) Ames test: negative Chromosomal aberration: positive Micronucleus assay (human): negative	ECHA (2024) JECFA (2016) ECHA (2024) ECHA (2024) JECFA (2016) Api et al. (2024) Api et al. (2024) Api et al. (2024)
Eye/skin irritation	No data available, but less relevant due to diluted and encapsulated products with little exposure risk to skin/eyes. Nevertheless, warnings regarding accidental exposure might still be applicable.	Not applicable
Skin sensitisation	Weight of evidence (WoE) approach: non-sensitiser	Api et al. (2024)
Phototoxicity	Based on UV/Vis absorption spectra unlikely to be phototoxic	Api et al. (2024)
Repeated dose toxicity	NOAEL: 184 mg/kg/day (predicted, rats, oral) NOAEL: 10 mg/kg/day NOEL: 5 mg/kg/day in rats NOEL: 750 mg/kg/day in rats (90 days, oral) NOAEC: 342.85 mg/m ³ in rats (28 days)	ECHA (2024) Api et al. (2024) EFSA (2015) OpenFoodTox (2023) Wu et al. (2021)
Developmental and reproductive toxicity	NOAEL 350 mg/kg/day (predicted, rats, oral)	ECHA (2024)

As e-liquid formulations are diluted and encapsulated with little risk to skin/eye exposure, local toxicity will not be discussed beyond Table 1. Regarding genotoxicity, mutagenicity can be excluded based on the identified data. However, clastogenicity was debated and rather recently excluded (Api et al., 2024). However, this debate was important to exclude modes of action relevant for a plethora of pathologies.

Before identifying a point of departure (PoD) based on the no-observed-(adverse-)effect-levels/concentrations (NOEL/NOAEL/NOAEC), it must be highlighted that there is a history of (safe) use. As there are more than 78,000 products with WS-23 on the European market, and there are no reports on significant clinical toxicity – apart from one initial association which was not considered causal (BfR, 2025) – at least regarding acute and subacute effects, where a certain degree of safety can be assumed. Furthermore, significant pulmonary irritation and sensitisation can be excluded at common concentrations and use patterns, which is also supported by the study by Wu and colleagues (2021).

NO(A)ELs vary between 5 and 750 mg/kg/day, and also the NOAEC of 342.85 mg/m³ suggests a rather high NOAEL (see Table 1). Nevertheless, a conservative NOAEL of 10 mg/kg/day was chosen as PoD.

This value has been recently published by a peer-reviewed toxicology journal (Api et al., 2024). As this value is based on oral exposure, 50% bioavailability is conservatively assumed (as suggested by SCCS/1647/22). This leads to a systemic PoD (PoD_{sys}) of 5 mg/kg/day. Last but not least, it must be mentioned that this value is protective over developmental and reproductive toxicity (see Table 1).

Exposure scenario for vaping

Based on EU data, 426,350 products have been identified by BfR (2025), where greater than 78,000 formulations contained WS-23. Of these products, 43% contained less than 1% w/w, 49% contained between 1 and 4% w/w, and 8% contained more than 4% w/w WS-23. Based on that, it can be assumed that 5% is close to the 95th percentile. Additionally, the client (2026) provided concentration data for 470 products, which confirmed a 95th percentile of approximately 5%, namely 5.86%. This value is used henceforth in the exposure scenario.

When inhaling the aerosols of e-cigarettes, it should be highlighted that the exhaled aerosol still contains active compounds. Practically all studies investigating bioavailability / pulmonary absorption suggest that active compounds, e.g. cannabinoids, glucocorticoids, nicotine and menthol, have most often bioavailabilities below 60% (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). As the toxicological concern is based on the subchronic and chronic exposure, respiration and non-alveolar diffusion must be considered. However, exhaling (and eventually mucociliary clearance) must be considered as pre-absorptive elimination. Anyway, based on the aforementioned data, a conservative pulmonary absorption of 80% is assumed.

Regarding consumed quantities, BfR (2025) suggest three different quantities/volumes per day. The moderate quantity of 5 ml per day was considered most appropriate, particularly when considering the discussed original data. Whilst low dose exposure (1 ml/day) is not of concern and the highest quantity (40 ml per day) seems unrealistically for the general population, it must be pointed out that e-cigarettes/e-liquids are not sold like food or cosmetics, and even if with common consumer goods, excessive consumption is associated with risk. When increasing sugar or salt intake 8-fold (cf. 5 to 40 ml/day), negative long-term health effects can be reasonably expected. Furthermore, the conservative approach regarding concentrations (cf. 95th percentile of 5.86%) and pulmonary absorption (80%) should compensate for moderately higher use quantities than 5 ml/day.

Specific considerations regarding pyrolysis

The vast majority of toxicological experiments and *in silico* predictions focus on defined chemical compounds. However, there are compounds, which do not possess good thermostability, i.e. they might change their molecule structures when experiencing heat. Incomplete combustion, also known as pyrolysis, is a phenomenon which can be associated with the formation of harmful substances, such as different aldehydes. In particular, the e-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI) cases should be mentioned in this context (Soto et al., 2023). Here, a pyrolysis product of vitamin E acetate is considered the culprit for severe toxicity. However, with regard to WS-23, there is neither physico-chemical nor clinical data suggesting such a phenomenon. Nevertheless, pyrolysis and other heat-related interactions (e.g. different ingredients reacting with each other to more harmful substances) must be considered when assessing safety concerns, what is currently only done in more generic / top-level research (e.g. Scheffler et al., 2025), but not in day-to-day risk assessments of e-liquids. Hence, this rather atypical risk potential must be mentioned and considered for future implications of adverse health effects.

Risk assessment

When focussing on systemic toxicity, as other risks have been already excluded/deprioritised, it is a common procedure to compare experimental safe levels with systemic exposure levels, based on a conservative exposure scenario. For this comparison the PoD_{sys} of WS-23 is divided by the systemic exposure dose (SED) of WS-23 to result in a margin of exposure (MoE). This is expressed in Equation 1 and Table 2.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Eq. 1}$$

Table 2: Quantitative risk assessment approach for WS-23.

Volume consumed per day [ml/day]	5.00
Mass consumed per day [g/day] ¹	5.55
WS-23 consumed per day [mg/day] ²	325.38
SED for WS-23 [mg/kg/day] ^{3,4}	4.00
PoD_{sys} [mg/kg/day]	5.00
MoE [-]	1.25

¹Density of 1.1105 g/ml, ²concentration of 5.86%, ³pulmonary absorption of 80% and ⁴bodyweight of 65 kg assumed.

Ideally the MoE would be above 100 addressing for inter- and intraspecies variability. This level of protection was not achieved. But this does not necessarily mean that the described exposure, which would not be considered harmful to rats, would be harmful to humans. Nevertheless, a reduction in concentration would lead to a higher MoE, which would mean lower, but currently speculative risks.

Conclusion

Overall, it can be summarised that WS-23 has a sufficient safety profile for human low-level exposure. When it comes to vaping, the history of use and the MoE of 1.25, suggests a certain degree of safety. However, at currently sold concentrations, there are residual safety concerns, considering a MoE would ideally exceed 100. Furthermore, there are generally some unknowns regarding thermostability/reactants. Nevertheless, the associated risks must be seen in light of tobacco smoking harms. E-cigarettes provide a significantly lower risk profile than tobacco smoking (cf. harm reduction; Yayan et al., 2024). As use prevalences for smoking are much higher than vaping, it is important that regulations do not make e-cigarettes less attractive for current smokers. However, a legal limit (e.g. 1%) could be considered an appropriate measure.

GERMAN/DEUTSCH

Anfrage

Delphic HSE wurde vom Klienten beauftragt, die Sicherheit von flüssigen Formulierungen für elektronische Zigaretten (im Folgenden als E-Liquids bezeichnet) mit dem Kühlstoff WS-23 (CAS 51115-67-4) auf der Grundlage der aktuell verfügbaren Informationen zu bewerten.

Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften

Die chemische Verbindung WS-23 (CAS 51115-67-4) ist in Abbildung 1 dargestellt. Sie besteht aus einer aliphatischen Grundstruktur mit einer Amidgruppe und einer endständigen Methylgruppe. Die Substanz ist bei Raumtemperatur fest und hat einen Schmelzpunkt von etwa 60°C. Obwohl sie in Wasser kaum löslich ist, ist in weniger polaren Lösungsmitteln wie Propylenglykol, einem gängigen Hauptbestandteil von E-Liquids, eine vollständige Löslichkeit zu erwarten (PubChem, 2026). Darüber hinaus scheint die Verbindung chemisch recht stabil zu sein (ECHA, 2024).

WS-23 ist für seine Aktivität an den TRPM8-Kanälen bekannt, die, ähnlich wie Menthol, ein Kältegefühl erzeugt. Dieser kalziumpermeable Ionenkanal wird durch Kälte oder spezifische Liganden aktiviert (Sherkheli et al., 2010). Obwohl es umstritten ist, ob diese Kälteempfindung als Geschmacksaspekt gelten kann, ähnlich wie bei Duftstoffen, kann der sensorische Effekt für bestimmte Produkte bzw. Personen als favorisiert betrachtet werden. Der Kühlstoff Menthol wurde häufig als Zusatzstoff in Zigaretten und anderen Tabakprodukten verwendet. Hierbei unterdrückt die kühlende und leicht lokalanästhetische Wirkung den typischerweise durch Rauch ausgelösten Hustenreflex, was das Rauchen und letztlich die Gewöhnung begünstigt (vgl. Abhängigkeit). Da das Dampfen grundsätzlich einen deutlich geringeren Hustenreflex auslöst, ist die Wirkung von Kühlstoffen in E-Liquids hinsichtlich des Gewöhnungs-potenzials weniger bedenklich. Allerdings wurden leichte Effekte in hochkonzentrierten Nikotin-formulierungen berichtet (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

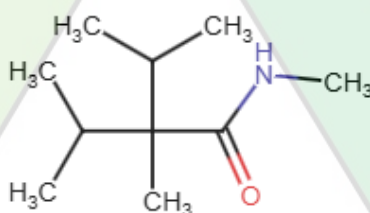


Abbildung 1: Chemische Struktur von WS-23.

Toxikologisches Profil für die Risikobewertung

Für WS-23 wurden toxikologische Daten ermittelt. Diese basieren hauptsächlich auf der getesteten Substanz selbst, enthalten aber auch computergestützte Vorhersagen. Obwohl die Substanz den Eindruck erweckt, gut getestet zu sein, muss betont werden, dass die für die Bewertung von Konsumgütern erforderlichen Tests begrenzt sind und erhebliche Schwankungen aufweisen. Darüber hinaus wird die Verwendung in E-Zigaretten kaum berücksichtigt, was maßgeblich auf das Fehlen standardisierter Testprotokolle (z. B. OECD-Testrichtlinien) für Produkte dieser Art zurückzuführen ist. Die ermittelten toxikologischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. WS-23 gilt zudem laut US-amerikanischer FDA (2025) als grundsätzlich sicher (Generally Recognized as Safe; GRAS).

Tabelle 1: Toxikologische Daten für WS-23.

Endpunkt	Ergebnisse	Referenzen
Akute Toxizität	LD50 > 2000 mg/kg in Ratten (dermal, 24 Std., okklusiv) LD50 = ca. 500 mg/kg in Ratten (oral)	ECHA (2024) BfR (2025)
Genotoxizität	Chromosomenaberration: negativ (vorhergesagt) Chromosomenaberration: negative (Rattenknochenmarkzellen) Ames-Test: negativ (vorhergesagt) Schwesterchromatidaustauschtest: negativ (vorhergesagt)	ECHA (2024) JECFA (2016) ECHA (2024) ECHA (2024)

	Comet-Assay: uneindeutig (Rattennierenzellen) Ames-Test: negativ Chromosomenaberration: positiv Micronucleus-Assay (human): negativ	JECFA (2016) Api et al. (2024) Api et al. (2024) Api et al. (2024)
Augen- und Hautreizung	Es liegen keine Daten vor, diese sind jedoch aufgrund der verdünnten und verkapselten Produkte mit geringem Expositionsrisiko für Haut und Augen von geringer Relevanz. Warnhinweise bezüglich versehentlicher Exposition könnten dennoch angebracht sein.	Nicht anwendbar
Hautsensibilisierung	„Weight of evidence (WoE)“-Ansatz: nicht sensitisierend	Api et al. (2024)
Phototoxizität	Aufgrund der UV/Vis-Absorptionsspektren ist eine Phototoxizität unwahrscheinlich.	Api et al. (2024)
Toxizität bei wiederholter Gabe	NOAEL: 184 mg/kg/Tag (vorhergesagt, Ratten, oral) NOAEL: 10 mg/kg/Tag NOEL: 5 mg/kg/Tag in Ratten NOEL: 750 mg/kg/Tag in Ratten (90 Tage, oral) NOAEC: 342.85 mg/m ³ in Ratten (28 Tage)	ECHA (2024) Api et al. (2024) EFSA (2015) OpenFoodTox (2023) Wu et al. (2021)
Entwicklungs- und Reproduktions- toxizität	NOAEL 350 mg/kg/Tag (vorhergesagt, Ratten, oral)	ECHA (2024)

Da E-Liquid-Formulierungen verdünnt und verkapselt werden und somit nur ein geringes Risiko für Haut- und Augenkontakt besteht, wird die lokale Toxizität über Tabelle 1 hinaus nicht weiter erörtert. Hinsichtlich der Genotoxizität kann Mutagenität anhand der vorliegenden Daten ausgeschlossen werden. Klastogenität wurde jedoch diskutiert und erst kürzlich ausgeschlossen (Api et al., 2024). Diese Diskussion war jedoch wichtig, um Wirkmechanismen auszuschließen, die für eine Vielzahl von Pathologien relevant sein könnten.

Bevor ein „Point of Departure“ (PoD) auf Basis der „No-Observed-(Adverse-)Effect-Levels/Concentrations“ (NOEL/NOAEL/NOAEC) festgelegt wird, ist hervorzuheben, dass eine sog. „History of (Safe) Use“ vorliegt. Da sich über 78.000 Produkte mit WS-23 auf dem europäischen Markt befinden und keine Berichte über signifikante klinische Toxizität – abgesehen von einem anfänglichen Zusammenhang, der nicht als kausal bewertet wurde (BfR, 2025) – kann zumindest hinsichtlich akuter und subakuter Effekte ein gewisses Maß an Sicherheit angenommen werden. Darüber hinaus können signifikante Reizungen und Sensitisierungen der Lunge bei üblichen Konzentrationen und Konsumpraktiken ausgeschlossen werden, was auch durch die Studie von Wu et al. (2021) bestätigt wird.

Die NO(A)EL-Werte variieren zwischen 5 und 750 mg/kg/Tag, und auch der NOAEC-Wert von 342,85 mg/m³ deutet auf einen tendenziell höheren NOAEL-Wert hin (siehe Tabelle 1). Dennoch wurde ein konservativer NOAEL-Wert von 10 mg/kg/Tag als PoD gewählt. Dieser Wert wurde kürzlich in einem Peer-reviewten Journal der Toxikologie veröffentlicht (Api et al., 2024). Da dieser Wert auf oraler Exposition basiert, wird konservativ eine Bioverfügbarkeit von 50% angenommen (wie in SCCS/1647/22 empfohlen). Dies führt zu einem systemischen PoD (PoD_{sys}) von 5 mg/kg/Tag. Abschließend sei noch erwähnt, dass dieser Wert vor Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität schützt (vgl. Tabelle 1).

Expositionsszenario für E-Zigaretten

Basierend auf EU-Daten identifizierte das BfR (2025) 426.350 Produkte, von denen über 78.000 Formulierungen WS-23 enthielten. Von diesen Produkten enthielten wiederum 43% weniger als 1%

w/w, 49% zwischen 1 und 4% w/w, und 8% mehr als 4% w/w WS-23. Daraus lässt sich schließen, dass 5% nahe am 95. Perzentil liegt. Der Klient (Client, 2026) lieferte zudem Konzentrationsdaten für 470 Produkte, die ein 95. Perzentil von ca. 5%, genauer gesagt 5,86%, bestätigten. Dieser Wert wird fortan im Expositionsszenario verwendet.

Beim Inhalieren der Aerosole von E-Zigaretten ist zu beachten, dass das ausgeatmete Aerosol weiterhin Wirkstoffe enthält. Nahezu alle Studien zur Bioverfügbarkeit / pulmonalen Absorption deuten darauf hin, dass Wirkstoffe, z. B. Cannabinoide, Glukokortikoide, Nikotin und Menthol, meist eine Bioverfügbarkeit von unter 60% aufweisen (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). Da die toxikologischen Bedenken auf subchronischer und chronischer Exposition beruhen, müssen Inhalation/Respiration und nicht-alveoläre Diffusion berücksichtigt werden. Die Ausatmung (und gegebenenfalls mukoziliäre Clearance) ist jedoch als präabsorptive Elimination anzusehen. Basierend auf den genannten Daten wird eine konservative pulmonale Absorption von 80% angenommen.

Bezüglich der konsumierten Mengen schlägt BfR (2025) drei verschiedene Mengen/Volumina pro Tag vor. Die moderate Menge von 5 ml pro Tag wurde als am angemessensten erachtet, insbesondere unter Berücksichtigung der diskutierten Originaldaten. Während eine geringe Dosis (1 ml/Tag) unbedenklich und die höchste Menge (40 ml/Tag) für die Allgemeinbevölkerung unrealistisch erscheint, muss darauf hingewiesen werden, dass E-Zigaretten/E-Liquids nicht wie Lebensmittel oder Kosmetika verkauft werden. Selbst bei gängigen Konsumgütern ist übermäßiger Konsum mit Risiken verbunden. Bei einer achtfachen Erhöhung der Zucker- oder Salzzufuhr (vgl. 5 zu 40 ml/Tag) sind negative Langzeitfolgen für die Gesundheit zu erwarten. Darüber hinaus sollte der konservative Ansatz hinsichtlich der Konzentrationen (vgl. 95. Perzentil von 5,86%) und der pulmonalen Absorption (80%) auch für etwas höhere Konsummengen als 5 ml/Tag kompensieren.

Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse

Die überwiegende Mehrheit der toxikologischen Experimente und *In-silico*-Vorhersagen konzentriert sich auf definierte chemische Verbindungen. Es gibt jedoch Verbindungen mit geringer Thermostabilität, d.h. sie können ihre Molekülstruktur unter Hitze einwirkung verändern. Unvollständige Verbrennung, auch Pyrolyse genannt, ist ein Phänomen, das mit der Bildung schädlicher Substanzen wie verschiedener Aldehyde einhergehen kann. Insbesondere die Fälle von „E-Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury“ (EVALI) sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen (Soto et al., 2023). Hierbei wird ein Pyrolyseprodukt von Vitamin-E-Acetat als Ursache schwerer Toxizität angesehen. Im Fall von WS-23 liegen jedoch weder physikalisch-chemische noch klinische Daten vor, die auf ein solches Phänomen hindeuten. Dennoch müssen Pyrolyse und andere wärmebedingte Reaktionen (z.B. die Reaktion verschiedener Inhaltsstoffe zu schädlicheren Substanzen) bei der Bewertung von Sicherheitsbedenken berücksichtigt werden. Dies geschieht derzeit nur in allgemeineren/übergeordneten Forschungsarbeiten (z.B. Scheffler et al., 2025), nicht aber in der alltäglichen Risikobewertung von E-Liquids. Daher muss dieses eher atypische Risikopotenzial erwähnt und hinsichtlich zukünftiger gesundheitlicher Auswirkungen berücksichtigt werden.

Risikobewertung

Bei der Fokussierung auf die systemische Toxizität, nachdem andere Risiken bereits ausgeschlossen bzw. als nachrangig eingeordnet wurden, ist es üblich, experimentell ermittelte Sicherheitsgrenzwerte mit systemischen Expositionsgrenzwerten auf Basis eines konservativen Expositionsszenarios zu vergleichen. Für diesen Vergleich wird der POD_{sys} von WS-23 durch die systemische Expositionsdosis (SED)

von WS-23 dividiert, um eine „Margin of Exposure“ (MoE) zu erhalten. Diese wird in Gleichung 1 und Tabelle 2 dargestellt.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Gl. 1}$$

Tabelle 2: Quantitativer Risikobewertungsansatz für WS-23.

Volumen konsumiert pro Tag [ml/Tag]	5,00
Masse konsumiert pro Tag [g/Tag] ¹	5,55
WS-23 konsumiert pro Tag [mg/Tag] ²	325,38
SED für WS-23 [mg/kg/Tag] ^{3,4}	4,00
PoD _{sys} [mg/kg/Tag]	5,00
MoE [-]	1,25

¹Dichte von 1,1105 g/ml, ²Konzentration of 5.86%, ³pulmonale Absorption von 80% und ⁴Körpergewicht von 65 kg angenommen.

Idealerweise läge die MoE über 100, um interspezifische und interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen. Dieses Schutzniveau wurde nicht erreicht. Das bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die beschriebene Exposition, die für Ratten als unschädlich gilt, für Menschen schädlich wäre. Eine Reduzierung der Konzentration würde jedoch zu einem höheren Sicherheitsfaktor und damit zu geringeren, derzeit aber noch spekulativen Risiken führen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass WS-23 bei geringer Exposition ein ausreichendes Sicherheitsprofil aufweist. Im Hinblick auf den inhalativen Konsum von E-Liquids deutet die bisherige Nutzung und die MoE von 1,25 auf ein gewisses Maß an Sicherheit hin. Bei den derzeit im Handel erhältlichen Konzentrationen bestehen jedoch Restbedenken, da die MoE idealerweise über 100 liegen sollte. Darüber hinaus gibt es generell noch einige Unbekannte bezüglich der Thermostabilität/Reaktanten. Die damit verbundenen Risiken müssen jedoch im Kontext der Schädlichkeit des Tabakrauchens betrachtet werden. E-Zigaretten weisen ein deutlich geringeres Risikoprofil als Tabakrauchen auf (vgl. „Harm Reduction“; Yayan et al., 2024). Da die Verbreitung des Rauchens wesentlich höher ist als die des E-Zigaretten-Konsums, ist es wichtig, dass Regulierungen E-Zigaretten für Raucher nicht unattraktiver machen. Ein gesetzlicher Grenzwert (z.B. 1%) könnte jedoch als angemessene Maßnahme angesehen werden.

Dr. Fabian P. Steinmetz
Dipl.-Ing.(FH), MSc, PhD, CBIOL, MRSB, MRSC, AFHEA, ERT, DABT
Senior Toxicologist

Dr. James C. Wakefield
BSc(Hons), MSc, PhD, ERT, DABT
Director Technical Services

Job no.: A343/17-31785

Report: 1 of 3

Date: 10/02/2026

References/Quellen

Api AM et al. (2024). RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-isopropyl-N, 2, 3-trimethylbutyramide, CAS registry number 51115-67-4. *Food and Chemical Toxicology* 192: 114844.

BfR (2025). Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich. Stellungnahme Nr. 010/2025 des Bundesinstituts für Risikobewertung (updated version from 26/03/2025).

Client (2026). Confidential client data on cooling agents in e-cigarette/e-liquid formulations (n = 470). Data provided on 30/01/2026.

ECHA (2024). ECHA Dossier publication on 2-isopropyl-N,2,3-trimethylbutyramide (EC 256-974-4; CAS 51115-67-4), last updated 19/09/2024. Available at https://chem.echa.europa.eu/100.051.778/dossier-view/44e9665d-b0e4-4f98-9228-02152e3c625e/74723f2f-5c4a-4e41-8950-af85d17bc378_74723f2f-5c4a-4e41-8950-af85d17bc378?searchText=256-974-4 (last accessed 30/01/2026).

EFSA (2015). CEF Panel; Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). *EFSA Journal* 13(1): 3998.

Farsalinos KE et al. (2014). Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Scientific Reports (Nature)* 4: 4133.

Feng X et al. (2019). Pharmacokinetics behaviors of l-menthol after inhalation and intravenous injection in rats and its inhibition effects on CYP450 enzymes in rat liver microsomes. *Xenobiotica* 49(10): 1183-1191.

JECFA (2016). Evaluation of certain food additives: 82nd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

Krishnan-Sarin S et al. (2017). Studying the interactive effects of menthol and nicotine among youth: An examination using e-cigarettes. *Drug and Alcohol Dependence* 180: 193-199.

Mercier C et al. (2026). Aerosolized THC for medical use: assessing the potential of vaping technology as a drug delivery device. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 115(2): 107758.

OpenFoodTox (2023). NOEL identified in "ReferencePoints_KJ_2023.xlsx"-document. Available at <https://zenodo.org/records/8120114> (last accessed 30/01/2026).

PubChem (2026). PubChem's entry on ethyl diisopropyl propionamide (CAS 51115-67-4). Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65300> (last accessed 30/01/2026).

Rohatagi S et al. (1999). Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *Journal of Clinical Pharmacology* 39(7): 661-663.

Rosbrook K & Green BG (2016). Sensory effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine & Tobacco Research* 18(7): 1588-1595.

SCCS/1647/22. Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 12th revision.

Scheffler S et al. (2025). A new tool for the generation of e-liquid emissions for toxicological assessment. *Food and Chemical Toxicology* 203: 115611.

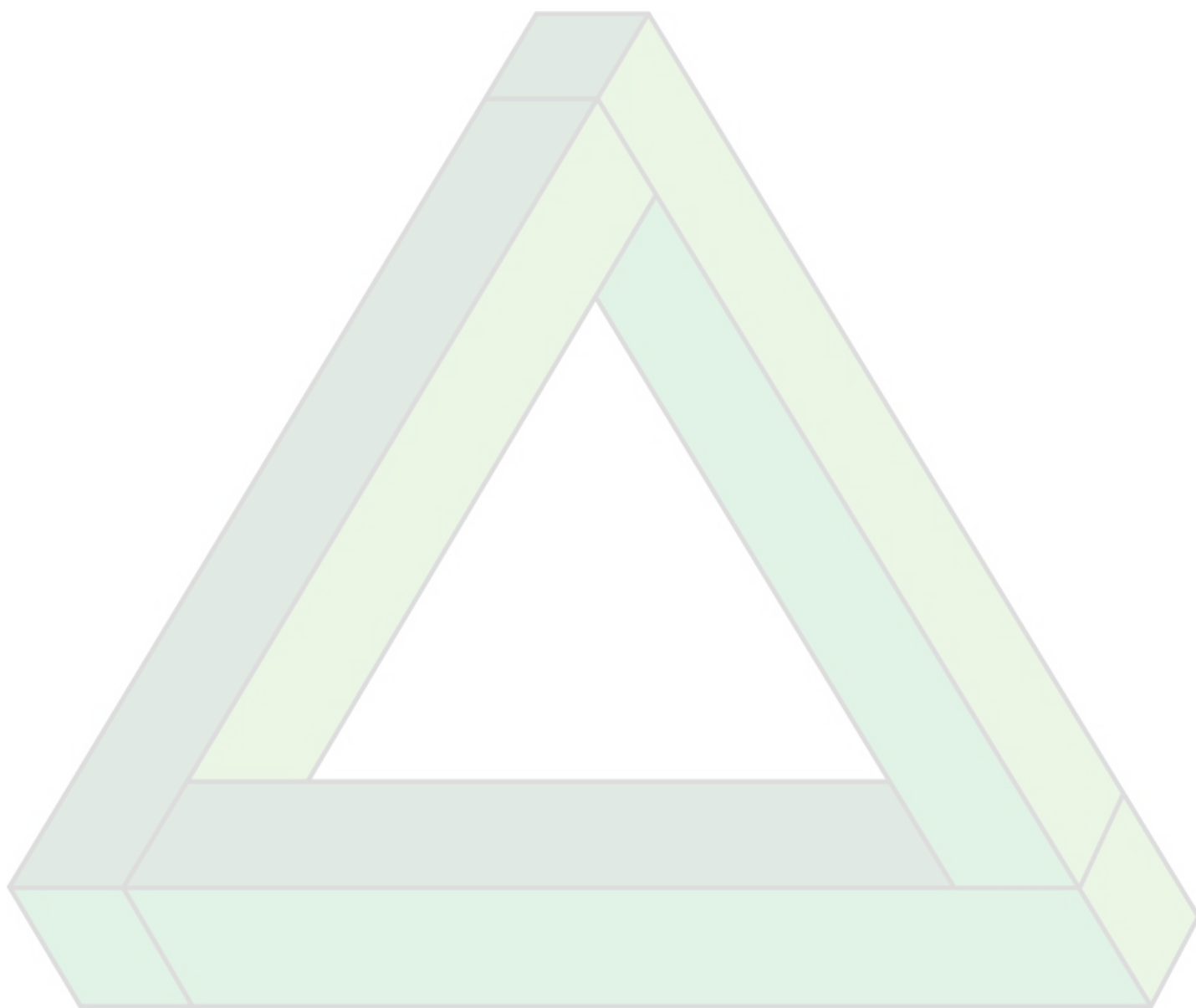
Sherkheli MA et al. (2010). Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 13(2): 242-253.

Soto B et al. (2023). The implications of vitamin E acetate in e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Annals of Thoracic Medicine* 18(1): 1-9.

US FDA (2025). Food & Drug Administration's entry on 2-isopropyl-N,2,3-trimethylbutyramide (CAS 51115-67-4). Available at <https://hfppappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=ISOPROPYLTRIMETHYLBUTYRAMIDE> (last accessed 02/02/2026).

Wu ZH et al. (2021). Acute and subacute inhalation toxicity assessment of WS-23 in Sprague–Dawley rats. *Journal of Applied Toxicology* 41(11): 1826-1838.

Yayan J et al. (2024). Comparative systematic review on the safety of e-cigarettes and conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology* 185: 114507.



Anlage 4

**Delphic HSE (Europe) B.V. – Toxikologische Risikobewertung
WS-5**

Toxicological risk assessment of cooling agent WS-5 regarding its current use in e-cigarettes /

Toxikologische Risikobewertung des Kühlstoffs WS-5 hinsichtlich seiner aktuellen Verwendung in E-Zigaretten

Executive summary / Zusammenfassung

Delphic HSE was asked about the safety of e-liquids with the cooling agent WS-5 (CAS 68489-14-5). Therefore, toxicological data was gathered and reviewed, a conservative exposure scenario was built and applied against the identified point of departure, after other toxicological mechanisms were considered sufficiently addressed. With a systemic point of departure of 2.3 mg/kg/day a margin of exposure of 0.84 was established. Whilst this value is not sufficient to ensure safety, the harm potential is unlikely to exceed that of tobacco smoking (and e-cigarettes are considered as a harm-reducing substitute). Furthermore, it must be pointed out that, if developmental and reproductive toxicity would have been excluded, the margin of exposure would be significantly greater.

Delphic HSE wurde zur Sicherheit von E-Liquids mit dem Kühlstoff WS-5 (CAS 68489-14-5) befragt. Daher wurden toxikologische Daten zusammengetragen und ausgewertet, ein konservatives Expositionsszenario erstellt und auf den ermittelten „Point of Departure“ angewendet, nachdem andere toxikologische Mechanismen als ausreichend berücksichtigt wurden. Bei einem systemischen „Point of Departure“ von 2,3 mg/kg/Tag wurde eine „Margin of Exposure“ von 0,84 festgestellt. Obwohl dieser Wert nicht ausreicht, um die Sicherheit zu gewährleisten, ist es unwahrscheinlich, dass das Schadenspotenzial das des Tabakrauchens übersteigt (und E-Zigaretten werden allgemein als schadensminimierendes Substitut betrachtet). Darüber hinaus ist anzumerken, dass die „Margin of Exposure“ deutlich höher wäre, wenn Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität ausgeschlossen worden wären.

Table of Contents / Inhaltsverzeichnis

Executive summary / Zusammenfassung	1
Request	2
Chemical description and pharmacological properties	2
Toxicological profile for risk assessment	3
Exposure scenario for vaping	4
Specific considerations regarding pyrolysis	4
Risk assessment	5
Conclusion	5

Anfrage.....	6
Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften.....	6
Toxikologisches Profil für die Risikobewertung	7
Expositionsszenario für E-Zigaretten	8
Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse.....	9
Risikobewertung	9
Schlussfolgerung	10
References/Quellen	11

Request

Delphic HSE was approached by the client to assess the safety of liquids for electronic cigarettes (from now on referred to as e-liquids) with the cooling agent WS-5 (CAS 68489-14-5) based on currently available information.

Chemical description and pharmacological properties

The chemical compound WS-5 (CAS 68489-14-5) is depicted in Figure 1. It consists of an aliphatic menthol scaffold with an amide followed by an ester group terminating with an ethyl group at menthol's hydroxylic side. The substance is a solid at room temperature with a melting point around 80°C. Although the substance seems only moderately soluble in water (based on an *in silico* prediction), full solution can be expected in less polar solvents, such as propylene glycol, a common base ingredient for e-liquids (PubChem, 2026; ECHA, 2019). Regarding stability, most chemical features suggest a certain degree of stability. However, the ethyl ester might make the substance prone for hydrolysis/transesterification in complex mixtures in solvation (EFSA, 2014).

WS-5 is known for its activity on the TRPM8 channels, which, similar to menthol, creates an impression of coldness. This calcium-permeable ion channel is activated by cold temperatures or specific ligands (Sherkheli et al., 2010). Although it is debatable if this perception of coldness can be considered as an aspect of taste, similarly to fragrances, the sensory effect can be considered favourable for certain products and people, respectively. The cooling agent menthol was widely used as an additive in cigarettes and other tobacco products. Here, the cooling and slightly local anesthetic effects suppressed the cough reflex typically triggered by smoke, which is believed to facilitate smoking and the habit-forming properties of smoked tobacco (cf. addiction). As vaping by default triggers much less cough reflex, the effect of cooling agents in e-liquids is less of a concern regarding its habit-forming properties, but mild effects have been reported for high nicotine formulations (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

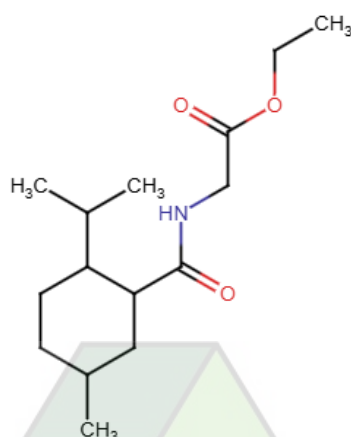


Figure 1: Chemical structure of WS-5.

Toxicological profile for risk assessment

Toxicological data has been identified for WS-5. The data is exclusively based on the compound of interest. However, whilst there is the impression of a well-tested compound, it must be emphasised that tests required for the assessment of consumer goods are limited. Furthermore, the current use via e-cigarette is hardly addressed, which has a lot to do with the lack of standard test protocols (e.g. OECD test guidelines) for products of this nature. The toxicological data identified is summarised in Table 1. Furthermore, it should be mentioned that WS-5 is considered as “Generally Recognized as Safe” (GRAS) by the US FDA (2025).

Table 1: Toxicological data identified for WS-5.

Endpoint	Results	References
Acute toxicity	LD50 > 2500 mg/kg in rats (oral)	ECHA (2019)
Genotoxicity	Ames test: negative Mouse lymphoma assay: negative Micronucleus assay <i>in vitro</i> : negative	ECHA (2019) EFSA (2014) Api et al. (2022)
Eye/skin irritation	Reconstructed human epidermis model test: no skin irritant Bovine corneal opacity and permeability assay: no eye irritant	ECHA (2019) ECHA (2019)
Skin sensitisation	<i>In vitro</i> skin sensitisation battery: non-sensitiser (based on 2 tests negative, 1 test positive)	ECHA (2019)
Phototoxicity	Based on UV/Vis absorption spectra unlikely to be phototoxic	Api et al. (2022)
Repeated dose toxicity	NOAEL: 225 mg/kg/day in rats (91 days, oral) NOAEL: 75 mg/kg/day in rats (90 days, oral) NOAEC: 2.5 mg/m ³ in rats (28 days, inhalation, corresponding to 0.8% w/w in e-liquid)	Api et al. (2022) OpenFoodTox (2023) Oldham et al. (2023)
Developmental and reproductive toxicity (DART)	No data identified, TTC approach recommended – alternatively grouping/read-across approach potentially able to exclude DART risks	Api et al. (2022)

The risk for skin/eye irritation and skin sensitisation is considered low, and the risk is even considered lower when diluted and encapsulated. Regarding genotoxicity, mutagenicity and clastogenicity can be excluded based on the identified data (see Table 1).

Before identifying a point of departure (PoD) based on the no-observed-adverse-effect-levels/concentrations (NOAEL/NOAEC), it must be highlighted that there could be a certain history of safe use. Although BfR (2025) did not communicate the number of vaping products containing WS-5, a maximum concentration of 4% w/w was mentioned. In the data the client (2026) provided, only two

products contained WS-5 and only at rather low levels; probably as they were only additions to the major cooling agent WS-23. As there is limited information on the products on the European market, it is hardly possible to speak of a history of safe use, at least regarding its incorporation in e-liquids. Nevertheless, significant pulmonary irritation and sensitisation is still unlikely based on the study of Oldham et al. (2023), although this study is limited to a liquid concentration of 0.8%.

The first two NOAELs seem to be two different interpretations from the same study (cf. Table 1), i.e. it is debatable if 75 or 225 mg/kg/day would be more applicable for risk assessment purposes. Also, the identified NOAEC could be calculated into a NOAEL based on allometric scaling, but the short study duration and the difficult-to-compare exposure patterns would not be ideal to build a PoD. Whilst spermatogenic properties were investigated, overall, DART data must be considered absent (see Table 1), which makes a different approach necessary. As the chemical structure of WS-5 is considered a Cramer class I compound (based on revised Cramer classes in ToxTree v3.1.0) and therefore a threshold of toxicological concern (TTC) of 46 µg/kg/day can be assigned (Yang et al., 2017). As this value encompasses already an inter- and intraspecies variability factor of 100, the 46 µg/kg/day could be converted to 4.6 mg/kg/day, which can be used like an animal-based PoD. As this value is still based on oral exposure, 50% bioavailability is conservatively assumed (as suggested by SCCS/1647/22). This leads to a systemic PoD (PoD_{sys}) of 2.3 mg/kg/day.

Exposure scenario for vaping

Exposure data from BfR (2025) and the client (2026) was limited. The maximum value of 4% w/w was chosen, as done in the BfR (2025) risk assessment for WS-5. Nevertheless, it should be pointed out that in some formulations multiple cooling agents are present. Additivity of compounds acting on the TRPM8 channel could be associated with additivity on adverse modes of action. However, the assessment of complex mixtures is not scope of this WS-5 risk assessment.

When inhaling the aerosols of e-cigarettes, it should be highlighted that the exhaled aerosol still contains active compounds. Practically all studies investigating bioavailability / pulmonary absorption suggest that active compounds, e.g. cannabinoids, glucocorticoids, nicotine and menthol, have most often bioavailabilities below 60% (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). As the toxicological concern is based on the subchronic and chronic exposure, respiration and non-alveolar diffusion must be considered. However, exhaling (and eventually mucociliary clearance) must be considered as pre-absorptive elimination. Anyway, based on the aforementioned data, a conservative pulmonary absorption of 80% is assumed.

Regarding consumed quantities, BfR (2025) suggest three different quantities/volumes per day. The moderate quantity of 5 ml per day was considered most appropriate, particularly when considering the discussed original data. Whilst low dose exposure (1 ml/day) is not of concern and the highest quantity (40 ml per day) seems unrealistically for the general population, it must be pointed out that e-cigarettes/e-liquids are not sold like food or cosmetics, and even if with common consumer goods, excessive consumption is associated with risk. When increasing sugar or salt intake 8-fold (cf. 5 to 40 ml/day), negative long-term health effects can be reasonably expected. Furthermore, the conservative approach regarding concentrations (4%) and pulmonary absorption (80%) should compensate for moderately higher use quantities than 5 ml/day.

Specific considerations regarding pyrolysis

The vast majority of toxicological experiments focusses on defined chemical compounds. However, there are compounds, which do not possess good thermostability, i.e. they might change their

molecule structures when experiencing heat. Incomplete combustion, also known as pyrolysis, is a phenomenon which can be associated with the formation of harmful substances, such as different aldehydes. In particular, the e-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI) cases should be mentioned in this context (Soto et al., 2023). Here, a pyrolysis product of vitamin E acetate is considered the culprit for severe toxicity. However, with regard to WS-5, there is neither physico-chemical nor clinical data suggesting such a phenomenon (apart from potential hydrolysis/transesterification mentioned above). Nevertheless, pyrolysis and other heat-related interactions (e.g. different ingredients reacting with each other to more harmful substances) must be considered when assessing safety concerns, what is currently only done in more generic / top-level research (e.g. Scheffler et al., 2025), but not in day-to-day risk assessments of e-liquids. Hence, this rather atypical risk potential must be mentioned and considered for future implications of adverse health effects.

Risk assessment

When focussing on systemic toxicity, as other risks have been already excluded/deprioritised, it is a common procedure to compare experimental safe levels with systemic exposure levels, based on a conservative exposure scenario. For this comparison the PoD_{sys} of WS-5 is divided by the systemic exposure dose (SED) of WS-5 to result in a margin of exposure (MoE). This is expressed in Equation 1 and Table 2.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Eq. 1}$$

Table 2: Quantitative risk assessment approach for WS-5.

Volume consumed per day [ml/day]	5.00
Mass consumed per day [g/day] ¹	5.55
WS-5 consumed per day [mg/day] ²	222.10
SED for WS-5 [mg/kg/day] ^{3,4}	2.73
PoD_{sys} [mg/kg/day]	2.30
MoE [-]	0.84

¹Density of 1.1105 g/ml, ²concentration of 4%, ³pulmonary absorption of 80% and ⁴bodyweight of 65 kg assumed.

Ideally, the MoE would be above 100 addressing for inter- and intraspecies variability. This level of protection was not achieved. But this does not necessarily mean that the described exposure, which would be close to a level considered safe for rats, would be harmful to humans. Nevertheless, a reduction in concentration would lead to a higher MoE, which would mean lower, but currently speculative risks. In this context it must be highlighted that the current TTC approach is more conservative than a NOAEL-based approach. However, the lack of DART studies currently does not justify that, unless clear anti-pregnancy/breast-feeding labeling would be applied.

Conclusion

Overall, it can be summarised that WS-5 has a sufficient safety profile for human low-level exposure. When it comes to vaping, the history of use is considered low, and the MoE of 0.84 is considered insufficient. Whilst the MoE value is not sufficient to ensure safety, the harm potential is unlikely to exceed that of tobacco smoking – e-cigarettes provide a significantly lower risk profile than tobacco

smoking (cf. harm reduction; Yayan et al., 2024). As use prevalences for smoking are much higher than vaping, it is important that regulations do not make e-cigarettes less attractive for current smokers. Furthermore, it must be pointed out that, if developmental and reproductive toxicity would have been excluded, the MoE would be significantly greater. A legal limit (e.g. 1%) and research on stability *in situ* are recommended to lower potential safety risks.

GERMAN / DEUTSCH

Anfrage

Delphic HSE wurde vom Klienten beauftragt, die Sicherheit von flüssigen Formulierungen für elektronische Zigaretten (im Folgenden als E-Liquids bezeichnet) mit dem Kühlstoff WS-5 (CAS 68489-14-5) auf der Grundlage der aktuell verfügbaren Informationen zu bewerten.

Chemische Beschreibung und pharmakologische Eigenschaften

Die chemische Verbindung WS-5 (CAS 68489-14-5) ist in Abbildung 1 dargestellt. Sie besteht aus einem aliphatischen Mentholgerüst mit einer Amidgruppe, gefolgt von einer Estergruppe, die an der Hydroxylseite des Menthols mit einer Ethylgruppe endet. Die Substanz ist bei Raumtemperatur ein Feststoff mit einem Schmelzpunkt von etwa 80°C. Obwohl die Substanz in Wasser nur mäßig löslich zu sein scheint (basierend auf einer *In-silico*-Vorhersage), ist in weniger polaren Lösungsmitteln wie Propylenglykol, einem gängigen Basisbestandteil von E-Liquids, eine vollständige Lösung zu erwarten (PubChem, 2026; ECHA, 2019). Hinsichtlich der Stabilität deuten die meisten chemischen Eigenschaften auf eine gewisse Stabilität hin. Der Ethylester könnte die Substanz jedoch in komplexen Gemischen in Lösung anfällig für Hydrolyse/Umesterung machen (EFSA, 2014).

WS-5 ist für seine Aktivität an den TRPM8-Kanälen bekannt, die, ähnlich wie Menthol, ein Kältegefühl erzeugt. Dieser kalziumpermeable Ionenkanal wird durch Kälte oder spezifische Liganden aktiviert (Sherkheli et al., 2010). Obwohl es umstritten ist, ob diese Kälteempfindung als Geschmacksaspekt gelten kann, ähnlich wie bei Duftstoffen, kann der sensorische Effekt für bestimmte Produkte bzw. Personen als favorisiert betrachtet werden. Der Kühlstoff Menthol wurde häufig als Zusatzstoff in Zigaretten und anderen Tabakprodukten verwendet. Hierbei unterdrückten die kühlende und leicht lokalanästhetische Wirkung den typischerweise durch Rauch ausgelösten Hustenreflex, der das Rauchen und letztlich die Gewöhnung begünstigt (vgl. Abhängigkeit). Da das Dampfen standardmäßig einen deutlich geringeren Hustenreflex auslöst, ist die Wirkung von Kühlstoffen in E-Liquids hinsichtlich des Gewöhnungs-potenzials weniger bedenklich. Allerdings wurden milde Effekte in hochkonzentrierten Nikotin-formulierungen berichtet (Rosbrook & Green, 2016; Krishnan-Sarin et al., 2017).

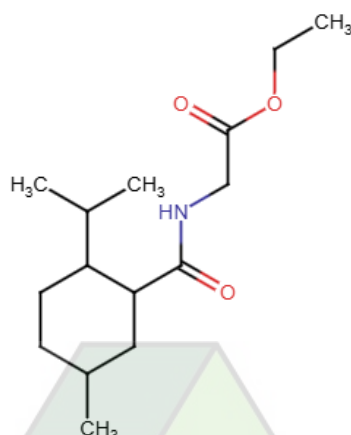


Abbildung 1: Chemische Struktur von WS-5.

Toxikologisches Profil für die Risikobewertung

Für WS-5 wurden toxikologische Daten ermittelt. Diese Daten beziehen sich ausschließlich auf die betreffende Substanz. Obwohl der Eindruck entsteht, dass es sich um eine gut getestete Verbindung handelt, ist zu betonen, dass die für die Bewertung von Konsumgütern erforderlichen Tests begrenzt sind. Darüber hinaus wird die derzeitige Verwendung in E-Zigaretten kaum berücksichtigt, was maßgeblich auf das Fehlen standardisierter Testprotokolle (z.B. OECD-Testrichtlinien) für Produkte dieser Art zurückzuführen ist. Die ermittelten toxikologischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. WS-5 gilt zudem laut US-amerikanischer FDA (2025) als grundsätzlich sicher (Generally Recognized as Safe; GRAS).

Tabelle 1: Toxikologische Daten für WS-5.

Endpunkt	Ergebnisse	Referenzen
Akute Toxizität	LD50 > 2500 mg/kg in Ratten (oral)	ECHA (2019)
Genotoxizität	Ames-Test: negativ Maus-Lymphoma-Test: negativ Micronucleus-Assay <i>in vitro</i> : negativ	ECHA (2019) EFSA (2014) Api et al. (2022)
Augen- und Hautreizung	Rekonstruierte humane Epidermis Test: nicht hautreizend Rinderhornhaut-Trübung- und Durchlässigkeitstest: nicht augenreizend	ECHA (2019) ECHA (2019)
Hautsensibilisierung	Hautsensibilisierungsbatterie <i>in vitro</i> skin sensitisation battery: nicht sensitisierend (basierend auf 2 negativen und 1 positivem Test)	ECHA (2019)
Phototoxizität	Basierend auf UV/Vis-Absorptionspektren unwahrscheinlich phototoxisch zu sein	Api et al. (2022)
Toxizität bei wiederholter Gabe	NOAEL: 225 mg/kg/Tag in Ratten (91 Tage, oral) NOAEL: 75 mg/kg/Tag in Ratten (90 Tage, oral) NOAEC: 2,5 mg/m ³ in Ratten (28 Tage, Inhalation, entsprechend 0,8% w/w in E-Liquid)	Api et al. (2022) OpenFoodTox (2023) Oldham et al. (2023)
Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität (DART)	Keine Daten identifiziert, TTC-Ansatz empfohlen – alternativ Grouping/Read-Across-Ansatz potenziell möglich DART-Risiken auszuschließen	Api et al. (2022)

Das Risiko für Haut-/Augenreizungen und Hautsensibilisierung wird als gering eingeschätzt und ist durch Verdünnung und Verkapselung als noch geringer zu bewerten. Bezüglich Genotoxizität können Mutagenität und Klastogenität anhand der erhobenen Daten ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 1).

Bevor ein „Point of Departure“ (PoD) auf Basis der „No-Observed-Adverse-Effect-Levels/Concentrations“ (NOAEL/NOAEC) festgelegt wird, ist zu beachten, dass es möglicherweise eine gewisse „History of Safe Use“ gibt. Obwohl das BfR (2025) die Anzahl der WS-5-haltigen E-Zigarettenprodukte nicht kommunizierte, wurde die maximale Konzentration von 4% w/w genannt. In den vom Klienten (Client, 2026) bereitgestellten Daten enthielten nur zwei Produkte WS-5, und zwar nur in relativ geringen Mengen; vermutlich handelte es sich dabei lediglich um Zusätze zum Hauptkühlstoff WS-23. Aufgrund der begrenzten Informationen zu den auf dem europäischen Markt befindlichen Produkten lässt sich kaum von einer „History of Safe Use“ sprechen, zumindest nicht hinsichtlich der Verwendung in E-Liquids. Dennoch ist eine signifikante Reizung und Sensibilisierung der Lunge laut der Studie von Oldham et al. (2023) weiterhin unwahrscheinlich, obwohl diese Studie auf eine Liquidkonzentration von 0,8% begrenzt ist.

Die ersten beiden NOAEL-Werte scheinen zwei unterschiedliche Interpretationen derselben Studie zu sein (vgl. Tabelle 1). Es ist daher fraglich, ob 75 oder 225 mg/kg/Tag für die Risikobewertung besser geeignet wären. Der ermittelte NOAEC-Wert könnte zwar mittels allometrischer Skalierung in einen NOAEL-Wert umgerechnet werden, jedoch wären die kurze Studiendauer und die schwer vergleichbaren Expositionsmuster für die Etablierung eines PoD ungeeignet. Obwohl spermatogene Eigenschaften untersucht wurden, müssen DART-Daten als nicht abwesend betrachtet werden (siehe Tabelle 1), was einen anderen Ansatz erforderlich macht. Da die chemische Struktur von WS-5 als Substanz der Cramer-Klasse I (gemäß den revised Cramer-Classes in ToxTree v3.1.0) eingestuft wird, kann ein „Threshold of Toxicological Concern“ (TTC) von 46 µg/kg/Tag festgelegt werden (Yang et al., 2017). Da dieser Wert bereits einen Faktor für interspezifische und interindividuelle Variabilität, nämlich 100, berücksichtigt, können die 46 µg/kg/Tag in 4,6 mg/kg/Tag umgerechnet werden, was einem tierexperimentellen PoD entspricht. Da dieser Wert weiterhin auf oraler Exposition basiert, wird konservativ eine Bioverfügbarkeit von 50% angenommen (wie in SCCS/1647/22 vorgeschlagen). Dies führt zu einem systemischen PoD (PoD_{sys}) von 2,3 mg/kg/Tag.

Expositionsszenario für E-Zigaretten

Die Expositionsdaten des BfR (2025) und des Auftraggebers (2026) waren begrenzt. Der Maximalwert von 4% w/w wurde gewählt, wie in der Risikobewertung des BfR (2025) für WS-5. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Formulierungen mehrere Kühlstoffe enthalten. Die additive Wirkung von Substanzen, die auf den TRPM8-Kanal wirken, könnte mit einer additiven Wirkung bezüglich adverser Wirkungsmechanismen einhergehen. Die Bewertung komplexer Gemische ist jedoch nicht Gegenstand dieser Risikobewertung für WS-5.

Beim Inhalieren der Aerosole von E-Zigaretten ist hervorzuheben, dass das ausgeatmete Aerosol weiterhin Wirkstoffe enthält. Praktisch alle Studien zur Bioverfügbarkeit / pulmonalen Absorption deuten darauf hin, dass Wirkstoffe, z.B. Cannabinoide, Glukokortikoide, Nikotin und Menthol, meist eine Bioverfügbarkeit von unter 60% aufweisen (Mercier et al., 2026; Rohatagi et al., 1999; Feng et al., 2019; Farsalinos et al., 2014). Da die toxikologischen Bedenken auf subchronischer und chronischer Exposition beruhen, müssen Inhalation/Respiration und nicht-alveoläre Diffusion berücksichtigt werden. Die Ausatmung (und gegebenenfalls die mukoziliäre Clearance) ist jedoch als präabsorptive

Elimination anzusehen. Basierend auf den genannten Daten wird eine konservative pulmonale Absorption von 80% angenommen.

Bezüglich der konsumierten Mengen schlägt BfR (2025) drei verschiedene Mengen/Volumina pro Tag vor. Die moderate Menge von 5 ml pro Tag wurde als am angemessensten erachtet, insbesondere unter Berücksichtigung der diskutierten Originaldaten. Während eine geringe Dosis (1 ml/Tag) unbedenklich ist und die höchste Menge (40 ml pro Tag) für die Allgemeinbevölkerung unrealistisch erscheint, muss darauf hingewiesen werden, dass E-Zigaretten/E-Liquids nicht wie Lebensmittel oder Kosmetika verkauft werden. Selbst bei gängigen Konsumgütern ist übermäßiger Konsum mit Risiken verbunden. Bei einer achtfachen Steigerung der Zucker- oder Salzzufuhr (im Vergleich zu 5 bis 40 ml/Tag) sind negative Langzeitfolgen für die Gesundheit zu erwarten. Darüber hinaus sollte der konservative Ansatz hinsichtlich der Konzentrationen (4%) und der pulmonalen Absorption (80%) auch etwas höhere Konsummengen als 5 ml/Tag ausgleichen.

Spezifische Abwägungen bezüglich Pyrolyse

Die überwiegende Mehrheit der toxikologischen Experimente konzentriert sich auf definierte chemische Verbindungen. Es gibt jedoch Verbindungen mit geringer Thermo-stabilität, d.h. sie können ihre Molekülstruktur unter Hitzeeinwirkung verändern. Unvollständige Verbrennung, auch Pyrolyse genannt, ist ein Phänomen, das mit der Bildung schädlicher Substanzen wie verschiedener Aldehyde einhergehen kann. Insbesondere die Fälle von „E-Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury“ (EVALI) sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen (Soto et al., 2023). Hierbei wird ein Pyrolyseprodukt von Vitamin-E-Acetat als Ursache schwerer Toxizität angesehen. Im Fall von WS-5 liegen jedoch weder physikalisch-chemische noch klinische Daten vor, die auf ein solches Phänomen hindeuten (abgesehen vom oben beschriebenen Potenzial für Hydrolyse/Umesterung). Dennoch müssen Pyrolyse und andere wärmebedingte Reaktionen (z.B. die Reaktion verschiedener Inhaltsstoffe zu schädlicheren Substanzen) bei der Bewertung von Sicherheitsbedenken berücksichtigt werden. Dies geschieht derzeit nur in allgemeineren/übergeordneten Forschungsarbeiten (z.B. Scheffler et al., 2025), nicht aber in der alltäglichen Risikobewertung von E-Liquids. Daher muss dieses eher atypische Risikopotenzial erwähnt und hinsichtlich zukünftiger gesundheitlicher Auswirkungen berücksichtigt werden.

Risikobewertung

Bei der Fokussierung auf die systemische Toxizität, nachdem andere Risiken bereits ausgeschlossen bzw. als nachrangig eingeordnet wurden, ist es üblich, experimentell ermittelte Sicherheitsgrenzwerte mit systemischen Expositionsgrenzwerten auf Basis eines konservativen Expositionsszenarios zu vergleichen. Für diesen Vergleich wird der PoD_{sys} von WS-5 durch die systemische Expositionsdosis (SED) von WS-5 dividiert, um eine „Margin of Exposure“ (MoE) zu erhalten. Diese wird in Gleichung 1 und Tabelle 2 dargestellt.

$$MoE = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad \text{Gl. 1}$$

Tabelle 2: Quantitativer Risikobewertungsansatz für WS-5.

Volumen konsumiert pro Tag [ml/Tag]	5,00
Masse konsumiert pro Tag [g/Tag] ¹	5,55
WS-5 konsumiert pro Tag [mg/Tag] ²	222,10
SED für WS-5 [mg/kg/Tag] ^{3,4}	2,73
PoD _{sys} [mg/kg/Tag]	2,30
MoE [-]	0,84

¹Dichte von 1,1105 g/ml, ²Konzentration of 4%, ³pulmonale Absorption von 80%, und ⁴Körpergewicht von 65 kg angenommen.

Idealerweise läge die MoE über 100, um interspezifische und interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen. Dieses Schutzniveau wurde nicht erreicht. Das bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die beschriebene Exposition, die nahe an einem für Ratten als sicher geltenden Wert liegt, für den Menschen schädlich wäre. Eine Reduzierung der Konzentration würde jedoch zu einer höheren MoE und damit zu geringeren, derzeit aber spekulativen Risiken führen. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass der aktuelle TTC-Ansatz konservativer ist als ein NOAEL-basierter Ansatz. Das Fehlen von DART-Studien rechtfertigt dies jedoch derzeit nicht, es sei denn, eindeutige Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft/Stillzeit werden implementiert.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass WS-5 bei geringer Exposition des Menschen ein ausreichendes Sicherheitsprofil aufweist. Im Hinblick auf den inhalativen Konsum von E-Liquids ist die bisherige Nutzungshistorie als gering einzustufen, und die MoE von 0,84 wird als unzureichend angesehen. Obwohl die MoE nicht ausreicht, um die Sicherheit zu gewährleisten, ist es unwahrscheinlich, dass das Schadenspotenzial das des Tabakrauchens übersteigt – E-Zigaretten weisen ein deutlich geringeres Risikoprofil als Tabakrauchen auf (vgl. „Harm Reduction“; Yayan et al., 2024). Da die Verbreitung des Rauchens wesentlich höher ist als die des E-Zigaretten-Konsums, ist es wichtig, dass Regulierungen E-Zigaretten für Raucher nicht unattraktiver machen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die MoE deutlich größer wäre, wenn Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität ausgeschlossen worden wären. Zur Reduzierung potenzieller Sicherheitsrisiken werden ein gesetzlicher Grenzwert (z.B. 1%) und Untersuchungen zur Stabilität *in situ* empfohlen.

Dr. Fabian P. Steinmetz
Dipl.-Ing.(FH), MSc, PhD, CBiol, MRSB, MRSC, AFHEA, ERT, DABT
Senior Toxicologist

Dr. James C. Wakefield
BSc(Hons), MSc, PhD, ERT, DABT
Director Technical Services

Job no.: A343/17-31785

Report: 3 of 3

Date: 10/02/2026

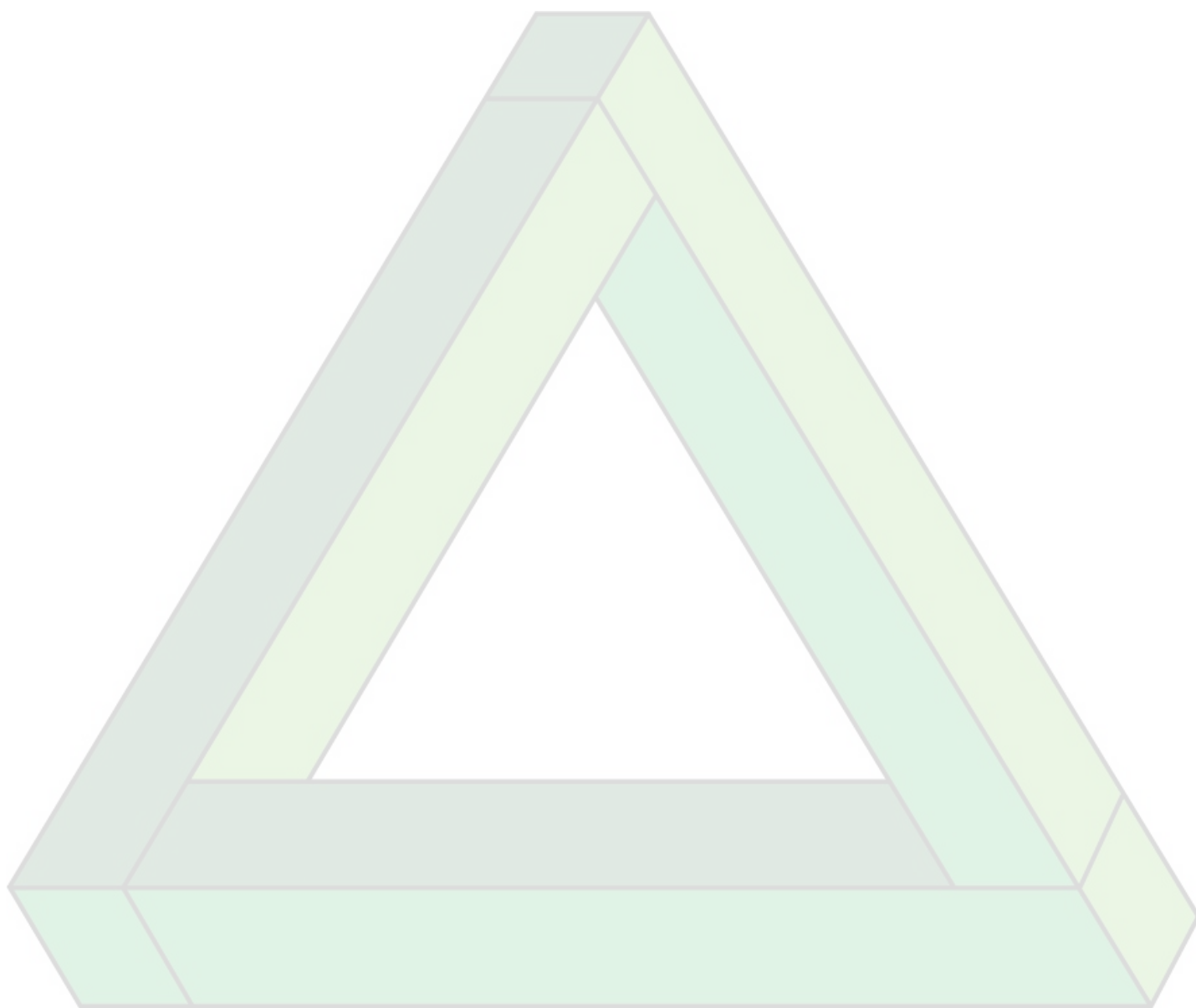
References/Quellen

- Api AM et al. (2022). RIFM fragrance ingredient safety assessment, *N*-[(ethoxycarbonyl) methyl]-*p*-menthane-3-carboxamide, CAS Registry Number 68489-14-5. *Food and Chemical Toxicology* 167: 113275.
- BfR (2025). Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich. Stellungnahme Nr. 010/2025 des Bundesinstituts für Risikobewertung (updated version from 26/03/2025).
- Client (2026). Confidential client data on cooling agents in e-cigarette/e-liquid formulations (n = 470). Data provided on 30/01/2026.
- ECHA (2019). ECHA Dossier publication on ethyl 2-[[[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexane-carbonyl]amino]acetate (EC 695-735-2; CAS 68489-14-5), last updated 07/01/2019. Available at https://chem.echa.europa.eu/100.224.418/dossier-view/521a5ab7-e566-4294-9675-e965742fad99/22a3da7b-f727-4710-97fb-d9904632b58f_22a3da7b-f727-4710-97fb-d9904632b58f?searchText=695-735-2 (last accessed 03/02/2026).
- EFSA (2014). CEF Panel; Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 94, Revision 2 (FGE.94Rev2): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines by JECFA (68th meeting). *EFSA Journal* 12(4): 3622.
- Farsalinos KE et al. (2014). Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Scientific Reports (Nature)* 4: 4133.
- Feng X et al. (2019). Pharmacokinetics behaviors of l-menthol after inhalation and intravenous injection in rats and its inhibition effects on CYP450 enzymes in rat liver microsomes. *Xenobiotica* 49(10): 1183-1191.
- Krishnan-Sarin S et al. (2017). Studying the interactive effects of menthol and nicotine among youth: An examination using e-cigarettes. *Drug and Alcohol Dependence* 180: 193-199.
- Mercier C et al. (2026). Aerosolized THC for medical use: assessing the potential of vaping technology as a drug delivery device. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 115(2): 107758.
- Oldham MJ et al. (2023). Evaluation of the toxicity of WS-5 in a 90-days nose-only exposure in Sprague Dawley rats. *Toxicology Research and Application* 7: 1-17.
- OpenFoodTox (2023). NOEC identified in "ReferencePoints_KJ_2023.xlsx"-document. Available at <https://zenodo.org/records/8120114> (last accessed 30/01/2026).
- PubChem (2026). PubChem's entry on *N*-[(ethoxycarbonyl)methyl]-*p*-menthane-3-carboxamide (CAS 68489-14-5). Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11615984> (last accessed 03/02/2026).
- Rohatagi S et al. (1999). Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *Journal of Clinical Pharmacology* 39(7): 661-663.
- Rosbrook K & Green BG (2016). Sensory effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine & Tobacco Research* 18(7): 1588-1595.
- SCCS/1647/22. Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 12th revision.
- Scheffler S et al. (2025). A new tool for the generation of e-liquid emissions for toxicological assessment. *Food and Chemical Toxicology* 203: 115611.
- Sherkheli MA et al. (2010). Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 13(2): 242-253.
- Soto B et al. (2023). The implications of vitamin E acetate in e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Annals of Thoracic Medicine* 18(1): 1-9.

US FDA (2025). Food & Drug Administration's entry on *N*-[(ethoxycarbonyl)methyl-*p*-menthane-3-carboxamide (CAS 68489-14-5). Available at <https://hfppappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=ETHOXYCARBONYLMETHYLMENTHANECARBOXAMIDE> (last accessed 02/02/2026).

Yang C et al. (2017). Thresholds of Toxicological Concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space. *Food and Chemical Toxicology* 109(1): 170-193.

Yayan J et al. (2024). Comparative systematic review on the safety of e-cigarettes and conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology* 185: 114507.



Anlage 6

Fraunhofer ITEM – Risikobewertung Sucralose (August 2021)

Bericht

Risikobewertung der Exposition mit Chlorpropanolen durch die Inhalation von sucralosehaltige E-Liquid-Dämpfen

Dr. Stefanie Scheffler
Fraunhofer Institut für Toxikologie und
experimentelle Medizin
Nikolai-Fuchs-Str. 1
D-30625 Hannover
Telefon +49 (0)511/53 50 - 366

August 2021

Inhalt

1. Hintergrund.....	3
2. Analytische Ergebnisse.....	3
3. Klassifikation und toxikologische Relevanz.....	3
4. Thermische Zersetzung von Sucralose.....	5
5. Topographie der Verdampfung.....	5
6. Expositionsbewertung.....	6
a. Akute Exposition.....	6
b. Chronische Exposition.....	7
7. Risiko Bewertung.....	8
8. Fazit.....	10
Referenzen.....	11

1. Hintergrund

Sucralose ist ein Süßstoff, der häufig in E-Liquids verwendet wird. Der Süßstoff selbst ist ungiftig, hat keine Gefahreneinstufung und ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. Sucralose zersetzt sich jedoch bei Temperaturen oberhalb von 120 °C [1]. Das BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) hat im April 2019 einen Bericht zur Verwendung von Sucralose in Lebensmitteln veröffentlicht aus dem hervorgeht, dass beim Abbau von Sucralose schädliche Abbauprodukte entstehen können [1]. Die Verwendung in E-Liquids wurde nicht diskutiert.

Im Auftrag des BftG analysierte das Fraunhofer ITEM Proben von verdampftem, sucralosehaltigem E-Liquid und wies die Chlorpropanole 3-Chlorpropan-1,2-diol (3-Monochlorpropan-1,2-ol; 3-MCPD) und 1,3-Dichlorpropan-2-ol (1,3-DCP) nach.

Im Folgenden wird das Gesundheitsrisiko für Verbraucher bewertet, die aufgrund der Verwendung sucralosehaltiger E-Liquids der Exposition mit Chlorpropanolen ausgesetzt sind.

2. Analytische Ergebnisse

Im Labor ASL Analytic Service Laboratory GmbH wurden E-Liquid-Proben mit unterschiedlichen Sucralose-Konzentrationen (0, 0,1, 0,25, 0,5, 1 %) hergestellt und unter Verwendung einer E-Zigarette und einer Rauchmaschine verdampft. Die Versuchsbedingungen wurden hinsichtlich Zugvolumen, Zugfrequenz und Aktivierungszeit variiert.

Die aufgefangenen Aerosole wurden im Fraunhofer ITEM mittels GC-MS qualitativ analysiert.

In allen analysierten Proben konnte 1,3-DCP nachgewiesen werden, in den Proben mit 0,1 % Sucralose und in einer Probe mit 0,25 % Sucralose lag die Konzentration jedoch unter dem niedrigsten Kalibrierstandard. 3-MCPD war in allen Proben mit Sucralose-Konzentrationen von $\geq$ 0,25 % und in einer Probe mit einer Sucralose-Konzentration von 0,1 % nachweisbar, wobei hier die Konzentration auch unterhalb des niedrigsten Kalibrierstandards lag.

Die Ergebnisse der GC-MS-Analyse wurden nicht quantifiziert. Details zur Studie sind im Kurzbericht „Qualitative Bestimmung von Chlorpropanol MCPD und 1,3-DCP in E-Zigaretten-Dampf“ enthalten^[SS1].

3. Klassifikation und toxikologische Relevanz

Gemäß den jeweiligen REACH-Dossiers sind die Komponenten 1,3-DCP und 3-MCPD wie folgt klassifiziert:

Tabelle: CLP Klassifizierung von 1,3-DCP und 3-MCPD

Substanz	CAS	CLP Klassifizierung
3-MCPD	96-24-2	Acute Tox Oral 2 Eye Dam. 1 Muta 2 Carc. 1B Repr. 1B
1,3-DCP	96-23-1	Acute Tox Oral 3 Acute Tox dermal 4

		Carc. 1B
--	--	----------

Für die inhalative Exposition sind folgende Grenzwerte (DNEL und DMEL) für lokale und systemische Effekte festgelegt:

Tabelle 1: Grenzwerte für die Risikobewertung (Arbeiter), Inhalation

	Systemische Effekte		Lokale Effekte	
	Akute Exposition	Chronische Exposition	Akute Exposition	Chronische Exposition
3-MCPD	N/A	0.29 mg/m ³ (DNEL)	N/A	N/A
1,3-DCP	6.2 mg/m ³ (DNEL)	64.68 µg/m ³ (DMEL)	28.3 mg/m ³ (DNEL)	64.68 µg/m ³ (DMEL)

Da die Grenzwerte für die chronische Exposition von Arbeitern für eine Arbeitsdauer von 8 Stunden festgelegt sind, müssen diese Expositionswerte für private Nutzer (Allgemeinbevölkerung) angepasst werden. Daher wird die tägliche Gesamtexposition eines Arbeiters anhand der Arbeitsdauer und einer Inhalationsrate von 1,25 m³/h berechnet. Diese tägliche Gesamtexposition wird als maximale tägliche Aufnahmemenge für die Allgemeinbevölkerung angenommen.

Table 2: Grenzwerte für die Risikobewertung (Allgemeinbevölkerung), Inhalation

	Systemische Effekte		Lokale Effekte	
	Akute Exposition	Chronische Exposition	Akute Exposition	Chronische Exposition
3-MCPD	N/A	2.9 mg/day	N/A	N/A
1,3-DCP	6.2 mg/m ³	0.647 mg/day	28.3 mg/m ³	0.647 mg/day

Die Risikobewertung basiert auf den folgenden kritischen Endpunkten:

Table 3: Kritische Endpunkte für die Klassifizierung von 1,3-DCP and 3-MCPD

		Systemische Effekte	Lokale Effekte
3-MCPD	Akute Exposition	N/A	N/A
	Chronische Exposition	Effekte auf die Fruchtbarkeit	N/A
1,3-DCP	Akute Exposition	Akute Toxizität	Irritation (Atemwege)
	Chronische Exposition	Karzinogenität	Karzinogenität

4. Thermische Zersetzung von Sucralose

Laut Literatur führt die thermische Zersetzung von Sucralose in Gegenwart von Glycerin zur Bildung der drei Chlorpropanole 3-Monochlorpropan-1,2-diol (3-MCPD), 1,2-Dichlorpropanol (1,2-DCP) und 1,3-Dichlorpropanol (1,3-DCP). [2]

El Hage et al. analysierten den Dampf von E-Liquids (PG / VG / H₂O = 26/ 67/ 5 %) mit Sucralose-Konzentrationen von 1 und 5 % unter Verwendung verschiedener E-Zigaretten-Geräten (Widerstand > 1 Ohm, 5 & 11 W und Sub-Ohm (Widerstand < 1 Ohm), 100 - 200 W). Die Autoren quantifizierten die Mengen an erzeugtem 1,3-DCP und 3-MCPD und fanden für das E-Liquid mit 5% Sucralose Ausbeuten von 0,02 - 0,12 µg 1,3-DCP/ Zug und 2 - 16 µg 3-MCPD/ Zug [3]. Die Konzentration von 3-MCPD war in den mit den Sub-Ohm Geräten erzeugten Aerosolen höher (14 - 16 µg/Puff), wobei die Wattzahl keinen Einfluss hatte.

In einer anderen Studie wurden zwei E-Liquids mit Sucralosekonzentrationen von 1 und 5 % verdampft. Für die Erzeugung der Aerosole wurden drei verschiedene Verdampfer mit Widerständen von 1, 6, 1 und 0,5 Ohm verwendet. Die Aerosole enthielten 10 - 40 µg 3-MCPD (1 % Sucralose) sowie 25 - 150 µg 3-MCPD pro ml verdampften E-Liquid (5 % Sucralose), wobei die höchsten Ausbeuten mit dem Sub-Ohm-Gerät erreicht wurden [4].

5. Topographie der Verdampfung

Um die chronische Exposition abschätzen zu können, muss der tägliche E-Liquid-Konsum bekannt sein.

Als Grundlage für die Abschätzung können zwei Parameter verwendet werden: der tägliche E-Liquid-Verbrauch und die Anzahl der Züge an einem Tag. Beide Parameter variieren bei Verwendung verschiedener Geräte als auch bei einzelnen Geräten erheblich aufgrund von Unterschieden in den Dampfparametern (z.B. Durchfluss und Leistung).

Der Flüssigkeitsverbrauch hängt jedoch von der Durchflussrate und der Leistung ab, wie von Korzun et al. beschrieben. Die Autoren fanden einen Flüssigkeitsverbrauch von 5 - 40 mg / Zug in einem einzigen Sub-Ohm-Gerät (KangerTech SubTank Mini Atomizer). Die Autoren begutachteten auch andere Topographiestudien in Bezug auf die Anzahl der täglichen Züge und fanden Zugzahlen zwischen 78 und 236. Sie betrachteten außerdem Zugvolumina aus mehreren Studien und fanden Werte von 40 - 70 ml, wobei 50-55 ml am häufigsten berichtet wurden [5].

In einer anderen Studie beschreiben Farsolinos et al. einen E-Liquid-Verbrauch von 16 mg in 13 Zügen und 219 mg E-Liquid in 43 Zügen, was einem E-Liquid-Verbrauch von 1,23 - 5,1 mg / Zug entspricht. Es wurde ein durchschnittlicher täglicher E-Liquid-Verbrauch von 5 ml angegeben. Die Studie wurde mit e-Go T Vape Pens durchgeführt [6].

Der tägliche E-Liquid-Verbrauch variiert zwischen Verbrauchern erheblich. Laut zwei Umfragen von Farsalinos et al. variiert der Verbrauch zwischen 2 – 5 ml/Tag [7, 8]. Größere Mengen sind jedoch keine Seltenheit, insbesondere wenn Sub-Ohm-Geräte verwendet werden. In einer Umfrage aus dem Jahr 2014 konsumierten 9,9 % der E-Zigaretten-Nutzer mehr als 8 ml E-Liquid pro Tag [9].

Dawkins et al. untersuchten die Dampftopographie von E-Zigaretten-Nutzern mit verschiedenen Geräten, wobei 90% modulare Systeme einschließlich Sub-Ohm-Geräten verwendeten. Der gemeldete tägliche E-Liquid-Verbrauch lag zwischen 2 - 7 ml, mit einem Mittelwert von 4 ml [10].

Dautzenberg et al. führte eine Studie mit einem Vape-Pen durch und berichtete 1 - 1265 tägliche Züge pro Benutzer. 80 % der Zugzahlen lagen jedoch zwischen 16 - 346 Zügen / Tag mit einem Mittelwert von 163 Zügen [11].

Lee et al. berichteten von 38 - 114 Zügen pro Tag bei etablierten Rauchern, die zigarettenähnliche E-Zigaretten verwendeten [12].

In einer Übersicht von Cahours et al., die 46 Studien zur Dampftopographie begutachteten, variierten die Zugvolumina zwischen 45 - 193 ml und die durchschnittliche Anzahl der täglichen Züge lag zwischen 78 und 225. Die Daten beziehen sich hierbei ausschließlich auf Vape Pens und nicht auf modulate Systeme

6. Expositionsbewertung

Für die Expositionsbewertung werden zwei Szenarien betrachtet: die akute (kurzfristige) sowie die chronische (langfristige) Exposition. Beide Szenarien werden im Folgenden beschrieben.

a. Akute Exposition

Bei der Berechnung der akuten Exposition wird die Menge an 1,3-DCP pro Zug berücksichtigt. 3-MCPD wird nicht berücksichtigt, da für diese Komponente keine Grenzwerte für die akute Toxizität verfügbar sind.

Basierend auf den Ergebnissen von El Hage et al. [3], die ein E-Liquid mit einer Sucralose-Konzentration von 5 % verdampft haben, wird unter Berücksichtigung einer linearen Beziehung zwischen Sucralose-Konzentration und Chlorpropanolbildung angenommen, dass bei Verdampfung eines E-Liquids mit 1 % Sucralose 0,024 µg 1,3-DCP pro Zug erzeugt werden.

Basierend auf der Studie von Korzun et al. wird ein Zugvolumen von 50 ml berücksichtigt [5].

Tabelle 4: Parameter zur Berechnung der akuten Exposition

Parameter zur Berechnung der akuten Exposition	
Sucralose-Konzentration im E-Liquid	1 %
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro Zug	0.024 µg
Zugvolumen	50 ml

Die akute Expositions-dosis beträgt daher 0,024 µg 1,3-DCP/50 ml, entsprechend einer Konzentration von 0,48 mg 1,3-DCP/m³ entspricht.

b. Chronische Exposition

Für die Berechnung der chronischen Exposition werden zwei Ansätze in Betracht gezogen, da die in der Literatur angegebenen Werte für die Konzentration von Chlorpropanolen pro Zug und pro E-Liquid-Volumen aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Verdampfungsgeräte nicht korreliert werden können.

El Hage et al. untersuchten die Chlorpropanolkonzentrationen pro Zug und fanden Unterschiede zwischen verschiedenen Verdampfern. Höchste Ausbeuten wurden bei Verwendung von Sub-Ohm-Geräte mit Wattzahlen zwischen 100 und 200 W beobachtet. [3]

In einer Studie von ingé sciences wurden Chlorpropanol-Ausbeuten pro ml verdampftem E-Liquid angegeben. In dieser Studie wurde beobachtet, dass die Ausbeute mit abnehmendem Spulenwiderstand steigt. Die höchsten Ausbeuten wurden bei Verwendung eines Sub-Ohm-Geräts erzielt. [4]

Zunächst wird das täglich konsumierte E-Liquid-Volumen betrachtet. Da der tägliche Konsum stark schwankt, wird die Exposition bei Verdampfung von 1 ml E-Liquid berechnet. Anschließend kann abgeschätzt werden, welches konsumierte Volumen zu einem Gesundheitsrisiko des Verbrauchers führen könnte.

Basierend auf der Studie von ingé sciences wird als Worst-Case eine Menge von 40 µg 3-MCPD pro ml verdampftem E-Liquid mit 1 % Sucralose berücksichtigt. Basierend auf dem in der Studie von El Hage et al. angegebenen Verhältnis zwischen entstandenem 1,3-DCP und 3-MCPD wird eine Menge von 0,23 µg 1,3-DCP angenommen [3].

Für den zweiten Ansatz wird die tägliche Exposition basierend auf der Anzahl der täglichen Züge berechnet. Hierfür wird ein Worst-Case-Wert von 200 Zügen/Tag angenommen. Basierend auf den Daten eines Sub-Ohm-Geräts [3], wird als Worst-Case eine Menge von 0,024 µg 1,3-DCP und 3,2 µg 3-MCPD pro Zug angenommen.

Tabelle 5: Parameter zur Berechnung der chronischen Exposition

Parameter zur Berechnung der chronischen Exposition	
Sucralose-Konzentration im E-Liquid	1 %
Volumen des verdampften E-Liquids	1 ml
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro ml E-Liquid	0.23 µg
Menge an erzeugtem 3-MCPD pro ml E-Liquid	40 µg
Anzahl Züge pro Tag	200
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro Zug	0.024 µg
Menge an erzeugtem 3-MCPD pro Zug	3.2 µg

Basierend auf dem täglichen E-Liquid-Konsum beträgt die resultierende Exposition 0,23 µg 1,3-DCP und 40 µg 3-MCPD pro ml konsumiertem E-Liquid. Bei einem Konsum von 5 ml pro Tag werden Verbraucher mit 1,15 µg 1,3-DCP und 200 µg 3-MCPD pro Tag exponiert. Bei einem Konsum von 10 ml pro Tag erhöht sich die Exposition auf 2,3 µg 1,3-DCP und 0,4 mg 3-MCPD.

Basierend auf der Anzahl der angenommenen 200 Züge pro Tag resultiert eine Exposition von 4,8 µg 1,3-DCP und 0,64 mg 3-MCPD pro Tag.

7. Risiko Bewertung

Table 6: Risiko Bewertung für systemische Effekte von 1,3-DCP

	Ansatz	Referenzwert	Wert	Berechnete tägliche Aufnahme	Berechnete tägliche Aufnahme/ Referenzwert (%)	Akzeptabel (Ja/Nein)
Akute Toxizität		DNEL	6.2 mg/m ³	0.48 mg/m ³	7.7	Ja
Chronische Toxizität	1 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	0.23 µg	0.04	Ja
	5 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	1.15 µg	0.18	Ja
	10 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	2.3 µg	0.36	Ja
	Tägliche Zugzahl	DMEL	0.647 mg/ Tag	4.8 µg	0.74	Ja

Table 7: Risiko Bewertung für systemische Effekte von 3-MCPD

	Ansatz	Referenzwert	Wert	Berechnete tägliche Aufnahme	Berechnete tägliche Aufnahme/ Referenzwert (%)	Akzeptabel (Ja/Nein)
Akute Toxizität		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Chronische Toxizität	1 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	40 µg	1.4	Ja
	5 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.2 mg	6.9	Ja
	10 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.4 mg	13.8	Ja

	Tägliche Zugzahl	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.64 mg	22.1	Ja
--	---------------------	------	-------------	---------	------	----

Tabelle 8: Risiko Bewertung für lokale Effekte von 1,3-DCP

	Approach	Reference value	Value	Estimated uptake	Estimated uptake/ reference value (%)	Acceptable (yes/no)
Acute Toxicity		DNEL	28.3 mg/m ³	0.48 mg/m ³	1.7	Yes
Chronic Toxicity	1 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	0.23 µg	0.04	Yes
	5 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	1.15 µg	0.18	Yes
	10 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	2.3 µg	0.36	Yes
	Number of daily puffs	DMEL	0.647 mg/day	4.8 µg	0.74	Yes

8. Fazit

In dieser Risikobewertung wurde das Gesundheitsrisiko für Verbraucher bewertet, die aufgrund der Verwendung sucralosehaltiger E-Liquids der Exposition mit Chlorpropanolen ausgesetzt sind.

Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Maximaler täglicher E-Liquid-Verbrauch von 10 ml
- Maximale tägliche Anzahl von Zügen: 200
- Puffvolumen: 50 ml

Unter Berücksichtigung der angegebenen Parameter wurde kein gesundheitliches Risiko hinsichtlich akuter und chronischer (Langzeit-)Exposition identifiziert.

Referenzen

1. Bundesinstitut für Risikobewertung, *Süßstoff Sucralose: Beim Erhitzen von Lebensmitteln können gesundheitsschädliche Verbindungen entstehen*, in *BfR-Stellungnahme Nr. 012/2019 des BfR vom 9. April 2019* 2019, BfR.
2. Rahn, A. and V.A. Yaylayan, *Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol*. Food Chemistry, 2010. **118**(1): p. 56-61.
3. El-Hage, R., et al., *Toxic emissions resulting from sucralose added to electronic cigarette liquids*. Aerosol Science and Technology, 2019. **53**(10): p. 1197-1203.
4. ingé sciences, *Research Study Publication: SUCRALOSE Toxicological issues related to its use in vaping products*. 2020.
5. Korzun, T., et al., *E-Cigarette Airflow Rate Modulates Toxicant Profiles and Can Lead to Concerning Levels of Solvent Consumption*. ACS Omega, 2018. **3**(1): p. 30-36.
6. Farsalinos, K.E., et al., *Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities' regulation*. Int J Environ Res Public Health, 2013. **10**(6): p. 2500-14.
7. Farsalinos, K.E., et al., *Impact of Flavour Variability on Electronic Cigarette Use Experience: An Internet Survey*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2013. **10**(12): p. 7272-7282.
8. Farsalinos, K.E., et al., *Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2014. **11**(4): p. 4356-4373.
9. Scheffler, S., et al., *Evaluation of E-Cigarette Liquid Vapor and Mainstream Cigarette Smoke after Direct Exposure of Primary Human Bronchial Epithelial Cells*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2015. **12**(4): p. 3915-3925.
10. Dawkins, L.E., et al., *Self-titration by experienced e-cigarette users: blood nicotine delivery and subjective effects*. Psychopharmacology, 2016. **233**(15): p. 2933-2941.
11. Dautzenberg, B. and D. Bricard, *Real-Time Characterization of E-Cigarettes Use: The 1 Million Puffs Study*. Journal of Addiction Research and Therapy, 2015. **2015**: p. 1-5.
12. Lee, Y.O., et al., *Examining Daily Electronic Cigarette Puff Topography Among Established and Nonestablished Cigarette Smokers in their Natural Environment*. Nicotine & Tobacco Research, 2017. **20**(10): p. 1283-1288.
13. Cahours, X. and K. Prasad, *A Review of Electronic Cigarette Use Behaviour Studies*. Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research, 2018. **28**(2): p. 81-92.

Anlage 5

**REACH24H Consulting Group – Inhalation Risk Assessment of
WS-23 (90-Tage-Inhalationsstudie)**

24h

Inhalation Risk Assessment of WS-23 (CAS No. 51115-67-4) in Electronic Cigarettes

REACH Compliance Services Limited

Date: 2026.02.09

2026

Content

Introduction.....	2
1. Substance identity and basic information	3
2. Hazard characterization.....	5
2.1. Acute toxicity.....	5
2.2. Irritation / Corrosion	6
2.3. Sensitization.....	7
2.4. Repeated dose toxicity.....	8
2.5. Reproductive and developmental toxicity.....	11
2.6. Genotoxicity	11
2.7. Carcinogenicity	11
2.8. Overall hazard characterization	12
3. Exposure assessment.....	13
3.1. Exposure scenario	13
3.2. Estimated WS-23 daily inhalation exposure.....	14
4. Risk characterization: MOE	15
5. Derivation of the acceptable use concentration of WS-23 in e-liquids	17
6. References	18

Introduction

In the present opinion, a health risk assessment was conducted for substances used in electronic cigarettes (e-cigarettes) and refill liquids (e-liquids) that are intended to produce a cooling or cold sensation during inhalation (hereinafter referred to as “cooling agents”). The assessment specifically focuses on the synthetic cooling agent N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide (WS-23; CAS No. 51115-67-4; EC No. 256-974-4), which has been increasingly detected in e-cigarette products across multiple markets.

Given the widespread use of WS-23 in e-cigarette liquids, particularly in disposable devices, and its role as a cooling agent acting on sensory receptors, inhalation represents the primary and most relevant route of exposure for consumers. The present assessment therefore aims to characterize potential health risks associated with inhalation exposure to WS-23 under realistic use conditions of e-cigarettes, taking into account reported concentration ranges, usage patterns, and available toxicological and physicochemical data.

Furthermore, the assessment applies a Margin of Exposure (MOE) approach to evaluate inhalation exposure in relation to an established point of departure (PoD) and predefined acceptable MOE values. Based on this approach, the acceptable use concentration of WS-23 in e-cigarette liquids was also derived, representing the concentration level at which inhalation exposure is not expected to pose an appreciable health risk under the considered exposure scenarios.

1. Substance Identity and Basic Information

1.1.Name

- Chemical name:** Cooling agent WS-23; N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide
- English name:** N,2,3-Trimethyl-2-isopropylbutanamide

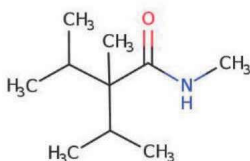
1.2.CAS Number

- CAS No.:** 51115-67-4

1.3.Molecular Formula and Molecular Weight

- Molecular formula:** C₁₀H₂₁NO
- Molecular weight:** 171.29 g/mol

1.4.Molecular Structure



1.5.Physicochemical Properties

At 20°C and 101.3 kPa, WS-23 is a white crystalline powder, nearly odorless, with a strong cooling sensation.

Property	Value	Data Source
Melting point	62.2°C	NICNAS, 2014
Boiling point	251.8°C (at 101.7 kPa)	
Density	1010 kg/m ³ (21 ± 0.5°C)	
Vapor pressure	6.0 × 10 ⁻⁴ kPa (25°C)	
Water solubility	7 g/L (20°C)	
Hydrolysis (pH)	Half-life > 1 year at pH 4–9	
Octanol/water partition coefficient	Log Pow = 2.23	
Adsorption/desorption	Log Koc = 1.67	
Flash point	100°C	

1.6. Substance Characteristics, Uses, and Mode of Action

- **Substance characteristics and use:**

WS-23 is a synthetic cooling agent chemically classified as an aliphatic carboxylic acid amide. Owing to its stable molecular structure, WS-23 exhibits good chemical stability across a wide range of pH values and temperatures, making it suitable for various consumer product formulations. Structurally, WS-23 is based on a 2-isopropyl-N,2,3-trimethylbutanamide backbone, which gives it its cooling properties.

Unlike menthol, WS-23 has little to no intrinsic odor or taste and provides a cooling sensation without significantly altering flavor profiles. This property has led to its widespread use in products where flavor neutrality is desired, such as e-liquids, to simulate a cooling sensation during inhalation and enhance product appeal.

- **Mode of action:**

At the molecular level, WS-23 exerts its effects primarily through activation of the TRPM8 receptor (Transient Receptor Potential Melastatin 8), a sensory ion channel involved in cold perception. TRPM8 is typically activated by low temperatures or chemical agonists such as menthol. As a TRPM8 agonist, WS-23 can induce a sensation of cooling by transmitting “cold” signals to the central nervous system without an actual decrease in temperature, resulting in a subjective cooling effect.

2. Hazard characterization

2.1. Acute toxicity

2.1.1. Acute toxicity: oral

ECHA, 2026: A GLP-compliant acute oral toxicity study conducted equivalently according to OECD Guideline 425 was performed with Sprague–Dawley rats administered WS-23 (purity not specified) in corn oil via oral gavage. Following a screening phase, definitive study groups (5/sex/dose) received doses of 360, 510, 720, or 1,000 mg/kg (males) and 255, 360, 500, or 700 mg/kg (females) and were observed for 14 days. The animals were evaluated for mortality, clinical signs, body weight, and gross pathology. Mortality occurred in males at doses ≥ 510 mg/kg and in females at doses ≥ 500 mg/kg, with deaths occurring primarily within 1 to 3 days post-dosing. Marked clinical signs were observed in treated animals on the day of dosing, with survivors recovering by day 5. Gross necropsy of decedents revealed dark lungs and liver, distended stomach and bladder, and discolored gastrointestinal tracts, while no gross pathological lesions were observed in surviving animals at termination. The study authors identified an LD50 of 533 mg/kg for males and 490 mg/kg for females, corresponding to GHS Category 4 classification. (Reliability = 1, reliable without restriction)

2.1.2. Acute toxicity: inhalation

Wu et al, 2021: An acute inhalation toxicity study conducted equivalently according to OECD Guideline 403 was performed with Sprague-Dawley rats (10/group) exposed to WS-23 (purity $\geq 99\%$) aerosol formulated in a propylene glycol and vegetable glycerin mixture (10:40:50) at a maximum actual concentration of 340 mg/m³ for 4 hours. The aerosol was generated using e-cigarette devices with a mass median aerodynamic diameter (MMAD) of 3.19 μm and a geometric standard deviation (GSD) of 1.90. The animals were evaluated for clinical signs, body weight, and gross pathology immediately after exposure and following a 14-day recovery period. No mortality occurred during the study. All rats exhibited normal breathing without signs of asthma, cough, asphyxia, or abnormal secretions during and after exposure. No significant treatment-related effects were measured on body weights or behavioral activities compared to the control group. No gross pathological lesions were observed in the thymus, heart, lung, esophagus, trachea, liver, spleen, pancreas, stomach, adrenal gland, kidney, bladder, uterus, ovary, prostate, testis, and epididymis at necropsy. The study authors concluded that the test substance induced no obvious abnormalities at the tested concentration. However, despite being described as OECD 403–equivalent, the study does not fully comply with current OECD Guideline 403 requirements. In particular, the test did not include exposure to a limit concentration nor to multiple concentration levels required to derive an LC50 value. As a result, the study provides qualitative information on acute inhalation tolerance but does not allow a quantitative assessment of acute inhalation toxicity in accordance with the guideline.

2.2. Irritation / Corrosion

2.2.1. Skin irritation / corrosion

ECHA, 2026: A primary skin irritation study conducted according to U.S. Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41 (comparable to OECD Guideline 404) was performed with six albino rabbits. The animals were administered 0.5 mL of WS-23 (purity not specified, 0.1% solution in 1% ethyl alcohol) applied to both intact and abraded skin sites under a 1-inch square gauze patch. The application sites were occluded with an impervious material for a 24-hour exposure period. The animals were evaluated for signs of erythema, eschar formation, and edema at 24- and 72-hours post-patch removal. No cutaneous reactions were observed in any animal throughout the study. The mean scores for erythema and edema were 0.0 at all observation time points. The study authors concluded that the test substance is not an irritant to rabbit skin and does not require classification according to EU CLP Regulation. (Reliability = 2, reliable with restrictions)

2.2.2. Eye damage / irritation

ECHA, 2026: An *in vivo* eye irritation study conducted according to U.S. Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.42 was performed with six albino rabbits administered 0.1 mL of WS-23 (purity not specified, 0.1% solution in 1% ethyl alcohol) into the conjunctival sac of one eye. The treated eyes remained unwashed, with the untreated eye serving as a control, and animals were observed for 7 days. The animals were evaluated for corneal opacity, iritis, and conjunctival irritation at 24-, 48-, and 72-hours post-instillation. One animal exhibited a positive reaction characterized by diffuse crimson red coloration of the conjunctivae two days after treatment, and temporary mild conjunctival inflammation was observed in four other animals. One animal showed no observable response throughout the study. All signs of irritation were fully reversible within the 7-day observation period, and mean scores for corneal opacity, iris, and chemosis were approximately 0. The study authors concluded that the test substance gave a negative response for eye irritation and is not classified according to EU CLP Regulation. (Reliability = 2, reliable with restrictions)

2.3. Sensitization

2.3.1. Skin sensitization

ECHA, 2026: A skin sensitization study conducted equivalent to OECD Guideline 406 (Guinea Pig Maximization Test) was performed with male Dunkin-Hartley guinea pigs (10 animals) to evaluate the sensitizing potential of WS-23 (purity not specified). Intradermal induction was performed by injection of 0.1 mL of a test formulation containing 0.1% (w/w) WS-23, prepared at 5% (w/v) in 1% (v/v) aqueous ethanol, emulsified with Freund's Complete Adjuvant (FCA). This was followed by a 48-hour occlusive topical induction with 0.4 mL of a formulation containing 0.1% (w/w) WS-23, prepared at 75% (w/v) in 1% (v/v) aqueous ethanol. For the challenge, 0.1 mL of a formulation containing 0.1% (w/w) WS-23, prepared at 50% (w/v) in 1% (v/v) aqueous ethanol, was applied topically under occlusion for 24 hours. The animals were evaluated for erythema and edema at 24, 48, and 72 hours after challenge patch removal. No positive reactions (erythema or edema) were observed in any of the 10 test animals at any observation time point, although one animal exhibited dryness and sloughing of the epidermis at 72 hours. The study authors concluded that the test substance did not produce any evidence of delayed contact hypersensitivity under the conditions of the test. (Reliability = 1, reliable without restriction)

2.3.2. Respiratory sensitization

No experimental data on respiratory sensitization are available; *in silico* prediction using the QSAR Toolbox indicates a negative potential.

QSAR Toolbox 4.6 [Document 1]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Data Category definition Data Gap Filling Report

Apply View New Delete

Documents

Document 1
IC: 1-MH: 0-P: 0 CAS: 51115674

Filter endpoint tree...

Structure

Structure info
Parameters
Physical Chemical Properties
Environmental Fate and Transport
Ecotoxicological Information
Human Health Hazards
Profiling

Endpoint Specific

Carcinogenicity (genotox and nongen...	No alert found
DNA alerts for Ames, CA and MNT by...	No alert found
Eye irritation/corrosion Exclusion rules...	Undefined
Eye irritation/corrosion Inclusion rules...	Inclusion rules not met
in vitro mutagenicity (Ames test) alert...	No alert found
in vivo mutagenicity (Micronucleus) al...	No alert found
Protein binding alerts for Chromosom...	No alert found
Protein binding alerts for skin sensitiz...	No alert found
Respiratory sensitisation	No alert found
Skin irritation/corrosion Exclusion rule...	Undefined
Skin irritation/corrosion Inclusion rule...	Inclusion rules not met

Predicted by QSAR Toolbox, 2026.

2.4. Repeated dose toxicity

2.4.1. Repeated dose toxicity: oral

- EFSA, 2015: Three oral gavage studies in Sprague–Dawley rats were available for WS-23. These included a 14-day study in groups of six rats per sex at doses of 0, 5, 25, or 50 mg/kg bw administered twice daily in corn oil (Nixon and Alden, 1978), a 14-week study in groups of 30 rats per sex at doses of 0, 10, 50, or 100 mg/kg bw administered once daily in corn oil (Pence, 1980a), and a 14-week study in groups of 30 rats per sex at doses of 0, 1, 2, 5, 10, or 50 mg/kg bw administered once daily in corn oil (Cheng, 1982). Treatment-related hepatic and renal toxicity was observed at doses of 10 mg/kg bw/day and above. Based on histopathological lesions in the kidneys of male rats in the 14-week study by Cheng (1982), the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was determined to be 5 mg/kg bw/day.
- BfR, 2025: Api et al. (2024) conducted a GLP-compliant 90-day oral gavage study in male and female Sprague–Dawley rats exposed to WS-23 at doses of 10, 50, or 100 mg/kg bw/day in corn oil. The study reported significant increases in absolute and relative liver weights in females at the medium and high doses after 6 weeks, and in both sexes at the high dose after 13 weeks. Histopathological examination revealed treatment-related hepatic fatty degeneration and renal tubular nephrosis in males at medium and high doses after 6 weeks, while females exhibited tubular nephrosis without hepatic changes at these doses. After 13 weeks, hepatic fatty degeneration was observed in both sexes at medium and high doses. Based on these liver and kidney effects, the NOAEL was established at 10 mg/kg bw/day.

2.4.2. Repeated dose toxicity: inhalation

- Wu et al, 2021: A subacute inhalation toxicity study, reported to be conducted in accordance with OECD Guideline 413, was performed with Sprague-Dawley rats (20/group) exposed to WS-23 ($\geq 99\%$ purity) aerosol in a vehicle of propylene glycol and vegetable glycerin. Animals were exposed to clean air, vehicle control, or WS-23 at actual mean exposure concentrations of 164.65 ± 1.35 or 342.85 ± 9.55 mg/m³ once daily for 4 weeks, with exposure durations graduated from 60 minutes (Days 1-2) to 90 minutes (Days 3-5) and 120 minutes (Days 6-28). Twelve rats per group were sacrificed immediately following the exposure period, while the remaining animals were monitored during a 28-day recovery period. Particle size measurements indicated MMAD of 3.58 μ m (GSD 2.20) for the low dose and 2.79 μ m (GSD 2.19) for the high dose, satisfying the guideline requirements for respirability. The animals were evaluated for clinical signs, body weight, food consumption, hematology, clinical chemistry, urinalysis, pulmonary function, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) parameters, organ weights, and histopathology. No mortality or abnormal clinical signs were observed throughout the study, and body weights and food consumption were comparable to controls. Hematology and clinical chemistry parameters showed no statistically significant toxicological changes. Urinalysis revealed statistically significant proteinuria and ketonuria in some high-concentration females during the exposure period. Pulmonary function assessments at the end of the exposure period indicated significant increases in expiratory time, relaxation time, and end-expiratory pause, along with decreased peak expiratory flow in treated females compared to solvent controls; however, these functional changes were reversible and not observed at the end of the recovery period. No treatment-related changes were observed in BALF parameters or organ weights. Histopathological examination of the respiratory tract (nose, throat, trachea, lung) and liver revealed no treatment-related lesions. The study authors concluded that WS-23 did not induce significant systemic or local toxicity at the tested concentrations, and identified a NOAEC value of 340 mg/m³. However, although the authors stated that the study was conducted in accordance with the relevant guidelines, this subacute inhalation study was not performed in compliance with the current, validated OECD Guidelines 412/413. In particular, the daily exposure duration was substantially shorter than the 6 h/day specified in the guidelines, which may have reduced the sensitivity for detecting treatment-related toxicity. Consequently, the NOAEC value of 340 mg/m³ derived from this subacute inhalation study was not considered suitable as a key study and was therefore not used for the derivation of toxicological reference values or for the subsequent quantitative risk assessment.
- Technical data from a 90-day subchronic inhalation toxicity study in Sprague-Dawley rats (8/sex/group) are available for WS-23. Although unpublished, the study was conducted following internationally accepted principles for repeated inhalation exposure and used a nose-only aerosol exposure system. The exposure route and duration are considered relevant to e-cigarette use, and the data are therefore suitable for the present risk assessment. The study data were generated specifically for WS-23 and made available for the present risk assessment. Animals were exposed to WS-23 (purity $\geq 99\%$) via aerosol generated by heated aerosolization using a propylene glycol/vegetable glycerin (PG/VG) vehicle. Animals were exposed via a nose-only inhalation system to clean air (negative control), vehicle control, or WS-23 at aerosol concentrations of 44, 81, or 140 mg/m³, corresponding to test material concentrations of 2.5%, 5%, and 10%, respectively. Exposure was conducted once daily for 6 hours per day, 5 days per week for 90 days, followed by a 42-day recovery period. Particle size analysis demonstrated that the WS-23 aerosols were within the respirable range, with MMAD of 0.505

µm (GSD 1.75), 0.493 µm (GSD 1.75), and 0.568 µm (GSD 2.35) for the low-, mid-, and high-dose groups, respectively, meeting the OECD guideline requirements for inhalation studies. Animals were monitored for mortality, general and detailed clinical signs, body weight, food consumption, hematology, clinical chemistry, pulmonary function parameters, organ weights, and histopathology, with evaluations conducted at the end of the exposure period and after the recovery phase. No mortality or treatment-related clinical signs were observed during the exposure or recovery periods. Body weight gain and food consumption were comparable between WS-23–exposed groups and the vehicle controls. Hematological and clinical chemistry parameters showed no dose-related or toxicologically relevant changes at the end of exposure or after recovery. Pulmonary function assessments, including forced vital capacity, expiratory flow parameters, airway resistance, and lung compliance, revealed no treatment-related effects. Absolute and relative organ weights did not differ significantly between exposed and control groups. Histopathological examination of respiratory tissues and major organs revealed mild inflammatory or degenerative findings that occurred across all groups, including controls, and were considered incidental or background lesions unrelated to WS-23 exposure. No treatment-related target organ toxicity was identified. The study authors concluded that repeated inhalation exposure to WS-23 for 90 days did not induce adverse systemic or local effects, and established a NOAEC of 140 mg/m³ under the conditions of this study. For the assessment of inhalation exposure to WS-23 from electronic cigarette use, the 90-day repeated-dose inhalation study conducted in Sprague–Dawley rats is considered the most relevant toxicological dataset currently available. This study employed a nose-only inhalation exposure system, and utilized an aerosol with a particle size distribution within the respirable range, thereby closely reflecting the intended route and physical form of exposure associated with e-cigarette use. In addition, the exposure duration, study length, and comprehensive evaluation of systemic and pulmonary function are appropriate for identifying potential target organ toxicity following repeated inhalation exposure. On the basis of its route relevance, exposure duration, and study length, this 90-day repeated inhalation study was therefore selected as the key study for the inhalation risk assessment of WS-23 in electronic cigarettes. Accordingly, the NOAEC of 140 mg/m³ was adopted as the point of departure (PoD) for the subsequent quantitative risk assessment.

2.5. Reproductive and developmental toxicity

EFSA, 2015: A study of reproductive and teratogenic toxicity in rats at a dose of 0, 10, 50 or 100 mg/kg bw showed no reproductive effects or foetal abnormalities (Pence, 1980b).

2.6. Genotoxicity

Currently, available data do not indicate that WS-23 is genotoxic. *In vitro* genotoxicity studies consistently showed negative results in standard bacterial and mammalian cell assays, including the Ames test using *Salmonella typhimurium* strains TA1535, TA1537, TA1538, TA98, and TA100 (doses 0.5~10 mg/plate, with and without metabolic activation; OECD 471 equivalent; ECHA, 2026), the mouse lymphoma L5178Y forward mutation assay (0.01–1000 µg/mL; EFSA, 2015), and the unscheduled DNA synthesis assay in human WI-38 cells (125–2000 µg/mL; EFSA, 2015). *In vivo* studies in rats showed no chromosomal aberrations in bone marrow cells and no DNA damage in comet assays in female rat kidney cells. A weak, male-specific positive response was observed in the comet assay in male rat kidney cells, which coincided with minor renal changes; this effect was considered of uncertain toxicological significance (FAO & WHO, 2016).

Overall, the available evidence does not demonstrate consistent genotoxic or mutagenic activity for WS-23. Although a limited sex-specific signal was observed in one *in vivo* assay, the overall weight of evidence suggests a low likelihood of genotoxicity.

2.7. Carcinogenicity

Currently, no carcinogenicity data are available. However, the absence of consistent genotoxic activity indicates a low concern for genotoxicity-mediated carcinogenicity, while uncertainties remain regarding long-term carcinogenic potential.

2.8. Overall hazard characterization

The available toxicological database for WS-23 includes acute, repeated-dose, irritation, sensitization, reproductive, and genotoxicity studies covering both oral and inhalation routes of exposure. Acute oral toxicity studies indicate moderate acute toxicity consistent with GHS Category 4, while acute inhalation studies provide qualitative evidence of tolerance at high exposure concentrations but do not allow derivation of quantitative LC50 values due to methodological limitations. WS-23 was not identified as a skin or eye irritant and did not demonstrate skin sensitizing potential in a guinea pig maximization test. No data indicating respiratory sensitization were identified, and *in silico* prediction was negative.

Repeated-dose oral studies consistently identified the liver and kidney as target organs at moderate to high dose levels, with NOAELs ranging from 5 to 10 mg/kg bw/day depending on study duration and design. With respect to inhalation exposure, a subacute inhalation study was considered insufficient for quantitative risk assessment due to deviations from current OECD guideline requirements. In contrast, a 90-day repeated-dose inhalation toxicity study in rats, conducted using a nose-only exposure system and respirable aerosols representative of e-cigarette use, demonstrated no treatment-related systemic or local adverse effects up to the highest tested concentration of 140 mg/m³. This study was therefore considered the most relevant and robust dataset for characterizing repeated inhalation toxicity.

Available reproductive and developmental toxicity data shows no adverse effects, and the overall genotoxicity database does not provide consistent evidence for mutagenic or carcinogenic potential. Taken together, the hazard profile of WS-23 supports the selection of the 90-day inhalation NOAEC of 140 mg/m³ as the appropriate point of departure for the subsequent inhalation risk characterization related to electronic cigarette use.

3. Exposure assessment

3.1. Exposure scenario

3.1.1. Market use of WS-23 in e-cigarettes

WS-23 is widely used as a synthetic cooling agent in e-cigarettes across multiple markets. In the United States, Jabba et al. (2022) reported that disposable products (e.g., Puff Bar) frequently contained WS-23. Some products (e.g., Peach Ice) contained WS-23 levels exceeding labeled nicotine content, with high variability among flavors. In Australia, market surveillance indicated that 100% of tested disposable e-cigarettes contained WS-23, whereas only 9% of bottled e-liquids were positive. Mean concentration in disposable devices was 16.4 mg/mL, with a maximum of 37 mg/mL, independent of flavor descriptors such as “Ice” or “Cool” (Jenkins et al., 2024). According to the EU Common Entry Gate (EU-CEG), among approximately 426,350 registered e-cigarette products, over 78,000 contain WS-23. Of these, 43% contain <1% by weight, 49% contain 1–4% by weight, and 8% contain >4% by weight. Based on these data, a WS-23 content of 4% by weight in disposable e-cigarettes was selected for subsequent quantitative inhalation risk assessment and calculation of acceptable product concentrations under predefined acceptable risk levels.

3.1.2. E-liquid consumption patterns

E-cigarette use patterns vary substantially with respect to user behavior, e-liquid composition, and aerosol generation efficiency, all of which can markedly influence inhalation exposure. To capture realistic variability in daily use, representative exposure scenarios were established based on reported user behavior data and informed by authoritative sources, including SCHEER (2021), Visser et al. (2014, 2015), as well as relevant market survey information.

Based on these data, three user categories reflecting light, average, and heavy use were defined:

- **Light user:** 15 inhalations/day, 1 puff per 4 minutes, total daily exposure 60 min;
- **Average user:** 60 inhalations/day, 1 puff per 2 minutes, total daily exposure 120 min;
- **Heavy user:** 500 inhalations/day, 2 puffs per minute, total daily exposure 240 min

These scenarios are intended to reflect plausible real-world usage patterns and to provide a structured basis for evaluating exposure across a range of consumer behaviors.

3.2. Estimated WS-23 daily inhalation exposure

Using product-specific data provided by the client for e-liquid consumption (9.29 mg per puff, 90% aerosolization) and a WS-23 content of 4% by weight in e-liquid (based on EU CEG data), daily inhalation exposures were calculated assuming an adult respiratory volume of 20 m³/day:

- **Light user:** $15 \text{ puffs/day} \times 9.29 \text{ mg/puff} \times 90\% \times 4\% = 5 \text{ mg WS-23/day}$, converted to **0.25 mg/m³ WS-23/day**;
- **Average user:** $60 \text{ puffs/day} \times 9.29 \text{ mg/puff} \times 90\% \times 4\% = 20 \text{ mg WS-23/day}$, converted to **1 mg/m³ WS-23/day**;
- **Heavy user:** $500 \text{ puffs/day} \times 9.29 \text{ mg/puff} \times 90\% \times 4\% = 167 \text{ mg WS-23/day}$, converted to **8.35 mg/m³ WS-23/day**

4. Risk characterization: MOE

In this inhalation risk assessment for WS-23, the Margin of Exposure (MOE) approach was applied. The MOE is a risk characterization tool used when the derivation of a health-based guidance value (HBGV), such as an ADI, TDI, or DNEL, is not feasible or not appropriate. It is intended to evaluate whether estimated human exposure levels may raise potential health concerns.

The MOE is defined as the ratio between a toxicological reference point, i.e. the Point of Departure (PoD), derived from relevant *in vitro* or *in vivo* studies and representing an exposure associated with a low but measurable adverse effect, and the estimated human exposure (EFSA, 2023). This approach allows specific exposure characteristics to be explicitly considered.

The minimal value required for the MOE to come to a conclusion of no or low concern depends on the hazard information available and on the exposure characteristics and thus will be different for different scenarios. In general, only interspecies and inter-individual differences in susceptibility need to be taken into account in the evaluation of the MOE if no adverse effects are observed at the PoD. Lower MOE values indicate a higher potential level of health concern.

MOE is not a safety threshold below which daily intake is considered safe. Rather, the MOE is used when there are indications of harmful effects, but the available information is not sufficient to derive what amount of the substance can be ingested daily without causing effects on human health.

- For non-genotoxic, non-carcinogenic substances (oral or general exposure routes), an $\text{MOE} \geq 100$ is commonly considered to indicate low concern. This value is based on uncertainty factors accounting for interspecies differences (10-fold, comprising a 4-fold allometric scaling factor and a 2.5-fold remaining interspecies variability factor) and intraspecies variability (10-fold);
- For inhalation exposure, in accordance with ECHA Guidance R.8, the standard 4-fold allometric scaling factor is omitted, as respiratory rates implicitly account for metabolic rate differences across species. Consequently, retaining only the 2.5-fold interspecies toxicodynamic factor alongside the 10-fold intraspecies factor, a baseline $\text{MOE} \geq 25$ is generally considered to indicate low concern.;
- Where additional uncertainties exist in the toxicological database (e.g. missing key studies or limitations in study quality), further uncertainty factors may be applied, resulting in minimum acceptable MOE values in the range of 200–500 or higher;
- For substances with both genotoxic and carcinogenic properties, EFSA considers an $\text{MOE} \geq 10,000$ to be of low concern for public health. This value extends beyond the default 100 to account for uncertainties related to DNA damage, repair capacity, and other factors.

A NOAEC of 140 mg/m³ was selected as the toxicological point of departure, based on a 90-day repeated inhalation study as we discussed in the 2.4. Repeated dose toxicity section. As this value is derived from a subchronic study and extrapolated to a chronic exposure scenario to better cover long-term effects, an additional uncertainty factor of 2 was applied. Starting from the inhalation-specific baseline MOE of 25, this results in a target MOE of ≥ 50 being considered indicative of low concern for this assessment. The omission of the default allometric scaling factor is further supported by the exposure conditions in the 90-day study. The WS-23 aerosol had a MMAD of approximately 0.5 μm , enabling efficient bypass of nasal filtration and substantial alveolar deposition in rats. Given the relatively high respiratory minute volume of rodents relative to their body weight, the internal dose burden is already physiologically maximized at the tested concentrations. Applying an additional metabolic scaling factor would therefore represent a conservative double adjustment. Due to the very different individual daily e-liquid consumption, MOE calculations were carried out with three different WS-23 daily inhalation exposure scenarios as we discussed above:

- **Light user:** $140 \text{ mg/m}^3 / 0.25 \text{ mg/m}^3 \text{ WS-23/day} = 560$;
- **Average user:** $140 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ mg/m}^3 \text{ WS-23/day} = 140$;
- **Heavy user:** $140 \text{ mg/m}^3 / 8.35 \text{ mg/m}^3 \text{ WS-23/day} = 17$

Based on the derived Target MOE of 50, which incorporates scientifically justified adjustments for inhalation dosimetry (exclusion of allometric scaling based on ECHA R.8 and aerosol physics) and study duration extrapolation, the assessment reveals a consumption-dependent safety profile for WS-23 in e-cigarettes.

For light and average users, the resulting MOEs exceeded the target value, indicating a sufficient margin between estimated exposure and the toxicological reference point under these use conditions. In contrast, the MOE calculated for the heavy-use scenario was lower than the target MOE, suggesting a reduced margin of exposure at elevated daily consumption levels.

Overall, these findings indicate that the potential inhalation risk of WS-23 in electronic cigarettes is highly dependent on user behavior and daily consumption patterns. While adequate margins of exposure are observed for light and average use scenarios, heavy use conditions result in narrower margins, which may warrant further consideration in the context of long-term exposure, product formulation, and risk management. Given the remaining uncertainties in the toxicological database for chronic inhalation exposure, the results of the present assessment should be interpreted with appropriate scientific caution.

5. Derivation of the Acceptable Use Concentration of WS-23 in E-liquids

Based on the MOE-based risk characterization presented above, a quantitative derivation of the acceptable use concentration of WS-23 in e-cigarette liquids was subsequently performed. A NOAEC of 140 mg/m³, derived from the 90-day repeated inhalation study, was selected as the toxicological point of departure. To account for extrapolation from subchronic to chronic exposure, an additional uncertainty factor of 2 was applied, resulting in a target MOE of 50.

On this basis, the acceptable daily inhalation exposure compatible with the target MOE was calculated as 2.8 mg/m³ (140 mg/m³ / 50). Assuming a default adult daily respiratory volume of 20 m³, this corresponds to a maximum allowable daily WS-23 intake of 56 mg/day. This value was subsequently used to back-calculate the acceptable WS-23 concentrations in e-cigarette liquids under the defined light, average, and heavy use scenarios. This approach enables translation of the toxicological reference point into product-specific concentration limits across different consumption patterns:

- **For light user:** WS-23 acceptable concentration = 56 mg/day / (15 puffs/day × 9.29 mg/puff × 90%) = 44.652%;
- **For average user:** WS-23 acceptable concentration = 56 mg/day / (60 puffs/day × 9.29 mg/puff × 90%) = 11.163%;
- **For heavy user:** WS-23 acceptable concentration = 56 mg/day / (500 puffs/day × 9.29 mg/puff × 90%) = 1.340%.

Based on the MOE-based approach and the selected toxicological reference point, the acceptable use concentrations of WS-23 in e-cigarette liquids were derived for different user categories to ensure consistency with the target MOE of 50. The resulting values demonstrate a clear dependence on daily consumption patterns, with allowable concentrations decreasing as puff frequency increases. These scenario-specific estimates translate the inhalation-based toxicological limit into practical, product-relevant concentration benchmarks. The derived acceptable concentrations are intended to support exposure-informed formulation assessment and risk management considerations for WS-23 in electronic cigarette products, while acknowledging that they are contingent on the underlying assumptions regarding respiratory volume, usage behavior, and remaining uncertainties in chronic inhalation toxicity data.

Carol Shi

Assessor, Carol Shi
Regulatory Compliance Specialist, Ph.D (Pharmaceutical Science.)
REACH24H CONSULTING GROUP CHINA

Mona Zhang

Verifier, Mona Zhang
European Registered Toxicologist (ERT)
REACH24H CONSULTING GROUP CHINA

6. References

Caitlin Jenkins BSc., Jody Morgan., Celine Kelso. Synthetic Cooling Agents in Australian-Marketed E-cigarette Refill Liquids and Disposable E-cigarettes: Trends Follow the U.S. Market [J]. Nicotine and Tobacco Research, 2024, 26(3): 380-384. Available at:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10882426/pdf/ntad120.pdf>

European Chemicals Agency (ECHA). 2026. REACH dossier of 2-isopropyl-N,2,3-trimethylbutyramide (CAS# 51115-67-4). Available at:
https://chem.echa.europa.eu/100.051.778/dossier-view/dd7e87b6-4bac-4afc-9d22-bf517f415fc0/fcc75c4c-052b-4265-8399-dbe7afacf0cd_8b264b3f-0b9a-4c6f-a414-436a3cc93ff4?searchText=51115-67-4

EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids). 2015. Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). EFSA Journal 2015;13(1):3998, 49 pp. Available at:
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.3998>

EFSA. 2023. Margin of Exposure. Available at:
<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/margin-exposure> (last reviewed date: 27 April 2023)

ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version 2.1. Available at:
https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258

German Federal Institute for Risk Assessment (BfR). 2025. Coolants in e-cigarettes are poorly researched: health impairments possible. Available at:
https://www.bfr.bund.de/assets/01_Ver%C3%B6ffentlichungen/Stellungnahmen_englisch/coolants-in-e-cigarettes-are-poorly-researched-health-impairments-possible.pdf

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2016). Evaluation of certain food additives: eighty-second report of the Joint FAO. World Health Organization. Available at:
<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/003fcc41-98d9-407b-ad67-8d1067ec8da3/content>

Jabba, S. V., Erythropel, H. C., Torres, D. G., et al. Synthetic Cooling Agents in US-marketed E-cigarette Refill Liquids and Popular Disposable E-cigarettes: Chemical Analysis and Risk Assessment [J]. Nicotine and Tobacco Research, 2022, 24(7): 1037-1046. Available at:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9199944/pdf/ntac046.pdf>

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) Public Report of 2-Isopropyl-N,2,3-trimethylbutyramide (INCI name: methyl diisopropyl propionamide), 2014. Available at:
<https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/LTD1716%20Public%20Report%20PDF.pdf>

Tel: +353-1-8899-951 Email: eu@reach24h.com Website: <https://en.reach24h.com>
Paramount Court, Corrig Road, Sandyford, Dublin 18, Ireland

Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). 2021. Opinion on electronic cigarettes. Available at:

https://health.ec.europa.eu/document/download/50b3adac-5451-47c1-8427-ea67e874c970_en

Water Droplet Detection. (2025). Subchronic (90-day) repeated-dose inhalation toxicity study of WS-23 in rats. Study No. HF008. Unpublished study report.

Ze-Hong Wu., Yue-Song Liu., Xin-Duo Li., et al. Acute and subacute inhalation toxicity assessment of WS-23 in Sprague–Dawley rats [J]. J Appl Toxicol, 2021, 41(11): 1826-1838. Available at:

<https://www.sci-hub.ru/10.1002/jat.4166>

Anlage 7

Anlage E.2 – Kostenmodell Erfüllungsaufwand der Wirtschaft

Anlage E.2 – Erfüllungsaufwand der Wirtschaft (einmalig)

Kostenmodell E.2 (Positionslogik) – Szenario: Umsetzung ohne hinreichende Übergangs- und Abverkaufsregel

Grundannahmen (Kurzfassung):

- 30.900 Rezepturen gesamt; 95 % betroffen = 29.355; davon 90 % Reformulierung/Neuqualifizierung = 26.420; 10 % Einstellung = 2.936
- Bestände entlang der Lieferkette: 260 Mio €; Bestandsentwertung bei fehlender Abverkaufsregel: 80 % = 208 Mio €
- Handling: 150 € je Palette; Entsorgung: 500 € je Palette; Warenwert je Palette: 35.000 € (Palettenanzahl ≈ 5.943)
- Personalstundensätze (Rollenmix): RA/Compliance 120 €/h; R&D 110 €/h; QA 100 €/h; PM 100 €/h; Notification 100 €/h; Artwork 70 €/h

Code	Aufwandposition	Fallzahl	Ansatz	Personal (€)	Sach (€)	Rechenweg (Kurz)
E.2.001	Betroffenheitsprüfung/Portfolioanalyse	29.355	2h × 110 €/h	6.458.100 €		29.355 × 220 €
E.2.002	Produktentwicklung/Reformulierung (R&D)	26.420	35h × 110 €/h	101.717.000 €		26.420 × 3.850 €
E.2.003	Qualitätssicherung/Prüfplanung (QA)	26.420	25h × 100 €/h	66.050.000 €		26.420 × 2.500 €
E.2.004	Regulatory/Compliance-Dokumentation	26.420	15h × 120 €/h	47.556.000 €		26.420 × 1.800 €
E.2.005	Projektmanagement/Koordination	26.420	9h × 100 €/h	23.778.000 €		26.420 × 900 €
E.2.006	Verpackung/Artwork/GTIN	26.420	5h × 70 €/h	9.247.000 €		26.420 × 350 €
E.2.007	Notifizierung/Produktmeldung	26.420	1h × 100 €/h	2.642.000 €		26.420 × 100 €
E.2.008	Externe Analytik (Inhaltsstoffe)	26.420	400 € je Reformulierung		10.568.000 €	26.420 × 400 €
E.2.009	Externe Emissions-/Aerosoltests	26.420	800 € je Reformulierung		21.136.000 €	26.420 × 800 €
E.2.010	Externe Stabilität/Shelf-Life	26.420	200 € je Reformulierung		5.284.000 €	26.420 × 200 €
E.2.011	Externe RA/Consulting (Zusatz)	26.420	100 € je Reformulierung		2.642.000 €	26.420 × 100 €
E.2.012	Bestandsentwertung (Rücknahme/Vernichtung)	80 %	–		208.000.000 €	260 Mio × 80 %
E.2.013	Handling/Prozesskosten (Retouren/Sperrlager)	5.943 Paletten	150 € je Palette		891.450 €	(208 Mio / 35.000) × 150
E.2.014	Entsorgung/Vernichtungskosten (CLP)	5.943 Paletten	500 € je Palette		2.971.500 €	(208 Mio / 35.000) × 500

Σ E.2	Summe Personal			257.448.100 €		
Σ E.2	Summe Sach				251.492.950 €	
Gesamt	Einmaliger Gesamtaufwand				508.941.050 €	

Hinweis: Die Positionsnummern E.2.xxx folgen einem etablierten Schema zur Darstellung des Erfüllungsaufwands der Wirtschaft. Die Aufteilung einzelner Arbeitsschritte dient der Transparenz und verändert die Gesamtsumme nicht, sondern differenziert gebündelte Kostenblöcke.