白金錯体の抗腫瘍活性と作用機序

(1987年8月22日受理)

田代 田 鶴 子

cis-ジクロロジアンミン白金(II) (シスプラチン) を凌駕することを目的に合成された白金錯体の抗腫瘍活性をまとめてみた。担体配位子は制がん活性の強さおよび抗腫瘍スペクトラムをかなり限定している。一方、脱離基は水溶性や安定性に影響し、錯体の毒性を規定し、その種類により約 30 倍の差も見られた。

もっとも活性の強い (–)-*trans*-dach の錯体の中からシュウ酸を脱離基とする (オキサラト)[(–)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミン]白金(II) (*l*-OHP) を選び、その抗腫瘍効果や作用機序をシスプラチン (DDP) と比較した。*l*-OHP はマウス腫瘍の内、L-1210 や M 5076 などに著効を示すが、DDP は colon 26 などの固形がんに対して強い活性を示した。L-1210/DDP は *l*-OHP に交差耐性を示さないが、P 338/DDP は完全に交差しており、両耐性株の耐性機序に相違のある可能性を示唆している。作用機序の上でも DDP は DNA 合成のみを阻害するが、*l*-OHP は DNA, RNA 双方の合成を阻害するなど明らかな差が見られた。

今後の新しい白金錯体の開発の方向としては、抗腫瘍スペクトラムを広げるという見地から、DDP や dach と異なる配位子、とくに耐性株に交差しないような配位子の錯体にも注目すべきだと考える。

1 緒 言

制がん剤の開発研究が積極的に行なわれるようになって三十余年になるが、臨床で実際に治療に使われる制がん剤のほとんどは有機化合物であった。作用機序あるいはその由来などからアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物アルカロイドなどに大別されているが、白血病など造血器腫瘍には著効を示しても、固形がんに対して効果の期待できるものはごくかぎられていた。しかし、偶然を契機として制がん性の認められた白金錯体シスプラチン(*cis*-ジクロロジアンミン白金(II)) が広範かつユニークな抗腫瘍スペクトラムを示し、これまで有効な薬の余りなかった膀胱がん、卵巣がん、睾丸腫瘍などにも効果のおよぶことが明らかになって以来、白金を中心とする金属錯体に対する関心は非常に高まってきた。

シスプラチンはすぐれた抗がん剤ではあるが、水溶性はやや劣り (1 mg/ml)、腎毒性という強い副作用があり、投与量が制限を受けてしまう欠点を有する。この点をカバーし、さらに広範囲のがんにも有効な薬を開発する目的で多くの誘導体が各国で合成され、試験された。合成された誘導体はおおむねシスプラチンより腎毒性が軽減されている¹⁾。そのいくつかはすでに臨床試験も実

施されている。また、これは大部分の抗がん剤の宿命ともいえるが、投与期間が長期にわたるためがん細胞に薬剤耐性が出現してくる。シスプラチンの場合も例外ではない。耐性化という面からもシスプラチンを凌駕するような誘導体の開発への期待は大きいわけである。

著者は名古屋市立大学薬学部の喜谷研究室で合成された多くの白金錯体の抗がん性をテストする機会を得た。白金錯体の担体配位子として脂環式ジアミンがよく用いられるが、2個のアミノ基の立体配位により異性体が存在する。喜谷らの合成した白金錯体はいずれもあらかじめ各異性体に分割したジアミンを配位子としており、異性体ごとに毒性や抗がん活性に差が認められた²⁾。個々の錯体群についての結果はすでに報告されているが³⁾⁴⁾、あらためて担体配位子と脱離基の種類と抗がん活性の関連について概略を考察してみたい。また、これまで検討された中でもっとも活性の高い (1*R*,2*R*)-1,2-シクロヘキサンジアミン (以下 (–)-*trans*-dach と略記する) を配位子とする錯体の代表としてオキサラト[(–)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミン]白金(II) (以下 *l*-OHP と略記する) をとりあげ、抗腫瘍性や作用機序についてシスプラチン (以下 DDP と略記する) と比較検討し、今後の抗が

財団法人癌研究会癌化学療法センター, 170 東京都豊島区上池袋

- 1) J. E. Schurig, W. T. Bradner, J. B. Huftalen, G. J. Doyle, J. A. Gylys, In "Cisplatin", Academic Press, Inc., New York (1980) p. 227.

- 2) Y. Kidani, M. Noji, T. Tashiro, *Gann*, **71**, 637 (1980).

- 3) Y. Kidani, K. Okamoto, M. Noji, T. Tashiro, *ibid.*, **69**, 863(1978).

- 4) Y. Kidani, K. Inagaki, T. Yashiro, T. Tashiro, S. Tsukagoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 829(1979).

ん性白金錯体の開発の方向についても考えてみたい。

2 実 験

2.1 白金錯体の抗腫瘍活性の検討

DDP および *cis*-(1,1-シクロブタンジカルボキシラト)ジアンミン白金(II) (以下 CBDCA と略記する) はアメリカ国立癌研究所から供与を受けた。(グリコラト-O,O')ジアンミン白金(II) (以下 254-S と略記する) は塩野義製薬から供与された。他の白金錯体はすべて名古屋市立大学喜谷教授から提供されたものである。用いたおもな白金錯体および配位子の構造式を略号とともに図 1 に示す。

種々のマウス腫瘍に対する抗腫瘍活性の検定の方法を表 1 に示す。

評価は延命効果により、対照群の生存日数に対する治療群の生存日数の比 (T/C%) あるいは増加率 (ILS%) で表わした。L-1210/DDP および P 338/DDP は両白血病移植マウスに DDP の注射を反復することにより耐性を誘導した。

Fig. 1 Chemical structure of Pt complexes and several carrier ligands

2.2 白血病細胞の培養

担がんマウスの腹水を採取し、RPMI 1640 培地 (GIBCO 社製) に 5% ウシ胎児血清, $2 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ビス(2-ヒドロキシエチル)ジスルフィド, ペニシリン ($100 \text{ ユニット}/\text{ml}$) およびストレプトマイシン ($100 \mu\text{g}/\text{ml}$) を添加したものに 5×10^4 個/ml になるよう細胞を懸濁する。二酸化炭素ガスインキュベーター (5% CO_2) 内で 37°C で 48 時間培養する。白金錯体による増殖抑制は、1 時間薬物接触後新しい培地に変えて培養し、細胞数を Coulter カウンターを用いて計測した。培地による増殖抑制への影響を見る実験では、薬剤接触時のみ交換した。

2.3 白金錯体による DNA, RNA 前駆体の細胞内とりこみ阻害

L-1210 および L-1210/DDP 細胞を白金錯体と 1 時間接触させ、直後または 6 時間さらに培養したのち、 $1 \mu\text{Ci}$ の [メチル- ^3H]チミジンまたは [5,6- ^3H]ウリジンを加え、20 分間培養する。氷冷した 10% トリクロロ酢酸 4 ml の添加により反応を停止させ、ガラス繊維濾紙 (Whatman GF/C 2.4 cm) にトラップされる酸不溶性画分の放射能を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

3 結 果

3.1 白金錯体の抗腫瘍活性

3.1.1 担体配位子と脱離基による最大耐量への影響: 担体配位子としては 1,2-シクロヘキサジアミン (以下 dach と略記する), 2-アミノメチルシクロヘキシルアミン (以下 aamch と略記する), 1,2-シクロペンタンジアミン (以下 dacp と略記する), 1,2-ジフェニルエチレンジアミン (以下 stien と略記する), 1,2-プロパレンジアミン (以下 1,2-pn と略記する) および左旋性の (2*R*,4*R*)-2,4-ペンタンジアミン (以下 2,4-ptn と略記する) につき、脱離基を変えた場合に最大耐量がどの程度変動するかを表 2 にまとめた。

同じ配位子でも脱離基により最大耐量はかなり変動する。ハロゲンでは Br は Cl の約 2 倍になり、表には掲げないが I になるとさらに高くなる。 SO_3 基は Cl よりやや低い、 NO_2 基やジカルボン酸であるシュウ酸基は Cl とほぼ等しく、水溶性も高まる。マロン酸基では最大耐量が非常に高くなる。水溶性の高まるグルクロン酸やグルコン酸を導入した場合は Br 基程度を示した。たとえば、dach では脱離基により 30 倍以上の最大耐量の差が認められた。しかし、配位子が変わっても脱離基が同一なら最大耐量の

Table 1 Protocols for antitumor screening

Tumor line	Host	Inoculation	Treatment schedule
L-1210 (leukemia)	CD2F ₁ mouse	10^5 cells, ip	d 1, 5, 9
P 388 (")	"	10^5 , ip	d 1, 5, 9
B 16 (melanoma)	B6D2F ₁	0.5 ml of 10% homogenate, ip	d 1, 5, 9
Lewis lung (adenocarcinoma)	"	5×10^5 , sc	every 2 d $\times 10$
M 5076 (sarcoma)	"	10^5 , ip	d 1, 5, 9
Colon 26 (adenoca.)	CD2F ₁	3×10^5 , ip	d 1, 5
Colon 38 (")	B6D2F ₁	2 mm fragment, sc	d 2, 9
L-1210/DDP	CD2F ₁	10^5 , ip	d 1, 5, 9
P 388/DDP	"	10^5 , ip	d 1, 5, 9

Table 2 Effect of carrier ligands and leaving groups of platinum complexes on maximum tolerated doses in leukemic mice

Leaving group	Carrier ligand	Maximum tolerated dose (mg/kg)					
		dach	aamch	dacp	stien	1, 2-pn	2, 4-ptn
Cl ₂		12.5	≥25	25	≥25	12.5	12.5
Br ₂		25		50	≥50	25	12.5
SO ₄		6.25	12.5	12.5	≥25	12.5	12.5
(NO ₃) ₂		12.5		≥25	≥50	12.5	12.5
Oxalate		12.5	25	12.5		6.25	25
Malonate		≥200	≥100	≥200		≥50	
Glucuronate		50	50	≥25	≥50	≥50	25
Gluconate		25	50				

dach : (–)-*trans*-1, 2-Cyclohexanediamine.aamch : (–)-*trans*-2-(aminomethyl)cyclohexylamine.dacp : (–)-*trans*-1, 2-Cyclopentane.stien : (–)-*threo*-1, 2-Diphenylethylenediamine.

1, 2-pn : (–)-1, 2-Propanediamine.

2, 4-ptn : (–)-*trans*-2, 4-Pentanediamine.

Table 3 Effect of carrier ligands and leaving groups of platinum complexes on antitumor activity against mouse leukemia L-1210

Leaving group	Carrier ligand	Antitumor activity (ILS %)					
		dach	aamch	dacp	stien	1, 2-pn	2, 4-ptn
Cl ₂		115	163	97	24	73	62
Br ₂		129		97	9	74	34
SO ₄		89	48	102	97	97	48
(NO ₃) ₂		235		97	95	53	60
Oxalate		208	159	66		50	214
Malonate		255	186	97		83	
Glucuronate		213	113	81	168	48	30
Gluconate		214	156				

ILS% : % of increase in life span.

Fig. 2 Antitumor spectrum of *l*-OHP and DDP against mouse tumors

Evaluation : Based on life span of mice except for colon 38 (tumor size)

(A) L-1210, (B) P 388, (C) B 16, (D) Lewis lung, (E) L-1210/DDP,

(F) M 5076, (G) Colon 26, (H) Colon 38

○ : *l*-OHP, ● : DDP

() : Number of cured mice out of 6 mice/group

変動は小さく、差は5倍以内であった。

3.1.2 担体配位子と脱離基による抗腫瘍活性の変動: 種々の白金錯体のマウス白血病 L-1210 に対する延命効果を表3に示す。

これらの白金錯体は L-1210 (1,2-pn のみ P 388) に対し、かなり高い延命効果を示した。最大耐量は脱離基により差があったが、ILS% の最高値については配位子ごとに比較的に類似の値を示している。dach はとりわけ活性が高く、ILS% が200%を超える錯体も多く、aamch はこれについていた。dach の錯体については各国で抗腫瘍性の検討が展開されたが、著者らも新しい白金錯体の開発をめざし、さらに検討を加えた。

3.2 *l*-OHP の抗腫瘍スペクトラム

活性の高い (-)-*trans*-dach の白金錯体の中から水溶性や低腎毒性を指標として選別した脱離基はシュウ酸基 (*l*-OHP) とグルクロン酸基 (*l*-GHP) であった。*l*-GHP は後になって脾臓への毒性が認められ、開発にはいたらなかったが、*l*-OHP は現在臨床試験も行なわれている。*l*-OHP のマウス腫瘍に対する抗腫瘍スペクトラムを DDP のそれと比較して図2に示した。

l-OHP は各腫瘍に対し、抗腫瘍効果を示した。L-1210, M 5076 では明らかに *l*-OHP の方が著効を示し、colon 26, B 16, P 388 では DDP の方がすぐれている結果となった。とくに注目すべきことは L-1210/DDP に対し、*l*-OHP は全例治癒になるほどの著効を示したことである。

dach の三異性体の内、(-)-*trans*-体が L-1210 や P 388 に対し、もっとも強い抗腫瘍活性を示すことは前に述べたとおりであるが、L-1210/DDP に対する各異性体の影響を見たのが図3である。

L-1210/DDP に対しても親株に対すると同様に *cis*-体がもっとも毒性が低く、(-)-*trans*-体の抗腫瘍性をもっとも高いことが示された。一方、P 388/DDP は *l*-OHP に交差耐性を示し、延命効果はまったく認められなかった。

Fig. 3 Antitumor effect of oxalato Pt complexes of dach isomers on DDP-sensitive and -resistant L-1210

Treatment: d 1, 5 & 9, ip

(A) L-1210, (B) L-1210/DDP

□: *cis*, ●: (+)-*trans*, ○: (-)-*trans*

() Number of cured mice out of 6 mice/group

DDP 耐性細胞の感受性を *in vitro* で比較したのが図4である。

L-1210/DDP は *in vitro* でも *l*-OHP に対し、交差耐性をまったく示さないが、CBDCA には DDP 同様交差耐性が認められた。P 388/DDP はいずれの錯体にも耐性であった。

3.3 担体配位子による抗腫瘍スペクトラムへの影響

(-)-*trans*-dach を担体配位子とする *l*-OHP や *l*-GHP の抗腫瘍スペクトラムを、DDP のように2個の NH₂ を配位子としている白金錯体のそれと対比させたのが表4である。

各腫瘍に対する有効性を程度により分類してみると、dach の

Fig. 4 Sensitivity of DDP-sensitive and -resistant mouse leukemia cells to Pt complexes *in vitro*

Drug exposure: 1 h

(A), (B), (C): L-1210, (D), (E), (F): P 388

○: Sensitive line, ●: Resistant line

(A), (D): DDP, (B), (E): *l*-OHP, (C), (F): CBDCA

Table 4 Antitumor spectrum of platinum complexes

Tumor	dach			(NH ₃) ₂		
	<i>l</i> -OHP	<i>l</i> -GHP	CAP ^{a)}	DDP	CBDCA ^{b)}	254-S
L-1210	≡	≡	≡	≡	+~≡	≡ ^{c)}
P 388	≡	≡	≡	≡	+	≡
B 16	+~≡	≡	≡	≡	≡	≡ ^{c)}
Lewis lung	+	+	—	≡		≡ ^{c)}
M 5076	≡			≡		≡
Colon 26	+	+		≡	≡	
Colon 38	≡	≡	+	≡	≡	≡ ^{c)}
L-1210/DDP	≡	≡	≡	—	—	— ^{c)}
P 388/DDP	—	—	—	—	—	—

l-OHP : Oxalato((—)-*trans*-dach)platinum(II).

l-GHP : Glucuronato((—)-*trans*-dach)platinum(II).

CAP : Carboxyphthalato((—)-*trans*-dach)platinum(II).

CBDCA : *cis*-Diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II).

254-S : (Glycolato-*O,O'*)diammine platinum(II).

≡ : Curative, ≡ : Effective, + : Marginally effective, — : Ineffective.

a) Ref. 5.

b) Ref. 6.

c) Data obtained from Shionogi & Co.

Table 5 Inhibitory effect of platinum complexes on DNA and RNA syntheses in L-1210 cell lines

Tumor line	Time (h)	DNA		RNA	
		DDP	<i>l</i> -OHP	DDP	<i>l</i> -OHP
L-1210	1	83.3±8.8 ^{a)}	85.9±16.8	80.4±19.6	61.9±28.2
	6	59.3±13.5	56.6±11.1	81.3±15.3	42.4±12.2
L-1210/DDP	1	108.7±3.8	112.3±10.8	105.0±2.6	78.3±8.3
	6	77.7±6.1	37.8±13.8	89.0±9.2	49.7±7.0

Durg exposure : 10⁻² mmol·dm⁻³ for 1 h.

Pulse labeling : The last 20 min of incubation.

a) % Incorporation of labelled precursors into acid insoluble fraction.

錯体群と (NH₃)₂ の錯体群でそれぞれ類似のパターンを示していることがわかる。もっとも顕著なのはやはり L-1210/DDP が (NH₃)₂ 錯体には交差し、dach の錯体には交差しない点であろう。

3.4 DDP と *l*-OHP の作用機序の比較

3.4.1 L-1210 細胞の DNA および RNA 合成に対する阻害活性 : DDP および *l*-OHP が細胞の DNA および RNA 合成を阻害するか否かを、それぞれの前駆体の酸不溶性画分へのとりこみで調べた。結果を表 5 に示す。

細胞増殖を約 90% 抑制する 10⁻² mmol·dm⁻³ の濃度に 1 時間接触した直後には、DNA、RNA いずれの合成も余り阻害を受けていない。しかし、その後薬物なしでさらに 5 時間培養したのち測定すると L-1210 の DNA 合成は DDP、*l*-OHP のいずれによっても約 50% まで阻害された。一方、RNA に関しては DDP は約 80% までしか阻害しないが、*l*-OHP は 40% 台まで阻害し

た。また、L-1210/DDP に対しては DDP はこの濃度では DNA 合成も阻害しないが、*l*-OHP は親株に対すると同様の阻害を示し、交差耐性の欠如の現象ともよく一致した。

3.4.2 細胞の増殖抑制作用に対する培地の影響 : 一般にマウス白血病細胞を培養するには RPMI 1640 培地を使用しているが、錯体と接触させる 1 時間のみ Hanks 液 (5% 透析ウシ胎児血清含有) に変えてみた。

結果は図 5 に示すように DDP の 50% 増殖抑制濃度は Hanks 液の方が約 3 倍高くなる。一方、*l*-OHP の場合は培地による増殖抑制活性への影響はほとんど認められなかった。

4 考 察

白金錯体の抗腫瘍活性は担体配位子と脱離基の両者によって影響を受ける。表 2, 3 の結果を総合してみると、多少の例外はあるものの活性の強さは大体配位子に依存し、脱離基は錯体の水溶性、反応性などに関係していると考えられる。したがって、反応性の強いハロゲンや NO₂ 基などは毒性も強く出のに対し、ジカルボン酸ごとにマロン酸やグルクロン酸などは最大耐量がかなり高くなっており、Macquet らのデータともよく一致している⁷⁾。

5) F. M. Schabel, Jr., H. E. Skipper, M. W. Trader, W. R. Laster, Jr., D. P. Griswold, Jr., T. H. Corbett, *Cancer Treat. Rep.*, **67**, 905(1983).

6) A. Goldin, J. M. Venditti, J. S. Macdonald, F. M. Muggia, J. E. Henney, V. T. Devita, Jr., *Eur. J. Cancer*, **17**, 129(1981).

Fig. 5 Effect of medium on the growth inhibition of L-1210 by Pt complexes

Drug exposure: 1 h, Culture: 48 h

Medium ○, △: RPMI 1640, ●, ▲: Hanks saline

Drug ○, ●: DDP, △, ▲: l-OHP

検討した配位子の中でもっとも活性の強い dach の錯体 l-OHP と DDP の抗腫瘍スペクトラムを比較すると、両者とも各マウス腫瘍に有効ではあるが、そのスペクトラムには多少差が見られた。l-OHP は L-1210 に対してとくに著効を示した。しかし、いわゆる固形がんに対しては著効とはいえず、その点では DDP の方が colon 26 などには非常によく効いていた。この傾向は脱離基を変えた場合にも認められることを表 4 は示している。すなわち、配位子により抗腫瘍スペクトラムはある程度規定されることになる。

抗腫瘍スペクトラムの中でもとくに注目されるのは DDP に耐性を獲得した 2 種の白血病細胞の挙動であろう。L-1210/DDP は l-OHP を含め、dach にまったく交差耐性を示さないのに、P 388/DDP は完全に交差している。DDP の耐性機序については現在のところ未解明ではあるが、両株の耐性機序が異なっている可能性も示唆している。L-1210/DDP については dach の各異性体の抗腫瘍スペクトラムが L-1210 に対するのと変らないことから、DNA との結合における変化などは余り関与していないように思われる。

l-OHP と DDP の作用機序における相違を見いだすための試みの一つは、DNA, RNA の合成阻害作用の検討である。その結果、DDP は DNA 合成のみを阻害するが、l-OHP は DNA,

RNA 両者の合成を阻害していることが認められた。DDP がなぜ RNA 合成阻害をしないのかは不明であるが、このような相違が抗腫瘍スペクトラムにも反映しているものと思う。

DDP は荷電していない状態で受動輸送により細胞内にとりこまれると一般に考えられている。しかし、Byfield らによりアミノ酸の輸送キャリアーを用いるとりこみの仮説⁸⁾が提唱されたのを追試する目的の実験中、図 5 に示したように DDP による増殖抑制活性は RPMI 1640 培地の方が Hanks 液にくらべ約 3 倍強いことを見いだした。一方、l-OHP は培地による活性の差は認められなかった。同様な関係が他の dach や (NH₃)₂ 錯体でも観察されるのかどうかは確認していないが、両者の作用機序の差とも無関係ではなさそうである。

がんの化学療法が年々進歩していることは疑い余地はなく、その中においてシスプラチンの貢献度はきわめて高い。しかし、いまだに化学療法の恩恵を受けられない非常に低感受性のがんがあるのも事実である。従来の制がん剤のスクリーニングは今回の実験で利用したマウス腫瘍に依存する面が非常に強かった。最近になって低感受性のがんが克服できないのは現行のマウス腫瘍によるスクリーニング系に起因するのではないかと議論が盛んになり、ヒトがん培養細胞の導入も図られている。ヒトの低感受性のがん細胞に有効な薬を求めるのも一つの方角であろう。白金錯体について考えた場合、前に述べたように担体配位子により抗腫瘍スペクトラムがある程度限定される傾向がある。担体配位子により細胞内への薬物のとりこみの様式、あるいは標的部位への結合の親和性なども、もちろん影響されるかもしれない。dach の場合には同じようにして誘導した白血病耐性株の感受性がまったく異なることが確認されている。新しい抗がん性白金錯体を開発しようとするにあたって、配位子を一にする種々の錯体の効果を比較するのも重要であるが、上述の二つの耐性細胞のいずれもが交差耐性を示さないような配位子を選別するというような試みもまた重要ではないかと考える。

5 結 論

白金錯体の抗腫瘍活性は担体配位子と脱離基の両者に依存するが、とくに担体配位子は活性の強さのみならず、抗腫瘍スペクトラムを規定している。有望な白金錯体を開発するには感受性の低い細胞に広く効果を示すような担体配位子を見いだすことが重要であろう。

多くの白金錯体を提供して下さった名古屋市立大学喜谷喜徳教授に深謝する。

7) J.-P. Macquet, J.-L. Butour, *J. Nat. Cancer Inst.*, **70**, 899(1983).

8) J. E. Byfield, P. M. Calabro-Jones, *Nature*, **294**, 281 (1981).

Special Articles on
Coordination Chemistry of Biologically Important Substances

Development of New Antitumor Platinum Complexes

Tazuko TASHIRO

Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research ;
Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170 Japan

cis-Diamminedichloroplatinum(II) (DDP) is a useful antitumor platinum complex. Aiming at reducing its severe nephrotoxicity, a number of platinum complexes were synthesized and their antitumor activity was studied. As a result, the degree of antitumor activity as well as antitumor spectrum of platinum complexes seemed to depend on the nature of carrier ligand, while the leaving group influenced the solubility, stability and toxicity. A thirty-fold difference in maximum tolerated doses was observed by exchange of leaving groups. So far the most active carrier ligand is (–)-*trans*-1,2-cyclohexanediamine ((–)-*trans*-DACH). An antitumor spectrum of [(–)-*trans*-1,2-cyclohexanediamine](oxalato)platinum(II) (*l*-OHP) against mouse tumors was compared with that of DDP. *l*-OHP was highly effective against L-1210 leukemia and M5076 sarcoma, while DDP was more effective against several solid tumors such as colon 26 than *l*-OHP. L-1210/DDP, which is a subline of L-1210 acquired resistance to DDP showed lack of cross resistance to *l*-OHP. P388/DDP, however, showed cross resistance to *l*-OHP. A mechanism for resistance of both sublines might be different.

DNA and RNA syntheses in L-1210 cells were inhibited by about 50% with the exposure of cells to $10 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ of *l*-OHP for 1 h, followed by further incubation without the drug, while only DNA synthesis was inhibited by DDP.

A search for carrier ligands lacking cross resistance in both L-1210/DDP and P388/DDP would be another useful way to find new promising Pt complexes.

~~~~~