

(案)

動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質[※]
評価書

L-カルニチン

2015年3月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が
定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 吸収・分布・代謝・排泄	8
(1) マウス	8
(2) ラット	9
(3) イヌ	14
(4) 代謝経路	17
(5) 豚	17
(6) ヒト	18
2. 残留試験	19
(1) 豚	19
(2) 食品中残留に関する報告	22
3. 毒性に関する知見	22
(1) 遺伝毒性試験	22
(2) 急性毒性試験	23
(3) 亜急性毒性試験	24
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	26
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) ヒトにおける知見	31
(7) 対象動物を用いた安全性試験	32
4. 国際機関等における評価	32
(1) EFSA における評価	32
(2) 日本における評価	32

Ⅲ. 食品健康影響評價	33
▪ 別紙 1：代謝物略称	34
▪ 別紙 2：検査値等略称.....	35
▪ 参照.....	36

〈審議の経緯〉

2014年	5月	14日	厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0512第4号）、関係資料の接受
2014年	5月	15日	農林水産大臣から飼料添加物としての指定並びに基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（26消安第404号）、関係資料の接受
2014年	5月	20日	第515回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	7月	17日	第89回肥料・飼料等専門調査会
2014年	12月	5日	第96回肥料・飼料等専門調査会
2015年	3月	24日	第554回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷進（委員長*）
佐藤洋（委員長代理*）
山添康（委員長代理*）
三森国敏（委員長代理*）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

*：2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2013年10月1日から）

津田修治（座長*）
今井俊夫（座長代理*）
荒川宜親 戸塚恭一
池康嘉 中山裕之
石原加奈子 細川正清
今田千秋 宮島敦子
桑形麻樹子 宮本亨
小林健一 山田雅巳
下位香代子 山中典子
高橋和彦 吉田敏則

*：2013年10月10日から

〈第 89 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木英明

〈第 96 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木英明

要 約

飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、「L-カルニチン」（CAS No.541-15-1）を飼料添加物に指定すること、同法第 3 条第 1 項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定すること、並びに食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）に L-カルニチンを定めることについて、飼料添加物指定審査用資料及び EFSA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関与する。主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓、腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は 0.77 mg/kg 体重/日と推定されており、この摂取量はヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である 2 g/日（33.3 mg/kg 体重/日）より低い。また、EFSA では、L-カルニチンの実用的濃度での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。さらに、ヒトの経口投与試験において、ヒトの腸管における L-カルニチンの吸収は投与量 2 g（33.3 mg/kg 体重）で飽和していると考えられる。これらのことから、食品を介してヒトが L-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられる。

L-カルニチンは、日本において 2002 年から医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（消化器官用薬）

飼料添加物（繁殖雌豚用飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 有効成分の一般名

和名：L-カルニチン

英名：L-Carnitine

3. 化学名

IUPAC

英名：(3*R*)-3-hydroxy-4-(trimethylazaniumyl) butanoate

CAS (No.541-15-1)

英名：3-carboxy-2-hydroxy-*N,N,N*-trimethyl-1-propanaminiumhydroxide, innersalt(R) (参照 1)

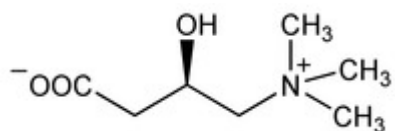
4. 分子式

$C_7H_{15}NO_3$ (参照 2)

5. 分子量

161.20 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

L-カルニチンは生体に必須な常在成分として、ヒトを始めとするあらゆる動物に存在する。植物における含有量は少なく、動物の筋肉及び肝臓に多く含まれ、主に肉や乳製品から摂取される。また、メチオニン及びリジンを基質として肝臓及び腎臓等において生合成される。

L-カルニチンの主作用は、長鎖脂肪酸をミトコンドリアマトリクス内に輸送することであり、脂肪酸のβ酸化を経てエネルギー（ATP）が産生される。（参照 1、3）

日本においては、カルニチン塩化物が牛、豚、鶏、めん羊、山羊、馬等を対象とした下痢等の消化器疾患における症状改善を適応症とした動物用医薬品の一成分として使用されている。（参照 4）ヒト用医薬品としては、L-カルニチン及びL-カルニチン塩

化物を有効成分とする製剤が承認されている。(参照 5、6、7) また、L-カルニチンは医薬品的効能効果を標ぼうしない限り、食品分野での利用が可能となっている¹。

海外では、EU、米国、カナダ、南米、中国、台湾、韓国等において、牛、豚、鶏、魚類等を対象としたL-カルニチン又はL-カルニチン酒石酸塩を有効成分とする飼料添加物又はサプリメントが使用されている。また、欧米諸国を中心として1980年代から、ヒトのサプリメントや機能性食品成分として使用されている。(参照 1、8)

今回、農林水産省から、L-カルニチンを飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和28年法律第35号)第2条第3項の規定に基づき、豚(繁殖豚)に使用する飼料添加物に指定すること、並びに同法第3条第1項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定することについて、また、厚生労働省から、L-カルニチンを食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)に指定することについて、それぞれ食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EFSA 評価書、飼料添加物指定審査用資料等を基に、L-カルニチン等に関する主な科学的知見を整理した。

代謝物略称及び検査値等略称を別紙1及び2に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

L-カルニチンは、主に小腸から拡散と輸送体を介して体内に吸収される。血中では遊離のL-カルニチンとアシル基を結合したアシルL-カルニチンが存在し、アシルL-カルニチンの多くはアセチルL-カルニチンである。遊離L-カルニチン及びアセチルL-カルニチンは輸送体を介して組織に取り込まれる。また、腎尿細管において90%以上が再吸収される。L-カルニチンの排泄は、主にアシルL-カルニチン類として尿中排泄される。(参照 3、9)

(1) マウス

マウス(C57BL/6系、齢不明、雄6匹/群)にカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチンを4週間飲水投与(10 mmol/L(2 mmol/kg 体重/日相当))した。対照群として非投与群を設定した。投与1週目と2週目の間で尿を24時間採取した。投与4週間後に、血液及び骨格筋(ヒラメ筋と腓腹筋)を採取した。血漿、尿及び骨格筋

¹ 「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(平成14年11月15日付け医薬発第1115003号厚生労働省医薬局長通知)において「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」に追加され、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)」の取り扱いの改正について」(平成14年12月25日付け食基発第1225001号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知)において「一般に食品として飲食に供されるものであって添加物として使用される物」として扱われることとなった。

中のカルニチン濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 1 に示した。投与群において血漿中及び尿中の総カルニチン濃度が対照群より有意に高かったが、骨格筋のカルニチン濃度に群間に差はみられなかった。

マウスへのカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチンの経口投与により、血漿又は尿中の総カルニチン濃度は増加したが、骨格筋中のカルニチン含量には影響しなかった。(参照 10)

表 1 マウスにおけるカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチン 4 週間飲水投与後の血漿、尿及び骨格筋中総カルニチン濃度

群	血漿 ($\mu\text{mol/L}$)	尿 ($\mu\text{mol/kg}$ 体重/日)	骨格筋 ($\mu\text{mol/kg}$ 体重)	
			赤筋	白筋
カルニチン	47.7 \pm 1.8 ^a	417 \pm 143 ^a	309 \pm 59	207 \pm 14
アセチルカルニチン	47.6 \pm 1.6 ^a	390 \pm 76 ^a	359 \pm 56	169 \pm 20
プロピオニルカルニチン	42.7 \pm 1.6 ^a	448 \pm 36 ^a	249 \pm 43	152 \pm 14
対照	36.4 \pm 1.4	24 \pm 4	291 \pm 31	195 \pm 17

n=6 平均 \pm 標準誤差

a : 対照群と比較して統計学的有意差あり (unpaired two-tailed Student's *t* test, $P < 0.05$)。

(2) ラット

① 吸収

ラット (SD 系、雌雄、6 週齢、匹数不明) に [carboxyl-¹⁴C]² 又は [N-methyl-¹⁴C]³ L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与 (30 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (30 mg/kg 体重) した。経口投与においては、[carboxyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群では、投与後 4~8 時間まで血中濃度が定常状態となり、 $T_{1/2}$ は雄で 6.42 日、雌で 6.79 日と雌雄間に大きな差はみられなかった。[N-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群においても、投与後 4~8 時間まで血中濃度が定常状態であった。静脈内投与においては、[carboxyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群では消失相 $T_{1/2}$ は雄で 9.34 日、雌で 9.94 日、[N-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群では雄で 8.21 日、雌で 7.50 日であった。(参照 11)

② 分布

a. 単回投与試験

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 4 匹/群) に [carboxyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、全身への分布を検討した。放射活性の分布はほぼ全

²カルボニル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの

³メチル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの

身に認められ、投与6～24時間後にほとんどの組織において分布濃度は最高となった。投与6時間後では、肝臓、腎臓及びハーダー腺の濃度が高かった。投与24時間後においても同様であったが、ハーダー腺、心臓及び骨格筋の濃度が増加していた。脳における濃度は比較的lowかった。また、性差はみられなかった。雄の組織における分布を表2に示した。(参照11)

表2 雄ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の組織内分布 (F値)

組織	投与後時間 (時間)			
	1	6	24	72
血液	5.32 ± 0.70	9.48 ± 1.07	7.37 ± 0.47	5.23 ± 0.78
血漿	7.32 ± 0.47	14.42 ± 2.39	10.10 ± 1.01	4.44 ± 0.36
脳	0.56 ± 0.17	2.24 ± 0.44	3.63 ± 0.63	5.30 ± 1.20
下垂体	5.80 ± 1.25	14.74 ± 2.47	20.56 ± 4.47	11.56 ± 1.37
ハーダー腺	5.21 ± 0.32	41.69 ± 7.34	73.93 ± 2.09	55.75 ± 4.70
顎下腺	11.58 ± 0.76	48.40 ± 8.86	33.24 ± 9.56	27.96 ± 4.81
舌下腺	未測定	未測定	27.60 ± 10.74	26.85 ± 3.67
甲状腺	10.22 ± 2.96	35.96 ± 6.04	32.95 ± 7.09	30.78 ± 5.48
胸腺	3.90 ± 0.77	19.62 ± 1.19	20.10 ± 7.60	17.77 ± 3.64
心臓	2.73 ± 0.31	21.29 ± 3.25	41.13 ± 13.69	43.52 ± 14.66
肺	8.03 ± 1.31	26.92 ± 2.10	31.93 ± 7.58	19.37 ± 2.13
肝臓	50.35 ± 7.40	56.62 ± 2.86	39.08 ± 4.07	18.94 ± 3.00
脾臓	13.18 ± 5.48	28.41 ± 2.94	23.70 ± 4.70	19.25 ± 6.04
膵臓	4.41 ± 1.10	20.13 ± 1.76	20.88 ± 5.25	13.95 ± 2.50
腎臓	79.43 ± 10.57	86.15 ± 11.05	47.09 ± 8.08	25.34 ± 4.68
副腎	12.33 ± 2.09	31.92 ± 10.88	25.72 ± 9.05	17.04 ± 3.81
精巣	1.93 ± 0.76	8.52 ± 0.40	10.89 ± 1.84	11.31 ± 3.03
広頸筋	未測定	未測定	36.35 ± 7.27	35.22 ± 6.46
大臀筋	2.29 ± 0.22	15.47 ± 3.50	23.66 ± 8.27	31.96 ± 2.33
胃 (含内容物)	679.41 ± 80.09	49.25 ± 6.79	25.68 ± 2.21*	15.39 ± 2.21*
小腸 (含内容物)	1,936.89 ± 171.50	542.00 ± 79.66	*	*
盲腸 (含内容物)	380.29 ± 146.58	1,717.11 ± 253.65	*	*
大腸 (含内容物)	190.05 ± 110.49	1,599.99 ± 439.16	*	*
毛・皮	2.23 ± 0.30	12.54 ± 1.34	12.20 ± 2.79	10.68 ± 2.22
カーカス ⁴	11.74 ± 3.35	45.06 ± 3.05	61.92 ± 3.86	57.88 ± 4.61

平均値 ± 標準偏差

⁴組織・臓器を取り除いた残渣

F 値：組織中放射濃度(dpm/g)を計算した後、体重及び投与放射能の違いを補正するため、次の式により算出した数値

$$F \text{ 値} = \frac{\text{組織中放射能濃度(dpm/g)}}{\text{投与放射能(dpm)}} \div \text{体重(g)} \times 100$$

*: 投与 24 時間後以降は、胃、小腸、盲腸、大腸及びそれらの内容物を合わせて測定した。

b. 反復投与試験

ラット (SD 系、雄、4 匹/群) に[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を 21 日間強制経口投与 (30 mg/kg 体重/日) し、体内分布を検討した。体内分布に性差はみられなかった。投与 72 時間後には、ハーダー腺及び骨格筋に他の組織よりも比較的高い分布がみられた。雄の体内分布を表 3 に示した。(参照 12)

表 3 雄ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物 21 日間強制経口投与後の組織内分布 (×10⁴dpm/g 又は dpm/mL)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	1	6	72	168
血液	3.86 ± 0.43	4.08 ± 0.12	2.84 ± 0.23	1.77 ± 0.06
血漿	4.93 ± 0.18	5.09 ± 0.49	2.41 ± 0.18	1.36 ± 0.12
脳	4.76 ± 0.50	5.31 ± 0.40	4.81 ± 0.65	3.87 ± 0.43
下垂体	10.56 ± 1.87	11.82 ± 1.76	7.93 ± 1.24	7.17 ± 0.68
ハーダー腺	43.49 ± 3.80	51.72 ± 3.27	21.97 ± 1.66	15.37 ± 2.41
顎下腺	18.10 ± 2.07	20.59 ± 3.15	13.76 ± 1.48	10.16 ± 1.04
舌下腺	未測定	未測定	14.33 ± 3.80	10.26 ± 0.88
甲状腺	22.84 ± 2.09	23.49 ± 3.23	20.22 ± 1.33	13.55 ± 1.82
胸腺	16.90 ± 1.48	19.52 ± 1.37	12.84 ± 1.67	10.05 ± 2.89
心臓	29.24 ± 2.68	34.06 ± 2.24	23.66 ± 3.04	15.13 ± 0.73
肺	18.58 ± 1.94	19.95 ± 1.46	14.07 ± 1.25	7.78 ± 1.63
肝臓	20.87 ± 2.64	24.98 ± 1.57	9.36 ± 2.09	7.59 ± 1.10
脾臓	20.15 ± 1.97	20.85 ± 3.40	11.72 ± 1.20	7.62 ± 1.59
膵臓	20.11 ± 1.65	24.50 ± 4.96	11.18 ± 0.73	7.13 ± 0.50
腎臓	31.85 ± 3.61	35.32 ± 2.21	16.45 ± 1.95	9.99 ± 0.72
副腎	20.54 ± 1.37	26.48 ± 3.59	16.48 ± 0.90	10.44 ± 1.48
精巣	9.66 ± 1.96	11.29 ± 2.15	9.70 ± 0.85	6.52 ± 0.83
広頸筋	未測定	未測定	21.92 ± 2.20	14.63 ± 1.97
大臀筋	27.83 ± 5.59	31.06 ± 1.98	24.22 ± 2.11	18.07 ± 3.15
胃 (含内容物)	48.61 ± 15.19	15.29 ± 3.93	6.69 ± 0.95*	4.88 ± 0.58*
小腸 (含内容物)	271.67 ± 12.36	62.81 ± 11.57	*	*
盲腸 (含内容物)	39.75 ± 11.60	222.80 ± 56.15	*	*
大腸 (含内容物)	39.11 ± 17.72	109.09 ± 66.00	*	*
毛・皮	11.13 ± 0.70	11.45 ± 0.54	8.90 ± 0.57	6.11 ± 0.41

カーカス	28.51 ± 1.82	33.15 ± 0.79	25.11 ± 1.40	19.25 ± 0.69
------	--------------	--------------	--------------	--------------

平均値±標準偏差

*: 最終投与 72 時間後以降は、胃、小腸、盲腸、大腸及びそれらの内容物を合わせて測定した。

c. 胎盤通過性

妊娠 18 日目のラット (SD 系、雌、匹数不明) に[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、全身マクロオートラジオグラフィーで体内分布を検討した。母動物では、投与 1 時間後では肝臓及び腎臓にのみ分布がみられたが、投与 6 時間後以降では、肝臓及び腎臓以外にもハーダー腺、骨格筋、心臓、唾液腺等に分布がみられた。しかし、脳への分布はみられなかった。胎児、胎盤、子宮及び羊水については、他の組織と比べると、胎盤を除いて極度に低い結果であった。(参照 11)

d. 乳汁移行

授乳ラット (SD 系、3 匹) に[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) したときの乳汁中放射活性は、投与 24 時間後に最高濃度になった。(参照 11)

表 4 授乳ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の乳汁中放射活性 (F 値)

	投与後時間 (時間)				
	0.5	1	6	24	72
乳汁	0.31±0.10	0.44±0.13	18.56±5.80	91.78±21.49	24.72±14.97

平均値±標準偏差

F 値: 組織中放射濃度(dpm/g)を計算した後、体重及び投与放射能の違いを補正するため、次の式により算出した数値

$$F \text{ 値} = \text{組織中放射能濃度(dpm/g)} \div (\text{投与放射能(dpm)} \div \text{体重(g)}) \times 100$$

③ 代謝

ラット (SD 系、6 週齢、雄、3 匹/群) に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、血漿、尿又は糞中代謝物を TLC で分離後、LSC で測定した。血漿は投与 24 時間後に採取し、尿及び糞は 24 時間採取した。

血漿、尿及び糞中の代謝物を、表 5、6 及び 7 に示した。

血漿中には未変化体が最も多くみられ、代謝物として AC が主要な代謝物であった。[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群の尿及び糞中の主要な代謝物は、それぞれ尿素及び BB であった。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群の尿及び糞では、それぞれ TMAO 及び BB であった。(参照 13)

表 5 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の血漿中代謝物（血漿中全放射活性に対する%）

標識化合物	代謝物						
	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	56.0 ± 6.8	0.3 ± 0.2	—	9.3 ± 1.0	1.3 ± 0.3	0.9 ± 0.2	5.5 ± 1.2
[N-methyl- ¹⁴ C]	92.1 ± 1.6	ND	0.5 ± 0.5	2.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3	1.5 ± 0.8	2.2 ± 0.3

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 6 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	尿中代謝物とその排泄率							
	L-カルニチン	BB	TMAO	尿素	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.83 ± 0.46	0.30 ± 0.46	—	1.06 ± 0.11	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.90 ± 0.10
[N-methyl- ¹⁴ C]	0.98 ± 0.04	0.03 ± 0.01	9.60 ± 8.54	0.22 ± 0.11	0.09 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.05	0.70 ± 0.15

平均値±標準偏差、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 7 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の糞中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	糞中代謝物とその排泄率						
	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.84 ± 1.13	13.50 ± 6.00	—	0.11 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.29 ± 0.04	2.43 ± 0.41
[N-methyl- ¹⁴ C]	2.00 ± 0.50	36.54 ± 5.88	ND	ND	ND	ND	3.32 ± 0.80

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

④ 排泄

ラット（SD系、6週齢、雌雄各2匹/群）に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与（30 mg/kg 体重）又は単回静脈内投与（30 mg/kg

体重) した。投与 8、24、48 及び 72 時間後に尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。

各投与経路の投与後 72 時間までの累計の排泄率を表 8 及び 9 に示した。

経口投与では、雌雄に性差はみられず、糞に投与量の約 50%が排泄され、尿には 10%に満たない量が排泄されていた。静脈内投与においても性差はみられず、尿中に投与量の 50%が排泄された。(参照 11)

表 8 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回強制経口投与後の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	8.60 ± 1.01	4.84 ± 0.06
	雌	7.15 ± 0.71	5.79 ± 0.19
糞	雄	46.67 ± 1.54	50.78 ± 3.01
	雌	49.88 ± 2.42	52.12 ± 2.84

平均値±標準偏差

表 9 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	46.03 ± 4.41	52.07 ± 5.35
	雌	50.34 ± 1.55	46.91 ± 9.92
糞	雄	2.73 ± 0.69	3.56 ± 1.91
	雌	2.70 ± 0.57	3.44 ± 2.51

平均値±標準偏差

(3) イヌ

① 吸収

イヌ (ビーグル種、10 か月齢、雌雄各 2 頭/群) に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与 (30 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (30 mg/kg 体重) した。

静脈内投与では、両標識化合物投与群間でその血中濃度推移に特に差はみられなかった。経口投与では、投与 4 時間後以降、両標識物投与群とも血中濃度は静脈内投与の濃度に近く、T_{1/2}は、静脈内投与と同様であった。経口投与及び静脈内投与後の血中濃度推移に、性及び投与物質に起因する差はみられなかった。(参照 14)

② 分布

イヌ (ビーグル種、10 か月齢、雄、頭数不明) に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-

カルニチン塩化物を単回経口投与（30 mg/kg 体重）し、全身オートラジオグラフィによって組織中分布を測定した。投与 24 時間後には、L-カルニチンの分布は心臓と筋肉において他の臓器と比較して高かったが、脳への分布はほとんど認められなかった。（参照 14）

③ 代謝

イヌ（ビーグル種、6 か月齢、雄、3 頭/群）に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与（30 mg/kg 体重）し、投与 1、2、6 及び 24 時間後に採血した。また、尿及び糞は 24 時間採取した。血漿、尿及び糞中代謝物は TLC で分離後、LSC で測定した。

血漿、尿及び糞中の代謝物を、表 10、11 及び 12 に示した。

[carboxyl-¹⁴C]及び[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群ともに、血漿中には未変化体が最も多くみられ（約 90%）、代謝物としては TMAO 及び AC が主であった（それぞれ 0.6～4.4%及び 0.3～3.0%）。[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では尿中の主要な代謝物は AC、糞では BB であった。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では、尿では TMAO、糞では BB であった。（参照 13）

表 10 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の血漿中代謝物（血漿中全放射活性に対する%）

時間	化合物	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
1	[carboxyl- ¹⁴ C]	96.7 ± 2.0	ND	—	1.7 ± 1.5	0.3 ± 0.1	ND	1.0 ± 0.6
	[N-methyl- ¹⁴ C]	95.8 ± 0.6	ND	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.3	ND	ND	1.3 ± 0.1
2	[carboxyl- ¹⁴ C]	95.5 ± 0.5	ND	—	2.3 ± 0.5	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.5 ± 1.0
	[N-methyl- ¹⁴ C]	95.2 ± 0.3	ND	0.6 ± 0.2	1.8 ± 0.9	0.3 ± 0.2	ND	1.7 ± 0.6
6	[carboxyl- ¹⁴ C]	92.5 ± 1.2	0.9 ± 0.5	—	3.0 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.3	2.2 ± 0.1
	[N-methyl- ¹⁴ C]	87.9 ± 7.5	1.8 ± 2.1	4.4 ± 6.1	2.4 ± 1.0	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	2.9 ± 0.5
24	[carboxyl- ¹⁴ C]	92.0 ± 0.7	0.8 ± 0.0	—	0.3 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.3	5.5 ± 0.8
	[N-methyl- ¹⁴ C]	87.1 ± 1.6	1.9 ± 0.9	1.8 ± 0.7	2.1 ± 0.3	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.2	5.4 ± 0.8

平均値 ± 標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 11 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	尿中代謝物とその排泄率							
	L-カルニチン	BB	TMAO	尿素	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	17.39 ± 7.92	0.07 ± 0.03	—	ND	1.21 ± 0.55	0.39 ± 0.15	0.13 ± 0.02	0.74 ± 0.07

[<i>N</i> -methyl- ¹⁴ C]	8.58 ± 3.85	0.16 ± 0.04	3.39 ± 1.91	ND	0.56 ± 0.34	0.28 ± 0.20	0.09 ± 0.02	0.83 ± 0.21
--------------------------------------	-------------	-------------	-------------	----	-------------	-------------	-------------	-------------

平均値±標準偏差、ND：未検出、－：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 12 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[*N*-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の糞中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	糞中代謝物とその排泄率						
	L-カルチニン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.71 ± 2.03	2.58 ± 1.98	－	0.01 ± 0.01	ND	ND	0.93 ± 0.41
[<i>N</i> -methyl- ¹⁴ C]	1.37 ± 0.19	4.10 ± 1.90	ND	ND	0.08 ± 0.02	ND	0.92 ± 0.14

平均値±標準偏差、ND：未検出、－：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

④ 排泄

イヌ（ビーグル種、10 か月齢、雌雄各 1 頭/群）に[carboxyl-¹⁴C]又は[*N*-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与（30 mg/kg 体重）又は単回静脈内投与（30 mg/kg 体重）した。投与 8、24、48 及び 72 時間後に、尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。

各投与経路の投与後 72 時間までの累計の排泄率を表 13 及び 14 に示した。

経口投与では、[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群で尿中に約 20%、糞中に約 11～15%が排泄された。[*N*-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では、尿中に約 35～38%、糞中に 26～35%排泄され、投与標識化合物による差がみられた。しかし、性差は顕著ではなかった。

静脈内投与では、[carboxyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群で尿中に約 50～60%、糞中にごく僅かに排泄された。[*N*-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群では、尿中に約 70%排泄された。性差はみられなかった。（参照 14）

表 13 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[*N*-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿及び糞中排泄率（投与量に対する%）

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[<i>N</i> -methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	20.06 ± 3.94	35.71 ± 6.60
	雌	21.73 ± 5.49	38.25 ± 7.81
糞	雄	11.25 ± 5.72	26.07 ± 5.22
	雌	14.36 ± 4.55	34.53 ± 4.60

平均値±標準偏差

表 14 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[Nmethyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率（投与量に対する％）

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[Nmethyl- ¹⁴ C]
尿	雄	49.74 ± 1.44	68.98 ± 3.71
	雌	59.33 ± 1.85	70.40 ± 2.30
糞	雄	0.41 ± 0.07	0.80 ± 0.05
	雌	0.56 ± 0.01	0.73 ± 0.17

平均値±標準偏差

(4) 代謝経路

L-カルニチンの推定代謝経路を図1に示した。（参照13）

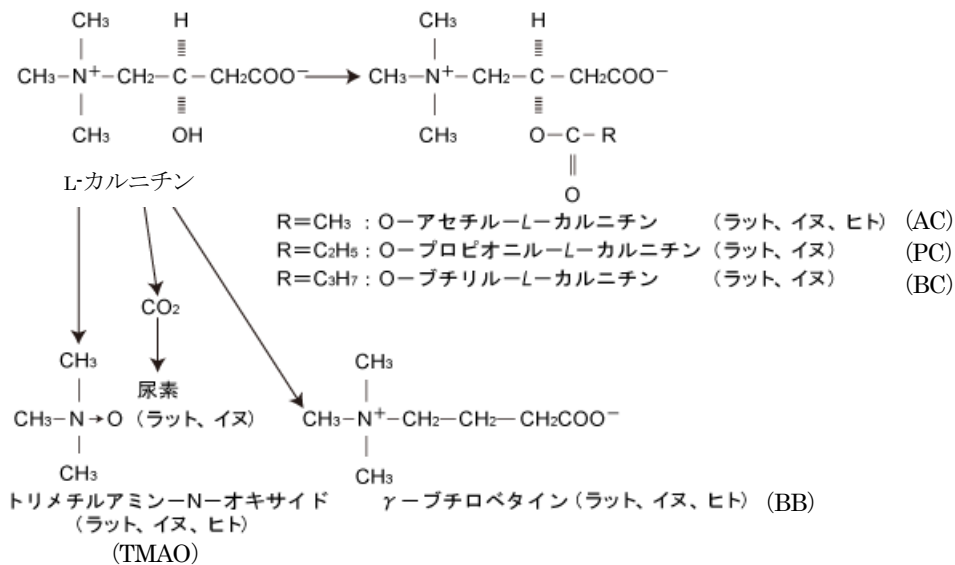


図1 L-カルニチンの推定代謝経路

(5) 豚

豚（交雑種、平均 3.74 産次、153 又は 155 頭/群）の妊娠 5~112 日及び授乳中に L-カルニチンを混餌投与（妊娠中；100 mg/日、授乳中；50 ppm）し、母豚及び子豚への影響が検討された。母豚の妊娠期間中の血漿中総カルニチン濃度を HPLC により

測定した。

結果を表 15 に示した。血漿中濃度は、対照群及び投与群のいずれにおいても妊娠後期に向かって増加した。(参照 15)

表 15 豚における L-カルニチン混餌投与時の血漿中濃度 (nmol/mL)

		妊娠期間 (日)			
		10	60	90	110
遊離カルニチン	対照群	23.70	15.30	22.74	29.29
	投与群	23.12	19.16*	27.12*	30.97
総カルニチン	対照群	27.60	20.02	26.63	33.72
	投与群	26.32	22.54	31.29*	36.84

n=14、* : 対照群と有意差あり (P<0.02)

(6) ヒト

健康なヒト (女性、平均年齢 38 歳、平均体重 60 kg、6 名) に、L-カルニチン (2 又は 6 g) を静脈内投与又は経口投与し、体内動態について検討した。試験は各用量について 9 日間の試験を実施し、各試験間には少なくとも 1 か月間空けた。試験期間中は、被験者は低カルニチン含量の食事を摂取した。静脈内投与は試験 5 日目に 12 時間の絶食後に実施し、経口投与は試験 7 日目に朝食の 1 時間後に実施した。投与前及び投与 12 時間後まで断続的に、さらに投与 24 時間後にも採血した。尿は、試験期間中、24 時間毎に採取した。血漿中カルニチン濃度は放射酵素アッセイ、尿中カルニチン濃度は分光光度法によって測定した。

静脈内投与後の体内動態パラメータ及び尿中排泄の結果をそれぞれ表 16 及び 17 に示した。また、経口投与時のバイオアベイラビリティを表 18 に示した。

経口投与 2 g 投与群と 6 g 投与群の AUC に有意な差はみられなかった。このことから、カルニチンの吸収は 2 g の用量で飽和していると考えられた。(参照 16)

表 16 ヒトにおける L-カルニチン静脈内投与後の体内動態パラメータ

投与量	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	Kel (h)	CL (l/h)	Vd (l/kg 体重)
2 g	0.69 ± 0.23	6.48 ± 2.79 ^a	0.401 ± 0.065 ^a	5.37 ± 0.70 ^b	0.82 ± 0.29
6 g	0.73 ± 0.15	3.92 ± 0.83	0.497 ± 0.047	6.08 ± 0.80	0.58 ± 0.15

n=6、平均±標準偏差

a : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Wilcoxon matched-pairs test、P<0.05)。

b : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Wilcoxon matched-pairs test、P<0.025)。

表 17 ヒトにおける L-カルニチン静脈内投与後の尿中排泄

投与量	腎 CL (mL/min) ^b			尿中回収率 (%) ^b	
	投与前 ^a	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
2 g	3.1 ± 1.1	78 ± 12	64 ± 9 ^c	70 ± 4	74 ± 6
6 g		100 ± 23	91 ± 14	82 ± 5	86 ± 6

n=6、平均±標準偏差

a : 試験 4 日目の腎 CL

b : 投与前 (試験 4 日目) の尿中カルニチン値を差し引いている。

c : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Paired Student's *t*-test、P<0.05)。

表 18 ヒトにおける L-カルニチン経口投与時のバイオアベイラビリティ

投与量	投与経路	AUC ₍₀₋₂₄₎ ^a	バイオアベイラビリティ ^b
2 g	静脈	1,815 ± 157	0.16 ± 0.07 ^c
	経口	300 ± 129	
6 g	静脈	5,656 ± 916	0.05 ± 0.02
	経口	313 ± 182	

n=6、平均±標準偏差

a : 投与前のカルニチン濃度を差し引いて算出した AUC

b : バイオアベイラビリティ = 経口投与時の AUC₍₀₋₂₄₎ / 静脈内投与時の AUC₍₀₋₂₄₎

c : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (統計手法は不明、P<0.01)

L-カルニチンは、体内から、主に尿中排泄によって消失する。健康なヒトでは、L-カルニチンの腎 CL (1~3 mL/分) は糸球体濾過速度 (GFR、100~120 mL/分) よりも相当低いことから、尿細管で再吸収されていることが示唆される。通常時には、尿細管の再吸収の程度は一般的に約 98~99% である。健康なヒトにおける尿細管での再吸収の閾値は約 40~60 μmol/L であり、この数値は内因性の血漿中 L-カルニチン濃度と同様の濃度である。したがって、L-カルニチンの血漿中濃度が増加するにつれ、腎 CL は GFR に近付くこととなり、再吸収が完全に飽和に近付くことを示している。(参照 17)

2. 残留試験

(1) 豚

① 離乳期

子豚 (交雑種、4 週齢、体重 10 ± 1 kg、雄 8 頭/群) に L-カルニチンを 20 日間混餌投与 (0、25、50、100、200、500 又は 1,000 ppm) し、最終投与 2.5 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓及び筋肉 (半膜様筋、背最長筋) 中の総カルニチン (遊離カルニチン及びアセチルカルニチン濃度) の濃度を LC-MS/MS により測定した。

血漿及び組織中濃度を表 19 に示した。

筋肉部位における総カルニチン濃度は、血漿及びその他の組織より高値を示した。

(参照 18)

表 19 離乳期豚における L-カルニチン 20 日間混餌投与後（最終投与 2.5 時間後）の血漿及び組織中総カルニチン濃度（ $\mu\text{mol/L}$ 又は nmol/g ）

組織	混餌濃度 (ppm)						
	0	25	50	100	200	500	1,000
血漿	10.5 \pm	12.9 \pm	14.4 \pm	17.2 \pm	27.6 \pm	42.7 \pm	53.8 \pm
	1.2	2.1	2.2	2.8	3.2	7.2	7.6
	(1.7)*	(2.1)	(2.3)	(2.8)	(4.4)	(6.9)	(8.7)
肝臓	52.9 \pm	64.0 \pm	73.4 \pm	85.6 \pm	153 \pm 12	245 \pm 83	296 \pm 56
	12.0	17.2	8.2	9.9	(24.7)	(39.5)	(47.7)
	(8.5)	(10.3)	(11.8)	(13.8)			
腎臓	115 \pm 20	123 \pm 21	151 \pm 18	187 \pm 27	294 \pm 62	403 \pm 73	487 \pm 96
	(18.5)	(19.8)	(24.3)	(30.1)	(47.4)	(65.0)	(78.5)
心臓	310 \pm 61	392 \pm 30	437 \pm 77	487 \pm 64	618 \pm	844 \pm 63	1,002 \pm
	(50.0)	(63.2)	(70.4)	(78.5)	106	(136.1)	166
					(99.6)		(161.5)
半膜様筋	466 \pm 68	589 \pm	629 \pm	744 \pm	1,115 \pm	1,474 \pm	1,691 \pm
	(75.1)	131	137	122	180	336	211
		(94.9)	(101.4)	(119.9)	(179.7)	(237.6)	(272.6)
背最長筋	443 \pm	633 \pm	727 \pm	853 \pm	1,096 \pm	1,617 \pm	1,723 \pm
	132	116	130	116	264	339	201
	(71.4)	(102.0)	(117.2)	(137.5)	(176.7)	(260.7)	(277.7)

n=8、平均 \pm 標準偏差

* : 平均値を mg/L 又は mg/kg に換算

② 離乳期及び肥育期

子豚（交雑種、19～23 日齢、体重 4.9 kg、去勢雄及び雌各 18 頭/群）に L-カルニチンを離乳時から 35 日間混餌投与（0、250、500、750、1,000 又は 1,250 ppm）した。離乳後 14 日に投与群当たり 24 頭から採血し、血漿中カルニチン濃度を測定した。また、離乳後 35 日に投与群当たり 6 頭を安楽死処置し、体組成等を測定した。

血漿中カルニチン濃度は、750 ppm 以上投与群において定常状態（0.008 mg/mL ）を示した。子豚の増体、体組成（タンパク質、脂質の構成比）及びタンパク質の蓄積には影響を及ぼさなかった。脂質の蓄積は、750 ppm 投与群のみが対照群と比較して減少する傾向がみられた。（参照 19）

豚（交雑種、体重 34 kg、去勢雄及び雌各 8 頭/群）に L-カルニチンを平均体重 103 kg までの期間混餌投与（0、25、50、75、100 又は 125 ppm、L-カルニチンとして 1.05、2.02、3.09、4.19 又は 5.11 mg/kg 体重/日⁵⁾）した。豚は豚房あたり 2 頭で飼養し、2

⁵⁾投与量は各群の 1 日平均摂餌量と飼育全期間中の全頭の平均体重から算出した。

頭の平均体重が 103 kg に達すると、どちらか 1 頭を採材し、組織中の総カルニチン濃度を測定した。

各組織中の総カルニチン濃度を表 20 に示した。

骨格筋中の総カルニチン濃度は、125 ppm 投与群（実用的に汎用される 50 ppm の 2.5 倍）で 2,254 nmol/g (363.3 mg/kg) であり、対照群と比較して 200 mg/kg の増加がみられた。（参照 19）

表 20 豚における L-カルニチン混餌投与後の組織中カルニチン濃度 (nmol/g)

項目	混餌濃度 (ppm)					
	0	25	50	75	100	125
背最長筋	1,019 (164.3)*	1,294 (208.6)	1,437 (231.6)	1,752 (282.4)	1,836 (296.0)	2,254 (363.3)
肝臓	101 (16.3)	127 (20.5)	119 (19.2)	154 (24.8)	163 (26.3)	195 (31.4)
心臓	758 (122.2)	934 (150.6)	940 (151.5)	1,216 (196.0)	1,152 (185.7)	1,324 (213.4)

n=8、 * : mg/kg に換算

③ 肥育期

豚（ヨークシャー種、体重 56 kg、雌、8 頭/群）に L-カルニチンを平均体重が 56 kg から 120 kg になるまでの期間混餌投与（0、50 又は 125 ppm）し、120 kg に達すると採材した。血漿、肝臓及び筋肉（背最長筋、大腿二頭筋）中の総カルニチン濃度を測定した。

血漿中及び組織中濃度を表 18 に示した。筋肉が最も残留しており、その最高濃度は 125 ppm 投与群で 1,640.2 nmol/g (264.4 mg/kg) であった。（参照 20）

表 21 肥育期における L-カルニチン混餌投与後の組織中総カルニチン濃度 (μmol/L 又は nmol/g)

組織	混餌濃度 (ppm)		
	0	50	125
血漿	6.2 (1.0)*	10.7 (1.7)	14.3 (2.3)
肝臓	93.4 (15.1)	123.9 (20.0)	155.1 (25.0)
背最長筋	864.6 (139.4)	1,316.5 (212.2)	1,569.4 (253.0)
大腿二頭筋	838.7 (135.2)	1,239.8 (199.9)	1,640.2 (264.4)

n=8、 * : mg/L 又は mg/kg に換算

(2) 食品中残留に関する報告

ヒトは、L-カルニチンを主に肉、魚及び乳製品から摂取しており、その一日摂取量は、<0.2~2.4 mg/kg 体重/日 (<12~144 mg/日) や 2~12 µmol/kg 体重/日 (0.32~1.9 mg/kg 体重/日)と報告されている。(参照 8、21)

L-カルニチンの日本人の一日摂取量は、平成 23 年度国民栄養調査及び種々の食品中に含有される L-カルニチン量を基に、約 0.77 mg/kg 体重/日 (体重 60 kg 換算で 46 mg/日) と推定されている。また、L-カルニチンを豚の飼料添加物として使用した場合、日本人の L-カルニチンの摂取増加量は、約 0.1 mg/kg 体重/日 (体重 60 kg 換算で約 6.38 mg/日) と推定されている [II. 3.(6)①参照]。(参照 22)

EFSA は、2012 年に、L-カルニチンの実用的濃度 (10~50 mg/kg(飼料)) での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと報告している。(参照 8)

3. 毒性に関する知見

毒性に関する知見は L-カルニチン塩化物を用いた試験成績のみであったが、L-カルニチン塩化物は、L-カルニチンと有効成分の活性部分は同一であり、また生体に吸収された後は、Cl は解離して遊離体として存在すると考えられることから、L-カルニチンの毒性は、L-カルニチン塩化物の毒性試験によって評価が可能であると考えられた。

(1) 遺伝毒性試験

L-カルニチン塩化物の遺伝毒性試験の結果を表 22 に示した。(参照 23)

表 22 L-カルニチン塩化物の遺伝毒性試験結果

分類	試験	対象	用量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0、25、50、250、500、2,500、5,000 (L-カルニチンとして 0~4,080) µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichiacoli</i> WP2uvrA	0、50、100、500、1,000、5,000、10,000 (L-カルニチンとして 0~8,160) µg/plate (±S9)	陰性

	染色体異常試験	チャイニーズハム スター肺由来 V79 細胞	0、2.5、5、10 (L-カルニチンとして 0~ 8.16) µg/mL (-S9) 0、8.3、16.7、33.3 (L-カルニチンとして 0~27.17) µg/mL (+S9)	陰性
--	---------	------------------------------	---	----

L-カルニチン塩化物の *in vivo* の遺伝毒性に関する試験結果はないが、複数の *in vitro* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。L-カルニチンが生体に必須な常在成分であることも勘案し、L-カルニチン塩化物は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) 急性毒性試験

各動物種における L-カルニチン塩化物の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。(参照 24、25、26)

表 23 各動物種における L-カルニチン塩化物の LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
マウス ddY 系 5 週齢 雌雄各 10 匹/群	経口	雄 8,200 雌 8,000	閉眼、呼吸促迫、振戦、間代性痙攣
	静脈内	雄 3,100 雌 3,640	後弓反張、腹臥、呼吸促迫
	皮下	雄 4,400 雌 4,320	自発運動低下、閉眼、呼吸促迫、振戦、間代性痙攣、投与部位の脱毛及び痂皮
	腹腔内	雄 1,690 雌 1,800	皮下投与と同様の症状、立毛
ラット SD 系 10 日齢 雌雄各 6 匹/群	経口	雄 4,374 雌 4,578	振戦、体重減少
	腹腔内	雄 3,823 雌 4,696	正向反射消失
ラット SD 系 22 日齢 雌雄各 6 匹/群	経口	雄 6,127 雌 6,299	流涎、よろめき、耳介皮膚蒼白
	腹腔内	雄 5,510 雌 5,730	自発運動低下、下痢、振戦
ラット SD 系 5 週齢 雌雄各 6 匹/群	腹腔内	雄 5,455 雌 5,762	自発運動低下、下痢、振戦
ラット SD 系	経口	雄 6,900 雌 6,890	自発運動低下、耳介皮膚蒼白、立毛、下痢、流涎

5 週齢 雌雄各 10 匹/群	静脈内	雄 1,590 雌 1,440	耳介皮膚蒼白
	皮下	雄 >5,000 雌 >5,000	一時的な体重減少、体重増加抑制
	腹腔内	雄 1,920 雌 2,270	自発運動低下、耳介皮膚蒼白、立毛、下痢
ウサギ JW 種 15 週齢 雌雄各 5 匹/群	経口	雄 5,400 雌 6,000	自発運動低下、体温の低下、呼吸促迫、下痢
	静脈内	雄 1,300 雌 1,200	呼吸促迫、呼吸困難、縮瞳

(3) 亜急性毒性試験

① 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、試験 I ; 雌雄各 15 匹/群、試験 II ; 雌雄各 10 匹/群) に L-カルニチン塩化物を 13 週間経口投与 (試験 I ; 0、100、450、1,500 又は 5,000 mg/kg 体重/日、試験 II ; 0、1,500 又は 5,000mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。試験 II については、投与終了後 35 日間の休薬期間を設定し、回復性を観察した。

検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 24 に示した。

死亡例として、投与に起因する死亡が試験 I 及び II を通じて 5,000 mg/kg 体重/日投与群のみに 35 例 (試験 I ; 雄 10 例及び雌 12 例、試験 II ; 雄 7 例及び雌 6 例) みられた。また、投与過誤によるものが、両試験を合わせて対照群 6 例、450 mg/kg 体重/日投与群 6 例、1,500 mg/kg 体重/日投与群 13 例及び 5,000 mg/kg 体重/日投与群 13 例であった。

一般状態、体重、摂餌量及び飲水量について、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ではほぼ全例に軟便がみられたほか飲水量が増加し、雄では体重増加抑制がみられた。5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄においては、水様便、摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められた。本投与群の死亡動物は、剖検において盲腸の膨張がみられた。

尿検査において、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に酸性尿及び尿中 Cl の増加、雄に尿中 K の増加が認められた。

血液学的検査では、試験 I において 100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で WBC、450 mg/kg 体重/日投与群の雌で PT の有意な短縮がみられた。また、試験 II において 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb 及び Ht の有意な増加がみられた。しかし、これらは用量相関性を欠くことから、偶発的変動と考えられた。

血液生化学的検査では、T.Chol、TGL、TP、Alb、LDH 等の有意な変動がみられたが、組織学的に肝臓、腎臓及びその他の器官に異常はみられず、毒性学的意義に乏しいものと考えられた。

病理組織学的検査では、5,000 mg/kg 投与群の死亡動物のみに異常が認められた(表 21)。

回復試験群では、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄 4 例に回復期の前半で軟便が認められ、尿中 K^+ の増加及び盲腸の体重比の僅かな増加が認められたが、組織学的検査で異常が認められなかったことから、1,500 mg/kg 体重/日投与群においては 35 日の休薬期間ではほぼ回復するものと考えられた。

450 mg/kg 体重/日以下の投与群では、血液生化学的検査及び尿検査での電解質の変動及び盲腸の重量の軽度の増加がみられたが、電解質の変動は被験物質の薬理作用によるものであり、盲腸重量の増加も極めて軽度であることから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本試験において、1,500 mg/kg 体重/日投与群において軟便、飲水量増加がみられたことから、NOAEL は 450 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 27)

表 24 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
5,000	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・水様便 ・脾洞拡張 (死亡例) ・腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張 (死亡例) ・脳脈絡叢上皮細胞、腭外分泌腺細胞、眼球角膜上皮細胞、精巢上体上皮細胞及び前立腺上皮細胞の変性 (死亡例) ・膀胱移行上皮細胞の過形成 (死亡例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・水様便、体重増加抑制及び摂餌量低下傾向 ・脾洞拡張 (死亡例) ・腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張 (死亡例) ・脳脈絡叢上皮細胞、腭外分泌腺細胞、眼球角膜上皮細胞、精巢上体上皮細胞及び前立腺上皮細胞の変性 (死亡例) ・膀胱移行上皮細胞の過形成 (死亡例)
1,500 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・体重増加抑制 ・摂餌量低下傾向、飲水量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・飲水量増加
450 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 頭/群(ただし、50 mg/kg 体重/日投与群のみ雌雄各 4 頭/群)) に L-カルニチン塩化物を 13 週間経口投与 (0、50、200 又は 800 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、心電図、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査とした。

全投与群において、死亡例はみられなかった。

一般症状では、嘔吐と散発的に下痢がみられた。800 mg/kg 体重/日投与群では、投与 30 分後以降に頻回に嘔吐がみられた。200 mg/kg 体重/日以下の投与群でも嘔吐はみられたが、嘔吐は対照群及び投与前にもみられ、発現状態も対照群と類似していたことから、投与による影響とは考えられなかった。下痢は、800 mg/kg 体重/日投与群の全例にみられたが、200 mg/kg 体重/日以下の投与群では少数しかみられず、対照群と同様に散発的であった。

摂餌量及び飲水量に投与に起因する影響はみられなかったが、800 mg/kg 体重/日投与群の雌の投与前と投与終了時の体重差が、他の投与群よりやや低かった。

心電図検査、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する所見はみられなかった。

800 mg/kg 体重/日投与群において嘔吐と下痢がみられたことから、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 28)

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

① 12 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 30 匹/群) に L-カルニチン塩化物を 12 か月間強制経口投与 (0、100、272、737 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験が実施された。

検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 25 に示した。

累計死亡率は、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において 28.6 及び 35.3% であり、対照群と比較して有意に高かった。

対照群並びに 737 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に 11 種類の腫瘍の発生が低率にみられたが、特定の腫瘍が特定の群に増加する傾向はみられなかった。

737 mg/kg 体重/日投与群において、血液学的及び血液生化学的数値に変動がみられたことから、NOAEL は 272 mg/kg 体重/日と判断された。(参照 29)

表 25 ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2,000	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・異常呼吸音、軟便、自発運動減少、削瘦、被毛の粗剛及び汚染 ・自発運動減少 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・飲水量増加 ・尿量の増加、尿中 Cl⁻の増加 ・TGL、TP 減少 ・BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・異常呼吸音、軟便、削瘦、被毛の粗剛及び汚染 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・TGL、Glu 減少 ・ALP 増加 ・心臓及び胸腺絶対重量低下 ・肝臓、腎臓、心臓、肺、副腎、唾液腺及び脳の相対重量の増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓、心臓、胸腺、前立腺、精巣上体の絶対重量低下 ・腎臓、心臓、肺、副腎、唾液腺、精巣、精巣上体及び脳の相対重量の増加 ・肝臓、腎臓、肺、副腎、下垂体うっ血 ・脾洞拡張 ・腎尿細管上皮細胞の変性 ・気管支平滑筋、膵外分泌腺細胞、脳脈絡叢上皮細胞、上皮小体主細胞、唾液腺上皮細胞、涙腺上皮細胞及び眼球角膜上皮細胞の変性 ・膀胱移行上皮細胞の過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・盲腸の絶対及び相対重量の増加 ・肝臓、腎臓、肺、副腎、下垂体うっ血 ・膵外分泌腺細胞、脳脈絡叢上皮細胞、唾液腺上皮細胞及び眼球角膜上皮細胞の変性
737 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数減少 ・盲腸の絶対及び相対重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・NEFA 減少
272 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 53 週間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 頭/群）に L-カルニチン塩化物を 53 週間経口投与（0、50、200、800 又は 1,600 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル）し、慢性毒性試験が実施された。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、心電図検査、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 26 に示した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

800 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群では、下痢及び嘔吐がみられた。200 mg/kg 体重/日以下の対照群でも嘔吐及び下痢がみられたが、散発的で対照群と差はなかった。剖検では、噴門部又は胃底部に軽度の充血を伴う線状のびらん様変化がみられた。病理組織学的検査では、胃の粘膜固有層にうっ血を伴う水腫がみられた。また、1,600 mg/kg 体重/日投与群では、粘膜の限局性壊死がみられた。

体重、心電図検査、眼科学的検査及び聴覚検査では、投与に起因する所見はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査では、統計学的に有意な増減が認められた項目もあったが、それらの数値はいずれも正常範囲内であった。

臓器重量にも対照群と統計学的に有意な差がみられる臓器があったが、これらの所見に用量依存性はみられなかった。

800 mg/kg 体重/日投与群において嘔吐及び下痢並びに胃粘膜固有層のうっ血を伴う水腫がみられたことから、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えら

れた。(参照 30)

表 26 イヌを用いた 53 週間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,600	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量の減少傾向 ・飲水量の僅かな増加傾向 ・尿 pH の低下 ・胃粘膜固有層にうっ血を伴う水腫 ・胃粘膜の限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH の低下 ・胃粘膜の限局性壊死
800 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐 ・飲水量の僅かな増加傾向 ・胃粘膜固有層にうっ血を伴う水腫
200 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 発がん性試験（マウス及びラット）〈参考データ⁶〉

マウス（B6C3F1、雌雄）に L-カルニチン塩化物を 78 週間経口投与した試験及びラット（F344/DUCrj、雌雄）に L-カルニチン塩化物を 104 週間経口投与した試験において、発がん性を示唆する所見は認められなかったと報告されている。（参照 5

（5）生殖発生毒性試験

① 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 25 匹/群）に L-カルニチン塩化物を強制経口投与（0、100、520 及び 2,700 mg/kg 体重/日）した。雄は 6 週齢から投与し、9 週間の投与後に交配した。雌は、8 週齢から投与を開始し、2 週間後交配した。雌雄には交配期間中も投与し、交配を確認した雌には妊娠 7 日まで投与を継続した。妊娠 20 日に雌ラットを帝王切開し、黄体数、着床数、胚・胎児死亡数及び生存胎児数を調べた。

親動物に対する影響として、2,700 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、軟便及び飲水量の増加がみられた。さらに、雄には呼吸異常、眼瞼・外鼻孔・口唇周囲の被毛の汚れ、一過性の摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められた。また、精巣の相対重量の増加がみられたが、体重の増加抑制による影響と考えられた。

投与群の雌の発情周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び着床率に投与による影響はみられなかった。

胎児に対する影響として、生存胎児数及び胎児体重には投与による影響はみられなかったが、100 及び 2,700 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に膈ヘルニア、2,700 mg/kg 体重/日投与群に鎖肛及び尾欠損（1 例）及び切歯管開存症（1 例）がみられた。しかし、これらの所見の発現率は対照群と比べて有意な差は認められず、投与による影響

⁶ 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

とは考えられなかった。

2,700 mg/kg 体重/日投与群において、親動物に軟便、飲水量の増加等の一般状態に影響がみられたことから、親動物に対する NOAEL は 520 mg/kg 体重/日と考えられたが、親動物の生殖能力及び胎児に対する NOAEL は 2,700 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 31)

② 生殖毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、33~37 匹/群) に L-カルニチン塩化物を強制経口投与 (0、100、547.7 又は 3,000 mg/kg 体重/日) した。投与期間は、妊娠 7 日~17 日までの 11 日間とし、妊娠 20 日に各群 21~24 匹の母動物を帝王切開し、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、死亡吸収胎児数等を調べた。また、別の各群 12 匹の母動物は自然分娩させ、出生児は 21 日間哺育した後、出生児 (F₁) の成長、機能及び生殖能力を検討した。

547.7 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に死亡例 (それぞれ 2 例及び 1 例) がみられたが、誤投与による死亡と考えられた。

母動物に対する影響として、3,000 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、軟便、下腹部の被毛の汚れ、体重増加量抑制、飲水量の増加、妊娠 8 日の摂餌量の減少及び肺重量の増加が認められた。

全投与群において、妊娠黄体数及び着床数に投与による影響は認められなかった。また、自然分娩動物の妊娠期間、分娩率及び着床痕数、分娩状態並びに哺育状態に異常は認められなかった。

投与群の胎児において、各投与群の死亡吸収胎児率、生存胎児数及び胎児体重に投与による影響はみられなかった。外表奇形では、浮腫、短尾、口唇裂等がみられたが、発現率は各投与群と対照群の間に有意差はなかった。また、内臓観察において頸部胸腺遺残、尿管の拡張又は屈曲及び腎盂の拡張等がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群では変異の発現率が対照群と比較して有意に増加したが、547.7 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群では発現率に有意な増加はみられなかった。骨格観察では、奇形及び変異胎児の発現率について投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

出生児 (F₁) に対する影響として、3,000 mg/kg 体重/日投与群の出生児の 4 日齢の雄に腎臓の重量の減少がみられたのみであり、体重及びその他の剖検所見には異常はみられなかった。離乳時の臓器重量では、547.7 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の肺に、547.7 mg/kg 体重/日投与群の雌の脾臓及び左側副腎に有意な増加がみられたが、100 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの臓器にも有意な変化はみられなかった。

また、F₁ の機能及び行動検査では、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に T 字型水迷路試験でのエラー回数の増加と遊泳時間の延長が認められたが、その他の機能及び行動試験に異常は認められなかった。547.7 mg/kg 体重/日投与群の雌に、T 字型水迷路試験の遊泳時間の延長が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群において異常は認められなかった。

F₁ の生殖能力については、3,000 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間の有意な延長がみられたが、実験施設の背景データの範囲内であり、偶発的変動と考えられた。547.7 mg/kg 体重/日投与群で雌の生産児数の有意な減少がみられたが、用量相関性がなく、

偶発的な変化と考えられた。交配率、妊娠率、着床痕数及び雄生産児数に異常は認められなかった。

F₁の出生児(F₂)に対しては、各投与群とも異常は認められなかった。

母動物においては、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、流産、軟便等がみられたことから、NOAELは547.7 mg/kg 体重/日、生殖能力に対するNOAELは3,000 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは3,000 mg/kg 体重/日、F₁の発育・行動に対するNOAELは100 mg/kg 体重/日、F₁の生殖能力に対するNOAELは3,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 32)

③ 発生毒性試験(ウサギ)

ウサギ(JW種、13又は14匹/群)の妊娠6～18日にL-カルニチン塩化物を強制経口投与(0、100、316又は1,000 mg/kg 体重/日)し、妊娠29日に帝王切開して母動物及び胎児の発育に及ぼす影響を検討した。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において軟便、泥状便、耳介温度の低下、膣口からの出血、摂餌量の減少、飲水量の減少及び体重増加抑制が認められた。胎児死亡数、黄体数、着床数及び着床率に影響はみられなかった。剖検では、投与に起因する所見はみられなかった。

胎児では、胎児体重及び未熟児数に影響はみられなかった。外表奇形は100 mg/kg 体重/日投与群で1例(腹部膨満)、内臓奇形は100 mg/kg 体重/日投与群で1例(先天性肝臓嚢腫及び心室中隔欠損)、骨格奇形は1,000 mg/kg 体重/日投与群で1例、100 mg/kg 体重/日投与群で3例、対照群で3例みられた。しかし、これらの奇形は、いずれも出現頻度に用量相関性はなく、非特異的に散見されることから、自然発生異常と考えられた。

本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは、それぞれ316及び1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 33)

④ 生殖毒性試験(ラット)

ラット(SD系、24～25匹/群)の妊娠17日～分娩後21日にL-カルニチン塩化物を強制経口投与(0、100、548又は3,000 mg/kg 体重/日)し、母動物及び出生児(F₁)への影響を検討した。

母動物は分娩後22日に剖検し、着床痕数及び主要臓器の肉眼的検査を実施した。各腹のF₁雌雄各1匹について発達及び行動能力を検討した。同一用量群のF₁雌雄各1匹を14日間交配させ(交配I期)、この期間中に交配しなかった個体には無処置の雄又は雌を同居させ、7日間交配させた(交配II期)。その後、妊娠20日に帝王切開した。

母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群において妊娠18日～分娩21日で飲水量の有意な増加並びに肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。548 mg/kg 体重/日投与群において妊娠18及び19日で飲水量の有意な増加が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群においては、投与による異常所見はみられなかった。

F₁児動物では、548 mg/kg 体重/日以上投与群において離乳後の雌に体重増加量の有

意な抑制がみられた。また、雌雄ともに身体及び行動の発達に投与の影響はみられなかった。

F₁世代の交尾率、授精率及び受胎率に投与の影響はみられなかった。

F₂胎児の外表観察では、100及び548 mg/kg 体重/日投与群の各1例の胎児に全身浮腫がみられた。内臓及び骨格検査では、100 mg/kg 体重/日投与群の各1例の胎児に小腸に憩室、左腎位置異常及び水腎症、548及び3,000 mg/kg 体重/日投与群の1例の胎児に切歯孔閉鎖不全がみられたが、いずれも用量依存性はなく、投与による影響とは考えられなかった。

本試験においては、母動物の548 mg/kg 体重/日投与群で飲水量の増加がみられたことから、NOAELは100 mg/kg 体重/日と考えられた。次世代の発育については、548 mg/kg 体重/日投与群で体重増加の抑制がみられたことから、NOAELは100 mg/kg 体重/日と考えられた。なお、親動物の繁殖能には影響はなかった。(参照 34)

(6) ヒトにおける知見

① 摂取量について

L-カルニチンは、ヒトにおいて骨格筋や心筋を中心に成人一人当たり約20 g 保有されている。(参照 1)

ヒトのL-カルニチンの一日摂取量は、<0.2~2.4 mg/kg 体重/日 (<12~144 mg/日) や2~12 µmol/kg 体重/日 (0.32~1.9 mg/kg 体重/日)と報告されている。(参照 8、21)

日本人一人一日当たりの豚肉の摂取量31.9 g 及びL-カルニチンを肥育期の豚に混餌投与(125 mg/kg 飼料/日、5.11 mg/kg 体重/日)した際の筋肉中残留濃度を用いて計算したところによると、日本人一人当たりの日常食生活におけるL-カルニチン摂取量の増加量は6.38 mg/日と推計できると試算されている。(参照 22)

② 慢性毒性及び発がん性

IARCの発がんリスクの分類表にL-カルニチンの発がん性に関する記載はない。(参照 35)

③ 過剰摂取について

カルニチンの吸収は、大部分がトランスポーターを介する輸送機構によると考えられている。そのため、経口摂取量が増加すると吸収率は低下する。単回経口投与によるL-カルニチンの生物学的利用率は、2 g/ヒトの約16%から、6 g/ヒトでは約5%に減少する。(参照 8、9)

健康なヒト(男性、20~36歳、17名)にL-カルニチン塩化物を単回経口投与(400、800又は1,600 mg/ヒト)し、忍容性について検討した結果、400 mg/ヒト投与群の5例中1例で軽度の頭重感、他の1例で頭痛及び下痢がみられ、1,600 mg/ヒト投与群で5例中1例に頭痛がみられた。その他に異常所見はみられなかった。(参照 5)

健康なヒト(男性、年齢不明、10名)にL-カルニチン酒石酸塩を3週間経口投与(1.5g/ヒト(L-カルニチンとして1g/ヒト)、1日2回)し、忍容性について検討した結果、消化管系に症状はみられず、血液学的検査並びに肝機能及び腎機能に関する血液生化学的検査にも変動はみられなかった。(参照36)

カルニチンは高い水溶性を呈し、過剰摂取分が速やかに尿中排出される。大量投与例として、米国において初発急性心筋梗塞患者473例を対象として、9g/ヒト/日を5日間静脈内投与した後、6g/ヒト/日が1年間経口投与されたが、大用量時特有のカルニチン由来トリメチルアミンに起因する魚臭様の体臭が観察された以外に副作用はみられなかった。(参照3)

(7) 対象動物を用いた安全性試験

豚(交雑種(LW)、60日齢、体重21.3~26.8kg、24頭(去勢雄及び雌各2頭/群))にL-カルニチンを8週間混餌投与(0、1,000(米国において登録されている最高常用量)及び3,000(最高常用量の3倍)ppm)し、安全性試験が実施された。血液学的検査及び血液生化学的検査は、投与開始日並びに投与開始4週間後及び8週間後に行った。

全投与群において、一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査で異常所見はみられなかった。(参照37)

4. 国際機関等における評価

(1) EFSAにおける評価

EFSAでは、2012年に、L-カルニチン又はL-カルニチン酒石酸塩について評価しており、これらについてはADI及びULは設定されていないが、実用的濃度(10~50ppm)での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来のL-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。(参照8)

また、ヒトの忍容性試験の結果から、2g/日(33.3mg/kg体重/日⁷⁾のL-カルニチン又はそれと同等である3g/日のL-カルニチン酒石酸塩の摂取については安全であると結論している。(参照36)

(2) 日本における評価

2002年に厚生労働省において、L-カルニチンは「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)のリスト」の「3. その他(化学物質等)」に記載されており、食品分野での利用が認められている。使用に当たっては、過剰摂取しないよう配慮するとともに、消費者への情報提供を適切に行うこととされている。(参照38)

⁷ヒトの体重を60kgとして算出した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関与する。主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓、腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は **0.77 mg/kg 体重/日**と推定されており、この摂取量は EFSA においてヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である **2 g/日 (33.3 mg/kg 体重/日)** より低い。また、豚に L-カルニチンの飼料添加物として使用したことによる摂取増加量は **0.1 mg/kg 体重/日**と推定されている。さらに、EFSA では、L-カルニチンの実用的濃度 (10~50 ppm) での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。

また、ヒトの経口投与試験において、ヒトの腸管における L-カルニチンの吸収は投与量 **2 g (33.3 mg/kg 体重)** で飽和していると考えられる。

これらのことから、食品を介してヒトが L-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられる。

また、L-カルニチンは日本において 2002 年から医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

〈別紙 1：代謝物略称〉

略称等	名称
AC	<i>O</i> -アセチル-L-カルニチン
BB	γ -ブチロベタイン
BC	<i>O</i> -ブチル-L-カルニチン
PC	<i>O</i> -プロピオニル-L-カルニチン
TMAO	トリメチルアミン- <i>N</i> -オキシド

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CL	クリアランス
EFSA	欧州食品安全機関
GFR	糸球体濾過速度
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
IARC	国際がん研究機関
Kel	消失速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
NEFA	遊離脂肪酸
NOAEL	無毒性量
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
T _{1/2α}	分布相の消失半減期
T _{1/2β}	消失相の消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
TGL	トリグリセリド
TP	総タンパク質
UL	許容上限摂取量
Vd	分布容積
WBC	白血球数

〈参照〉

1. ロンザジャパン株式会社：L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンの起源又は発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況等（非公表）
2. The Merck Index, 16th Edition, 2013; 323-324
3. ビタミン総合辞典：カルニチン, 2010;546-564
4. 農林水産省 動物用医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp, 2014
5. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, エルカルチン錠 100 mg, エルカルチン錠 300 mg, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-31
6. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, 処方せん医薬品 エルカルチン FF 静注 1000mg, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-28
7. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, 処方せん医薬品 エルカルチン FF 錠 100mg, エルカルチン FF 錠 250 mg, エルカルチン FF 内用液 10%, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-32
8. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of L-carnitine and L-carnitine L-tartrate as feed additives for all animal species based on a dossier submitted by Lonza Benelux BV. EFSA Journal, 2012; 10(5): 2676: 1-23
9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, 2003; 2254-2257
10. Morand R, Bouitbir J, Felser A, Hench J, Handschin C, Frank S et al.: Effect of carnitine, acetyl-, and propionylcarnitine supplementation on the body carnitine pool, skeletal muscle composition, and physical performance in mice. Eur J Nutr 2013; 53(6): 1313-1325
11. 羽島泰彦、泉二奈緒美、吉信清夫、重松昭世: *L*塩化カルニチンの体内運命（第 1 報）ラットにおける吸収・分布・代謝並びに排泄. 医薬品研究, 1988; 19: 324-340
12. 泉二奈緒美、間淵靖夫、吉信清夫、重松昭世: *L*塩化カルニチンの体内運命（第 3 報）*L*塩化カルニチンのラットにおける連続経口投与時の体内運命. 医薬品研究, 1988; 19: 350-366
13. 三浦孝夫、高須修、吉信清夫、: 塩化レボカルニチンの体内運命（第 5 報）ラット及びイヌにおける代謝. 医薬品研究, 1990; 21: 80-87
14. 間淵靖夫、羽島泰彦、吉信清夫、重松昭世: *L*塩化カルニチンの体内運命（第 2 報）ビーグル犬における吸収・分布・代謝並びに排泄. 医薬品研究, 1988; 19: 341-349
15. Musser RE, Goodband RD, Tokach MD, Owen KQ, Nelssen JL, Blum SA, et al.: Effects of L-carnitine fed during gestation and lactation on sow and litter performance. J Anim Sci 1999; 77: 3289-3295
16. Harper P, Elwin C E, and Cederblad G: Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 69-75
17. Evans AM and Fornasini G: Pharmacokinetics of L-carnitine. Clin Pharmacokinet 2003; 42(11): 941-967
18. Fischer M, Varady J, Hirche F, Kluge H, and Eder K: Supplementation of

- L-carnitine in pigs: Absorption of carnitine and effect on plasma and tissue carnitine concentrations. Arch Anim Nutr 2009; 63 (1):1-15
19. Owen KQ, Nelssen JL, Goodband MD, Tokach MD, and Friesen KG: Effect of dietary L-carnitine on growth performance and body composition in nursery and growing-finishing pigs. J Anim Sci 2001; 79: 1509-1515
 20. Owen KQ, Ji H, Maxwell CV, Nelssen JL, Goodband RD, Tokach MD et al. : Dietary L-carnitine suppresses mitochondrial branched-chain keto acid dehydrogenase activity and enhances protein accretion and carcass characteristics of swine. J Anim Sci 2001; 79: 3104-3112
 21. 永田純一: 健康食品におけるカルニチンの基礎—測定、生化学、生理学的役割について—. 生物試料分析, 2012; 34:275-280
 22. ロンザジャパン株式会社 : L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンについての試験成績等の抄録 (非公表)
 23. 浜井義則、小嶋基義、和田豊: *L*-塩化カルニチンの変異原性に関する研究. 医薬品研究, 1988; 19: 522-528
 24. 土志田和夫、和田豊: *L*-塩化カルニチンのマウス、ウサギにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 446-453
 25. 成田延子、山手丈至、竹原孝一、田島正典、和田豊、広瀬幸弘: *L*-塩化カルニチンのラットにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 191-196
 26. 工藤悟、渡辺尚、渋谷一元、石坂和子、三内貞子、中島建治ら: *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. 医薬品研究, 1988; 19: 689-699
 27. 山手丈至、信田敏、丸山喜弘、工藤悟、竹原孝一、田島正則ら: *L*-塩化カルニチンのラットにおける亜急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 197-220
 28. 菊森幹人、木田覚、渡辺和也、久保武、西森司雄、西村孝義ら: *L*-塩化カルニチンのビーグル犬における亜急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 244-260
 29. 工藤悟、渡辺尚、丸山喜弘、山手丈至、竹原孝一、田島正典ら: *L*-塩化カルニチンのラットにおける慢性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 221-237
 30. 菊森幹人、木田覚、渡辺和也、西澤嘉人、西森司雄、西村孝義ら: *L*-塩化カルニチンのビーグル犬における慢性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 261-281
 31. 板橋正文、渡辺尚、山手丈至、竹原孝一、田島正典、和田豊: *L*-塩化カルニチンの妊娠前及び妊娠初期経口投与によるラットにおける生殖試験. 医薬品研究, 1988; 19: 454-464
 32. 中村厚、上野英明、五十嵐永喜、深沢直樹、勝亦芳裕、田村一利ら: *L*-塩化カルニチンの経口投与によるラットにおける胎仔の器官形成期投与試験. 医薬品研究, 1988; 19: 465-489
 33. 迎野勲、古川茂典、齒黒重樹、松島利彦、栗津邦彦、守永太賀彦ら: *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. 医薬品研究, 1988; 19: 510-521
 34. 板橋正文、山下耕一、井上務、山手丈至、竹原孝一、田島正典ら: *L*-塩化カルニチンの周産期及び授乳期によるラットにおける生殖試験. 医薬品研究, 1988; 19: 490-509
 35. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-108. IARC

Monographs, 2013; 1-34

36. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from Commission related to L-Carnitine-L-tartrate for use in foods for particular nutritional uses. *EFSA Journal*, 2003; 19: 1-13
37. ロンザジャパン株式会社：L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンの豚を用いた飼養試験試験報告書（非公表）
38. 「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）」の取り扱いの改正について」（平成14年12月25日付け食基発第1225001号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知）