

	肝比重量増加、小葉中心性肝細胞脂肪性大空胞、肝小葉中心性肝細胞脂肪空胞、単球増加
300 ppm 以上投与群雄	肝比重量増加、肝びまん性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帯肝細胞脂肪性大空胞
300 ppm 以上投与群雌	平均血小板容積減少、血漿中コレステロール、蛋白及びアルブミン減少

統計学的に有意な腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌でアルブミン減少等が認められたため、雌雄ともに 100 ppm (雄：4.29 mg/kg 体重/日、雌：5.27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 43、67、69)

(3) 91 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群雌雄各 51 匹、衛星群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [原体①をアセトンにより溶解の後混入：0, 30, 300, 1000 ppm (雄 0、4.2、40.3、144 mg/kg 体重/日、雌 0、5.2、52.5、178 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 91 週間発がん性試験が実施された。腫瘍性病変以外では、表 10 の所見が認められた。

表 10 マウスを用いた 91 週間発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

1000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中 TG 減少、肝 (腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘤増加)、脾 (萎縮、退色)、肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、肝細胞小増殖巣
1000 ppm 投与群雄	血漿中 AST、ALT 増加、脾実重量減少、肝比重量増加、肝退色域増加、胸骨骨髓球過形成、大腿骨骨髓球過形成、肝臓洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着
1000 ppm 投与群雌	総白血球数増加、腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加、肺白血球集簇増加
300 ppm 以上投与群雌雄	血漿中総コレステロール減少、肝細胞空胞化、肝臓肥大、脾萎縮/脾柱・間質明瞭化、副腎皮髄境界部色素沈着
300 ppm 以上投与群雄	総白血球数増加
300 ppm 以上投与群雌	血漿中 AST・ALT 増加、肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着、副腎アミロイド沈着

1000 ppm 投与群の雄に認められた精嚢腫大、300 ppm 投与群の雌に認められた脾臓萎縮は、軽微であるか、用量相関性を欠く変化であったため、毒性学的意義はないものと考えられた。

腫瘍性病変では、1000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生頻度で評価した場合、1000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、表 11 に示すとおり、統計学的に有意な差が認められた。

表 11 マウス肝細胞腫瘍発生率

性別	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
投与群 (ppm)	0	30	300	1000	0	30	300	1000
検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫	11	17	16	35**	0	1	4*	50**
肝細胞癌	4	4	7	7	0	1	0	20**
担肝細胞腫瘍動物	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

Fisher の直接確率計算法、** : p<0.001、* : p<0.05

マウス発がん試験において増加した肝細胞腫瘍の発生に関しては、自然発生性の変異細胞に加え、代謝活性に伴う二次的酸化ストレスにより惹起された細胞壊死、再生を介して出現した変異細胞に有利な環境を提供されたことにより腫瘍発生が促進されたものと解釈された。

本試験における無毒性量は、300 ppm 投与群の雄で総白血球数増加が、雌で肝比重量増加が認められたことから、雌雄とも 30 ppm (雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、雌 : 5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 44、67、69)

(4) 24 ヶ月間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体① : 0, 100, 300, 1000 ppm (雄 0、4.61、13.8、46.5 mg/kg 体重/日、雌 0、5.51、16.6、56.2 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

腫瘍性病変以外では、表 12 の所見が認められた。

表 12 ラットを用いた発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

投与群	所見
1000 ppm 雌雄	体重増加量抑制、摂餌量減少、小赤血球症、肝比重量増加、肝細胞小増殖巣増加 (明細胞)、脾臓組織球集簇増加
1000 ppm 雄	副腎・腎比重量増加、肝細胞小増殖巣増加 (好酸性細胞)、小葉中心性肝細胞空胞化、肝脂肪性空胞巣、精巣限局性間細胞過形成
1000 ppm 雌	脾比重量増加、脾腫大
300 ppm 以上雄	副腎皮質空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞色素沈着、腎退色

腫瘍性病変について、顆粒性大リンパ球白血病 (LGL : Large granular lymphocytic) の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1000ppm 投与群雌にのみ有意に増加した (表 13)。

しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景データ (5 ~ 28%) の上限をわずかに上回るのみであること、公表文献における同系統ラットの背景データ (6 ~ 31%) の範囲内にあること、また 2 年間慢性毒性試験の 1000ppm 群雌雄

における本腫瘍あるいは前腫瘍病変の発生頻度の増加が観察されなかったことから、偶発性の変化と判断した。

表 13 LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与群 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生動物数	17	22	21	14	5	8	7	15*P

*:Willams の多重比較法、 $p < 0.05$ 、

P:Peto 検定、 $p < 0.01$

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化が、1000 ppm 投与群の雌で脾比重量増加が認められたため、雄で 100 ppm (4.61 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45、46、67)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体④ : 0, 30, 150, 750 ppm : 表 14) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 14 2 世代繁殖試験 (ラット) 投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

投与群		30 ppm	150 ppm	750ppm
P 世代	雄	1.73	8.49	43.2
	雌	2.54	12.9	63.2
F ₁ 世代	雄	1.81	9.05	45.7
	雌	2.51	12.7	62.1

表 15 の所見が認められた。

表 15 ラットを用いた 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

		750ppm 投与群	
親動物	P	雌雄	低体重、肝比重量増加、
		雄	小葉中心性肝細胞脂肪増加
		雌	卵巣比重量増加、小葉性肝細胞肥大、発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡・出産率低下
	F ₁	雌雄	低体重、脳実重量減少、腎比重量減少、
		雄	下垂体実重量減少、精囊比重量増加、小葉中心性肝細胞脂肪増加
		雌	肝比重量増加、卵巣比重量増加、小葉性肝細胞肥大、脾うっ血増加、分娩時死亡・出産率低下
児	F ₁	雌雄	脾比重量増加

動物	雄	-	
	雌	-	
	F ₂	雌雄	死産児数増加、生存児体重減少
		雌	脾比重量増加

本試験における無毒性量は、親動物では 750 ppm 投与群の雌雄で低体重が、児動物では F₁ 雌雄で脾比重量増加が、F₂ 雌雄で生存児体重減少等が認められたため、親動物、児動物ともに雌雄で 150ppm (P 雄：8.49mg/kg 体重/日、P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：12.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6-19 日の 14 日間にメトコナゾール (原体④、1% メチルセルローズ溶液に懸濁：0, 1, 4, 16, 64 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少、低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では 64mg/kg 投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な穿孔、肋骨変異及び、胸骨分節不完全骨化の発生頻度の増加が認められた。

16 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎盤重量の増加は、対照群との比較で 5% 増とわずかであり、剖検時の肉眼所見及び他の検査項目の異常が検出されなかったため、有害影響とは判断されなかった。

本試験における無毒性量は、64 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存胎児数減少が、胎児で肋骨変異等が認められたため、母動物及び胎児で 16mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 48)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日の 23 日間にメトコナゾール (原体⑤、0.5%カルボキシメチルセルローズ溶液に懸濁：0, 5, 10, 20, 40 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、Hb、Ht 及び MCV 減少、血小板数増加、血清中 ALP 増加が認められた。胎児では 40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

本試験における無毒性量は、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡・吸収胚率増加が認められたため、母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 49)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 6 匹) の妊娠 7~19 日の 13 日にメトコナゾール (原体⑥、⑦ : 0, 10, 28, 80 mg/kg 体重/日、⑧ : 0, 10, 20, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁) を強制経口投与して発生毒性予備試験が実施された。

1) 原体⑥

母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で流産増加、同腹児総体重及び平均胎児体重の低値、28 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数減少、胚・胎児死亡が認められた。

2) 原体⑦

母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胚吸収、流産、同腹児数減少、同腹児総体重の低値が認められた。

3) 原体⑧

母動物、胎児ともに、投与に関連した毒性所見は観察されなかった。

本試験における無毒性量は、28 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡・吸収胚率増加等が認められたため、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 50)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 7~19 日の 13 日にメトコナゾール (原体⑨ : 0, 4, 10, 25, 62.5 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁) を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下、耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察されたほか、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められたほか、同群では 2 例の胎児に無肢症/奇肢症、4 例に水頭症が認められた。

本試験における無毒性量は、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少が、胎児で着床後胚死亡率増加等が認められたため、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 51)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ④

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日の 13 日にメトコナゾール (原体⑩ : 0, 2, 4, 10, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁) を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で耳介温度低下、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、胎児平均体重減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重増加量抑制、黄体数及び着床数増加が観察された。胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で過剰胸/腰椎、肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で水頭症の

増加が認められた。

本試験における無毒性量は、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で偶発性奇形（水頭症等）の増加が認められたため、母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 52）

（7）発生毒性試験（ウサギ）⑤

ニュージーランド白色ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日の 13 日にメトコナゾール（原体⑥）：0, 0.5, 1, 2, 10, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁）を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重減少、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、平均胎児体重減少が認められた。胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症増加、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常、頸部椎骨成分不整骨化が観察された。

本試験における無毒性量は、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児で頬骨上顎骨結合異常等が認められたため、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 53）

1.3. 遺伝毒性試験

メトコナゾール（原体①）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びメトコナゾール（原体②）のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されている。チャイニーズハムスター CHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、小核試験を含め、その他の試験はすべて陰性であった。（表 16）

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみでわずかな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものである。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するげっ歯類を用いる小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量(2000 mg/kg)まで試験がなされており、陰性の結果が得られている。さらに、ラットの肝臓を用い、遺伝毒性の初期過程である DNA 損傷性を検討する不定期 DNA 合成試験においても限界用量まで試験されており陰性の結果であった。以上を総合的に判断すると、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 54～57、71）

表 16 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/-S9) (参照 54)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA/pKM101 株	31.25～5000 (μg/プレート)	陰性

	染色体異常試験 (+/-S9) (参照 55)	チャイニーズハムスター卵巣 細胞 (CHO)	-S9mix : 1.56~5.0 +S9mix : 6.25~35.0 (μ g/プレート)	陽性 (+S9)
<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 試験 (参照 56)	SD ラット一群雄 3 匹(肝細胞)	400, 1000, 2000 (mg/kg 体重、単回経 口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 57)	CD1 マウス雌雄各 5 匹	400, 1000, 2000 (mg/kg 体重、単回経 口投与)	陰性

メトコナゾールの代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。(表 17) (参照 58~61、71)

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	用量 (μ g/プレート)	結果
代謝物 M1 (参照 58)	復帰突然 変異試験 (+/-S9)	<i>S.typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	15~5000	陰性
代謝物 M12 (参照 59)			15~5000	陰性
代謝物 M34 (参照 60)			15~5000	陰性
代謝物 M35 (参照 61)			156~5000	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 存在下

14. その他の毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット・異性体間比較)

メトコナゾール(*cis* 96.9%、*trans*<0.1% (以下「*cis* (ラセミ体)」という))、メトコナゾール (*cis* 0.3%、*trans* 99.7% (以下「*trans*(ラセミ体)」という)) 及びメトコナゾール (-)*cis* 91% (以下「(-)*cis*」という)) をそれぞれ 300, 600, 900 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁し Fischer ラット (一群雄 3 匹) に経口投与し急性毒性試験が実施された。死亡例の認められなかった最高投与量が、*trans* (ラセミ体) で 300 mg/kg 体重、*cis* (ラセミ体) で 600 mg/kg 体重及び (-) *cis* で 900mg/kg 体重の順であったことから、3種の被験物質の急性経口毒性は毒性の強い順に、*trans* (ラセミ体) > *cis* (ラセミ体) > *cis* (-) とランク付けされた。(参照 62)

(2) 13 週間亜急性眼毒性試験 (カニクイザル)

カニクイザル (一群雌 3 匹) を用いた経鼻胃内 (原体④ : 25mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間眼毒性試験が実施された。

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化は見られなかった。(参照 63)

(3) ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の

測定

SD ラット（一群雌各 24 匹）に交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間からなる 7 週間、混餌 [原体④：0, 30, 150, 750 ppm (0, 1.82, 8.89, 43.0 mg/kg 体重/日に相当)] 投与し、血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量測定が実施された。ラットの 2 世代繁殖試験で観察された妊娠期間の延長及び分娩時死亡発現の機序を明らかにすることを目的とした。

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、 17β -エストラジオール濃度減少、及び妊娠 19/20 日における 17β -エストラジオール濃度/プロジェステロン濃度比 (E/P) 比減少、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加が、150 ppm 以上投与群で、肝ミクロソーム蛋白増加、チトクローム P-450 増加が認められた。

P-450 アイソザイム CYP3A2 増加により 17β -エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日においてもプロジェステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされ、妊娠期間の延長と分娩時死亡が発現したと考えられた。

本試験における無毒性量は 150 ppm(8.89 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 64)

(4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験 (マウス)

ICR マウス（一群雌 18 匹）を用い、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能が調べられた。メトコナゾール [原体④：0, 30, 300, 1000 ppm (4.49, 47.6, 151 mg/kg 体重/日に相当)] を 2 週間混餌投与した。1000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中総コレステロール減少、肝比重量増加、肝 PCNA 標識率増加が、300 ppm 以上投与群で、血漿中総ビリルビン値減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増加 (ミクロソーム蛋白量、P-450、ECOD、PROD)、P-450 分子種 [CYP1A1(1000 ppm のみ)、2B1、3A2] 含量増加、肝組織中過酸化脂質濃度(LPO)増加が認められた。

本試験における無毒性量は 30 ppm(4.49 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 65、71)

(5) 文献における各種試験 [代謝物トリアゾールアラニン (M35) の安全性]

1989JMPPR レポートによるとトリアゾールアラニン(M35)について以下のとおり報告されている。

M35 の吸収及び排泄は速く、主として未代謝の親化合物が尿中に排泄され、少量は N-アセチルトリアゾールアラニンとして排泄された。

ラットを用いた 90 日間の試験では、20000 ppm(雄：1510 mg/kg 体重/日、雌：1680 mg/kg 体重/日)投与群で成長障害、尿素減少、ALT 増加が認められた。5000 ppm(400 mg/kg 体重/日)以上投与群の雌で TG 減少が認められた。

イヌを用いた 90 日間の試験では、20000 ppm 投与群で体重減少、摂餌量減少が認められた。

無毒性量は 8000 ppm(200 mg/kg 体重/日)であった。

ラットの2世代繁殖試験では、10000 ppm(500 mg/kg 体重/日)投与群で骨化遅延、子・同腹子体重減少が認められた。催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、トランスフォーメーションアッセイ、マウスを用いた小核試験、DNA 修復試験を実施し、遺伝毒性はないと結論した。(参照 66)

(6) 文献における各種試験 [代謝物 1,2,4-トリアゾール (M20) の安全性]

RTECS (米国疾病管理センターの化学物質の毒性影響に関するデータベース) によると、M20(M34 及び M35 の推定中間代謝物)について以下の情報が公開されている。

急性毒性は、ラット LD₅₀ は 1750 mg/kg 体重、マウス LD₅₀ は 1350 mg/kg 体重、ウズラ LD₅₀ は >316 mg/kg 体重、ラットの経口投与毒性(26 週間)最低影響投与量は 364 mg/kg 体重/日であった。(参照 67)

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の評価を実施した。

代謝試験は、メトコナゾールのシクロペンチル環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (Cyc- ^{14}C -メトコナゾール) 及びトリアゾール環 3,5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (Tri- ^{14}C -メトコナゾール) を用いて実施された。

ラットを用いた動物体内運命試験を実施したところ、血漿中濃度は単回投与の低用量投与群で 0.25 時間後、高用量投与群で 4 時間後に最高値に達し、 C_{\max} はそれぞれ 0.19~0.25 $\mu\text{g/g}$ 及び 16.6~16.7 $\mu\text{g/g}$ であり、 $T_{1/2}$ は 20.0~33.6 時間及び 24.6~34.1 時間であった。主な排泄経路は糞中であった。120 時間後には、尿中に投与量の 14.8~25.9%、糞中に 67.1% が排泄された。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かった。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物は M12、M20 であった。糞中からはメトコナゾールがわずかに検出され、主要代謝物は M1、M12 及び M19 であった。主要代謝経路は水酸化及びそれに続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられた。

コムギ及びミカンを用いた植物体内運命試験が実施されたところ、コムギでは穀粒中への放射能残留が極めて低く、抽出された放射能の主要成分は Tri- ^{14}C -メトコナゾールに固有な M35 及び M34 であり、メトコナゾールはほとんど検出されなかった。M35 (トリアゾールアラニン) は 1989JMPR レポートによると NOAEL が 200 mg/kg 体重/日であると評価されている。ミカンでは処理時間とともにメトコナゾールがミカン表面から果皮に移行するが、果肉中にはほとんど移行せず、代謝分解も緩慢であり、メトコナゾールのほかに 10%TRR を越える代謝物は検出されなかった。植物体内運命試験がコムギ及びミカン以外で実施されていないことから、暴露評価可能な作物の範囲は穀類 (稲を除き、さとうきびを含む) 及びかんきつ類が妥当であると考えた。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は好氣的条件下で 49~74 日であった。

水中加水分解の予備試験が実施されたところ、メトコナゾールは加水分解しないことが明らかとなった。

水中光分解試験が実施されたところ、光により分解され、春期における東京 (北緯 35°) の太陽光に換算した半減期は 159 日であった。

火山灰壌土、洪積壇壌土を用いてメトコナゾール (*cis* 体及び *trans* 体の含量) 及び分解物 (分解物 M12、M13 及び M30) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施されたところ、メトコナゾールの推定半減期は 12~38 日であった。なお、分解物 M12、M13 及び M30 はいずれの試料からも検出されなかった。

コムギ、ミカン、夏ミカンを用いてメトコナゾール (*cis* 体及び *trans* 体の含量) 及び代謝物 M11、M21 (コムギ) 及び M30 (ミカン、夏ミカン) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、メトコナゾールの最大残留値は、250 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 1 日目に収穫したミカンの果皮の 1.08 mg/kg であったが、7 日目、14 日目にはそれぞれ 0.78 mg/kg、0.63 mg/kg と減衰した。代謝物 M11、M21 及び M30 は検出されなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトコナゾール (*cis* 体と *trans* 体の含量) と設定した。

メトコナゾールの急性経口 LD_{50} はラットの雄で 727 mg/kg 体重、雌で 595 mg/kg 体重、マ