

飼料添加物の効果安全性について

L-カルニチン

平成 30 年 1 月 29 日

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

目 次

1	名称等	2
2	起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況および使用状況等	2
3	効果に関する事項（効果を裏付ける野外応用による試験）	2
3-1	豚	2
3-2	豚	4
3-3	豚	4
3-4	豚	5
3-5	豚	6
4	残留性に関する事項	6
5	安全性に関する事項	7
5-1	毒性試験	7
5-1-1	一般毒性試験	7
5-1-1-1	単回投与毒性試験	7
5-1-1-2	反復投与毒性試験（短期）	7
5-1-1-3	反復投与毒性試験（長期）	8
5-2	特殊毒性試験	8
5-2-1	胎仔器官形成期投与試験（ウサギ）	8
5-2-2	生殖試験（ラット）	8
5-2-3	変異原性試験	9
5-3	対象家畜等を用いた飼養試験	10
6	審議結果	10
7	参照（参考文献及び参考資料）	11

L-カルニチンに関する効果安全性について

1 名称等

一般名：L-Carnitine (L-カルニチン)

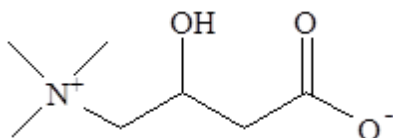
化学名：3-Carboxy-2-hydroxy-N,N,N-trimethyl-1-propanaminium, inner salt (R)

3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-1-プロパンアミニウム、インナーソルト (R)

化学式：C₇H₁₅NO₃ (分子量 161.20)

CAS 番号：541-15-1

化学構造式：



用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

対象家畜：種豚

企業推奨添加量：50 mg/kg

2 起源または発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況および使用状況等

L-カルニチンは、生命活動に必須の微量成分であり、ヒトをはじめとする動物に存在する。体内では、必須アミノ酸のメチオニンと蛋白結合性のリジン为原料基質として生合成され、長鎖脂肪酸をエネルギー源としてミトコンドリアマトリックス内に運搬する役割を果たしている。

L-カルニチンは、食品として国内、欧米等で広く使用されている。家畜、家きん、水産養殖動物及びコンパニオンアニマルに対しての使用は、EU、米国、カナダ、南米、中国及び韓国など 19 カ国以上で、飼料添加物、サプリメント、プレミックスとして幅広い使用実績がある。

3 効果に関する事項（効果を裏付ける野外応用による試験）

3-1 豚

308 頭の母豚を用いて、基礎飼料（対照群）、基礎飼料に L-カルニチンを添加した飼料（妊娠期 100 mg/日、授乳期 50 mg/kg）を給与した。

妊娠中に L-カルニチン添加飼料を給与した群において、出生時の子豚 1 頭あたりの体重は有意に高かった（表 1-1 参照）。また、妊娠中に L-カルニチン添加飼料を給与した群では、授乳期の子豚 1 頭あたりの増体も有意に高かった（表 1-2 参照）。

授乳中に L-カルニチン添加飼料を給与した群では、妊娠中に L-カルニチン添加飼料を給与した場合の比較と異なり、授乳期の子豚 1 頭あたりの増体及び一腹子あたりの増体に有意差は見られなかった（表 1-2 参照）。[参照 1]

表 1-1 妊娠期における L-カルニチンの給与効果

	対照群 (L-カルニチン無添加)	L-カルニチン添加群 (妊娠期 (100 mg/日))	処置間差 (ANOVA)
試験動物数 (頭)	155	153	-
出生子豚 1 頭あたりの 体重 (kg)	1.48	1.58	P<0.01
一腹子あたりの重量 (kg)	14.65	15.45	P<0.09

表 1-2 妊娠期および授乳期の母豚における L-カルニチンの給与効果

	L-カルニチン添加の有無				処置間差 (ANOVA、P<)	
	妊娠 + 授乳 +	妊娠 + 授乳 -	妊娠 - 授乳 +	妊娠 - 授乳 -	妊娠 給与	授乳 給与
試験動物数 (頭)	58	86	75	75	-	-
子豚 1 頭あたりの体重 出生時 (kg)	1.60	1.56	1.51	1.46	0.01	0.17
離乳時 (15 日目) (kg)	4.98	4.96	4.71	4.68	0.01	0.79
増体重 (kg)	3.38	3.41	3.22	3.21	0.03	0.91
一腹子あたりの重量 出生時 (kg)	15.64	15.63	14.84	14.29	0.03	0.55
離乳時 (15 日目) (kg)	44.91	44.30	41.68	41.14	0.07	0.75
増体重 (kg)	29.14	28.49	26.57	26.62	0.12	0.84

表 1-1 と同じ母豚を用いた試験であるが、けが等により除外された豚がいるため、試験動物数の合計が表 1-1 と異なっている。

参考：L-カルニチンの添加量

妊娠期の 100 mg/日は 0.47 mg/kg 体重/日、授乳期の 50 mg/kg は 1.31 mg/kg 体重/日に相当。

3-2 豚

1,547 頭の母豚を用い、基礎飼料（対照群）、基礎飼料に L-カルニチンを 25 mg/kg、50 mg/kg 添加した飼料を、妊娠期及び授乳期に給与した。

出生時の子豚 1 頭あたりの体重及び一腹子あたりの重量は、25 mg/kg 添加群及び 50 mg/kg 添加群において対照群よりも有意に高かった。

離乳時の子豚 1 頭あたりの体重及び一腹子あたりの重量は、25 mg/kg 添加群及び 50 mg/kg 添加群において対照群よりも有意に高かった。（表 2 参照）。[参照 2]

表 2 妊娠期および授乳期の母豚における L-カルニチンの給与効果

		対照群	L-カルニチン添加群	
			25 mg/kg 添加	50 mg/kg 添加
試験動物数（頭）		491	535	521
出生時	子豚 1 頭あたりの体重（kg）	1.40 ^a (0.0098)	1.48 ^b (0.0094)	1.51 ^b (0.0096)
	一腹子あたりの重量（kg）	15.07 ^a (0.18)	16.39 ^b (0.17)	16.78 ^b (0.18)
離乳時 (21 日目)	子豚 1 頭あたりの体重（kg）	5.33 ^a (0.048)	5.72 ^b (0.046)	5.98 ^c (0.047)
	一腹子あたりの重量（kg）	47.5 ^a (0.54)	53.4 ^b (0.52)	55.7 ^d (0.53)

（ ）は標準偏差

各項目（体重・重量）内の、次の異符号間で有意差あり。（Tukey-Kramer test, a-b, b-c: $P < 0.001$, b-d: $P = 0.004$ ）

参考：L-カルニチンの添加量

25 mg/kg 添加は、妊娠期 0.31mg/kg 体重/日、授乳期 0.56mg/kg 体重/日に相当。

50 mg/kg 添加は、妊娠期 0.63mg/kg 体重/日、授乳期 1.13mg/kg 体重/日に相当。

3-3 豚

175 頭の母豚を用いて、基礎飼料（対照群）、L-カルニチンを添加した飼料（妊娠期 125 mg/日、授乳期 250mg/日）を、三出産周期連続で妊娠期及び授乳期に給与した。

表 3 には、三周期の試験結果がまとめて示されている。

出生時の子豚 1 頭あたりの体重及び一腹子当たりの重量は、L-カルニチン添加群において有意に高かった。

離乳時の一腹子当たりの重量は、L-カルニチン添加群において有意に高かった（表 3 参照）。[参照 3]

表 3 妊娠期および授乳期の母豚における L-カルニチンの給与効果

		対照群	L-カルニチン 添加群	処置間差
試験動物数 (頭)		89	86	-
出生時	子豚 1 頭あたりの体重 (kg)	1.38 (0.03)	1.48 (0.03)	P=0.02
	一腹子あたりの重量 (kg)	14.5 (0.5)	16.3 (0.4)	P<0.01
離乳時 (28 日目)	子豚 1 頭あたりの体重 (kg)	7.64 (0.22)	7.97 (0.17)	P=0.23
	一腹子あたりの重量 (kg)	65.5 (2.5)	73.9 (1.96)	P<0.01
授乳期間	子豚 1 頭あたりの増体重 (kg)	6.27 (0.20)	6.52 (0.16)	P=0.32
	一腹子あたりの増重量 (kg)	51.2 (2.2)	57.9 (1.77)	P=0.02

() は標準偏差

参考：L-カルニチンの添加量

妊娠期の 125 mg/日添加は 0.53 mg/kg 体重/日、授乳期の 250 mg/日添加は 1.06 mg/kg 体重/日に相当。

3-4 豚

10 頭の母豚を用い、二出産周期連続で、基礎飼料 (対象群)、基礎飼料に L-カルニチンを 50mg/kg 添加した飼料を、分娩 2 週間前から離乳時まで給与した。

初産で生まれた子豚では、出生時から離乳時までの子豚 1 頭あたりの増体量及び一腹子あたりの重量は、L-カルニチン添加群において、有意に高かった。

二産で生まれた子豚では、出生時から離乳時までの子豚 1 頭あたりの増体量及び一腹子あたりの増体量に有意差はなかった (表 4 参照)。[参照 4]

表 4 妊娠期および授乳期の母豚における L-カルニチンの給与効果

		対照群	L-カルニチン添加区 (50 mg/kg 飼料)	処置間差 (ANOVA)
試験動物数 (頭)		5	5	-
初産	離乳時までの子豚 1 頭あたりの増体量 (kg)	3.8	4.5	P<0.05
	離乳時までの一腹子あたりの増体量 (kg)	36.3	43.3	P<0.05
二産	離乳時までの子豚 1 頭あたりの増体量 (kg)	4.2	4.4	P>0.05
	離乳時までの一腹子あたりの増体量 (kg)	40.1	52.8	P>0.09

参考：L-カルニチンの添加量

50 mg/kg 添加飼料の給与は、1.13 mg/kg 体重/日に相当。

3-5 豚

40 頭の初産豚を用い、基礎飼料（対照群）、L-カルニチンを添加した飼料（添加量は、妊娠期 125 mg/日、授乳期 250 mg/日）を給与した。

出生時の子豚 1 頭あたりの体重は、L-カルニチン添加群において有意に低かった。

離乳時の子豚 1 頭あたりの体重は、L-カルニチン添加群において有意に高かった。

授乳期間の増体は、L-カルニチン添加群が有意に高かった（表 5 参照）。[参照 5]

表 5 妊娠期および授乳期の母豚における L-カルニチンの給与効果

子豚 1 頭あたり	初産目		二産目		処置間差 (F-test)
	対照群	L-カルニチン 添加群	対照群	L-カルニチン 添加群	
試験動物数（頭）	13	13	10	10	-
出生時体重（kg）	1.54 (0.06)	1.39 (0.06)	1.70 (0.07)	1.53 (0.07)	P<0.05
離乳時体重（kg）	7.60 (0.21)	8.11 (0.21)	10.81 (0.24)	11.43 (0.24)	P<0.05
授乳期間の増体重（kg）	6.11 (0.21)	6.77 (0.21)	9.14 (0.24)	9.92 (0.24)	P<0.01

（ ）は標準誤差

参考：L-カルニチンの添加量

妊娠期の 125 mg/日は 0.59 mg/kg 体重/日、授乳期の 250 mg/日は 1.15 mg/kg 体重/日に相当。

4 残留性に関する事項

肥育期の豚 96 頭を用い、0、25、50、75、100、125mg/kg 飼料の各濃度で L-カルニチンを添加した飼料を肥育期間中給与し、組織中の含有量を測定した。

含有量が一番多かった背最長筋中のカルニチン濃度は表 6 のとおりであり、L-カルニチンは生体内で合成されている物質であるため、無添加群でも 160mg/kg の含有が認められた。50mg/kg 添加群（2.1mg/kg 体重/日）では 230mg/kg、125mg/kg 添加群（5.1mg/kg 体重/日）では 360mg/kg の含有が認められた（表 6 参照）。[参照 6]

表 6 L-カルニチン量を給与した場合の残留

	豚へ給与した L-カルニチン量（mg/kg 飼料）					
	0	25	50	75	100	125
背最長筋中の L-カルニチン量 (mg/kg)	160	210	230	280	300	360

5 安全性に関する事項

5-1 毒性試験

主に L-カルニチン塩酸塩を用いた試験結果が提出された。L-カルニチン塩酸塩は、体内で L-カルニチンと塩酸に解離し L-カルニチンとして吸収されることから、これらの試験結果より L-カルニチンの評価をすることが可能と考えられた。

5-1-1 一般毒性試験

5-1-1-1 単回投与毒性試験

ラット、マウス、ウサギにおける L-カルニチン塩酸塩の急性毒性試験の結果を表 7 に示した。

表 7 ラット、マウス、ウサギにおける L-カルニチン塩酸塩の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
ラット (5 週齢)	経口	雄：6,900 (5,630) 雌：6,890 (5,622)	[参照 7]
ラット (10 日齢)	経口	雄：4,374 (3,569) 雌：4,578 (3,736)	[参照 8]
ラット (22 日齢)	経口	雄：6,127 (5,021) 雌：6,299 (5,162)	
マウス	経口	雄：8,200 (6,720) 雌：8,000 (6,556)	[参照 9]
	静脈内投与	雄：3,100 (2,540) 雌：3,640 (2,983)	
	皮下投与	雄：4,400 (3,606) 雌：4,320 (3,540)	
	腹腔内投与	雄：1,690 (1,384) 雌：1,800 (1,475)	
ウサギ	経口	雄：5,400 (4,425) 雌：6,000 (4,917)	
	静脈内投与	雄：1,300 (1,065) 雌：1,200 (983)	

() 内の数値は、L-カルニチンに換算したもの。

5-1-1-2 反復投与毒性試験（短期）

ラット（SD 系、1 群あたり雌雄各 25 匹）を用い、100、450、1,500、5,000mg/kg 体重/日の濃度で L-カルニチン塩酸塩を 91 日間連続経口投与した。

その結果、5,000mg/kg 投与群では死亡率の上昇が観察され、1,500、5,000mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制や軟便等が観察された。

以上の結果より、NOAEL は 450 mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 367 mg/kg 体重/日）と考えられた。[参照 10]

5-1-1-3 反復投与毒性試験（長期）

ラット（SD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いて、100、272、737、2,000 mg/kg 体重/日の濃度で L-カルニチン塩酸塩を 12 か月間経口投与した。

その結果、2,000 mg/kg 投与群では、死亡率の上昇等が観察され、737 mg/kg 投与群では血小板減少等が観察された。

死亡比率、雌雄ラットの軟便及び異常呼吸音、飼料摂取量の減少、体重増加の抑制は対照群に比し、有意に高かった。以上の結果から NOAEL は 272 mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 222 mg/kg 体重/日）であった。[参照 11]

5-2 特殊毒性試験

5-2-1 胎仔器官形成期投与試験（ウサギ）

ウサギ（日本白色系、雌 14 匹）を用い、100 mg/kg 体重/日、316 mg/kg 体重/日、1,000 mg/kg 体重/日の濃度で L-カルニチン塩酸塩を妊娠 6～18 日に経口投与した。

試験の結果、1,000 mg/kg 投与群では、軟便や下痢症状が認められた。

胎仔に対する発育抑制、L-カルニチン塩酸塩によると考えられる催奇形性作用は認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は、母胎 316mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 258 mg/kg 体重/日）、胎仔 1,000mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 816 mg/kg 体重/日）と判断された。[参照 12]

5-2-2 生殖試験（ラット）

ラット（SD 系、雌 24～25 匹/群）を用いて、100 mg/kg 体重/日、548 mg/kg 体重/日、3,000 mg/kg 体重/日の濃度で L-カルニチン塩酸塩を妊娠 17 日から分娩後 21 日に経口投与した。

試験の結果、3,000 mg/kg 投与群では、生殖能は影響を受けないが、飲水量の増加、肝臓重量の増加が認められ、548mg/kg 投与群では、飲水量の増加が見られた。

また、548 mg/kg 体重/日以上投与によって仔ラットの体重増加抑制が認められた。

以上の結果より、無毒性量は、母ラット 100 mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 82 mg/kg 体重/日）、次世代の発育に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日（L-カルニチン換算量 82 mg/kg 体重/日）と判断された。[参照 13]

5-2-3 変異原性試験

L-カルニチン塩酸塩の変異原性試験の結果はいずれも陰性であった（表 8 参照）。
[参照 14]

表 8 変異原性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照
DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> H17 (rec+) 組換え修復 機構保存株 M45 (rec-)	0、50、250、500、2,500、 5,000µg/plate	陰性	参照 14
復帰変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98、 TA1535、TA1537、 TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0、50、250、500、1,000、5,000、 10,000µg/plate	陰性	参照 14
染色体異常試験	チャイニーズハムスタ ー由来 V79 細胞	0、2.5、5、10 (-S9) 24、48h 培養 0、8.3、16.7、33.3µg/mL (+S9) 24h 培養	陰性	参照 14

5-3 対象家畜等を用いた飼養試験

LW 種の豚（去勢雄、雌、60 日齢）を用い、基礎飼料（対照群）、基礎飼料に L-カルニチンを 1,000、3,000 mg/kg 添加した飼料を 8 週間給与した。

増体量、飼料摂取量、飼料要求率は、いずれも各群間に有意差は認められなかった。一般状態観察、血液学的検査及び生化学的検査では、カルニチン添加群において白血球数の減少、3,000 mg/kg 添加群において乳酸脱水素酵素の上昇が見られたが、いずれも豚が示す正常値の範囲内での変動であった（表 9 参照）。[参照 15]

表 9 豚用飼料に添加したときの L-カルニチンの安全性

	対照群	L-カルニチン添加群	
		1000 mg/kg 添加	3000 mg/kg 添加
増体量 (kg/頭)	42.0	46.7	41.5
飼料摂取量 (kg/頭)	116.9	135.4	122.1
飼料要求率	2.79	2.90	2.96
赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7.38 $\pm$ 0.33	7.50 $\pm$ 0.45	7.18 $\pm$ 0.44
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	22.1 $\pm$ 5.2 ^a	17.9 $\pm$ 2.2 ^b	16.5 $\pm$ 2.9 ^b
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	12.6 $\pm$ 0.7	12.9 $\pm$ 0.5	12.5 $\pm$ 0.8
ヘマトクリット値 (%)	48.9 $\pm$ 3.8	51.8 $\pm$ 2.1	49.4 $\pm$ 2.8
リンパ球 (白血球百分比、%)	54.1 $\pm$ 12.9	54.9 $\pm$ 10.0	53.3 $\pm$ 14.1
乳酸脱水素酵素 (IU/L)	741 $\pm$ 97 ^b	764 $\pm$ 215 ^b	1190 $\pm$ 525 ^a
GOT* ¹ (IU/L)	<10~108	<10~20	43 $\pm$ 30
GPT* ² (IU/L)	40 $\pm$ 18	42 $\pm$ 13	47 $\pm$ 22
アルカリ性フォスファターゼ (IU/L)	168 $\pm$ 44	156 $\pm$ 37	166 $\pm$ 35
中性脂肪 (mg/dL)	<25	<25	<25~33
総タンパク質 (mg/dL)	7.0 $\pm$ 0.3	6.8 $\pm$ 0.4	7.0 $\pm$ 0.2

増体量、飼料摂取量、飼料要求率は平均値。血液学的、生化学的検査の値は平均値 $\pm$ 標準偏差。

異符号間で有意差あり。(増体量、飼料摂取量、飼料要求率は乱塊法、血液学的、生化学的検査は one-way ANOVA、LSD test, P<0.05)

*1 GOT: グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

*2 GPT: グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ

6 審議結果

L-カルニチンの効果安全性について審議した。

「飼料の栄養成分その他の有効成分の補給」を本剤の効果とし、飼料に添加することは適当であると判断された。

①本剤の効果：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

②給与対象：種豚

7 参照（参考文献及び参考資料）

1. Effects of L-Carnitine Fed During Gestation and Lactation on Sow and Litter Performance (R. E. Musser) (J. Anim. Sci. 1999)
2. Effects of dietary supplementation of L-carnitine on the reproductive performance of sows in production stocks (A. Ramanau) (2008)
3. REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF SOWS SUPPLEMENTED WITH DIETARY L-CARNITINE OVER THREE REPRODUCTIVE CYCLES (A. RAMANAU) (2002)
4. 産歴の多い繁殖雌豚の分娩前後に L-カルニチンを短期給与することが母豚の体重変化および子豚の成長に及ぼす影響（池田修平）（2012）
5. Supplementation of Sows with L-Carnitine during Pregnancy and Lactation Improves Growth of the Piglets during the Suckling Period Through Increased Milk Production (A. Ramanau) (2004)
6. Effect of dietary L-carnitine on growth performance and body composition in nursery and growing-finishing pigs (K. Owen) (2001)
7. l-塩化カルニチンのラットにおける急性毒性試験（N. NARITA）（1998）
8. l-塩化カルニチンの 10 日齢、22 日齢及び 5 週齢ラットにおける急性毒性試験（S. KUDOW）（1988）
9. l-塩化カルニチンのマウス、ウサギにおける急性毒性（K. TOSHIDA）（1988）
10. l-塩化カルニチンのラットにおける亜急性毒性試験（J. YAMATE）（1988）
11. l-塩化カルニチンのラットにおける慢性毒性試験（S. KUDOW）（1988）
12. l-塩化カルニチンのウサギにおける胎仔器官形成期投与試験（I. TOTENO）（1988）
13. l-塩化カルニチンの周産期及び授乳期経口投与によるラットにおける生殖試験（M.ITABASHI）（1988）
14. l-塩化カルニチンの変異原性に関する研究（Y.HAMAI）（1988）
15. L-カルニチンの豚を用いた飼養試験（日本科学飼料協会）（2006）